

La media de la edad era la misma en ambos grupos. En cada grupo de vacunación primaria, había más niños que niñas. Se observaron los mismos resultados en el conjunto de análisis PP (5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 24).

En la tabla 2.12 se presentan las respuestas inmunitarias tras la vacunación de refuerzo con Hexaxim según la vacuna asignada en la serie primaria (Hexaxim o Pentaxim + Engerix B).

Los resultados de la persistencia de anticuerpos se encuentran en la sección 3.2.3 y en el CSR de A3L22 (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L22, sección 5.1, tabla 5.1).

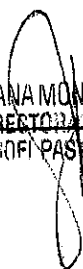


ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.



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

Antígeno	Criterios	Vacunación de refuerzo: Hexaxim												
		Vacuna asignada en la serie primaria						General*						
		Hexaxim			Pentaxim + Engerix B			N			% o media			IC del 95 %
Difteria	≥ 0,1 UI/mL	112	99,1	(95,1; 100)	98	100	(96,3; 100)	210	99,5	(97,4; 100)	210	99,5	(97,4; 100)	
	≥ 1,0 UI/mL	112	90,2	(83,1; 95,0)	98	95,9	(89,9; 98,9)	210	92,9	(88,5; 95,9)				
	GMT	112	5,09	(3,89; 6,66)	98	10,2	(7,59; 13,8)	210	7,05	(5,75; 8,65)				
Tétanos	≥ 0,1 UI/mL	109	100	(96,7; 100)	96	100	(96,2; 100)	205	100	(98,2; 100)	205	100	(98,2; 100)	
	≥ 1,0 UI/mL	109	98,2	(93,5; 99,8)	96	100	(96,2; 100)	205	99,0	(96,5; 99,9)				
	GMT	109	8,98	(7,52; 10,7)	96	13,1	(10,8; 15,8)	205	10,7	(9,40; 12,2)				
PT	≥ 4 veces de aumento	86	96,5	(90,1; 99,3)	79	96,2	(89,3; 99,2)	165	96,4	(92,3; 98,7)	165	96,4	(92,3; 98,7)	
	Respuesta de refuerzo	86	100	(95,8; 100)	79	98,7	(93,1; 100)	165	99,4	(96,7; 100)				
	GMT	113	160	(137; 187)	95	237	(202; 278)	208	191	(171; 214)				
Poliovirus 1	≥ 4 veces de aumento	73	91,8	(83,0; 96,9)	77	97,4	(90,9; 99,7)	150	94,7	(89,8; 97,7)	150	94,7	(89,8; 97,7)	
	Respuesta de refuerzo	73	97,3	(90,5; 99,7)	77	98,7	(93,0; 100)	150	98,0	(94,3; 99,6)				
	GMT	111	222	(194; 254)	97	234	(201; 272)	208	228	(206; 252)				
Poliovirus 1	≥ 8 (1/dil)	105	100	(96,5; 100)	87	100	(95,8; 100)	192	100	(98,1; 100)	192	100	(98,1; 100)	
	GMT	105	5477	(4401; 6814)	87	9050	(7134; 11480)	192	6876	(5839; 8097)				

ROXANA MONTELIBONE
DIRECTORA GENERAL
SANOFI PASTEUR S.A.

(cop.) CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

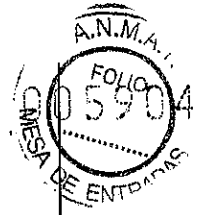




Tabla 2.12: Estudio A3L22; inmunogenicidad de Hexaxim tras una vacunación de refuerzo, conjunto de análisis PP

(cont.)

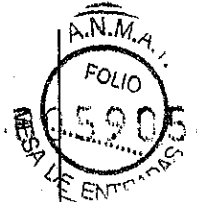
Antígeno	Criterios	Vacunación de refuerzo: Hexaxim											
		Vacuna asignada en la serie primaria						General*					
		Hexaxim			Pentaxim + Engerix B			%			IC del 95 %		
		N	% o media	(IC del 95 %)	N	% o media	(IC del 95 %)	N	% o media	(IC del 95 %)	N	% o media	(IC del 95 %)
Poliovirus 2	≥ 8 (1/dil)	101	100	(96,4; 100)	83	100	(95,7; 100)	184	100	(98,0; 100)	184	100	(98,0; 100)
	GMT	101	6099	(4916; 7566)	83	9170	(7170; 11727)	184	7330	(6226; 8631)	184	7330	(6226; 8631)
Poliovirus 3	≥ 8 (1/dil)	102	100	(96,4; 100)	84	100	(95,7; 100)	186	100	(98,0; 100)	186	100	(98,0; 100)
	GMT	102	5542	(4156; 7392)	84	10152	(7806; 13205)	186	7285	(5961; 8903)	186	7285	(5961; 8903)
Hep B	≥ 10 m UI/mL	111	97,3	(92,3; 99,4)	103	100	(96,5; 100)	214	98,6	(96,0; 99,7)	214	98,6	(96,0; 99,7)
	GMT	111	1379	(916; 2078)	103	26189	(19133; 35846)	214	5688	(4105; 7882)	214	5688	(4105; 7882)
PRP	≥ 1,0 µg/mL	114	98,2	(93,8; 99,8)	103	100	(96,5; 100)	217	99,1	(96,7; 99,9)	217	99,1	(96,7; 99,9)
	GMT	114	72,5	(55,8; 94,3)	103	86,9	(69,8; 108)	217	79,0	(66,6; 93,8)	217	79,0	(66,6; 93,8)

Figura 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 85.

El número de sujetos analizados según el conjunto de análisis PP.
El porcentaje y el IC del 95 % se calculan según el número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.
General: todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo sin importar la vacuna que habían recibido durante la serie primaria.

ROXANA
DIRECCIÓN
MILONE
S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







La inmunogenicidad se analizó usando el conjunto de análisis PP.

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

Los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de $\geq 0,1$ UI/mL fueron igualmente elevados en ambos grupos primovacunados ($\geq 99,1$ %), tanto para D como para T. Para D, el porcentaje de sujetos que alcanzaron el nivel de $\geq 1,0$ UI/mL fue $\geq 90,2$ % en el grupo primovacunado con Hexaxim y $\geq 95,9$ % en el grupo primovacunado con el control; para T, los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de $\geq 1,0$ UI/mL fueron $\geq 98,2$ % en ambos grupos. Los GMT para D y T fueron más bajos en el grupo primovacunado con Hexaxim que en el grupo primovacunado con el control.

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

Los índices de seroconversión y los índices de respuesta de refuerzo fueron similares en ambos grupos primovacunados. Los GMT para PT fueron más elevados en el grupo primovacunado con Hexaxim que en el grupo primovacunado con el control; los GMT para FHA fueron similares en ambos grupos.

- **Respuestas de anticuerpos antipoliiovirus**

Los porcentajes de sujetos con títulos ≥ 8 (1/dil) para los poliovirus 1, 2 y 3 fueron del 100 % en ambos grupos. Para los poliovirus 1 y 3, los GMT fueron más bajos en el grupo primovacunado con Hexaxim que en el grupo primovacunado con Pentaxim + Engerix B; para el poliovirus 2, los GMT tendían a ser más elevados en el grupo primovacunado con Pentaxim + Engerix B que en el grupo primovacunado con Hexaxim.

La metodología analítica para los títulos de Ac antipoliiovirus se modificó entre el estudio A3L10 de la serie primaria y el estudio de refuerzo A3L22. La prueba de concordancia reveló que ambos análisis no son concordantes (2.7.2 Resumen de estudios de farmacología clínica, sección 5.4). De hecho, la importancia clínica de las diferencias interestudios queda minimizada por los elevados GMT que se alcanzaron en el estudio A3L10, y los elevados índices de seroprotección antipoliiovirus resultantes.

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

Los índices después del refuerzo (≥ 10 mUI/mL) fueron igualmente elevados ($\geq 97,3$ %) en ambos grupos. Los GMT del grupo primovacunado con Hexaxim fueron más bajos que los del grupo primovacunado con Pentaxim + Engerix B.

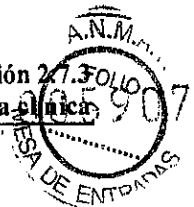
- **Respuestas de anticuerpos anti-PRP**

Los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de $\geq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$ y GMT fueron similares en ambos grupos.

Principales conclusiones:

En este estudio se demostró que:

- Basándose en la inmunogenicidad, Hexaxim indujo una respuesta satisfactoria para todos los antígenos cuando se administró en dosis de refuerzo entre los 15 y los 18 meses, independientemente de que los sujetos hubieran sido primovacunados con Hexaxim o con Pentaxim + Engerix B.



Este estudio respalda el uso de Hexaxim para la inmunización de refuerzo de niños pequeños entre los 15 y los 18 meses de edad.

2.3.3 A3L11 y A3L21

2.3.3.1 Estudio A3L11 (serie primaria)

Título: estudio de uniformidad lote a lote de la vacuna Hexaxim administrada a los 2, 4 y 6 meses de edad a lactantes mexicanos sanos

Objetivos de inmunogenicidad:

- Objetivo primario: demostrar la equivalencia de 3 lotes de Hexaxim (producto final a granel) en cuanto a índices de seroprotección para D, T, Hep B, PRP y poliovirus, y en cuanto a índices de seroconversión para anti-PT y anti-FHA, 1 mes después de una serie primaria de 3 dosis (a los 2, 4 y 6 meses de edad).
- Objetivos secundarios:
 - Describir en cada grupo, incluido el grupo de Infanrix hexa, los parámetros de inmunogenicidad para todos los antígenos un mes después de la tercera dosis de la serie primaria.
 - Demostrar que la respuesta inmunitaria de Hexaxim no produce una respuesta inmunitaria menor que la vacuna Infanrix hexa en cuanto a la seroprotección contra D (definida como un título $\geq 0,01$ UI/mL) un mes después de la tercera dosis de la serie primaria.

Diseño del estudio: estudio multicéntrico, de 4 ramas, con observador ciego, aleatorizado y controlado.

Resumen del análisis estadístico para el objetivo primario: tres pruebas pareadas de equivalencia sobre los índices de seroprotección y seroconversión según la valencia, un mes después de la tercera dosis de Hexaxim para demostrar la uniformidad. La metodología estadística se basó en el uso del IC bilateral del 90 % de las diferencias de los índices de seroprotección y seroconversión entre cada par de lotes.

En la tabla 2.13 se presentan las características demográficas de este estudio.

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



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

	Hexaxim* (N = 1022)	Infanrix hexa (N = 167)
Sexo		
M	1022	167
Masculino: n (%)	532 (52,1)	85 (50,9)
Femenino: n (%)	490 (47,9)	82 (49,1)
Origen étnico		
M	1022	167
Asiático: n (%)	0 (0)	0 (0)
Negro: n (%)	0 (0)	0 (0)
Caucásico: n (%)	0 (0)	0 (0)
Hispano: n (%)	1022 (100)	167 (100)
Otro: n (%)	0 (0)	0 (0)
Edad (meses) al momento de la primera dosis		
M	1022	167
Media (DE)	2,01 (0,189)	1,99 (0,179)
Mínimo; máximo	1,64; 2,60	1,64; 2,33

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

* La columna de Hexaxim representa los 3 lotes agrupados.

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 el conjunto de análisis ITT, el promedio de edad era similar en ambos grupos, y hubo una distribución similar de niños y niñas en cada grupo. Se observaron los mismos resultados en el conjunto de análisis PP (5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 14). Todos los sujetos de ambos grupos eran hispanos.

En la tabla 2.14 se presentan los resultados del objetivo secundario en cuanto a respuestas inmunitarias para Hexaxim y para la vacuna de control (Infanrix hexa) después de la serie primaria de 3 dosis.

La presentación de los resultados se centra en los 3 lotes agrupados de Hexaxim. La descripción de la inmunogenicidad por lote (es decir, los resultados del objetivo primario) se encuentra en el CSR de A3L11 (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L11, sección 5.1.1.1, tabla 5.1). Los resultados de equivalencia se presentan en la sección 3.2.4.





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

Antígeno	Criterios	Hexaxim*			Infanrix hexa		
		N	% o media	(IC del 95 %)	N	% o media	(IC del 95 %)
Difteria	≥ 0,01 UI/mL	695	96,4	(94,7; 97,7)	119	99,2	(95,4; 100)
	≥ 0,1 UI/mL	695	62,7	(59,0; 66,3)	119	55,5	(46,1; 64,6)
	GMT	695	0,196	(0,173; 0,222)	119	0,173	(0,132; 0,226)
Tétanos	≥ 0,01 UI/mL	694	100	(99,5; 100)	119	100	(96,9; 100)
	≥ 0,1 UI/mL	694	99,3	(98,3; 99,8)	119	100	(96,9; 100)
	GMT	694	1,84	(1,72; 1,98)	119	2,20	(1,93; 2,52)
PT	≥ 4 veces de aumento	685	97,4	(95,9; 98,4)	118	95,8	(90,4; 98,6)
	Respuesta a la vacuna	685	100	(99,5; 100)	118	98,3	(94,0; 99,8)
	GMT	691	240	(230; 251)	119	228	(205; 254)
FHA	≥ 4 veces de aumento	681	98,4	(97,1; 99,2)	115	96,5	(91,3; 99,0)
	Respuesta a la vacuna	681	100	(99,5; 100)	115	99,1	(95,3; 100)
	GMT	690	239	(229; 250)	118	182	(165; 200)
Poliovirus 1	≥ 8 (1/dil)	692	99,9	(99,2; 100)	119	100	(96,9; 100)
	GMT	692	882	(803; 970)	119	1370	(1082; 1736)
Poliovirus 2	≥ 8 (1/dil)	692	100	(99,5; 100)	118	100	(96,9; 100)
	GMT	692	1655	(1507; 1818)	118	2337	(1878; 2909)
Poliovirus 3	≥ 8 (1/dil)	691	99,9	(99,2; 100)	117	100	(96,9; 100)
	GMT	691	1106	(1005; 1218)	117	2186	(1752; 2727)
Hep B	≥ 10 mUI/mL	690	98,3	(97,0; 99,1)	119	100	(96,9; 100)
	GMT	690	1142	(1012; 1289)	119	1576	(1283; 1934)
PRP	≥ 0,15 µg/mL	695	98,8	(97,7; 99,5)	119	99,2	(95,4; 100)
	GMT	695	12,2	(10,8; 13,7)	119	6,68	(5,10; 8,74)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 77.

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

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

*: 3 lotes agrupados de Hexaxim

La inmunogenicidad se analizó usando el conjunto de análisis PP.

En el conjunto de análisis PP se demostró la equivalencia entre los lotes individuales de Hexaxim en cuanto a los índices de seroprotección y seroconversión para cada antígeno. Para obtener más detalles, consulte la sección 3.2.4.1.



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

Para los antígenos D y T, los índices de seroprotección al nivel de $\geq 0,01$ UI/mL, la respuesta inmunitaria al nivel de $\geq 0,1$ UI/mL y los GMT fueron todos similares en ambos grupos.

La no inferioridad para el antígeno D se analizó como criterio de valoración secundario. Los resultados observados revelaron que los índices de seroprotección no son inferiores para el grupo de Hexaxim en comparación con los índices observados en el grupo de control (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L11, sección 5.1.2.1, tabla 5.2).

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

Los índices de seroconversión y las respuestas a la vacunación para PT y FHA fueron similares en ambos grupos. Para PT, los GMT fueron similares en ambos grupos; para FHA, los GMT fueron más elevados en el grupo de Hexaxim que en el grupo de Infanrix hexa.

- **Respuestas de anticuerpos antipoliovirus**

Los porcentajes de sujetos con título ≥ 8 (1/dil) para los poliovirus 1, 2 y 3 fueron igualmente elevados (99,9 %) en ambos grupos. Los GMT para todos los poliovirus fueron más bajos en el grupo de Hexaxim que en el grupo de Infanrix hexa; no obstante, como se alcanzaron títulos de Ac elevados al nivel de ≥ 8 (1/dil), la diferencia numérica observada de los GMT carece de importancia clínica.

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

Los índices de seroprotección (títulos ≥ 10 mUI/mL) fueron elevados ($\geq 98,3$ %) y similares en ambos grupos. Los GMT también eran similares.

- **Respuestas de anticuerpos anti-PRP**

Los índices de seroprotección (títulos $\geq 0,15$ μ g/mL) fueron elevados ($\geq 98,8$ %) y similares en ambos grupos. Los GMT eran más altos en el grupo de Hexaxim que en el de Infanrix hexa.



Principales conclusiones:

En este estudio se demostró que:

- Como se presenta en la sección 3.2.4, la equivalencia entre los 3 lotes de Hexaxim quedó demostrada para cada antígeno en cuanto a los índices de seroprotección y seroconversión 1 mes después de la 3ª vacunación tras un calendario de vacunación de la serie primaria a los 2, 4 y 6 meses, sin vacuna contra hepatitis B al nacer.
- Hexaxim indujo una respuesta inmunitaria satisfactoria cuando se administró con un calendario de la serie primaria a los 2, 4 y 6 meses, que fue similar a la de Infanrix hexa.

Este estudio respalda el uso de Hexaxim en la inmunización de la serie primaria de lactantes tras un calendario de vacunación a los 2, 4 y 6 meses sin vacuna contra hepatitis B al nacer.

Página 77 de 219

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



2.3.3.2 Estudio A3L21 (refuerzo)

Título: estudio de inmunogenicidad de la persistencia de anticuerpos y del efecto de refuerzo de la vacuna combinada Hexaxim administrada entre los 15 y los 18 meses de edad luego de una serie primaria con Hexaxim o Infanrix hexa a los 2, 4 y 6 meses de edad en niños mexicanos sanos.

Diseño del estudio: estudio multicéntrico abierto de vacunación de refuerzo en niños pequeños que completaron una serie primaria de 3 dosis de Hexaxim o de Infanrix hexa en el estudio A3L11.

Objetivos de inmunogenicidad:

- Describir la persistencia de anticuerpos (Ac) entre los 15 y 18 meses de edad para todas las valencias tras una primovacuna de tres dosis con Hexaxim o bien Infanrix hexa aplicada a los 2, 4 y 6 meses de edad, en un subconjunto de los sujetos.
- Describir la inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de Hexaxim administrada entre los 15 y 18 meses de edad en un subconjunto de los sujetos.

Resumen del análisis estadístico: análisis estadístico descriptivo realizado con los datos de inmunogenicidad para los sujetos analizados.

En la tabla 2.15 se presentan las características demográficas de este estudio.

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

	Vacunación de refuerzo: Hexaxim		
	Vacuna asignada en la serie primaria		General† (N = 310)
	Hexaxim* (N = 223)	Infanrix hexa (N = 87)	
Sexo			
M	223	87	310
Masculino: n (%)	111 (49,8)	43 (49,4)	154 (49,7)
Femenino: n (%)	112 (50,2)	44 (50,6)	156 (50,3)
Edad (meses)			
M	223	87	310
Media (DE)	17,2 (1,44)	17,2 (1,47)	17,2 (1,45)
Mínimo; máximo	15,0; 19,3	15,0; 19,2	15,0; 19,3

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 25.

*: la columna de Hexaxim representa los 3 lotes agrupados.

†: general: todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo sin importar la vacuna que habían recibido durante la serie primaria.

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

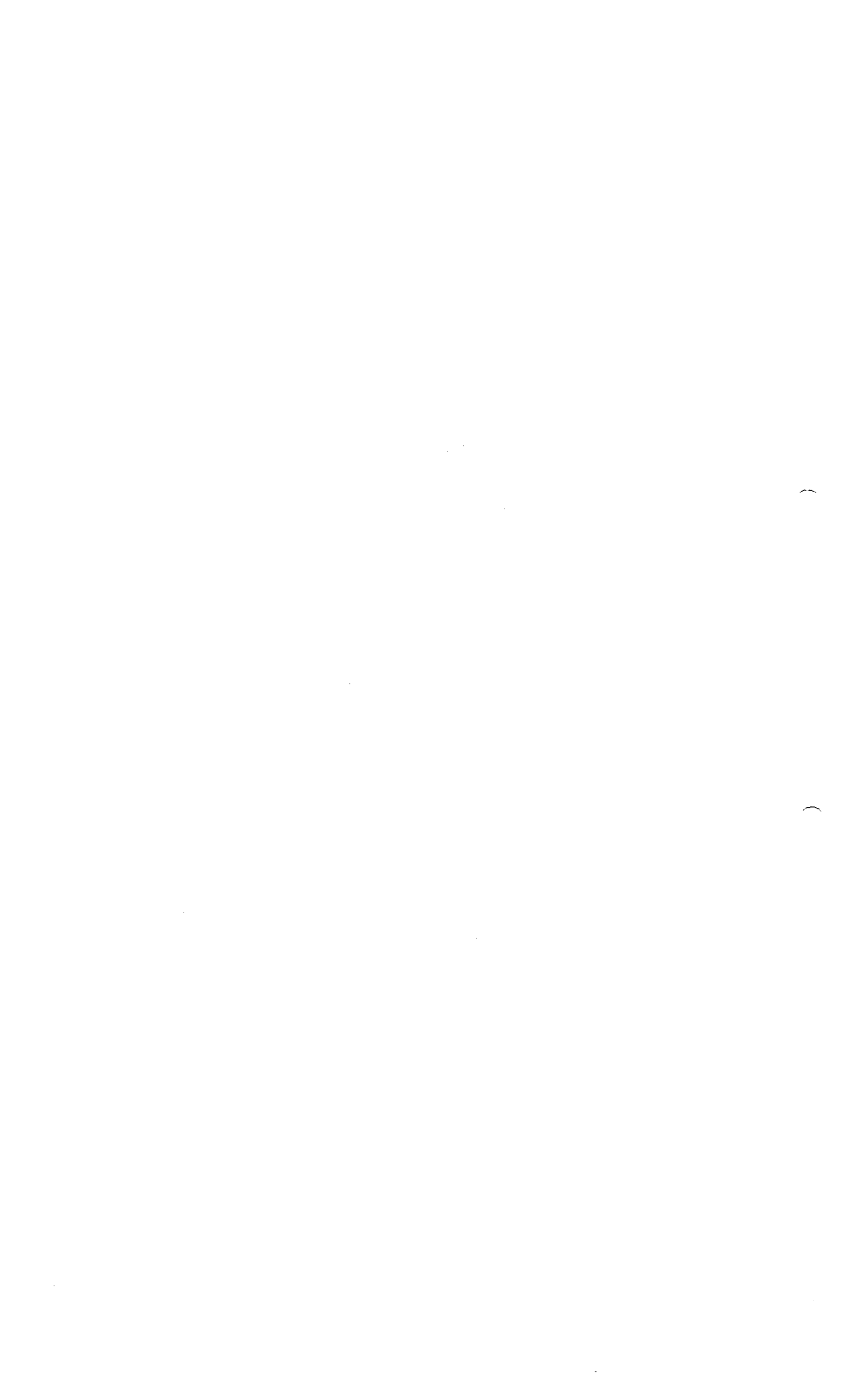
M: número de sujetos con datos disponibles para esta característica.

n: número de sujetos.

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

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





En el conjunto de análisis ITT, el promedio de edad era similar en ambos grupos y hubo una distribución similar de niños y niñas en cada grupo. Se observaron los mismos resultados en el conjunto de análisis PP (5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 26).

En la tabla 2.16 se presentan las respuestas inmunitarias 1 mes después de la vacunación de refuerzo con Hexaxim según la vacuna asignada en la serie primaria (Hexaxim o Infanrix hexa).

Los resultados de la persistencia de anticuerpos se encuentran en la sección 3.2.3 (para los resultados de Hexaxim) y en el CSR de A3L21 (sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L21, sección 5.1.1, tabla 5.1).


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



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

Antígeno	Criterios	Vacunación de refuerzo: Hexaxim													
		Vacuna asignada en la serie primaria						Infanrix hexa						General	
		Hexaxim *			Infanrix hexa			Infanrix hexa			General				
		N	% o media	(IC del 95 %)	N	% o media	(IC del 95 %)	N	% o media	(IC del 95 %)	N	% o media	(IC del 95 %)		
Difteria	≥ 0,1 UI/mL	177	97,2	(93,5; 99,1)	65	96,9	(89,3; 99,6)	242	97,1	(94,1; 98,8)	242	93,0	(89,0; 95,9)		
	≥ 1,0 UI/mL	177	93,2	(88,5; 96,4)	65	92,3	(83,0; 97,5)	242	8,98	(7,20; 11,2)	242	99,6	(97,7; 100)		
	GMT	177	10,4	(8,03; 13,5)	65	98,5	(91,7; 100)	242	93,8	(90,0; 96,5)	242	6,49	(5,65; 7,45)		
Tétanos	≥ 0,1 UI/mL	177	100	(97,9; 100)	65	95,4	(87,1; 99,0)	234	88,9	(84,1; 92,6)	234	95,7	(92,3; 97,9)		
	≥ 1,0 UI/mL	177	93,2	(88,5; 96,4)	65	6,98	(5,26; 9,26)	241	179	(161; 198)	241	87,3	(82,4; 91,3)		
	GMT	177	6,31	(5,39; 7,40)	63	81,0	(69,1; 89,8)	237	94,5	(90,8; 97,0)	237	368	(335; 404)		
PT	≥ 4 veces de aumento	171	91,8	(86,6; 95,5)	63	93,7	(84,5; 98,2)	240	100	(94,4; 100)	240	8972	(7733; 10410)		
	Respuesta de refuerzo	171	96,5	(92,5; 98,7)	63	162	(131; 200)	240	8572	(7147; 10280)	240	8972	(7733; 10410)		
	GMT	177	185	(165; 208)	64	89,1	(78,8; 95,5)	241	10173	(7909; 13086)	241	8972	(7733; 10410)		
FHA	≥ 4 veces de aumento	173	86,7	(80,7; 91,4)	64	93,8	(84,8; 98,3)	241	368	(335; 404)	241	100	(98,5; 100)		
	Respuesta de refuerzo	173	94,8	(90,4; 97,6)	64	291	(242; 349)	241	100	(94,4; 100)	240	8972	(7733; 10410)		
	GMT	176	402	(361; 447)	65	100	(97,9; 100)	240	8572	(7147; 10280)	240	8972	(7733; 10410)		
Polio 1	≥ 8 (1/dil)	176	100	(97,9; 100)	64	10173	(7909; 13086)	240	8972	(7733; 10410)	240	8972	(7733; 10410)		
	GMT	176	8572	(7147; 10280)	64	10173	(7909; 13086)	240	8972	(7733; 10410)	240	8972	(7733; 10410)		

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

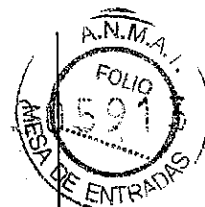


Tabla 2.16: Estudio A3L21; inmunogenicidad de Hexaxim tras una vacunación de refuerzo, conjunto de análisis PP (cont.)

Antígeno	Criterios	Vacunación de refuerzo: Hexaxim											
		Vacuna asignada en la serie primaria					Infanrix hexa					General†	
		Hexaxim*		Hexaxim*			Infanrix hexa			Infanrix hexa		General†	
		N	% o media (IC del 95 %)	N	% o media (IC del 95 %)	N	% o media (IC del 95 %)	N	% o media (IC del 95 %)	N	% o media (IC del 95 %)	N	% o media (IC del 95 %)
Poliovirus 2	≥ 8 (1/dil)	175	100 (97,9; 100)	64	100 (94,4; 100)	64	100 (94,4; 100)	239	100 (98,5; 100)	239	100 (98,5; 100)		
	GMT	175	10046 (8321; 12129)	64	13482 (10245; 17742)	64	100 (94,4; 100)	239	10869 (9297; 12707)	239	10869 (9297; 12707)		
Poliovirus 3	≥ 8 (1/dil)	174	100 (97,9; 100)	64	100 (94,4; 100)	64	100 (94,4; 100)	238	100 (98,5; 100)	238	100 (98,5; 100)		
	GMT	174	6971 (5564; 8755)	64	13337 (9619; 18491)	64	100 (94,5; 100)	238	8300 (6869; 10030)	238	8300 (6869; 10030)		
Hep B	≥ 10 mUI/mL	177	99,4 (96,9; 100)	65	100 (94,5; 100)	65	100 (94,5; 100)	242	99,6 (97,7; 100)	242	99,6 (97,7; 100)		
	GMT	177	2553 (1932; 3373)	65	4757 (3124; 7243)	65	98,5 (91,7; 100)	242	3018 (2388; 3813)	242	3018 (2388; 3813)		
PRP	≥ 1,0 µg/mL	177	98,3 (95,1; 99,6)	65	102 (72,8; 144)	65	102 (72,8; 144)	242	98,3 (95,8; 99,5)	242	98,3 (95,8; 99,5)		
	GMT	177	67,5 (54,7; 83,2)	65	102 (72,8; 144)	65	102 (72,8; 144)	242	75,5 (63,1; 90,3)	242	75,5 (63,1; 90,3)		

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 84.

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

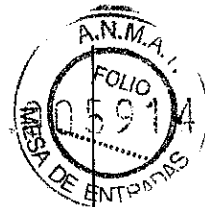
%: el porcentaje y los IC del 95 % se calculan según el número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

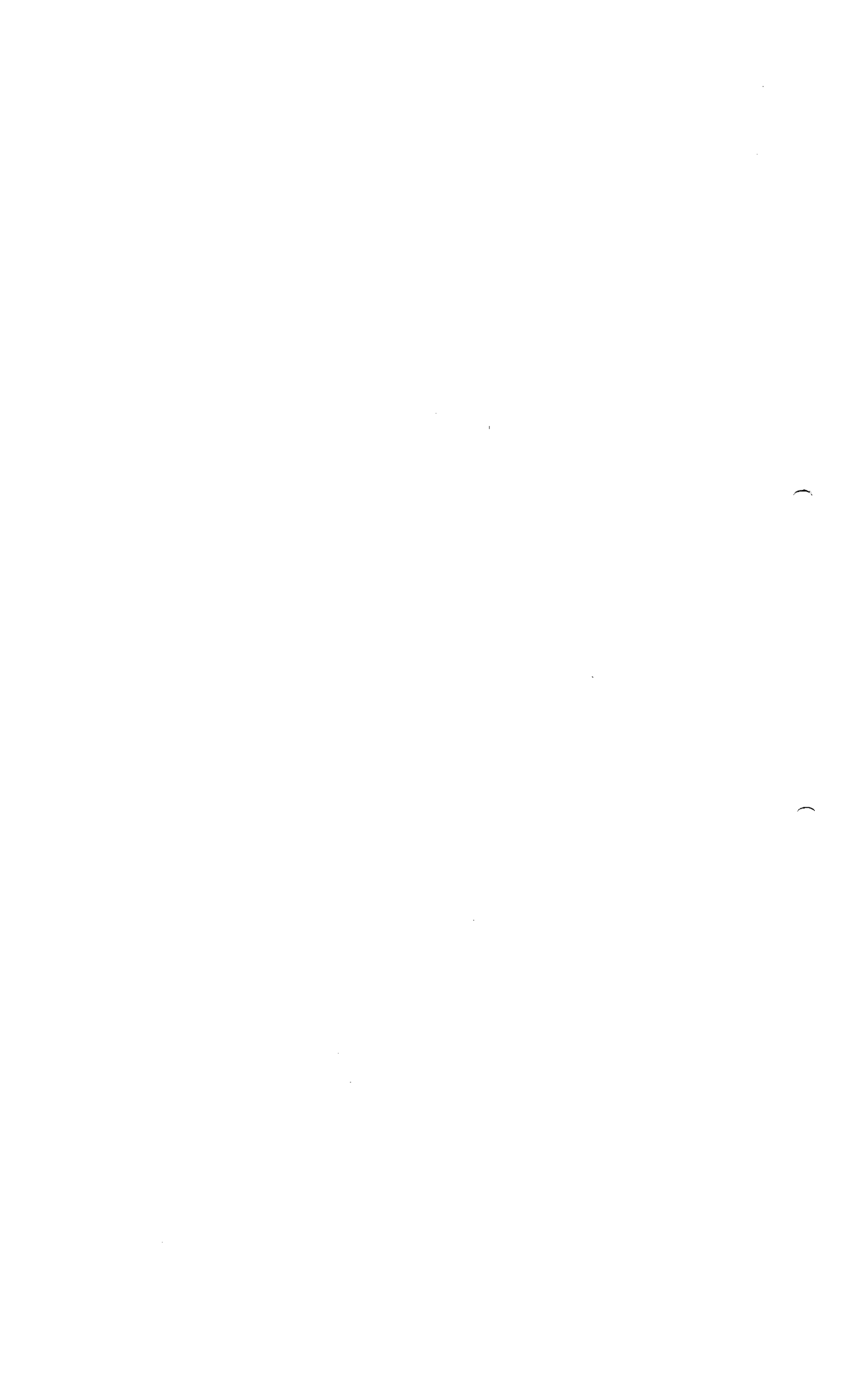
General: todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo sin importar la vacuna que habían recibido durante la serie primaria.

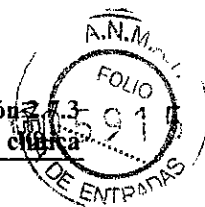
†: columna de Hexaxim representa los 3 lotes agrupados.

COLOMBIA
SOFÍA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







La inmunogenicidad se analizó usando el conjunto de análisis PP.

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

Para D y T, los títulos de Ac fueron elevados ($\geq 96,9$ % para D y $\geq 98,5$ % para T al nivel de $\geq 0,1$ UI/mL, y $\geq 92,3$ % para D y $\geq 93,2$ % para T al nivel de ≥ 1 UI/mL) y similares en ambos grupos. Los GMT para D y T fueron también similares en ambos grupos.

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

Para PT, los índices de seroconversión tendían a ser más elevados en el grupo primovacunado con Hexaxim que en el grupo primovacunado con Infanrix hexa; para FHA, los índices de seroconversión fueron similares en ambos grupos. Las respuestas de refuerzo para PT y FHA fueron similares en ambos grupos. Para PT, los GMT fueron similares en ambos grupos; para FHA, los GMT fueron más elevados en el grupo primovacunado con Hexaxim que en el grupo primovacunado con Infanrix hexa.

- **Respuestas de anticuerpos antipoliavirus**

Para todos los poliovirus, el 100 % de los sujetos de ambos grupos alcanzó títulos ≥ 8 (1/dil). Para los poliovirus 1 y 2, los GMT fueron similares en ambos grupos; para el poliovirus 3, los GMT fueron más bajos en el grupo primovacunado con Hexaxim que en el grupo primovacunado con Infanrix hexa. No obstante, dado que todos los sujetos alcanzaron la seroprotección, no es probable que la diferencia tenga importancia clínica.

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

Los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de ≥ 10 mUI/mL fueron elevados ($\geq 99,4$ %) y similares en ambos grupos. Los GMT tendían a ser más bajos en el grupo primovacunado con Hexaxim que en el grupo primovacunado con Infanrix hexa.

- **Respuestas de anticuerpos anti-PRP**

Los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de $\geq 1,0$ μ g/mL y GMT fueron similares en ambos grupos.

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 15 y los 18 meses de edad, independientemente de que los sujetos hubieran sido primovacunados con Hexaxim o con Infanrix hexa.

Este estudio respalda el uso de Hexaxim en la inmunización de refuerzo de niños pequeños entre los 15 y los 18 meses de edad después de haber completado una serie primaria de D, T, aP, Hib, Hep B e IPV.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





2.3.4 A3L12 (serie primaria)

Título: estudio de inmunogenicidad de Hexaxim en comparación con Infanrix hexa, ambas administradas de manera concomitante con Prevenar a los 2, 4 y 6 meses de edad en lactantes tailandeses.

Se administró una dosis de Hep B al nacer según el calendario nacional.

Objetivos de inmunogenicidad:

- Objetivo primario: demostrar que Hexaxim induce una respuesta inmunitaria que es al menos tan buena como la respuesta inducida por Infanrix hexa en cuanto al índice de seroprotección frente a Hep B, un mes después de una serie primaria de tres dosis (2, 4 y 6 meses), cuando se administra de manera concomitante con Prevenar.
- Objetivo secundario: describir en cada grupo los parámetros de inmunogenicidad de cada componente de la vacuna (para Hexaxim e Infanrix hexa) un mes después de la 3ª vacunación.

Diseño del estudio: estudio multicéntrico, de 2 ramas, con observador ciego, aleatorizado y controlado.

Resumen del análisis estadístico para el objetivo primario: se calcularon las diferencias de los índices de seroprotección para los antígenos de Hep B y PRP entre los dos grupos [Hexaxim – Control]. El límite clínicamente relevante para la no inferioridad era de -10 % para los antígenos de Hep B y PRP. El método estadístico se basó en el límite inferior del intervalo de confianza bilateral del 95 % de la diferencia entre los índices de seroprotección.

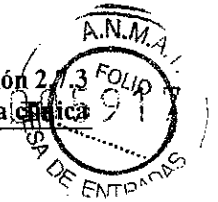
Resultados

En la tabla 2.17 se presentan las características demográficas de este estudio.

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

	Hexaxim* (N = 206)	Infanrix hexa* (N= 206)
Sexo		
M	206	206
Masculino: n (%)	112 (54,4)	95 (46,1)
Femenino: n (%)	94 (45,6)	111 (53,9)
Origen étnico		
M	206	206
Asiático: n (%)	205 (99,5)	205 (99,5)
Negro: n (%)	0 (0)	0 (0)
Caucásico: n (%)	0 (0)	0 (0)
Hispano: n (%)	0 (0)	0 (0)
Otro: n (%)	1 (0,485)	1 (0,485)





	Hexaxim* (N = 206)	Infanrix hexa* (N= 206)
Edad (meses) al momento de la primera dosis		
M	206	206
Media (DE)	1,88 (0,170)	1,90 (0,187)
Mínimo; máximo	1,64; 2,33	1,61; 2,33

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 15.

*: vacuna contra la hepatitis B al nacer y administración concomitante con Prevenar.

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 la característica

En el conjunto de análisis ITT, el promedio de edad era similar en ambos grupos. En el grupo de Hexaxim había más niños que niñas; en el grupo de Infanrix hexa había más niñas que niños. Se observaron los mismos resultados en el conjunto de análisis PP (5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 16). Todos los sujetos menos uno de cada grupo eran asiáticos.

En la tabla 2.18 se presentan las respuestas inmunitarias para Hexaxim y para la vacuna de control (Infanrix hexa) 1 mes después de la vacunación de la serie primaria de 3 dosis.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





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

Antígeno	Criterios	Grupo 1: Hexaxim*			Grupo 2: Infanrix hexa*			Grupo 1 menos grupo 2		
		N	% media	(IC del 95 %)	N	% media	(IC del 95 %)	%	Bilateral (IC del 95 %)	¿NI demostrada?†
Hep B	≥ 10 mUI/mL	188	99,5	(97,1; 100)	190	99,5	(97,1; 100)	-0,006	(-2,46; 2,43)	Sí
	GMT	188	2477	(2044; 3002)	190	2442	(2096; 2844)		N/A	
PRP	≥ 0,15 µg/mL	189	97,9	(94,7; 99,4)	190	96,3	(92,6; 98,5)	1,57	(-2,15; 5,51)	Sí
	GMT	189	5,07	(4,05; 6,33)	190	2,41	(1,95; 2,98)		N/A	

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 78 y tablas 34 y 35.

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

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

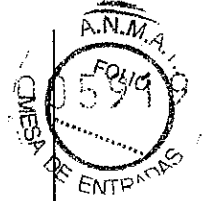
*: vacuna contra hepatitis B al nacer y administración concomitante con Prevenar.

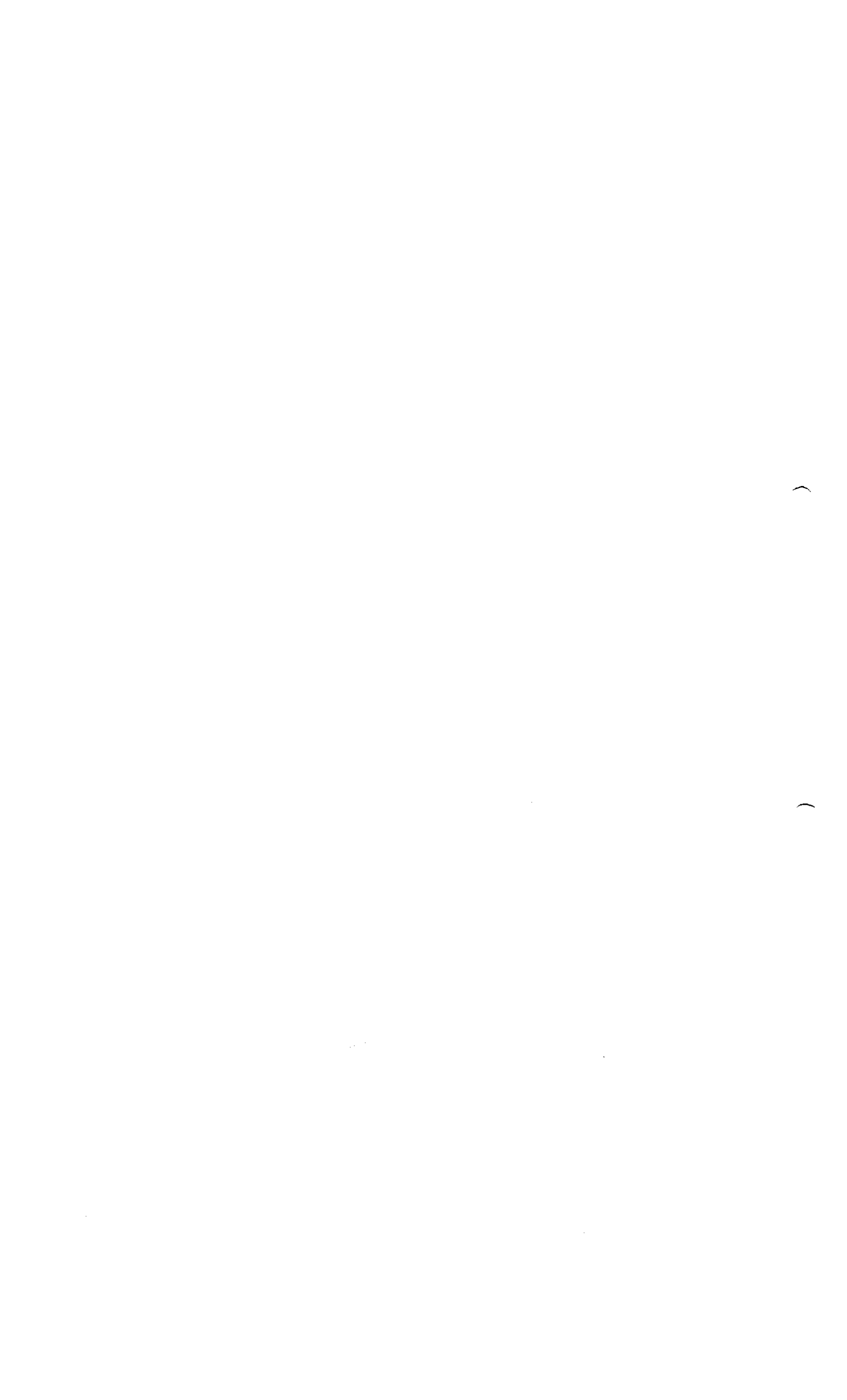
†: la no inferioridad se logra si el límite inferior del IC bilateral de la diferencia es > - 10 %. El IC de la diferencia se calcula usando el método de puntuación de Wilson sin corrección de continuidad.

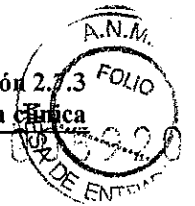
N/A: no se aplica.

XIANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







En el conjunto de análisis PP, se demostró la no inferioridad de la inmunogenicidad de Hexaxim con respecto a la de Infanrix hexa en cuanto a índices de seroprotección para Hep B (≥ 10 mUI/mL) y PRP ($\geq 0,15$ μ g/mL) 1 mes después de la 3^a vacunación (se presentan detalles en la sección 3.2.1).

Se presentan a continuación los resultados de los objetivos secundarios:

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

Para D y T, los índices de seroprotección al nivel de $\geq 0,01$ UI/mL fueron elevados ($\geq 97,4$ %) y similares en ambos grupos. Para D, los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de $\geq 0,1$ UI/mL tendían a ser más elevados en el grupo de Hexaxim que los observados en el grupo de Infanrix hexa; para T, el 100 % de los sujetos alcanzó el umbral de $\geq 0,1$ UI/mL en ambos grupos. Para D, los GMT fueron similares en ambos grupos; para T, los GMT fueron más bajos en el grupo de Hexaxim que en el grupo de control.

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

Para PT y FHA, los índices de seroconversión y las respuestas a la vacunación fueron similares en ambos grupos. Para PT, los GMT fueron más bajos en el grupo de Hexaxim que en el grupo de Infanrix hexa; para FHA, los GMT fueron más elevados en el grupo de Hexaxim que en el grupo de Infanrix hexa.

- **Respuestas de anticuerpos antipoliovirus**

Los porcentajes de sujetos con un título ≥ 8 (1/dil) para todos los poliovirus fueron elevados ($\geq 99,5$ %) y similares en ambos grupos. Para todos los poliovirus, los GMT eran más bajos en el grupo de Hexaxim que los observados en el grupo de Infanrix hexa.

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

Los GMT fueron igualmente altos en ambos grupos.

- **Respuestas de anticuerpos anti-PRP**

Los GMT eran más altos en el grupo de Hexaxim que en el de Infanrix hexa.

Principales conclusiones:

En este estudio se demostró que:

- Hexaxim administrado de manera concomitante con Prevenar no era inferior a Infanrix hexa en cuanto a índices de seroprotección para los antígenos de Hep B y PRP tras un calendario de vacunación de la serie primaria a los 2, 4 y 6 meses.
- En conjunto, la inmunogenicidad de Hexaxim administrado conjuntamente con Prevenar era similar a la de Infanrix hexa administrado de manera concomitante con Prevenar.

Este estudio respalda el uso de Hexaxim en la inmunización de la serie primaria de lactantes cuando se administra de manera concomitante con Prevenar tras un calendario de vacunación a los 2, 4 y 6 meses con administración de la vacuna contra hepatitis B al nacer.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

