

- 16 Williams V, Gershon A, Brunell PA. Serologic response to varicella-zoster membrane antigens measured by indirect immunofluorescence. J Infect Dis. 1974;130(6):669-672.
- 17 Gershon A, Chen J, LaRussa P, Steinberg S. Varicella-zoster virus. In: Murray PR, Baron E, Jorgensen J, Landry M, Pfaller M, eds. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007. p.1537-1548.





Sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica

Índice

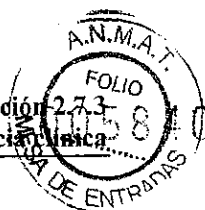
Lista de tablas	4
Lista de figuras	10
Lista de abreviaturas.....	11
Preámbulo	13
1 Antecedentes y panorama de eficacia clínica.....	14
1.1 Panorama de los estudios de eficacia clínica	14
1.1.1 Panorama de la presentación	14
1.1.2 Panorama de los estudios de inmunogenicidad	15
1.1.3 Correlatos de protección	17
1.1.4 Márgenes para la no inferioridad y criterios de valoración de equivalencia.....	18
1.1.5 Descripción del diseño del estudio.....	19
1.2 Metodología del estudio.....	31
1.2.1 Poblaciones de los estudios clínicos.....	31
1.2.2 Aleatorización	31
1.2.3 Ciego	31
1.2.4 Elección de las vacunas de control.....	32
1.2.5 Elección de las vacunas administradas concomitadamente.....	32
1.2.6 Duración del estudio.....	32
1.2.7 Evaluaciones de inmunogenicidad	32
1.2.7.1 Recolección de los datos.....	35
1.2.7.2 Manejo de los datos.....	35
1.3 Métodos bioestadísticos generales de análisis	35
1.3.1 Definición de las poblaciones de estudio.....	35
1.3.1.1 Población del conjunto de análisis per-protocol.....	36
1.3.1.2 Población de los otros conjuntos de análisis	37
1.3.2 Criterios estadísticos para la valoración	37
1.3.2.1 Criterios de valoración y parámetros para los estudios de la serie primaria.....	37
1.3.2.2 Criterios de valoración y parámetros para los estudios de refuerzo.....	40
1.3.2.3 Criterios de valoración y parámetros para los análisis integrados	43





1.3.3	Métodos estadísticos	45
1.3.3.1	Consideraciones generales	45
1.3.3.2	Métodos estadísticos de los estudios individuales	47
1.3.3.3	Métodos estadísticos de los análisis integrados	49
1.4	Análisis de inmunogenicidad para el plan de análisis integrado	50
2	Resumen de resultados de estudios individuales	50
2.1	Estudio de fase I	50
2.2	Estudios de fase II/III	53
2.2.1	Estudio A3L02 (serie primaria)	53
2.2.2	Estudio A3L16 (refuerzo)	57
2.3	Estudios de fase III	62
2.3.1	A3L04 (serie primaria)	62
2.3.2	A3L10 y A3L22	64
2.3.2.1	Estudio A3L10 (serie primaria)	64
2.3.2.2	Estudio A3L22 (refuerzo)	69
2.3.3	A3L11 y A3L21	74
2.3.3.1	Estudio A3L11 (serie primaria)	74
2.3.3.2	Estudio A3L21 (refuerzo)	78
2.3.4	A3L12 (serie primaria)	83
2.3.5	A3L15	88
2.3.5.1	A3L15 serie primaria	88
2.3.5.2	A3L15 refuerzo	93
2.3.6	A3L17 (serie primaria)	96
2.4	Estudios planificados y en curso	99
3	Comparación y análisis de los resultados entre los estudios	99
3.1	Poblaciones de estudio	100
3.1.1	Distribución	100
3.1.2	Demografía	104
3.1.3	Origen étnico	105
3.2	Comparación de los resultados de eficacia/inmunogenicidad de todos los estudios	105
3.2.1	Resumen del rendimiento de Hexaxim centrado en los resultados de los estudios de la serie primaria	106
3.2.1.1	Eficacia contra difteria	106
3.2.1.2	Eficacia contra tétanos	108
3.2.1.3	Inmunogenicidad de los componentes pertúsicos (PT y FHA)	110
3.2.1.4	Eficacia contra poliovirus (poliovirus 1, poliovirus 2 y poliovirus 3)	113
3.2.1.5	Eficacia contra la hepatitis B	117
3.2.1.6	Eficacia contra PRP	119





3.2.2	Rendimiento de Hexaxim en comparación con las vacunas combinadas de control.....	121
3.2.2.1	Serie primaria.....	121
3.2.2.2	Refuerzo.....	137
3.2.3	Desempeño de Hexaxim, por antígeno.....	167
3.2.3.1	Eficacia contra difteria.....	167
3.2.3.2	Eficacia contra tétanos.....	170
3.2.3.3	Inmunogenicidad de los componentes pertúsicos (PT y FHA).....	173
3.2.3.4	Eficacia contra los componentes de poliovirus (poliovirus 1, poliovirus 2 y poliovirus 3).....	179
3.2.3.5	Eficacia contra la hepatitis B.....	184
3.2.3.6	Eficacia contra PRP.....	195
3.2.4	Uniformidad de la inmunogenicidad de Hexaxim.....	198
3.2.4.1	Serie primaria.....	198
3.2.4.2	Refuerzo.....	201
3.2.5	Desempeño de Hexaxim cuando se administra de forma concomitante con otras vacunas pediátricas.....	202
3.2.5.1	Serie primaria.....	202
3.2.5.2	Refuerzo.....	202
3.3	Comparación de resultados en las subpoblaciones.....	206
4	Análisis de la información clínica relacionada con las recomendaciones de dosificación.....	206
5	Persistencia de los efectos de la eficacia y/o tolerancia.....	206
5.1	Persistencia de anticuerpos de largo plazo.....	206
5.2	Efectos de tolerancia.....	206
6	Anexo.....	206
7	Lista de referencias.....	218


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Lista de tablas

Tabla 1.1: Listado tabular de los estudios clínicos presentados en el resumen de inmunogenicidad clínica	20
Tabla 1.2: Resumen de controles de inmunogenicidad en cada estudio y por calendario de vacunación.....	30
Tabla 1.3: Resumen de inmunoanálisis utilizados para los antígenos contenidos en Hexaxim y en las vacunas de control.....	33
Tabla 1.4: Inmunoanálisis utilizados para los antígenos contenidos en las vacunas concomitantes Trimovax y Varilrix.....	33
Tabla 1.5: Resumen de cambios de los análisis durante el desarrollo de Hexaxim	34
Tabla 1.6: Criterios de valoración primarios por antígeno para los estudios de la serie primaria ..	37
Tabla 1.7: Criterios de valoración secundarios por antígeno especificados en los protocolos para los estudios de la serie primaria.....	39
Tabla 1.8: Criterios de valoración de la inmunogenicidad por antígeno para los estudios de refuerzo.....	41
Tabla 1.9: Criterios de valoración para la inmunogenicidad por antígeno.....	43
Tabla 1.10: Estadísticas descriptivas generadas.....	46
Tabla 2.1: Estudio A3L01; características de los sujetos, conjunto de análisis completo	51
Tabla 2.2: Estudio A3L01; inmunogenicidad de Hexaxim y de la vacuna de control tras una vacunación de refuerzo; conjunto de análisis ITT.....	52
Tabla 2.3: Estudio A3L02; características de los sujetos; conjunto de análisis ITT	54
Tabla 2.4: Estudio A3L02; inmunogenicidad de Hexaxim y de las vacunas de control tras una vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP.....	55
Tabla 2.5: Estudio A3L16; características de los sujetos; conjunto de análisis ITT	58
Tabla 2.6: Estudio A3L16; inmunogenicidad de Pentaxim tras una vacunación de refuerzo, conjunto de análisis PP.....	59
Tabla 2.7: Estudio A3L04; características de los sujetos, conjunto de análisis ITT	63
Tabla 2.8: Estudio A3L04; inmunogenicidad de Hexaxim y de las vacunas de control tras una vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP	64
Tabla 2.9: Estudio A3L10; características de los sujetos, conjunto de análisis ITT	65
Tabla 2.10: Estudio A3L10; inmunogenicidad de Hexaxim y de las vacunas de control tras una vacunación primaria, conjunto de análisis PP	66
Tabla 2.11: Estudio A3L22; características de los sujetos, conjunto de análisis ITT	69

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 2.12: Estudio A3L22; inmunogenicidad de Hexaxim tras una vacunación de refuerzo, conjunto de análisis PP 71

Tabla 2.13: Estudio A3L11; características de los sujetos, conjunto de análisis ITT 75

Tabla 2.14: Estudio A3L11; inmunogenicidad de Hexaxim y de la vacuna de control tras una vacunación primaria, conjunto de análisis PP 76

Tabla 2.15: Estudio A3L21; características de los sujetos, conjunto de análisis ITT 78

Tabla 2.16: Estudio A3L21; inmunogenicidad de Hexaxim tras una vacunación de refuerzo, conjunto de análisis PP 80

Tabla 2.17: Estudio A3L12; características de los sujetos, conjunto de análisis ITT 83

Tabla 2.18: Estudio A3L12; inmunogenicidad de Hexaxim y de la vacuna de control tras una vacunación primaria, conjunto de análisis PP 85

Tabla 2.19: Estudio A3L15 ps; características de los sujetos, conjunto de análisis ITT 89

Tabla 2.20: Estudio A3L15 ps; inmunogenicidad de Hexaxim y de las vacunas de control tras una vacunación primaria, conjunto de análisis PP 90

Tabla 2.21: A3L15; características de los sujetos, conjunto de análisis ITT 93

Tabla 2.22: Estudio A3L15 bo; inmunogenicidad de Hexaxim y de las vacunas de control tras una vacunación de refuerzo, conjunto de análisis PP 95

Tabla 2.23: Estudio A3L17; características de los sujetos, conjunto de análisis ITT 97

Tabla 2.24: Estudio A3L17; inmunogenicidad de Hexaxim y de la vacuna de control tras una vacunación primaria, conjunto de análisis PP 98

Tabla 3.1: Resumen de la distribución de los sujetos para los estudios A3L15 ps y A3L10 101

Tabla 3.2: Resumen de la distribución de los sujetos para los estudios A3L02, A3L11, A3L12, A3L17 y A3L04 102

Tabla 3.3: Resumen de la distribución de los sujetos para los estudios A3L01, A3L16, A3L15 bo, A3L22 y A3L21 103

Tabla 3.4: Características de los sujetos para los datos agrupados; conjunto de análisis ITT 104

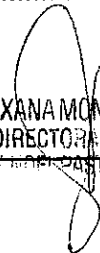
Tabla 3.5: Origen étnico de los sujetos para los datos agrupados, conjunto de análisis ITT 105


Tabla 3.6: Prueba de no inferioridad; resumen contra el antígeno diftérico tras la vacunación de la serie primaria; conjunto de análisis PP 107

Tabla 3.7: Prueba de no inferioridad, resumen para los antígenos contra tétanos tras la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP 109

Tabla 3.8: Prueba de no inferioridad; resumen para los antígenos contra PT tras la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP 111

Tabla 3.9: Prueba de no inferioridad; resumen para los antígenos contra FHA tras la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP 112


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

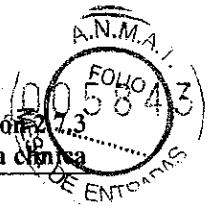


Tabla 3.10: Prueba de no inferioridad, resumen para los antígenos contra el poliovirus 1 tras la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP 114

Tabla 3.11: Prueba de no inferioridad, resumen para los antígenos contra el poliovirus 2 tras la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP 115

Tabla 3.12: Prueba de no inferioridad, resumen para los antígenos contra el poliovirus 3 tras la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP 116

Tabla 3.13: Prueba de no inferioridad, resumen para los antígenos contra hepatitis B tras la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP 118

Tabla 3.14: Prueba de no inferioridad, resumen de antígenos contra PRP tras la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP 120

Tabla 3.15: Respuesta contra la difteria, resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos, conjunto de análisis PP 122

Tabla 3.16: Respuesta contra el tétanos, resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos, conjunto de análisis PP 124

Tabla 3.17: Respuesta anti-PT, resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos, conjunto de análisis PP 126

Tabla 3.18: Respuesta anti-FHA, resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos, conjunto de análisis PP 127

Tabla 3.19: Respuesta contra el poliovirus 1, resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos, conjunto de análisis PP 129

Tabla 3.20: Respuesta contra el poliovirus 2, resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos, conjunto de análisis PP 130

Tabla 3.21: Respuesta contra el poliovirus 3, resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos, conjunto de análisis PP 131

Tabla 3.22: Respuesta contra hepatitis B, resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos, conjunto de análisis PP 133

Tabla 3.23: Respuesta anti-PRP; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos, conjunto de análisis PP 136

Tabla 3.24: Respuesta contra la difteria; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP 138

Tabla 3.25: Respuesta contra el tétanos; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP 142

Tabla 3.26: Respuesta anti-PT; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP 146

Tabla 3.27: Respuesta anti-FHA; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP 148

Tabla 3.28: Respuesta contra poliovirus 1; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP 152

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

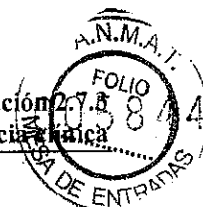


Tabla 3.29: Respuesta contra poliovirus 2; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP154

Tabla 3.30: Respuesta contra poliovirus 3; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP156

Tabla 3.31: Respuesta anti-Hep B; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP160

Tabla 3.32: Respuesta anti-PRP; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP164

Tabla 3.33: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno diftérico; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP168

Tabla 3.34: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno diftérico: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses, conjunto de análisis PP170

Tabla 3.35: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno tetánico; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP171

Tabla 3.36: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno tetánico: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario de 2, 4 y 6 meses; conjunto de análisis PP173

Tabla 3.37: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno PT; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP174

Tabla 3.38: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno FHA; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP176

Tabla 3.39: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno PT: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses, conjunto de análisis PP178

Tabla 3.40: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno FHA: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses; conjunto de análisis PP178

Tabla 3.41: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de poliovirus 1; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP180

Tabla 3.42: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de poliovirus 2; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP181

Tabla 3.43: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de poliovirus 3; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP182

Tabla 3.44: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno del poliovirus 1: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses, conjunto de análisis PP183

Tabla 3.45: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno del poliovirus 2: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses; conjunto de análisis PP183

Tabla 3.46: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno del poliovirus 3: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses; conjunto de análisis PP183

Tabla 3.47: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de Hep B; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP185



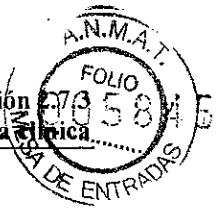


Tabla 3.48: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de Hep B: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses, conjunto de análisis PP187

Tabla 3.49: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de Hep B; resumen de resultados descriptivos por número de dosis de Hep B recibidas tras la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP189

Tabla 3.50: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de Hep B; resumen de resultados descriptivos por número de dosis de vacuna contra Hep B recibidas tras la vacunación de refuerzo, conjunto de análisis PP192

Tabla 3.51 : Estudios A3L15 y A3L22: respuesta de inmunogenicidad contra Hep B después del refuerzo en sujetos con < 10 mUI/mL y ≥ 10 mUI/mL antes de la dosis de refuerzo: conjunto de análisis per protocol, análisis post hoc194

Tabla 3.52: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno PRP; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP196

Tabla 3.53: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno PRP: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses, conjunto de análisis PP198

Tabla 3.54: Uniformidad de los índices de seroprotección y seroconversión entre lotes; estudio A3L11, conjunto de análisis PP.....200

Tabla 3.55: Resultados descriptivos anti-Hep B por lote de Hexaxim; estudio A3L04, conjunto de análisis ITT201

Tabla 3.56: Persistencia de anticuerpos en el estudio A3L21; conjunto de análisis PP.....202

Tabla 3.57: Resultados descriptivos contra sarampión (ELISA o pruebas funcionales) para el refuerzo, por grupo; conjunto de análisis PP203

Tabla 3.58: Resultados descriptivos contra la parotiditis (ELISA o pruebas funcionales) para el refuerzo, por grupo; conjunto de análisis PP204

Tabla 3.59: Resultados descriptivos contra rubéola para el refuerzo; conjunto de análisis PP.....205

Tabla 3.60: Resultados descriptivos contra varicela (ELISA o pruebas funcionales) para el refuerzo, por grupo; conjunto de análisis PP205

Tabla 6.1: Nomenclatura de las vacunas citadas en los estudios clínicos207

Tabla 6.2: Estudios clínicos de inmunogenicidad planificados y en curso208

Tabla 6.3: Resumen de la distribución de los sujetos para el estudio A3L15 ps, conjunto de análisis ITT210

Tabla 6.4: Resumen de la distribución de los sujetos para el estudio A3L10, conjunto de análisis ITT211

Tabla 6.5: Resumen de la distribución de los sujetos para los estudios A3L02 y A3L11, conjunto de análisis ITT212

Tabla 6.6: Resumen de la distribución de los sujetos para los estudios A3L12 y A3L17, conjunto de análisis ITT213



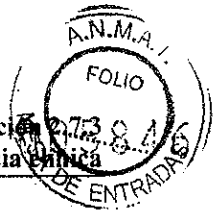


Tabla 6.7: Resumen de la distribución de los sujetos para el estudio A3L04, conjunto de análisis ITT214

Tabla 6.8: Resumen de la distribución de los sujetos para el estudio A3L15 bo, conjunto de análisis ITT215

Tabla 6.9: Resumen de la distribución de los sujetos para el estudio A3L22 (refuerzo del estudio A3L10), conjunto de análisis ITT216

Tabla 6.10: Resumen de la distribución de los sujetos para el estudio A3L21 (refuerzo del estudio A3L11), conjunto de análisis ITT217

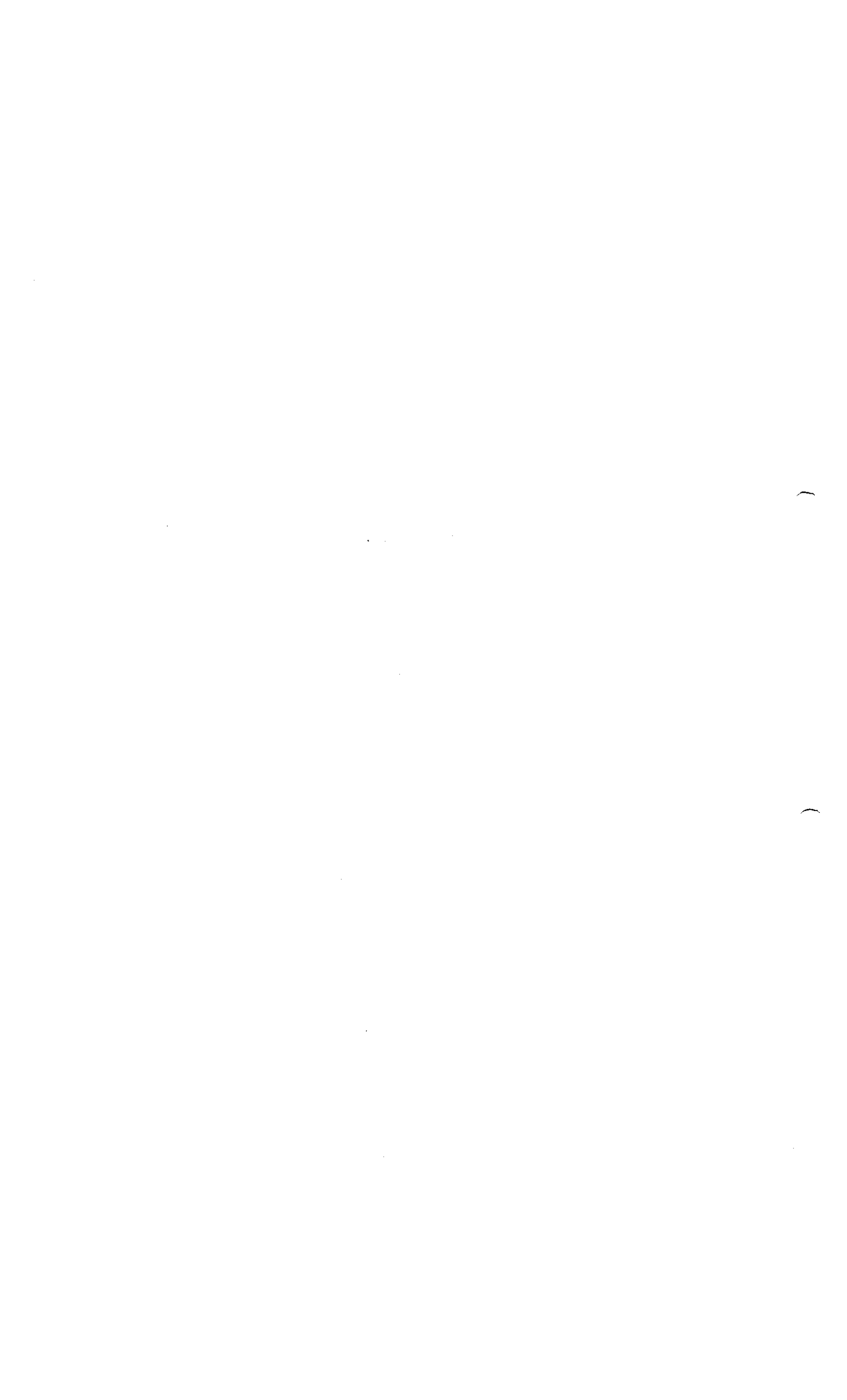


Lista de figuras

Figura 1.1: Resumen de los estudios del plan de desarrollo clínico de Hexaxim incluidos en el CTD16

 **ROXANA MONTEMILONE**
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

 **CHRISTIAN DOMINGUEZ**
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

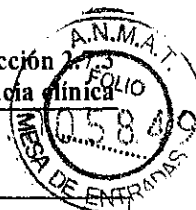




Lista de abreviaturas

Ac	anticuerpo
aP	<i>B. pertussis</i> acelular
bo	refuerzo
PDC	programa de desarrollo clínico
IC	intervalo de confianza
CSR	informe de estudio clínico
DTC	Documento técnico común
D	Difteria
DTaP	difteria, tétanos y tos ferina (acelular)
ELISA	enzimoinmunoanálisis de adsorción
PAI	Programa Ampliado de Inmunizaciones
FAMA	anticuerpo fluorescente contra antígeno de membrana
FAS	conjunto de análisis completo
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FHA	hemaglutinina filamentosa
FVFS	primera visita del primer sujeto
GCI	Inmunología Clínica Global
GMT	título medio geométrico
GMTR	índice del título medio geométrico
Hep B	hepatitis B
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
IAP-I	plan de análisis integrado para la inmunogenicidad
IDMC	Comité Independiente de Monitoreo de Datos
IgG	inmunoglobulina G





IPV	vacuna antipoliomielítica inactivada
ITT	intención de tratamiento
IVRS	sistema interactivo de respuesta de voz
LLOQ	límite inferior de cuantificación
LVLS	última visita del último sujeto
MIT-CV	prueba de inhibición micrometabólica con cristal violeta para difteria
MIT-pH	prueba de inhibición micrometabólica con indicador de desarrollo de pH para difteria
MIT-Sa	prueba de inhibición micrometabólica con virus de la cepa Sabin/células HEp2 para poliovirus
MIT-WT	prueba de inhibición micrometabólica con virus de tipo salvaje/células Vero para poliovirus
MMR	sarampión, parotiditis, rubéola
N/A	no se aplica
OPV	vacuna antipoliomielítica oral
PP	per protocol
PRNT	neutralización reductora de placas
PRP	fosfato de polirribosil ribitol
PRP-T	fosfato de polirribosil ribitol conjugado a proteína tetánica
ps	serie primaria
PT	toxina pertúsica
PTxd	toxóide pertúsico
RIA	radioinmunoanálisis
T	tétanos
OMS	Organización Mundial de la Salud
wP	<i>B. pertussis</i> de célula entera

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.





Preámbulo

Hexaxim es una nueva vacuna pediátrica hexavalente de combinación que sanofi pasteur ha desarrollado para la inmunización primaria y de refuerzo de lactantes y niños pequeños en el área internacional. Brinda protección contra 6 enfermedades que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera prioritarias para la salud pública: la difteria, el tétanos, la tos ferina (tos convulsiva), la poliomielitis, la hepatitis b y la infección invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b. Las poblaciones objetivo son los lactantes de 6 semanas a 2 meses de edad y los niños en su 2º año de vida, en el área del mercado internacional^a.

Hexaxim es una vacuna totalmente líquida, lista para usar, que se presenta en forma de suspensión para inyección en un vial monodosis o en jeringas prellenadas. Combina toxoides diftéricos (D) y tetánicos (T); los antígenos pertúsicos acelulares (aP) de dos componentes, toxoide pertúsico (PTxd) y hemaglutinina filamentosa (FHA); virus inactivados de la poliomielitis de los tipos 1, 2 y 3; polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con toxoide tetánico, y un nuevo antígeno recombinante de superficie de hepatitis B (Hep B) producido a partir de levadura *Hansenula polymorpha*.

Con excepción del componente de Hep B, todos estos antígenos han sido investigados extensamente en estudios clínicos como parte de diversas vacunas con licencia producidas por sanofi pasteur: vacunas combinadas contra difteria, tétanos y tos ferina acelular (DTaP); vacuna de poliovirus inactivado (IPV) (p. ej., Imovax Polio™), Hib conjugado con toxoide tetánico (p. ej., ActHIB™), y vacunas de combinación como DTaP-IPV (p. ej., Tetravac™/Tetraxim™) y DTaP-IPV//Hib (p. ej., Pentavac™/Pentaxim™). Las cantidades de toxoides tetánico y diftérico, antígenos de poliomielitis y antígenos pertúsicos que contiene Hexaxim son idénticas a las de Pentaxim. El único antígeno común que difiere en cantidad es el fosfato de polirribosil ribitol capsular (PRP-T) de Hib conjugado con toxoide tetánico^b. La hepatitis B es el único componente activo nuevo. Los antígenos de hepatitis B se evaluaron previamente en estudios clínicos (1).

El programa de desarrollo clínico (PDC) para Hexaxim coincide con las recomendaciones de la OMS. Cubre los calendarios de vacunación más comunes para una serie primaria, que varían dependiendo del país objetivo desde el más condensado (6, 10 y 14 semanas) (Programa Ampliado de Inmunización [PAI]) hasta el menos condensado (2, 4 y 6 meses), así como el refuerzo durante el 2º año de vida. Las vacunas de control se seleccionaron según el estándar de atención de los países en los que se realizaron los estudios. También se evaluó la administración concomitante de Hexaxim con otras vacunas pediátricas y el efecto de la presencia o ausencia de vacunación contra hepatitis B al nacer.

A lo largo del desarrollo clínico de Hexaxim, se han hecho cambios en la nomenclatura de algunas de las vacunas a las que se hace referencia en los informes individuales del estudio clínico (CSR). Por razones de uniformidad, a lo largo de las secciones clínicas de este documento de

^a El término “mercado internacional” se utiliza por convención a lo largo de este documento para referirse a los países fuera de Norteamérica y Europa en los que sanofi pasteur desea solicitar la licencia para esta vacuna hexavalente.

^b El PRP-T presente en Hexaxim se ha aumentado de 10 µg/dosis a 12 µg/dosis para garantizar un contenido de PRP-T no adsorbido de 10 µg/dosis.





solicitud se utiliza el mismo nombre para cada vacuna. En la tabla 6.1 se presenta la nomenclatura que se utilizó en el PDC para las vacunas.

1 Antecedentes y panorama de eficacia clínica

1.1 Panorama de los estudios de eficacia clínica

1.1.1 Panorama de la presentación

En este documento se resumen los datos de inmunogenicidad que se incluyeron en la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, de este documento de solicitud.

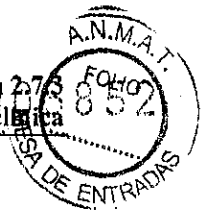
En esta sección se presenta un panorama de los 12 estudios clínicos que evaluaron la inmunogenicidad de Hexaxim, incluyendo los criterios de valoración de la inmunogenicidad y los métodos serológicos utilizados para evaluarlos, así como los correlatos inmunológicos de protección para cada uno de los antígenos contenidos en la vacuna, la metodología del estudio y la estrategia estadística.

En la sección 2 se presenta un resumen de cada estudio, incluyendo el calendario de vacunación, la población de estudio, los objetivos de inmunogenicidad, los resultados de inmunogenicidad para las diferentes valencias evaluadas y las principales conclusiones del estudio. Los estudios en curso del PDC de Hexaxim se resumen al final de esta sección.

La sección 3 se centra en resumir los resultados por antígeno y por: 1) resultados del objetivo primario para la comparación entre Hexaxim y las vacunas combinadas de control; 2) el desempeño de Hexaxim en comparación con las vacunas combinadas de control; 3) el desempeño de Hexaxim sola; 4) la uniformidad de la inmunogenicidad producida por Hexaxim; 5) el desempeño de Hexaxim cuando se administró de forma concomitante con otras vacunas pediátricas y 6) la inmunogenicidad de Hexaxim en ciertas subpoblaciones. La distribución de los sujetos, las poblaciones de análisis y la información demográfica para todos los estudios en lactantes (serie primaria) y en niños pequeños (refuerzo) se presentan descriptivamente. El análisis integrado de inmunogenicidad se centra principalmente en comparaciones de estudios individuales en términos de calendarios de inmunización, antecedentes de inmunización (en el caso de los estudios de refuerzo), poblaciones estudiadas, uso de vacunas concomitantes y si los sujetos recibieron o no la vacuna contra hepatitis B al nacer. Todos los estudios de la serie primaria en los que se realizaron pruebas de no inferioridad fueron concluyentes, y los resultados son coherentes entre los estudios individuales. No obstante, además de las comparaciones de los estudios individuales, se agruparon los datos de 4 estudios en los que se utilizó el mismo calendario de 2, 4 y 6 meses; asimismo, se realizó un análisis integrado (solo descriptivo) con los datos agrupados para proporcionar una estimación más precisa de la inmunogenicidad de Hexaxim en la población estudiada, para cada antígeno.

Por último, se resumen los estudios en curso tras la administración de Hexaxim.





1.1.2 Panorama de los estudios de inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Hexaxim se ha evaluado en 12 estudios clínicos que se presentan en 11 informes:

- Siete estudios de la serie primaria en lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad: A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15 serie primaria (ps) y A3L17
- Cinco estudios de refuerzo en niños de 15 a 19 meses de edad: A3L01, A3L15 refuerzo (bo), A3L16, A3L21 y A3L22

A lo largo del documento, se presentarán primero los estudios de la serie primaria, seguidos por el estudio de refuerzo correspondiente, cuando sea pertinente: A3L01, A3L04, A3L02/A3L16, A3L10/A3L22, A3L11/A3L21, A3L12, A3L15 ps/A3L15 bo y A3L17 (vea la figura 1.1).

Dos estudios se presentan por separado:

- En A3L01, los sujetos sólo se inscribieron para el refuerzo. Para la serie primaria, los niños recibieron las vacunas proporcionadas por las autoridades argentinas en ese momento (Tetract/Hib, una vacuna contra difteria, tétanos y *B. pertussis* de célula entera [wP]) en un esquema nacional de 2, 4 y 6 meses. Los datos de la serie primaria no han sido revisados y no se recopilaron en el estudio A3L01.
- En A3L16, los sujetos recibieron Hexaxim o Pentaxim como serie primaria y Pentaxim como refuerzo (esto es, no se administró refuerzo de Hexaxim en este estudio).

La inmunogenicidad de Hexaxim era el objetivo primario en 6 de 7 estudios de la serie primaria. Para el estudio A3L04, el objetivo primario era la seguridad. La inmunogenicidad era el objetivo principal en todos los estudios de refuerzo. No todos los estudios evaluaron la no inferioridad de los 9 antígenos, principalmente debido a la extensa experiencia que existe con la mayoría de los componentes activos a través de las vacunas predecesoras. Como el antígeno Hep B es el único antígeno nuevo que contiene Hexaxim, todos los estudios (excepto el estudio de seguridad a gran escala A3L04) se centraron en un análisis de no inferioridad para este componente. En todos los estudios, los antígenos cuya no inferioridad no fue analizada fueron evaluados descriptivamente.

Los estudios se llevaron a cabo en sujetos sanos, en diferentes países con diferentes orígenes étnicos, con diferentes esquemas de vacunación (6, 10 y 14 semanas; 2, 3 y 4 meses; 2, 4 y 6 meses) y con diversos grupos de comparación, diferentes antecedentes de inmunización para los estudios de refuerzo y diferentes vacunas administradas de forma concomitante.

Colectivamente, 3897 sujetos recibieron al menos 1 dosis de Hexaxim (primaria o de refuerzo); de ellos, 3434 lactantes recibieron las 3 dosis de Hexaxim y completaron la serie primaria y un total de 1511 niños pequeños recibieron una dosis de refuerzo de Hexaxim.

