

2.3.5 A3L15

2.3.5.1 A3L15 serie primaria

Título: estudio de inmunogenicidad de Hexaxim comparado con CombAct-Hib + Engerix B + OPV administrados a las 6, 10 y 14 semanas de edad a lactantes sanos en la República de Sudáfrica.

Diseño del estudio: estudio multicéntrico, de 3 ramas (la 3ª rama recibió una dosis de vacuna contra Hep B al nacer), abierto, aleatorizado y controlado.


Objetivos de inmunogenicidad:

- Objetivo primario: demostrar que Hexaxim no induce una respuesta inmunitaria más baja que CombAct-Hib + Engerix B + OPV en cuanto a índices de seroprotección contra D, T, poliovirus, Hep B y PRP, 1 mes después de una serie primaria de 3 dosis (a las 6, 10 y 14 semanas de edad), sin vacunación contra la Hep B al nacer.
- Objetivo secundario: describir en cada grupo los parámetros de inmunogenicidad para cada componente de la vacuna de la serie primaria un mes después de la tercera dosis de la serie primaria.

Resumen del análisis estadístico para el objetivo primario: se calcularon las diferencias de los índices de seroprotección para los antígenos de D, T, Hep B, poliovirus 1, 2, 3 y PRP entre los dos grupos [Hexaxim – Control]. El límite clínicamente relevante para la no inferioridad era de -10 % para los antígenos D, T, Hep B y PRP, y de -5 % para todos los poliovirus. 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 2.19 se presentan las características demográficas de este estudio de la serie primaria.


ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.



CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





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

	Hexaxim (N = 243)	CombAct-Hib + Engerix B + OPV (N = 242)	Hexaxim con Engerix B al nacer (N = 137)
Sexo			
M	243	242	137
Masculino: n (%)	112 (46,1)	124 (51,2)	69 (50,4)
Femenino: n (%)	131 (53,9)	118 (48,8)	68 (49,6)
Origen étnico			
M	243	242	137
Asiático: n (%)	1 (0,412)	2 (0,826)	1 (0,730)
Negro: n (%)	239 (98,4)	238 (98,3)	136 (99,3)
Caucásico: n (%)	1 (0,412)	1 (0,413)	0 (0)
Hispano: n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Otro: n (%)	2 (0,823)	1 (0,413)	0 (0)
Edad (semanas) al momento de la primera dosis			
M	243	242	137
Media (DE)	6,26 (0,231)	6,27 (0,243)	6,27 (0,235)
Mínimo; máximo	5,57; 7,14	5,43; 7,14	5,71; 7,14

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 9.

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 todos los 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 10). La mayoría de los sujetos eran negros.

En la tabla 2.20 se presentan las respuestas inmunitarias para Hexaxim y para las vacunas de control (CombAct-Hib + Engerix B + OPV) después de la vacunación de la serie primaria de 3 dosis, tras recibir o no una dosis de Hep B al nacer.

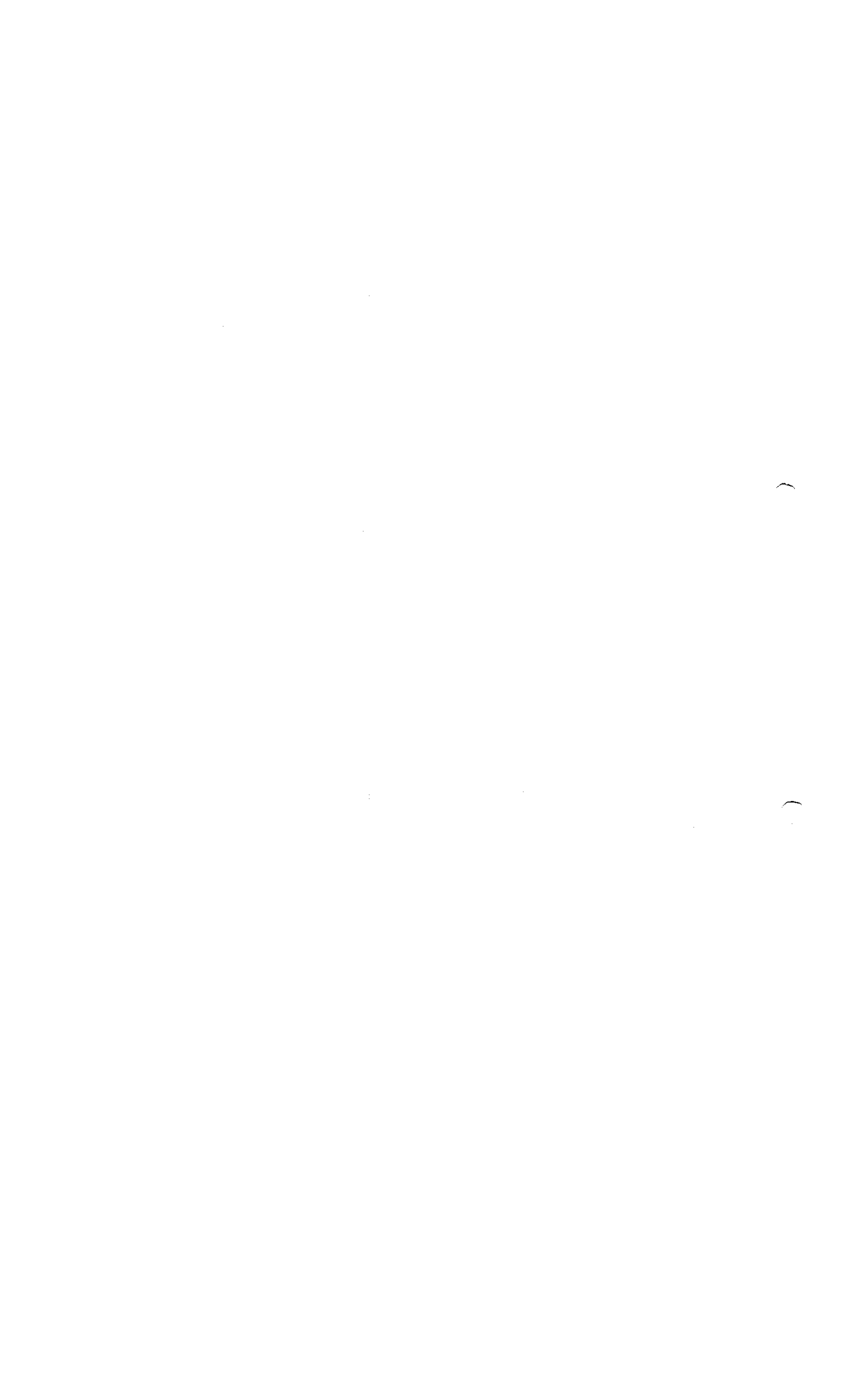
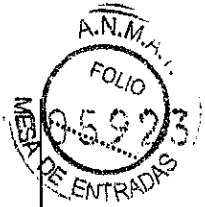


Tabla 2.20: Estudio A3L15 ps; inmunogenicidad de Hexaxim y de las vacunas de control tras una vacunación primaria, conjunto de análisis PP

Antígeno	Criterios	Grupo 1: Hexaxim			Grupo 2: CombAct-Hib + Engerix B + OPV			Hexaxim (Engerix B al nacer)			Grupo 1 menos grupo 2		
		N	% o media	(IC del 95 %)	N	% o media	(IC del 95 %)	N	% o media	(IC del 95 %)	% Bilateral (IC del 95 %)	¿NI demostrada?*	
Difteria	≥ 0,01 UI/mL	206	97,6	(94,4; 99,2)	206	96,1	(92,5; 98,3)	122	95,1	(89,6; 98,2)	1,46	Sí	
	≥ 0,1 UI/mL	206	39,8	(33,1; 46,8)	206	13,6	(9,23; 19,0)	122	39,3	(30,6; 48,6)		N/A	
	GMT	206	0,074	(0,062; 0,088)	206	0,040	(0,035; 0,046)	122	0,074	(0,059; 0,094)		N/A	
Tétanos	≥ 0,01 UI/mL	213	100	(98,3; 100)	210	100	(98,3; 100)	122	100	(97,0; 100)	0	Sí	
	≥ 0,1 UI/mL	213	100	(98,3; 100)	210	100	(98,3; 100)	122	100	(97,0; 100)		N/A	
	GMT	213	1,51	(1,37; 1,65)	210	1,88	(1,70; 2,07)	122	1,33	(1,17; 1,51)		N/A	
PT	≥ 4 veces de aumento	172	93,6	(88,8; 96,8)	137	83,2	(75,9; 89,0)	103	95,1	(89,0; 98,4)		N/A	
	Respuesta a la vacuna	172	100	(97,9; 100)	137	89,1	(82,6; 93,7)	103	100	(96,5; 100)		N/A	
	GMT	192	332	(304; 362)	156	191	(147; 249)	108	288	(256; 323)		N/A	
FHA	≥ 4 veces de aumento	160	93,1	(88,0; 96,5)	130	57,7	(48,7; 66,3)	90	90,0	(81,9; 95,3)		N/A	
	Respuesta a la vacuna	160	100	(97,7; 100)	130	93,8	(88,2; 97,3)	90	100	(96,0; 100)		N/A	
	GMT	178	207	(190; 226)	153	37,4	(33,4; 41,9)	99	188	(166; 212)		N/A	
Poliovirus 1	≥ 8 (1/dil)	186	100	(98,0; 100)	187	93,0	(88,4; 96,2)	104	99,0	(94,8; 100)	6,95	Sí	
	GMT	186	579	(478; 702)	187	198	(153; 256)	104	557	(410; 756)		N/A	
	≥ 8 (1/dil)	196	98,5	(95,6; 99,7)	192	100	(98,1; 100)	113	98,2	(93,8; 99,8)	-1,53	Sí	
Poliovirus 2	GMT	196	620	(512; 750)	192	446	(374; 533)	113	371	(281; 489)		N/A	
	≥ 8 (1/dil)	182	100	(98,0; 100)	179	98,3	(95,2; 99,7)	98	100	(96,3; 100)	1,68	Sí	
	GMT	182	975	(812; 1170)	179	228	(185; 280)	98	811	(645; 1020)		N/A	

COPIA MONTAEMILONE
DIRECCIÓN 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 frente a las vacunas CombAct-Hib + Engerix B + OPV en cuanto a índices de seroprotección para D y T ($\geq 0,01$ UI/mL), tipos de poliovirus (≥ 8 (1/dil)), Hep B (≥ 10 mUI/mL), y para PRP ($\geq 0,15$ μ g/mL), 1 mes después de la 3ª vacunación, cuando no se había administrado dosis alguna de Hep B al nacer (se presentan más datos 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, más sujetos de ambos grupos de Hexaxim (con o sin vacunación contra Hep B al nacer) alcanzaron el nivel de $\geq 0,1$ UI/mL que los del grupo de CombAct-Hib + Engerix B + OPV. Para T, los índices fueron del 100 % en los 3 grupos.

Para D, los GMT fueron más elevados en el grupo de Hexaxim (sin vacunación contra Hep B al nacer) que en el grupo de CombAct-Hib + Engerix B + OPV. Para T, los GMT fueron más bajos en el grupo de Hexaxim (sin vacunación contra Hep B al nacer) que en el grupo de CombAct-Hib + Engerix B + OPV. Para D y T, en los grupos de Hexaxim (con y sin vacunación contra Hep B al nacer) los GMT fueron similares.

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

Hay resultados de PT y FHA disponibles para los 3 grupos del estudio; no obstante, como Hexaxim contiene antígenos aP y la vacuna de control contiene antígenos wP, la comparación para tos ferina no es relevante.

Se observa una elevada similitud del índice de seroconversión (≥ 90 %), de respuesta a la vacuna (100 %) y de GMT en ambos grupos de Hexaxim para PT y FHA.

- **Respuestas de anticuerpos antipoliavirus**

Para los poliovirus 1 y 3, los GMT fueron más elevados en los grupos de Hexaxim que en el grupo de CombAct-Hib + Engerix B + OPV, y para el poliovirus 2, los GMT fueron más elevados en el grupo de Hexaxim (con vacunación contra Hep B al nacer) que en los otros 2 grupos.

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

Los GMT fueron más elevados en los grupos de Hexaxim (con y sin vacunación contra Hep B) que en el grupo de control.

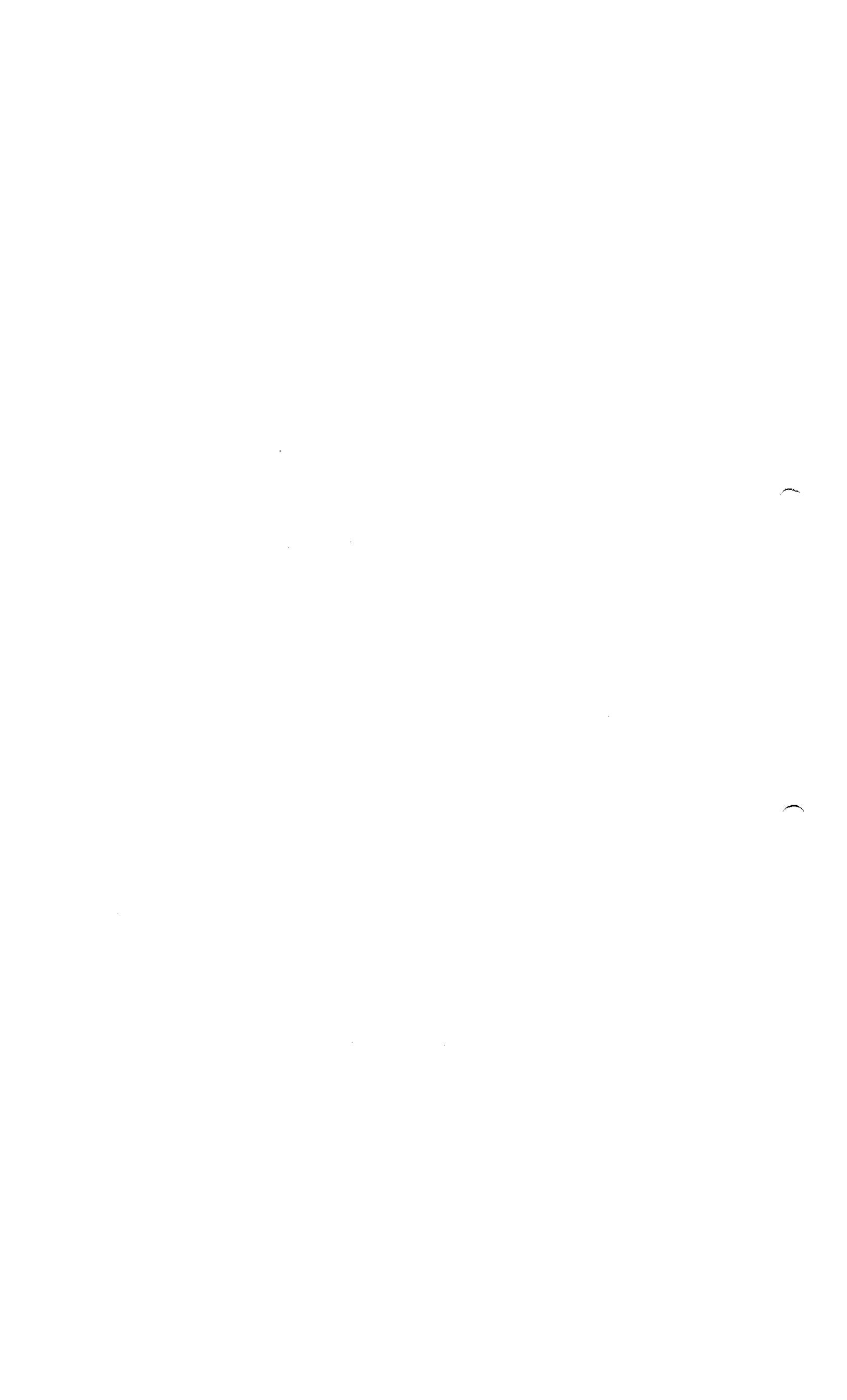
- **Respuestas de anticuerpos anti-PRP**

Los GMT fueron más bajos en el grupo de Hexaxim (sin vacunación contra Hep B al nacer) que en el grupo de control. En los grupos de Hexaxim (con y sin vacunación contra Hep B), los GMT fueron similares.

Principales conclusiones:

En este estudio se demostró que:

- El grupo de Hexaxim sin vacunación contra Hep B al nacer no era inferior a CombAct-Hib + Engerix B + OPV en cuanto a índices de seroprotección para todos los antígenos evaluados (D, T, poliovirus, Hep B y PRP) tras un calendario de vacunación de la serie primaria a las 6, 10 y 14 semanas.





- En conjunto, la inmunogenicidad de Hexaxim era similar o mejor que la de CombAct-Hib + Engerix B + OPV.

Este estudio respalda el uso de Hexaxim en la inmunización de la serie primaria de lactantes tras un calendario de vacunación a las 6, 10 y 14 semanas, con o sin vacunación contra hepatitis B al nacer.

2.3.5.2 A3L15 refuerzo

Título: estudio de inmunogenicidad de la persistencia de los anticuerpos y del efecto de refuerzo de Hexaxim o de CombAct-Hib + OPV entre los 15 y los 18 meses de edad tras una serie primaria de Hexaxim (con o sin vacunación contra Hep B al nacer) o de CombAct-Hib + Engerix B + OPV, administrados a las 6, 10 y 14 semanas de edad en lactantes sanos en la República de Sudáfrica.

Objetivos de inmunogenicidad para el estudio de refuerzo:

Describir en cada grupo:

- La persistencia de Ac para cada componente de la vacuna de la serie primaria antes de la vacunación de refuerzo entre los 15 y los 18 meses de edad.
- Los parámetros de inmunogenicidad frente a cada componente de la vacuna de la serie primaria un mes después de la vacunación de refuerzo entre los 15 y los 18 meses de edad.
- Los parámetros de inmunogenicidad frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola (MMR) y la varicela un mes después de la vacunación de refuerzo entre los 15 y los 18 meses de edad.

Resumen del análisis estadístico para el refuerzo: análisis estadístico descriptivo realizado con los datos de inmunogenicidad para todos los sujetos.

En la Tabla 2.21 se presentan las características demográficas del estudio de refuerzo.

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

	Hexaxim (N = 218)	CombAct-Hib + OPV (N = 219)	Hexaxim con Engerix B al nacer (N = 130)
Sexo			
M	218	219	130
Masculino: n (%)	102 (46,8)	116 (53,0)	66 (50,8)
Femenino: n (%)	116 (53,2)	103 (47,0)	64 (49,2)
Edad (meses)			
M	218	219	130
Media (DE)	16,2 (0,622)	16,2 (0,667)	16,1 (0,664)
Mínimo; máximo	15,0; 18,0	14,6; 18,7	15,0; 19,3

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 21.

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

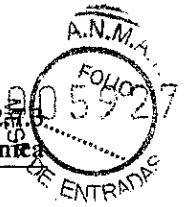
M: número de sujetos con datos disponibles para esta característica.

n: número de sujetos.

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

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO





En el conjunto de análisis ITT, el promedio de edad era similar en todos los 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 22).

En la Tabla 2.22 se presentan las respuestas inmunitarias para Hexaxim y para las vacunas de control tras la vacunación de refuerzo con las vacunas Hexaxim o CombAct-Hib + OPV.

Los resultados de la persistencia de anticuerpos se encuentran en el CSR de A3L21 (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L21, sección 5.1.3, tabla 5.4). Las respuestas inmunitarias a MMR y V se describen en la sección 3.2.5.2.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





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

Antígeno	Criterios	Vacunación de refuerzo								
		Hexaxim			CombAct-Hib + OPV			Hexaxim		
		Vacunas asignadas en la serie primaria								
		Hexaxim			CombAct-Hib + Engerix B OPV			Hexaxim con Engerix B al nacer		
N	% o media	(IC del 95 %)	N	% o media	(IC del 95 %)	N	% o media	(IC del 95 %)		
Difteria	≥ 0,1 UI/mL	195	100	(98,1; 100)	200	99,0	(96,4; 99,9)	111	100	(96,7; 100)
	≥ 1,0 UI/mL	195	97,9	(94,8; 99,4)	200	93,0	(88,5; 96,1)	111	93,7	(87,4; 97,4)
	GMT	195	9,37	(8,05; 10,9)	200	3,33	(2,92; 3,80)	111	7,00	(5,61; 8,72)
Tétanos	≥ 0,1 UI/mL	200	100	(98,2; 100)	199	100	(98,2; 100)	114	100	(96,8; 100)
	≥ 1,0 UI/mL	200	98,0	(95,0; 99,5)	199	99,5	(97,2; 100)	114	96,5	(91,3; 99,0)
	GMT	200	10,0	(8,65; 11,7)	199	8,23	(7,49; 9,04)	114	8,13	(6,68; 9,89)
PT	≥ 4 veces de aumento	153	94,8	(90,0; 97,7)	133	83,5	(76,0; 89,3)	99	93,9	(87,3; 97,7)
	Respuesta de refuerzo	153	97,4	(93,4; 99,3)	133	91,7	(85,7; 95,8)	99	96,0	(90,0; 98,9)
	GMT	187	288	(260; 318)	184	110	(88,7; 137)	109	235	(206; 268)
FHA	≥ 4 veces de aumento	159	91,2	(85,7; 95,1)	143	96,5	(92,0; 98,9)	94	94,7	(88,0; 98,3)
	Respuesta de refuerzo	159	94,3	(89,5; 97,4)	143	99,3	(96,2; 100)	94	97,9	(92,5; 99,7)
	GMT	184	570	(514; 630)	190	211	(193; 231)	105	472	(419; 533)
Poliovirus 1	≥ 8 (1/dil)	189	100	(98,1; 100)	191	97,4	(94,0; 99,1)	108	100	(96,6; 100)
	GMT	189	7298	(6202; 8588)	191	329	(260; 417)	108	5346	(4309; 6633)
Poliovirus 2	≥ 8 (1/dil)	191	100	(98,1; 100)	190	100	(98,1; 100)	107	100	(96,6; 100)
	GMT	191	6637	(5745; 7668)	190	863	(665; 1118)	107	4190	(3460; 5074)
Poliovirus 3	≥ 8 (1/dil)	188	100	(98,1; 100)	187	98,9	(96,2; 99,9)	108	100	(96,6; 100)
	GMT	188	6411	(5525; 7439)	187	315	(245; 404)	108	5144	(4156; 6367)
Hep B	≥ 10 mUI/mL	197	98,5	(95,6; 99,7)	196	90,3	(85,3; 94,1)	113	100	(96,8; 100)
	GMT	197	4630	(3402; 6302)	196	86,2	(69,2; 107)	113	44893	(33652; 59890)
PRP	≥ 1,0 µg/mL	203	98,5	(95,7; 99,7)	201	98,5	(95,7; 99,7)	115	100	(96,8; 100)
	GMT	203	68,5	(55,7; 84,2)	201	52,2	(43,9; 62,2)	115	63,1	(47,6; 83,8)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 82.

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

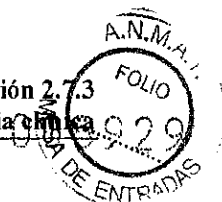
%: el porcentaje y el IC del 95 % se calculan según los sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

La inmunogenicidad se analizó usando el conjunto de análisis PP.

- Respuestas de anticuerpos contra difteria y tétanos

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





Para D y T, los porcentajes de sujetos que alcanzaron ambos niveles ($\geq 0,1$ UI/mL y ≥ 1 UI/mL) eran elevados ($\geq 93,0$ %) y similares en todos los grupos. Para D, los GMT fueron más elevados en los grupos de Hexaxim (con o sin vacunación contra Hep B al nacer) que en el grupo de CombAct-Hib + OPV (situación similar a la que se observa después de la serie primaria); para T, los GMT eran similares en todos los grupos.

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

Se presentan resultados de PT y FHA para los 3 grupos del estudio; no obstante, como Hexaxim contiene antígenos aP y la vacuna de control contiene antígenos wP, la comparación para tos ferina no es relevante.

- **Respuestas de anticuerpos antipoliavirus**

Los porcentajes de sujetos con títulos ≥ 8 (1/dil) para todos los poliovirus fueron elevados (97,4%) y similares en todos los grupos. Para todos los poliovirus, los GMT fueron más elevados en los 2 grupos de Hexaxim (con o sin vacunación contra Hep B al nacer) que en el grupo de control.

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

Como la vacuna de refuerzo de control no contenía antígeno de Hep B, los resultados de hepatitis B después del refuerzo no se pueden comparar entre grupos.

- **Respuestas de anticuerpos anti-PRP**

Después del refuerzo, los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de $\geq 1,0$ μ g/mL y GMT fueron similares en todos los grupos.

Principales conclusiones:

En este estudio se demostró que:

- Basándose en la inmunogenicidad, Hexaxim indujo una respuesta similar o mejor para todos los antígenos evaluados (D, T, IPV y PRP) que CombAct-Hib + OPV cuando se administró como dosis de refuerzo entre los 15 y los 18 meses con administración concomitante de MMR y V.

Este estudio respalda el uso de Hexaxim en la inmunización de refuerzo de niños pequeños entre los 15 y los 18 meses de edad, con administración conjunta de MMR y V, habiendo terminado una serie primaria completa (6, 10 y 14 semanas) con o sin Hep B al nacer.


2.3.6 A3L17 (serie primaria)

Título: estudio de inmunogenicidad de un lote de Hexaxim cercano al final de su vida útil en comparación con Infanrix hexa administrado a los 2, 4 y 6 meses de edad a lactantes peruanos sanos.

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

Objetivos de inmunogenicidad:


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





- 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).
- Objetivo secundario: describir en cada grupo la inmunogenicidad frente a los componentes D, PRP y Hep B de la vacuna (para Hexaxim e Infanrix hexa) un mes después de la tercera dosis de la serie primaria.

Resumen del análisis estadístico para el objetivo primario: se calculó la diferencia en los índices de seroprotección para Hep B entre los dos grupos [Hexaxim – Control]. El límite clínicamente relevante de no inferioridad es -10 % para Hep B. El método estadístico se basó en el límite inferior del IC bilateral del 95 % de la diferencia entre los índices de seroprotección.

Resultados:

En la Tabla 2.23 se presentan las características demográficas de este estudio.

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

	Hexaxim (N = 132)	Infanrix hexa (N = 131)
Sexo		
M	132	131
Masculino: n (%)	74 (56,1)	57 (43,5)
Femenino: n (%)	58 (43,9)	74 (56,5)
Origen étnico		
M	132	131
Asiático: n (%)	0 (0)	0 (0)
Negro: n (%)	0 (0)	0 (0)
Caucásico: n (%)	0 (0)	0 (0)
Hispano: n (%)	132 (100)	131 (100)
Otro: n (%)	0 (0)	0 (0)
Edad (meses) al momento de la primera dosis		
M	132	131
Media (DE)	1,75 (0,132)	1,72 (0,123)
Mínimo; máximo	1,64; 2,27	1,64; 2,23

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

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. Hubo más niños en el grupo de Hexaxim y más niñas en el grupo de Infanrix hexa. 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 eran hispanos.

En la tabla 2.24 se presentan las respuestas inmunitarias para Hexaxim y para la vacuna de control (Infanrix hexa) 1 mes después de la serie primaria de 3 dosis.

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

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

Antígeno	Criterios	Grupo 1: Hexaxim			Grupo 2: Infanrix hexa			Grupo 1 menos grupo 2		
		N	% o media	(IC del 95 %)	N	% o media	(IC del 95 %)	%	Bilateral (IC del 95 %)	¿NI demostrada?*
Difteria	≥ 0,01 UI/mL	132	95,5	(90,4; 98,3)	130	100	(97,2; 100)		N/A	
	≥ 0,1 UI/mL	132	58,3	(49,4; 66,8)	130	65,4	(56,5; 73,5)		N/A	
	GMT	132	0,156	(0,119; 0,204)	130	0,192	(0,154; 0,239)		N/A	
Hep B	≥ 10 mUI/mL	132	99,2	(95,9; 100)	130	100	(97,2; 100)	-0,758	(-4,17; 2,18)	Sí
	GMT	132	986	(764; 1270)	130	1139	(961; 1350)		N/A	
PRP	≥ 0,15 µg/mL	132	100	(97,2; 100)	130	99,2	(95,8; 100)		N/A	
	GMT	132	5,22	(4,04; 6,73)	130	3,93	(3,17; 4,89)		N/A	

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 34 y tabla 80.

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

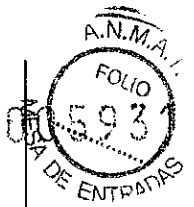
%: el porcentaje y el IC del 95 % se calculan según los sujetos disponibles para el criterio de valoración.

*: 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 contingencia.

N/A: no se aplica.

ROSANA MONTEMLONE
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 el antígeno de Hep B (≥ 10 mUI/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 la difteria**

Los índices de seroprotección al nivel de $\geq 0,01$ UI/mL tendían a ser menores en el grupo de Hexaxim que en el grupo de Infanrix hexa. Los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de $\geq 0,1$ UI/mL fueron similares en ambos grupos. Los GMT fueron similares en ambos grupos.

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

Los GMT fueron similares en ambos grupos.

- **Respuestas de anticuerpos anti-PRP**

Los elevados índices de seroprotección ($\geq 99,2$ %, al nivel de $\geq 0,15$ μ g/mL) y GMT fueron similares en ambos grupos.

Principales conclusiones:

En este estudio se demostró que:

- Hexaxim (sin vacunación contra Hep B al nacer) no era inferior a Infanrix hexa en cuanto a seroprotección para el antígeno de Hep B tras un calendario de vacunación de la serie primaria a los 2, 4 y 6 meses.
- La inmunogenicidad de Hexaxim era similar a la de Infanrix hexa para los anticuerpos analizados (D, Hep B y PRP).
- La vida útil de Hexaxim de 36 meses indujo un perfil de inmunogenicidad similar al inducido por lotes de Hexaxim más recientes, y similar al 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 vacunación contra hepatitis B al nacer.

2.4 Estudios planificados y en curso

Dos estudio incluidos en el PDC de Hexaxim, A3L24 y A3L26, están todavía en curso, y otros dos estudios, A3L27 y A3L28, están programados para su realización en el momento de la presentación. Estos estudios se resumen en el Anexo (tabla 6.2).

3 Comparación y análisis de los resultados entre los estudios

El análisis integrado de los datos de inmunogenicidad se centra principalmente en comparaciones de estudios individuales. 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. Además, se llevaron a cabo estudios con diversos calendarios de inmunización (desde 6, 10 y 14 semanas hasta 2, 4 y 6 meses), con diversos antecedentes de inmunización (wP





y aP, OPV e IPV) para los estudios de refuerzo, diversas poblaciones, diversos usos de vacunas concomitantes y el uso o no de la vacunación contra la hepatitis B al nacer. No obstante, algunos estudios se sometieron a un examen adicional en el análisis agrupado integrado. Solamente para fines descriptivos, los datos de Hexaxim de todos los estudios que utilizaron un calendario a los 2, 4 y 6 meses y se llevaron a cabo en América Latina se agrupan para ofrecer una estimación más precisa de la inmunogenicidad de Hexaxim en la población estudiada para cada antígeno. El único estudio de 2, 4 y 6 meses no agrupado fue el A3L12; esto se debió a una población diferente (asiática, Tailandia), la administración de una vacuna concomitante (Prevenar) y la presencia de vacunación contra la hepatitis B al nacer.

La eficacia de Hexaxim frente a las vacunas de control se evaluó mediante el análisis estadístico de no inferioridad entre las respuestas de inmunogenicidad de las dos vacunas y por comparaciones descriptivas (no se llevaron a cabo pruebas estadísticas formales, sección 3.2).

3.1 Poblaciones de estudio

En los estudios de la serie primaria de Hexaxim se inscribieron lactantes sanos con edades comprendidas entre 6 semanas y 2 meses. En los estudios de refuerzo las vacunas se administraron a niños pequeños entre los 15 y los 19 meses.

3.1.1 Distribución

Los resúmenes de la distribución de los sujetos para los estudios de la serie primaria se presentan en la tabla 3.1 (para los estudios A3L15 ps y A3L10) y en la tabla 3.2 (para los estudios A3L02, A3L11, A3L12, A3L17 y A3L04), y para los estudios de refuerzo en la tabla 3.3.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.






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

Serie primaria	A3L15 ps 6, 10, 14 semanas			A3L10 2, 3 y 4 meses	
	Hexaxim	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	Hexaxim con Engerix B al nacer	Hexaxim	Pentaxim + Engerix B
	n	n	n	n	n
Conjunto de análisis ITT	243	242	137	155	155
Conjunto de análisis PP	220	212	123	145	141
Exclusión del conjunto de análisis PP	23	30	14	10	14

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tablas 1 y 2.
n: número de sujetos.


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.



 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.



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

Serie primaria 2, 4 y 6 meses	A3L02		A3L04		A3L11		A3L12		A3L17	
	Hexaxim	Pentaxim + Engerix B	Hexaxim	Tritanrix- HepB/Hib + OPV	Hexaxim*	Infanrix hexa	Hexaxim†	Infanrix hexa†	Hexaxim	Infanrix hexa
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Conjunto de análisis ITT	312	312	192	95	1022	167	206	206	132	131
Conjunto de análisis PP	260	271	183	94	695	119	189	190	132	130
Exclusión del conjunto de análisis PP	52	41	9	1	327	48	17	16	0	1

Fuente: S.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tablas 3 a 5.

n: número de sujetos.

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

†: vacunación contra hepatitis B al nacer y administración concomitante de Prevenar.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

