

Para los criterios de valoración primarios, la inmunogenicidad de Hexaxim se evaluó utilizando los siguientes parámetros:

*Para los estudios de no inferioridad (A3L02, A3L10, A3L12, A3L15 y A3L17):*

- Diferencia entre los 2 grupos comparados (Hexaxim frente a control) para el índice de seroprotección, que se define como el porcentaje de sujetos seroprotectidos un mes después de la dosis 3.
- Para la tos ferina solamente: diferencia entre los 2 grupos comparados (Hexaxim frente a control) para el índice de seroprotección para los antígenos PT y FHA, que se define como un aumento  $\geq 4$  desde el inicio hasta un mes después de la dosis 3.

*Para el estudio de uniformidad lote a lote (A3L11):*

- Diferencias entre cada par de lotes de Hexaxim (lote 1 a lote 2; lote 1 a lote 3; lote 2 a lote 3) para los índices de seroprotección y seroconversión.

Los criterios de valoración de inmunogenicidad para los objetivos secundarios de los estudios de la serie primaria se enumeran en la Tabla 1.7.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

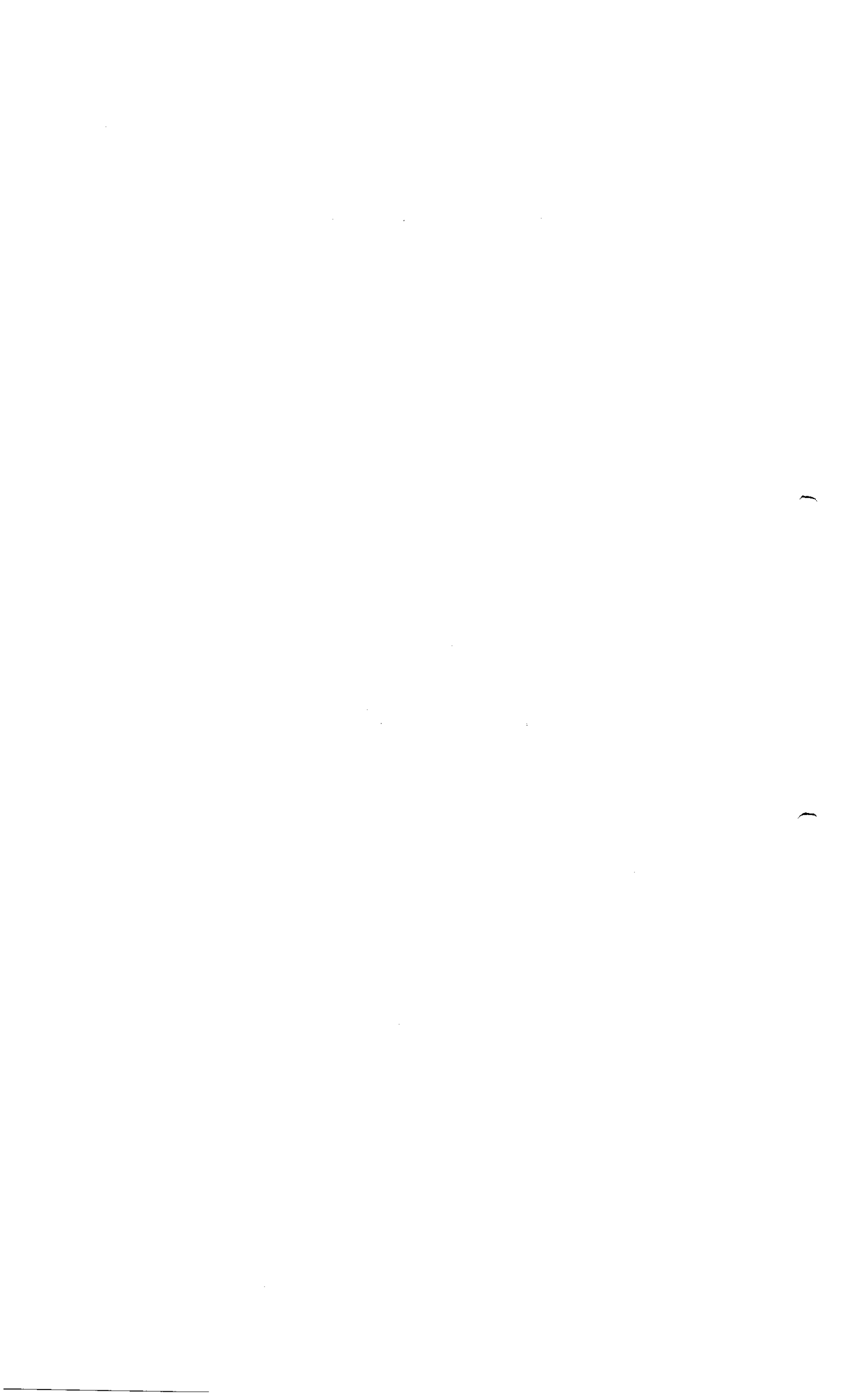


Tabla 1.7: Criterios de valoración secundarios por antígeno especificados en los protocolos para los estudios de la serie primaria

Antígeno	Criterios de valoración de inmunogenicidad	A3L02	A3L04	A3L10	A3L11	A3L12	A3L15 ps	A3L17
Difteria	Título de Ac	.		.	.	.	.	.
	Índice de los títulos de Ac				.			.
	Título de Ac $\geq 0,01$ UI/mL*			.	.	.		.
	Título de Ac $\geq 0,1$ UI/mL	.		.	.	.	.	.
	Título de Ac $\geq 1$ UI/mL	.		.	.	.	.	.
Tétanos	Título de Ac	.		.	.	.	.	
	Índice de los títulos de Ac							
	Título de Ac $\geq 0,01$ UI/mL*			.		.		
	Título de Ac $\geq 0,1$ UI/mL	.		.	.	.	.	
	Título de Ac $\geq 1$ UI/mL	.		.	.	.	.	
PT, FHA	Título de Ac	.		.	.	.	.	
	Índice de los títulos de Ac			.		.	.	
	Título de Ac $\geq 4$ UE/mL	.			.	.		
	Seroconversión: aumento de orden $\geq 4$ del título desde el valor inicial hasta después de la dosis 3.			.		.	.	
	Respuesta a la vacuna†			.	.	.	.	
Poliovirus 1, 2 y 3	Título de Ac	.		.	.	.	.	
	Índice de los títulos de Ac							
	Títulos de Ac $\geq 8$ (1/dil)*			.		.		
Hep B	Título de Ac	.	.	.	.	.	.	.
	Índice de los títulos de Ac							
	Título de Ac $\geq 10$ mUI/mL*		.					
	Título de Ac $\geq 100$ mUI/mL*		.	.	.	.	.	.
PRP	Título de Ac	.		.	.	.	.	.
	Índice de los títulos de Ac							
	Título de Ac $\geq 0,15$ $\mu$ g/mL*			.				.
	Título de Ac $\geq 1$ $\mu$ g/mL	.		.	.	.	.	.

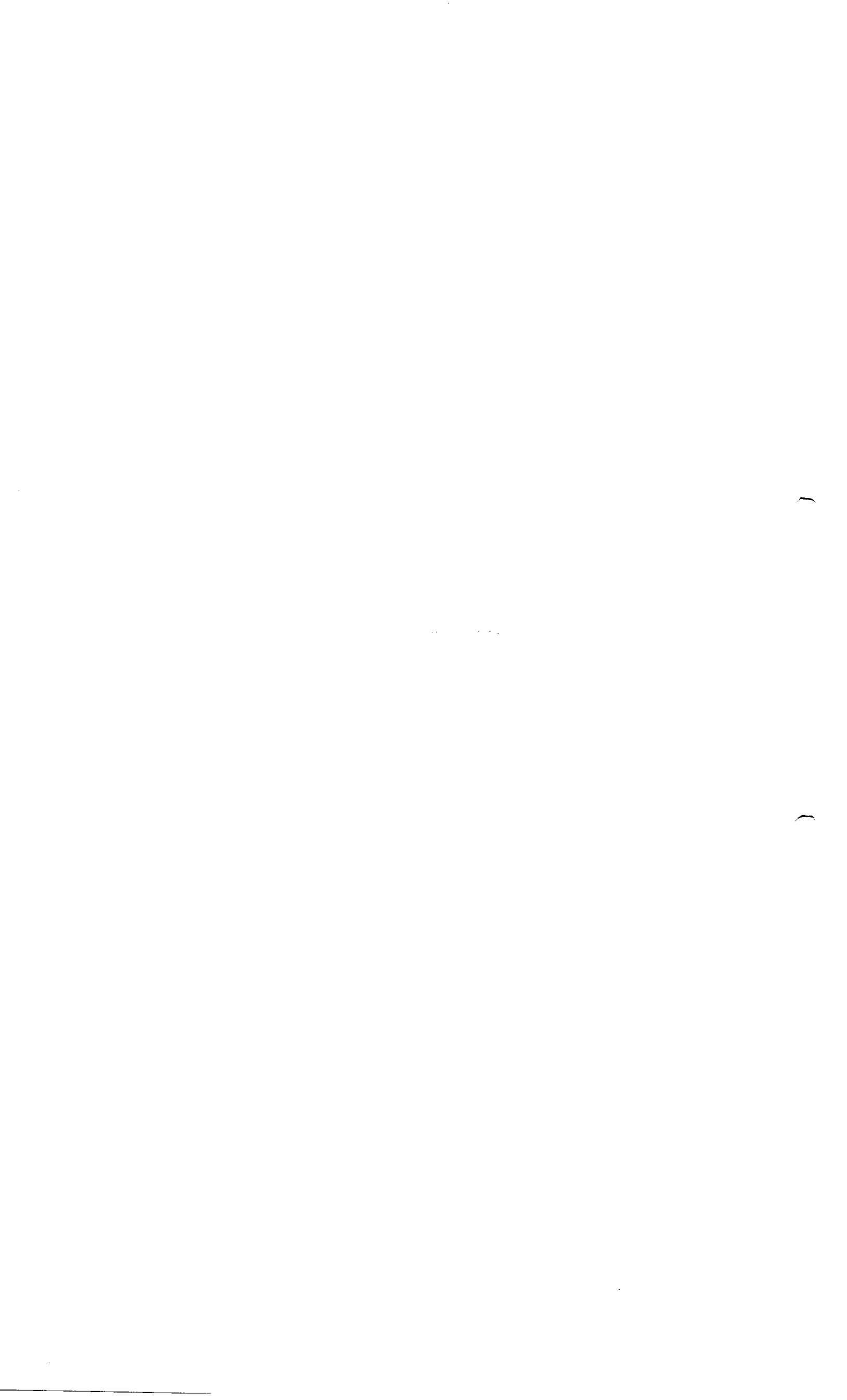
Nota: pueden haberse analizado criterios de valoración adicionales para el antígeno (no definidos en el protocolo) que se presentan en los CSR individuales para los estudios de la serie primaria (y no se mencionan en la tabla).

\* Correlato de protección.

† Las respuestas a la vacuna se definen del siguiente modo: anti-PT o anti-FHA  $\geq$  LLOQ (o  $\geq 4$  en el estudio A3L11) en sujetos inicialmente seronegativos o al menos persistencia (título posterior  $\geq$  título anterior) del título de anticuerpo en sujetos inicialmente seropositivos (título  $\geq$  LLOQ o  $\geq 4$  en el estudio A3L11).

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





Para los criterios de valoración secundarios, la inmunogenicidad de Hexaxim se evaluó descriptivamente utilizando los siguientes parámetros:

- Media geométrica de títulos de Ac<sup>a</sup> (GMT) para todos los antígenos analizados. Las GM de los títulos se denominan GMT en todo el documento y para facilitar la legibilidad del texto no se muestran las unidades, ya que son las mismas que se utilizan para el correlato de seroprotección o para el indicador indirecto de protección.
- Media geométrica del índice del título individual de Ac (GMTR) después de la dosis 3/después de la dosis 1 para los antígenos PT y FHA en los estudios A3L10, A3L12 y A3L15 y para el antígeno de la difteria en los estudios A3L11 y A3L17.
- Porcentaje de sujetos con títulos superiores a los umbrales predefinidos, incluidos los de seroprotección definida cuando no se definieron como criterio de valoración primario
- Únicamente para los antígenos PT y FHA:
  - El índice de seroconversión se definió como el porcentaje de sujetos con un aumento  $\geq 4$  veces el título desde el inicio hasta un mes después de la dosis 3.
  - El índice de respuestas a la vacuna se definió como anti-PT o anti-FHA  $\geq$  LLOQ (o título  $\geq 4$  en el estudio A3L11) en sujetos inicialmente seronegativos o al menos persistencia (título posterior  $\geq$  título anterior) del título de Ac en sujetos inicialmente seropositivos (título  $\geq$  LLOQ [o título  $\geq 4$  en el estudio A3L11]).
- Diferencia del índice de seroprotección (definido como el porcentaje de sujetos seroprotegidos) entre los dos grupos comparados (Hexaxim frente al control; aplicable únicamente al estudio A3L11 en el cual se analizó la no inferioridad contra la difteria como objetivo secundario).

### 1.3.2.2 Criterios de valoración y parámetros para los estudios de refuerzo

Los criterios de valoración descriptivos para los estudios de refuerzo se enumeran a continuación en la tabla 1.8.

<sup>a</sup> GMT frente a GMC.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

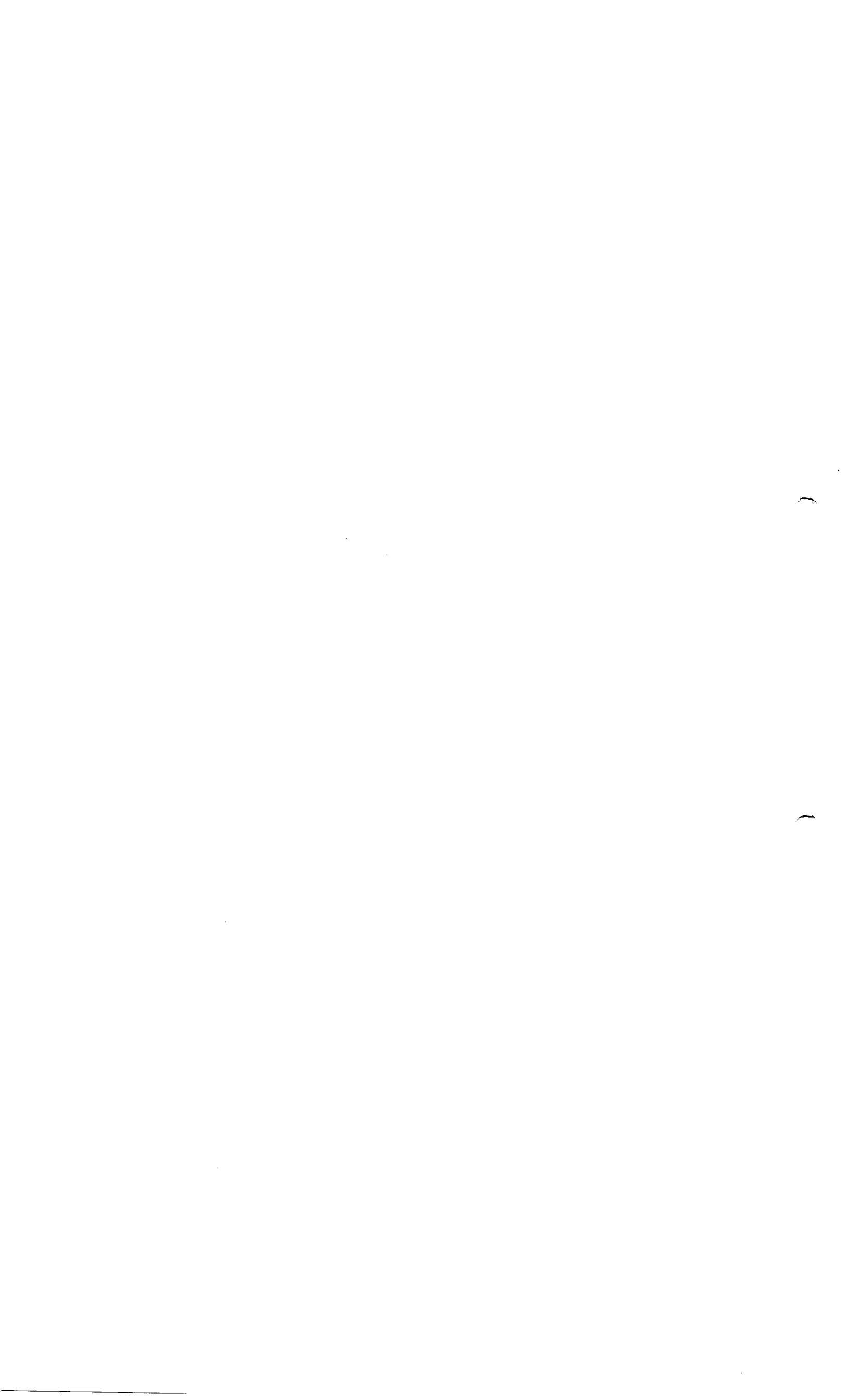
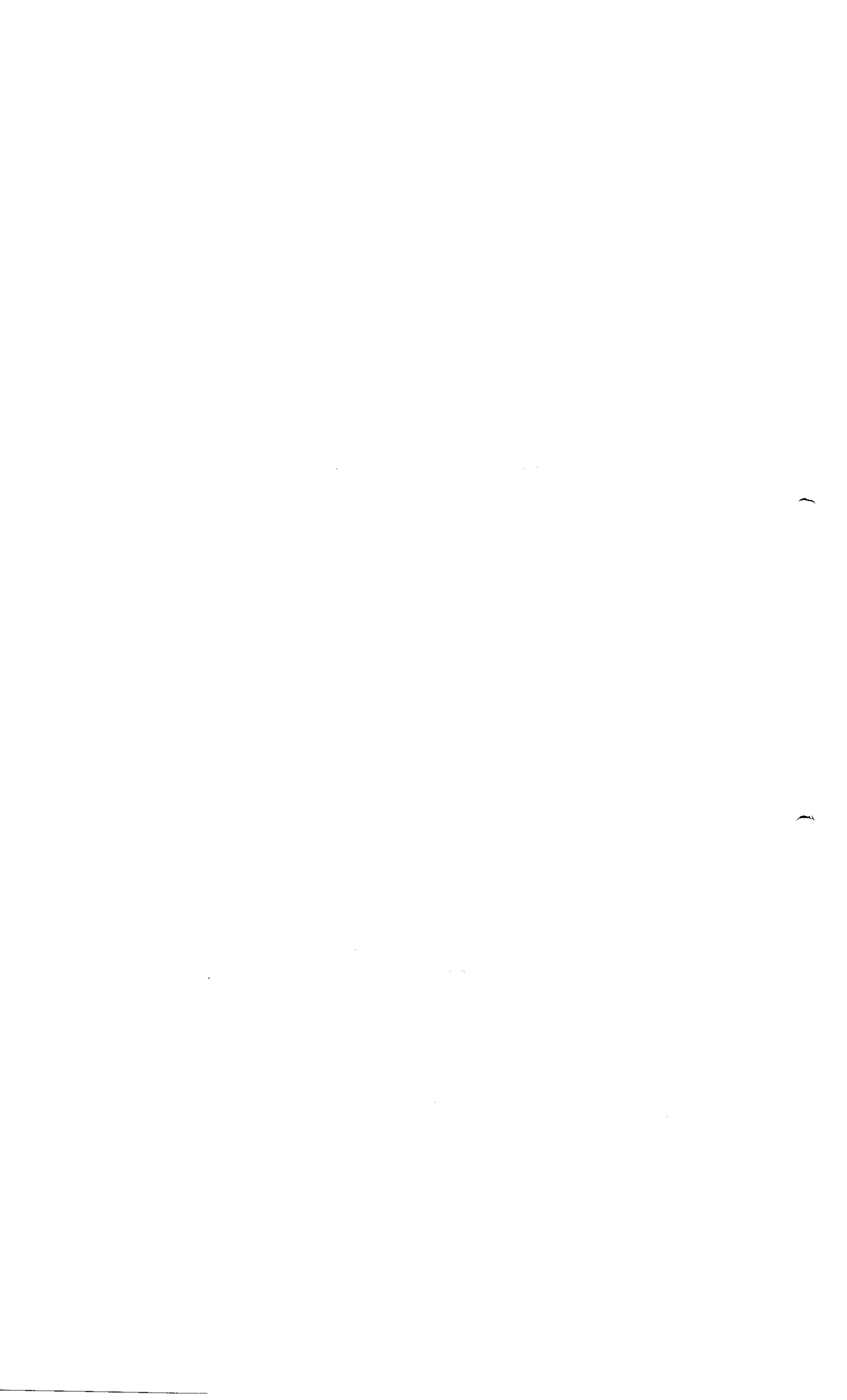


Tabla 1.8: Criterios de valoración de la inmunogenicidad por antígeno para los estudios de refuerzo

Antígeno	Criterios de valoración de inmunogenicidad*	A3L01†	A3L16 (bo A3L02)	A3L22 (bo A3L10)	A3L21 (bo A3L11)	A3L15 (bo A3L15 ps)
Difteria‡	Título de Ac	.	.	.	.	.
	Índice de los títulos de Ac	.	.	.	.	.
	Título de Ac ≥ 0,01 UI/mL	.	.	.	.	.
	Título de Ac ≥ 0,1 UI/mL§	.	.	.	.	.
	Título de Ac ≥ 1 UI/mL	.	.	.	.	.
Tétanos‡	Título de Ac	.	.	.	.	.
	Índice de los títulos de Ac	.	.	.	.	.
	Título de Ac ≥ 0,01 UI/mL	.	.	.	.	.
	Título de Ac ≥ 0,1 UI/mL§	.	.	.	.	.
	Título de Ac ≥ 1 UI/mL	.	.	.	.	.
PT, FHA	Título de Ac	.	.	.	.	.
	Índice de los títulos de Ac	.	.	.	.	.
	Título de Ac ≥ 4 UE/mL	.	.	.	.	.
	Seroconversión: aumento de orden ≥ 4 del título desde el valor inicial hasta después de la dosis de refuerzo.	.	.	.	.	.
	Respuesta de refuerzo **	.	.	.	.	.
Poliovirus tipos 1, 2 y 3	Título de Ac	.	.	.	.	.
	Índice de los títulos de Ac	.	.	.	.	.
	Títulos de Ac ≥ 8 (1/dil)§	.	.	.	.	.
Hepatitis B	Título de Ac	.	.	.	.	.
	Índice de los títulos de Ac	.	.	.	.	.
	Título de Ac ≥ 1 mUI/mL	.	.	.	.	.
	Título de Ac ≥ 10 mUI/mL§	.	.	.	.	.
	Título de Ac ≥ 100 mUI/mL*	.	.	.	.	.
PRP	Título de Ac	.	.	.	.	.
	Índice de los títulos de Ac	.	.	.	.	.
	Título de Ac ≥ 0,15 µg/mL	.	.	.	.	.
	Título de Ac ≥ 1 µg/mL§	.	.	.	.	.

\* En esta tabla se resumen los criterios de valoración para la persistencia de Ac a la dosis previa al refuerzo y para la respuesta de refuerzo a la dosis posterior al refuerzo.  
 † En el estudio A3L01, la inmunogenicidad fue un objetivo secundario.  
 ‡ Para D y T, no se definió el título de Ac ≥ 1 UI/mL como criterio de valoración para la persistencia de Ac en los estudios de refuerzo A3L15, A3L21 y A3L22, pero se calculó de todos modos.  
 § Correlato de protección considerado para la protección a largo plazo.  
 \*\* La respuesta de refuerzo se define del siguiente modo: los sujetos cuyas concentraciones de Ac antes de la vacunación son menores al límite inferior de cuantificación (< LLOQ) manifiestan la respuesta de refuerzo si tienen niveles posteriores a la vacunación ≥ 4 x LLOQ; los sujetos cuyas concentraciones de Ac antes de la vacunación son ≥ LLOQ pero < 4 x LLOQ manifiestan la respuesta de refuerzo si tienen una respuesta 4 veces mayor (esto es, nivel posterior/anterior a la vacunación ≥ 4); los sujetos cuyas concentraciones de Ac antes de la vacunación son ≥ 4 x LLOQ manifiestan la respuesta de refuerzo si tienen una respuesta 2 veces mayor (esto es, nivel posterior/anterior a la vacunación ≥ 2).

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



**Tabla 1.8: Criterios de valoración de la inmunogenicidad por antígeno para los estudios de refuerzo**

	Criterios de valoración de inmunogenicidad*	A3L01†	A3L16 (bo A3L02)	A3L22 (bo A3L10)	A3L21 (bo A3L11)	A3L15 (bo A3L15 ps)
<b>Sarampión</b>	Título de Ac					•
	Título de Ac $\geq$ 300 mUI/mL por ELISA o neutralización $\geq$ 120 mUI/mL					•
<b>Parotiditis</b>	Título de Ac					•
	Título de Ac $\geq$ 500 U/mL por ELISA o neutralización $\geq$ 60 (1/dil)					•
<b>Rubéola</b>	Título de Ac					•
	Título de Ac $\geq$ 10 UI/mL					•
<b>Varicela</b>	Título de Ac					•
	título de Ac $\geq$ 300 mUI/mL por ELISA o FAMA $\geq$ 4 (1/dil)					•

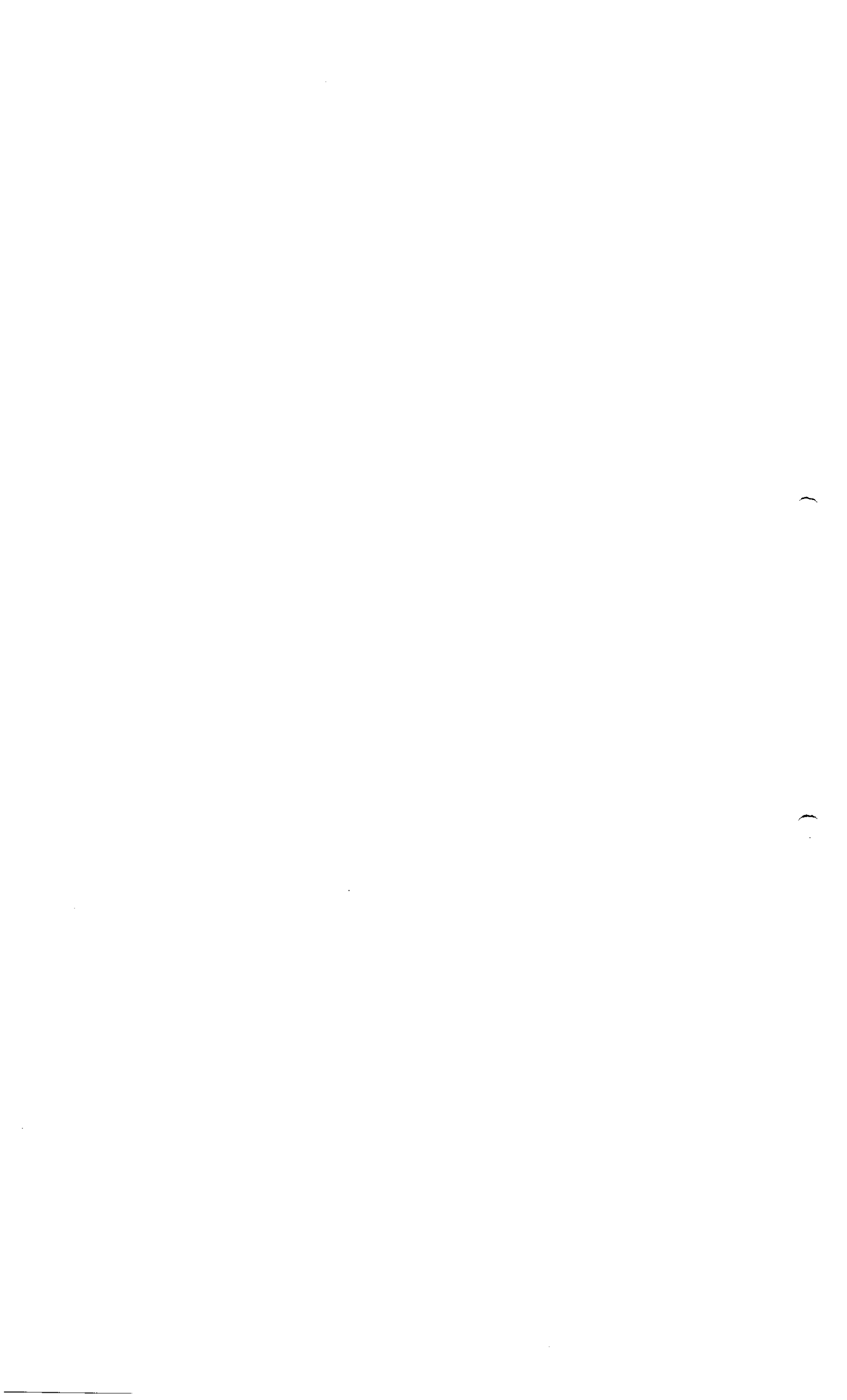
En el estudio A3L01, la inmunogenicidad fue un objetivo secundario.

La inmunogenicidad de todos los antígenos de Hexaxim se evaluó usando los siguientes parámetros:

- Para la persistencia de Ac antes de la inyección de refuerzo:
  - GM de los títulos.
  - Porcentaje de sujetos con títulos superiores a los umbrales predefinidos (incluidos los de seroprotección definida).
- Para la respuesta inmunitaria un mes después de la inyección de refuerzo:
  - GM de los títulos.
  - Media geométrica del índice de títulos de anticuerpos individuales antes/después de la inyección de refuerzo (GM del índice de los títulos).
  - Porcentaje de sujetos con títulos superiores a los umbrales predefinidos (incluidos los de seroprotección definida).
- Únicamente para los antígenos PT y FHA:
  - Los índices de seroconversión se definen como el porcentaje de sujetos con un aumento  $\geq$  4 veces desde el inicio hasta un mes después de la dosis de refuerzo.
  - Los índices de respuesta de refuerzo se definen como sigue:

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.





- Los sujetos cuyas concentraciones de Ac previas a la vacunación son < LLOQ manifiestan la respuesta de refuerzo si presentan niveles posteriores a la vacunación  $\geq 4$  veces el LLOQ.
- Los sujetos cuyas concentraciones de Ac previas a la vacunación son  $\geq$  LLOQ pero < 4 veces el LLOQ manifiestan la respuesta de refuerzo si presentan una respuesta de 4 veces mayor (niveles posteriores/niveles previos a la vacunación  $\geq 4$ ).
- Los sujetos cuyas concentraciones de Ac previas a la vacunación son  $\geq 4$  veces el LLOQ manifiestan la respuesta de refuerzo si presentan una respuesta de 2 veces mayor (niveles posteriores/niveles previos a la vacunación  $\geq 2$ ).

### 1.3.2.3 Criterios de valoración y parámetros para los análisis integrados

Como se ha comunicado en los CSR individuales, los criterios de valoración para la inmunogenicidad de los análisis integrados se enumeran en la tabla 1.9 para cada antígeno, en su caso.

**Tabla 1.9: Criterios de valoración para la inmunogenicidad por antígeno**

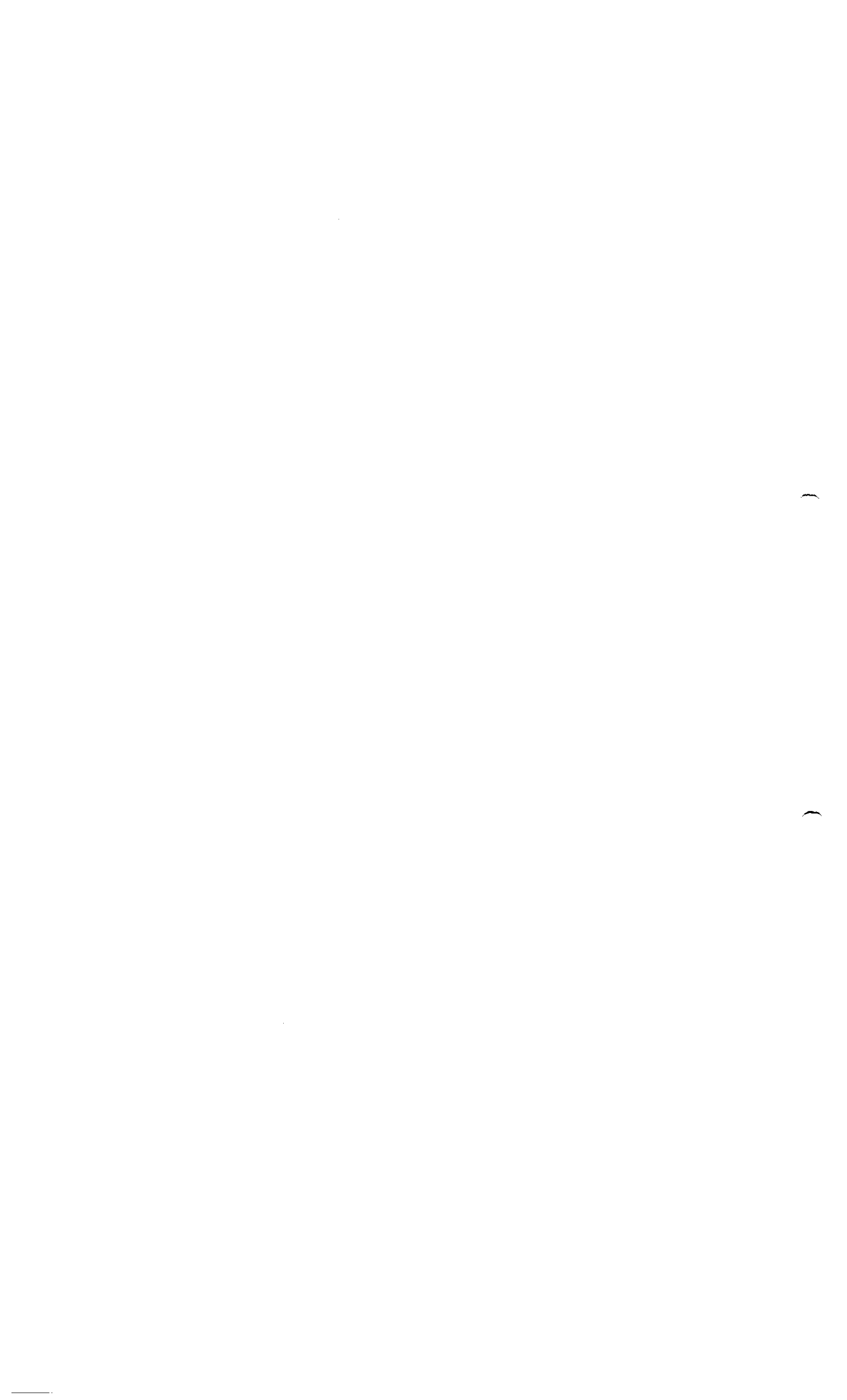
Antígeno	Criterios de valoración para los estudios de la serie primaria	Criterios de valoración para los estudios de refuerzo
Difteria	Título de Ac Título de Ac $\geq 0,01$ UI/mL ‡ Títulos de Ac $\geq 0,1$ UI/mL	Título de Ac Índice de los títulos de Ac Títulos de Ac $\geq 0,01$ UI/mL § Títulos de Ac $\geq 0,1$ UI/mL Títulos de Ac $\geq 1$ UI/mL
Tétanos	Títulos de Ac Títulos de Ac $\geq 0,01$ UI/mL* Títulos de Ac $\geq 0,1$ UI/mL	Título de Ac Índice de los títulos de Ac Títulos de Ac $\geq 0,01$ UI/mL † Títulos de Ac $\geq 0,1$ UI/mL Títulos de Ac $\geq 1,0$ UI/mL
PT, FHA	Índice de los Ac Seroconversión: aumento de orden $\geq 4$ del título desde el valor inicial hasta después de la vacunación Respuesta a la vacuna**	Título de Ac Índice de los títulos de Ac Aumento de orden $\geq 4$ del título desde el valor inicial hasta después de la vacunación Respuesta a la vacuna de refuerzo ††
Poliovirus 1, 2 y 3	Títulos de Ac Títulos de Ac $\geq 8$ (1/dil)*	Títulos de Ac Índice de los títulos de Ac Títulos de Ac $\geq 8$ (1/dil)
Hepatitis B	Títulos de Ac Títulos de Ac $\geq 10$ mUI/mL* Títulos de Ac $\geq 100$ mUI/mL	Títulos de Ac Índice de los títulos de Ac Títulos de Ac $\geq 10$ mUI/mL Títulos de Ac $\geq 100$ mUI/mL
PRP	Títulos de Ac Títulos de Ac $\geq 0,15$ $\mu$ g/mL* Títulos de Ac $\geq 1$ $\mu$ g/mL	Títulos de Ac Índice de los títulos de Ac Títulos de Ac $\geq 0,15$ $\mu$ g/mL Títulos de Ac $\geq 1$ $\mu$ g/mL

\* En esta tabla se resumen los criterios de valoración para la persistencia de Ac a la dosis previa al refuerzo y para la respuesta de refuerzo a la dosis posterior al refuerzo.

† En el estudio A3L01, la inmunogenicidad fue un objetivo secundario.

‡ Correlato de seroprotección.

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



- § Título de Ac  $\geq 0,01$  UI/mL: criterio de valoración analizado solamente para la persistencia de Ac.
- \*\* La respuesta a la vacuna se define del siguiente modo: anti-PT o anti-FHA  $\geq$  LLOQ en sujetos inicialmente seronegativos, o al menos persistencia (título posterior  $\geq$  título anterior) del título de anticuerpo en sujetos inicialmente seropositivos (título  $\geq$  LLOQ).
- †† La respuesta de refuerzo se define del siguiente modo: los sujetos cuyas concentraciones de Ac antes de la vacunación son inferiores al límite inferior de cuantificación ( $<$  LLOQ) manifiestan la respuesta de refuerzo si tienen niveles posteriores a la vacunación  $\geq 4$  x LLOQ; los sujetos cuyas concentraciones de Ac antes de la vacunación son  $\geq$  LLOQ pero  $< 4$  x LLOQ manifiestan la respuesta de refuerzo si tienen una respuesta 4 veces mayor (esto es, nivel posterior/anterior a la vacunación  $\geq 4$ ); los sujetos cuyas concentraciones de Ac antes de la vacunación son  $\geq 4$  x LLOQ manifiestan la respuesta de refuerzo si tienen una respuesta 2 veces mayor (esto es, nivel posterior/anterior a la vacunación  $\geq 2$ ).

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





Se utilizan los siguientes parámetros:

*Para los estudios de la serie primaria:*

- Para los estudios de no inferioridad (A3L02, A3L10, A3L12, A3L15 y A3L17, presentados en la sección 1.3.2.1):
  - Diferencia entre los dos grupos comparados (Hexaxim frente al control) para el índice de seroprotección.
  - Diferencia entre los dos grupos comparados (Hexaxim frente al control) para el índice de seroconversión para los antígenos PT y FHA.
- Para todos los antígenos:
  - GM de los títulos.
  - Porcentaje de sujetos con títulos superiores a los umbrales predefinidos (incluidos los de seroprotección definida).
- Para los antígenos PT y FHA únicamente (se presentan en la sección 1.3.2.1):
  - Índices de seroconversión.
  - Índices de respuesta a la vacuna.

*Para los estudios de refuerzo:*

Consulte la definición de los parámetros en la sección 1.3.2.2.

### 1.3.3 Métodos estadísticos

#### 1.3.3.1 Consideraciones generales

En la Tabla 1.10 se resumen las principales estadísticas descriptivas utilizadas en los estudios incluidos en el presente documento de solicitud.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

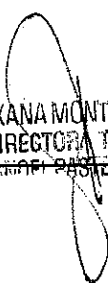





**Tabla 1.10: Estadísticas descriptivas generadas**

<b>Características basales y descripción del seguimiento</b>	<b>Datos categóricos</b>	Número de sujetos. En ocasiones: porcentaje de sujetos.
	<b>Datos cuantitativos continuos</b>	Media, desviación estándar, mínimo y máximo. En ocasiones: cuartiles.
<b>Resultados sobre inmunogenicidad</b>	<b>Datos categóricos (seroprotección, seroconversión, corte)</b>	Número y porcentaje de sujetos e intervalo de confianza (IC) del 95 %.
	<b>Datos continuos (título/datos)</b>	Log10: media y desviación estándar. Antilog10 (trabajo sobre la distribución de Log10 y aplicación de antilog10): media geométrica, IC del 95 %* de la media geométrica, cuartiles, máximo y mínimo. Representación gráfica mediante curvas de distribución acumulativa inversa.

\* Suponiendo que la transformación Log10 de los títulos/datos sigue una distribución normal, al principio, la media y el intervalo del 95 % se calculan sobre Log10 (títulos/datos) utilizando el cálculo usual para distribución normal (usando la distribución de Student con n-1 grados de libertad), luego se aplican las transformaciones antilogarítmicas a los resultados de los cálculos, a fin de obtener los GMT y sus intervalos de confianza del 95 %.


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



La media geométrica (GM) se definió de la siguiente manera:

$$GM = \left( \prod_{i=1}^n y_i \right)^{1/n} = 10^{\left( \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \log_{10}(y_i) \right)}$$

donde  $(y_1, y_2, \dots, y_n)$  son los títulos o índices individuales observados para cada sujeto.

Los porcentajes y los IC del 95 % de los porcentajes se presentan usando un dígito después del separador decimal.

### 1.3.3.2 Métodos estadísticos de los estudios individuales

#### 1.3.3.2.1 Criterios de no inferioridad

Todos los estudios salvo los estudios A3L04 y A3L11 incluyeron evaluaciones de no inferioridad de la vacuna del estudio respecto a un control autorizado como criterio de valoración primario. En el estudio A3L11 la no inferioridad se evaluó como criterio de valoración secundario.

Para cada antígeno analizado, el parámetro era la diferencia de los índices de seroprotección o de seroconversión entre los grupos de vacunación comparados. Para cada antígeno analizado, las hipótesis puestas a prueba fueron las siguientes:

$$H_0^i : P_{\text{Tested}}^i - P_{\text{Reference}}^i \leq -\delta^i$$
$$H_1^i : P_{\text{Tested}}^i - P_{\text{Reference}}^i > -\delta^i$$

El límite de no inferioridad  $\delta^i$  se establece en el 10 % para D, T, Hep B, PRP, PT y FHA y en el 5 % para los tres poliovirus.

Para cada antígeno, se demostraba la no inferioridad si el límite inferior del IC bilateral del 95 % era mayor que  $-\delta^i$ .

La no inferioridad de Hexaxim se alcanzaba si se rechazaba la hipótesis nula para cada valencia analizada.

La metodología estadística se basó en el uso del IC bilateral del 95 % de las diferencias de los índices de seroprotección o de seroconversión entre los grupos de vacunación comparados.

#### 1.3.3.2.2 Criterios de equivalencia

Se utilizaron criterios estadísticos de equivalencia predefinidos de los resultados de inmunogenicidad para demostrar la uniformidad lote a lote. El único estudio donde se evaluó la uniformidad lote a lote de Hexaxim fue el A3L11, donde se compararon los índices de seroprotección y de seroconversión para cada antígeno entre los 3 lotes por separado.

Para cada par de lotes (i, k) y para cada valencia (j), las hipótesis sometidas a prueba fueron las siguientes:





$$H_0^{i,k,j} : |P_i^j - P_k^j| \geq \delta$$

$$H_1^{i,k,j} : |P_i^j - P_k^j| < \delta$$

donde

$\delta$  el límite de equivalencia se establece en el 10 % para D, T, Hep B, PRP, PT y FHA y en el 5 % para los tres poliovirus.

$i, k$  en  $\{1, 2, 3\}$  = número de lote,  $i \neq k$ .

$j$  valencia en (D, T, PT, FHA, poliovirus 1, 2, 3, Hep B y PRP).

A fin de demostrar la uniformidad, se realizaron tres pruebas pareadas de equivalencia sobre los índices de seroprotección y seroconversión según la valencia, un mes después de la tercera dosis de Hexaxim. La equivalencia entre los 3 lotes se demostraba si se rechazaba la hipótesis nula para cada par de lotes de cada valencia.

La metodología estadística se basó en el uso del IC bilateral del 90 % de las diferencias de los índices de seroprotección y seroconversión entre dos pares de lotes.

Con fines indicativos, se calcularon también los IC del 95 % de las diferencias aplicando el mismo método.

#### 1.3.3.2.3 Intervalo de confianza para la estimación puntual de porcentajes

Los IC del 95 % para los porcentajes se calcularon mediante la distribución binómica exacta (método de Clopper-Pearson, citado por Newcombe) (19).

#### 1.3.3.2.4 Intervalo de confianza para la estimación puntual del GMT

Suponiendo que la transformación Log10 de los títulos/datos sigue una distribución normal, se calcularon, al principio, la media y el intervalo de confianza del 95 % sobre Log10 (títulos/datos) utilizando el cálculo usual para la distribución normal (usando la distribución de Student con  $n-1$  grados de libertad), luego se aplicaron transformaciones antilogarítmicas a los resultados de los cálculos, a fin de obtener las MG de los títulos y sus intervalos de confianza del 95 %. "MG de los títulos" se denominó "GMT" en todo el documento. Para mejorar la claridad del texto no se muestran las unidades, ya que son las mismas que se utilizan para el correlato de seroprotección o para el indicador indirecto de protección.

#### 1.3.3.2.5 Intervalo de confianza para la diferencia de porcentajes entre los grupos de vacunación

Se calcularon los IC del 95 % para la diferencia de dos proporciones utilizando el método de puntuación de Wilson sin corrección de continuidad, citado por Newcombe (20).

#### 1.3.3.2.6 Ajuste para considerar la multiplicidad

Para la no inferioridad, como la hipótesis alternativa global compuesta se basa en la intersección de todas las hipótesis alternativas individuales (esto es, todas las hipótesis alternativas tienen que





ser ciertas para aceptar la hipótesis alternativa global), no se realizó ajuste alguno del error de tipo I. Como cada hipótesis individual se puso a prueba al nivel alfa del 2,5 %, entonces el error global de tipo I es inferior al 2,5 %.

Por el mismo motivo, era necesario ajustar el error de tipo II. Por consiguiente, para los cálculos del tamaño de la muestra, se incrementaron las potencias individuales para obtener una potencia general superior al 90 %.

Todas las hipótesis nulas tuvieron que ser rechazadas para aceptar la hipótesis global; la potencia general es el producto de todas las potencias individuales.

### 1.3.3.3 Métodos estadísticos de los análisis integrados

#### 1.3.3.3.1 Métodos estadísticos

Los métodos estadísticos (esto es, criterios de valoración, parámetros, delta) utilizados en los análisis integrados son los mismos utilizados para los informes individuales del estudio (sección 1.3.3). Los criterios de valoración enumerados en la sección 1.3.2 (estimación puntual e IC del 95 %) se resumen por antígeno entre los estudios.

Además, para los estudios A3L02, A3L04, A3L11 y A3L17 (todos los cuales tenían un calendario a los 2, 4 y 6 meses), se genera una estimación global dentro del grupo y los IC del 95 % asociados (para el grupo del Hexaxim) para cada antígeno como estimación puntual bruta de los datos agrupados. El análisis es descriptivo y no se somete a prueba ninguna hipótesis estadística.

Cuando estaban disponibles, la presentación de los criterios de valoración incluía los siguientes momentos de medición:


- Para los estudios de la serie primaria: un mes después de la dosis 3.
- Para los estudios de refuerzo: antes del refuerzo y un mes después del refuerzo.

Las características demográficas (edad, sexo y origen étnico) están también agrupadas (datos brutos) para el grupo de Hexaxim.

#### 1.3.3.3.2 Consideraciones generales para el análisis de los datos agrupados

Todos los estudios de la serie primaria que evaluaron la inmunogenicidad como objetivo primario fueron concluyentes en demostrar la no inferioridad de Hexaxim en comparación con la vacuna de control correspondiente. Se acepta, por tanto, que no es necesario ningún metanálisis para consolidar los resultados ni para incrementar la potencia.

No obstante, como síntesis de los resultados de los estudios individuales de América Latina que tenían un calendario a los 2, 4 y 6 meses (estudios A3L02, A3L04, A3L11 y A3L17), se presenta una estimación global intragrupal para el grupo de Hexaxim para cada antígeno, basado en la agrupación de datos brutos. Este último análisis es descriptivo y pretende incrementar la precisión de la estimación de cada antígeno del grupo de Hexaxim.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





## 1.4 Análisis de inmunogenicidad para el plan de análisis integrado

Los datos de inmunogenicidad para Hexaxim se evalúan y resumen basándose en los 5 objetivos siguientes:

- Objetivo 1: resumir las comparaciones (pruebas de no inferioridad) de Hexaxim frente a la vacuna de control con licencia.
- Objetivo 2: presentar una comparación descriptiva de la inmunogenicidad entre Hexaxim y los grupos de control para los estudios de la serie primaria y para los estudios de refuerzo.
- Objetivo 3: describir el perfil de inmunogenicidad general de Hexaxim.
- Objetivo 4: resumir las comparaciones de inmunogenicidad entre tres lotes de Hexaxim.
- Objetivo 5: describir el desempeño de Hexaxim cuando se administra de forma concomitante con otras vacunas.

El objetivo 4 queda cubierto en su mayoría por un sólo estudio, el A3L11, pero también se proporcionan datos de respaldo de los estudios A3L04 y A3L21. El objetivo 5 queda cubierto por dos estudios: A3L12 (ps) y A3L15 bo.

## 2 Resumen de resultados de estudios individuales

En esta sección se presentan los resultados de inmunogenicidad obtenidos en cada uno de los estudios incluidos en la actual solicitud. Se presentan primero los estudios de la serie primaria, seguidos por el estudio de refuerzo correspondiente, cuando sea pertinente.

Cada resumen contiene una descripción del diseño del estudio, los objetivos de inmunogenicidad, el resumen del análisis estadístico del criterio de valoración primario, la población del estudio, los resultados de inmunogenicidad para los componentes activos aplicables (D, T, PT y FHA, poliovirus, Hep B y Hib) y las principales conclusiones del estudio.

### 2.1 Estudio de fase I

Sólo hubo un estudio de fase I en el PDC de Hexaxim: A3L01 (refuerzo).

**Título:** seguridad de fase I de una dosis de refuerzo de Hexaxim o de Hexavac en niños argentinos sanos de 16-19 meses de edad. Este estudio se llevó a cabo después de una primovacuna real de lactantes conforme al calendario nacional de vacunación (2, 4 y 6 meses) con una vacuna que contenía wP (Tetract//Hib) y OPV o IPV.

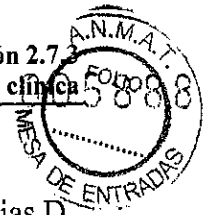
**Diseño del estudio:** estudio monocéntrico, de 2 ramas, aleatorizado, controlado y con observador ciego. Sesenta niños pequeños que habían sido primovacunados con vacunas D, T, wP, OPV o IPV, Hep B y PRP fueron distribuidos aleatoriamente y por igual en dos grupos:

- El grupo 1 (N = 30) recibió una dosis de Hexaxim.
- El grupo 2 (N = 30) recibió una dosis de Hexavac (vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T).

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





**Objetivo de inmunogenicidad:** documentar la respuesta inmunitaria de refuerzo a las valencias D, T, tos ferina, polio, Hep B y PRP-T.

**Resumen del análisis estadístico:** análisis descriptivo por grupo y momento de medición para los datos de inmunogenicidad.

**Resultados**

En la tabla 2.1 se presentan las características demográficas de este estudio.

**Tabla 2.1: Estudio A3L01; características de los sujetos, conjunto de análisis completo**

	Hexaxim (N = 30)	Hexavac (N = 30)
<b>Sexo</b>		
M	30	30
Masculino: n (%)	14 (47)	20 (67)
Femenino: n (%)	16 (53)	10 (33)
Origen étnico	N/D	N/D
<b>Edad (meses) al momento de la primera dosis</b>		
M	30	30
Media (DE)	16,9 (0,8)	17,1 (0,8)
Mínimo; máximo	16; 19	16; 18

Fuente: 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L01, tabla 5.1

N/D: no disponible.

N: número de sujetos analizados según el conjunto de análisis ITT.

M: número de sujetos con datos disponibles para esta característica.

n: número de sujetos.

%: los porcentajes se calculan según el número de sujetos con datos disponibles para esta característica.

Hubo más niñas que niños en el grupo de Hexaxim (53 % y 47 %, respectivamente) y el doble de niños que de niñas en el grupo de control (67 % y 33 %, respectivamente). Este desequilibrio no debería tener ningún impacto clínico sobre los resultados. El promedio de edad en la 1ª vacunación era similar para ambos grupos.

En la tabla 2.2 se presentan las respuestas inmunitarias 1 mes después de las vacunaciones de refuerzo.

Los resultados previos al refuerzo se encuentran en el CSR (sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L01, sección 5.4.1, tabla 5.5).



**Tabla 2.2: Estudio A3L01; inmunogenicidad de Hexaxim y de la vacuna de control tras una vacunación de refuerzo; conjunto de análisis ITT**

Antígeno	Criterios	Hexaxim			Hexavac		
		N	% o media	(IC del 95 %)	N	% o media	(IC del 95 %)
Difteria	≥ 0,1 UI/mL	30	100	(88,4; 100)	30	100	(88,4; 100)
	≥ 1,0 UI/mL	30	100	(88,4; 100)	30	96,7	(82,8; 99,9)
	GMT	30	5,62	(3,78; 8,33)	30	8,91	(5,95; 13,4)
Tétanos	≥ 0,1 UI/mL	30	100	(88,4; 100)	30	100	(88,4; 100)
	≥ 1,0 UI/mL	30	100	(88,4; 100)	30	100	(88,4; 100)
	GMT	30	8,62	(6,94; 10,7)	30	8,90	(7,30; 10,9)
PT	≥ 4 veces de aumento	27	96,3	(81,0; 99,9)	28	100	(87,7; 100)
	GMT	29	102	(59,0; 178)	29	210	(127; 348)
FHA	≥ 4 veces de aumento	29	96,6	(82,2; 99,9)	30	96,7	(82,8; 99,9)
	GMT	30	210	(164; 267)	30	316	(244; 410)
Poliovirus 1	≥ 8 (1/dil)	30	100	(88,4; 100)	30	100	(88,4; 100)
	GMT	30	3251	(2329; 4538)	30	4493	(3010; 6706)
Poliovirus 2	≥ 8 (1/dil)	30	100	(88,4; 100)	30	100	(88,4; 100)
	GMT	30	5860	(4042; 8496)	30	7214	(4879; 10668)
Poliovirus 3	≥ 8 (1/dil)	30	100	(88,4; 100)	29	100	(88,1; 100)
	GMT	30	21125	(16997; 26256)	29	16982	(11271; 25586)
Hep B	≥ 10 mUI/mL	30	100	(88,4; 100)	30	100	(88,4; 100)
	GMT	30	7890	(4849; 12837)	30	2629	(1586; 4356)
PRP	≥ 1,0 µg/mL	30	100	(88,4; 100)	30	100	(88,4; 100)
	GMT	30	239	(141; 406)	30	139	(81,0; 240)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 81

N: número de sujetos analizados según el conjunto de análisis ITT.

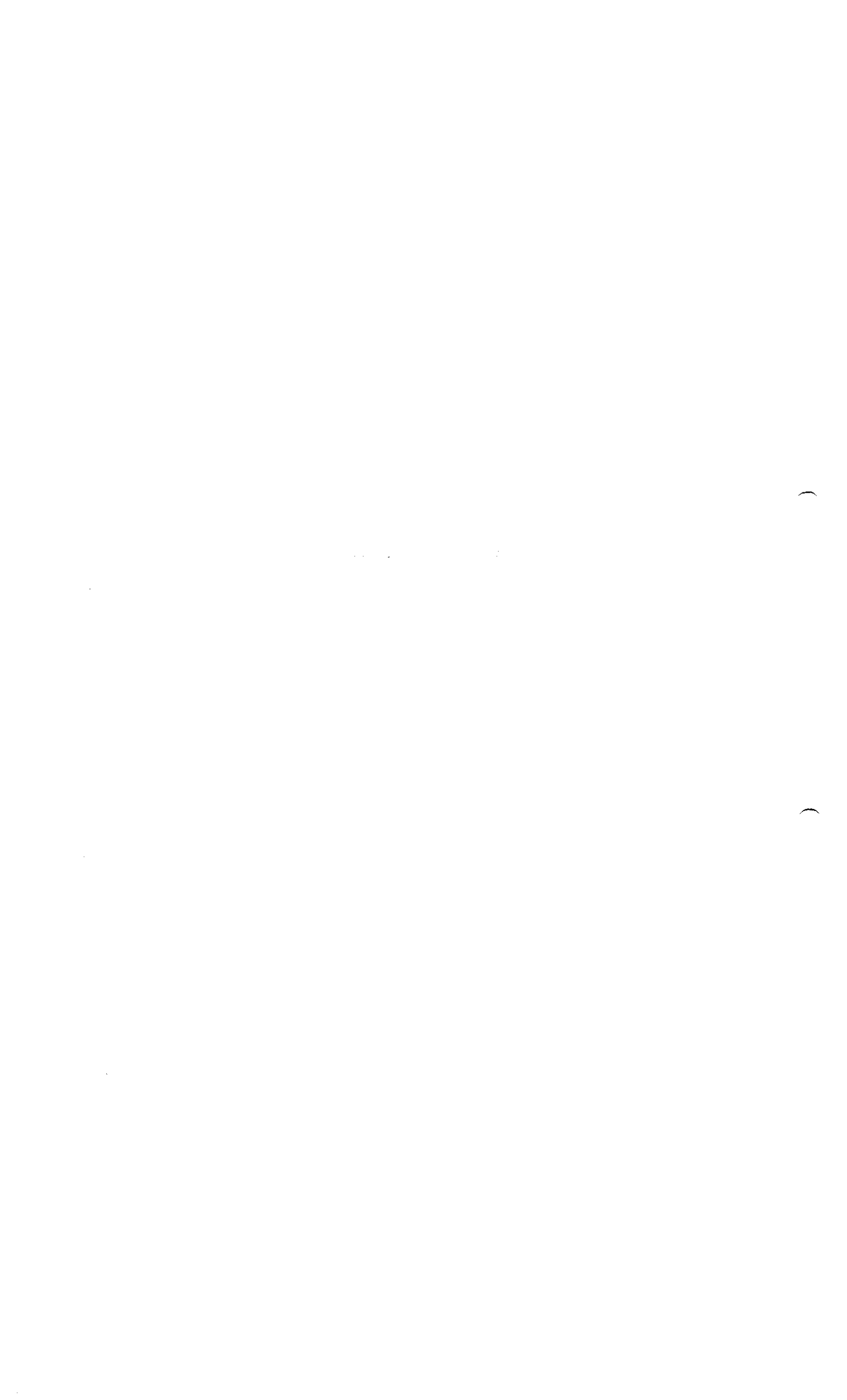
%: el porcentaje y los IC del 95 % se calculan según el número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

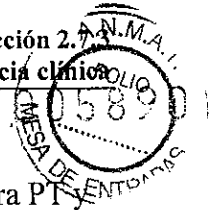
La inmunogenicidad se analizó usando el conjunto de análisis ITT ya que la población PP no se definió en el protocolo del estudio.

• **Respuestas de anticuerpos contra difteria y tétanos**

Todos los sujetos alcanzaron el nivel de  $\geq 0,1$  UI/mL 1 mes después de la dosis de refuerzo para los antígenos D y T. El porcentaje de sujetos con un título  $\geq 1$  UI/mL fue igualmente elevado ( $\geq 96,7$  %) en ambos grupos para los antígenos D y T. Los GMT para D y T fueron similares en ambos grupos.

• **Respuestas de anticuerpos anti-PT y anti-FHA**





Casi todos los sujetos de ambos grupos ( $\geq 96,3\%$ ) alcanzaron una elevación  $\geq 4$  veces para PT y FHA. Los GMT fueron mas elevados en el grupo de control que en el grupo de Hexaxim (210 y 102 para PT, respectivamente; 316 y 210 para FHA, respectivamente).

- **Respuestas de anticuerpos antipoliavirus**

Todos los sujetos de ambos grupos alcanzaron títulos  $\geq 8$  (1/dil) para todos los poliovirus. Los GMT posteriores al refuerzo fueron similares entre el grupo que recibió Hexaxim y el grupo de control para cada poliovirus.

- **Respuestas de anticuerpos anti-Hep B**

Todos los sujetos de ambos grupos alcanzaron títulos  $\geq 10$  mUI/mL. Los GMT fueron más elevados en el grupo de Hexaxim que en el grupo de control (7890 y 2629, respectivamente).

- **Respuestas de anticuerpos anti-PRP**

Todos los sujetos de ambos grupos alcanzaron títulos  $\geq 1,0$   $\mu\text{g/mL}$ . Los GMT fueron mas elevados en el grupo de Hexaxim que en el grupo de control (239 y 139, respectivamente).

**Principales conclusiones:**

Este estudio demostró que:

- Basándose en la inmunogenicidad, Hexaxim indujo una respuesta satisfactoria para todos los antígenos cuando se administró como dosis de refuerzo entre los 16 y los 19 meses a 30 sujetos después de un calendario real de primovacunación.

## 2.2 Estudios de fase II/III

### 2.2.1 Estudio A3L02 (serie primaria)

**Título:** estudio de inmunogenicidad de fase II de Hexaxim comparado con Pentaxim + Engerix B a los 2, 4 y 6 meses en lactantes argentinos sanos.

**Objetivos de inmunogenicidad:**

- Objetivo primario: demostrar que la respuesta inmunitaria a Hexaxim es no inferior para todas las valencias (D, T, poliovirus 1, 2 y 3, Hep B, PRP, PT y FHA) a la inducida por la asociación de Pentaxim y Engerix B un mes después de una serie primaria a los 2, 4 y 6 meses.
- Objetivo secundario: describir en cada grupo los parámetros de inmunogenicidad un mes después de la serie primaria de tres dosis.

**Diseño del estudio:** estudio monocéntrico, de 2 ramas, abierto, aleatorizado y con control activo.

**Resumen del análisis estadístico para el objetivo primario:** se calcularon las diferencias en los índices de seroprotección y seroconversión para cada antígeno entre los dos grupos [Hexaxim – Control]. El límite clínicamente relevante para la no inferioridad era de -10 % para D, T, PT, FHA, Hep B y PRP, y de -5 % para los poliovirus 1, 2 y 3. El método estadístico se basó en el límite inferior del intervalo de confianza bilateral del 95 % de la diferencia entre los índices de seroprotección y de seroconversión.

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





**Resultados**

En la tabla 2.3 se presentan las características demográficas de este estudio.

**Tabla 2.3: Estudio A3L02; características de los sujetos; conjunto de análisis ITT**

	Hexaxim (N = 312)	Pentaxim + Engerix B (N = 312)
<b>Sexo</b>		
M	312	312
Masculino: n (%)	164 (52,6)	165 (52,9)
Femenino: n (%)	148 (47,4)	147 (47,1)
<b>Origen étnico</b>	N/D	N/D
<b>Edad (meses) al momento de la primera dosis</b>		
M	312	312
Media (DE)	1,77 (0,116)	1,78 (0,108)
Mínimo; máximo	1,61; 2,27	1,64; 2,14

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 13.

N/D: no disponible.

N: número de sujetos analizados según el conjunto de análisis ITT.

M: número de sujetos con datos disponibles para esta característica.

n: número de sujetos.

%; los porcentajes se calculan según el número de sujetos con datos disponibles para esta característica.

En la población por ITT, el promedio de edad en la 1ª vacunación y el porcentaje observado de niños y niñas inscritos en cada grupo fueron similares en ambos grupos. Se observaron los mismos resultados en el conjunto de análisis PP (sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 14).

En la table 2.4 se presentan las respuestas inmunitarias para Hexaxim y para las vacunas de control (Pentaxim + Engerix B) 1 mes después de la serie primaria de 3 dosis.

ROXANA MONTEVILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.  
CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.

