

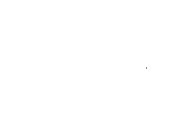
Tabla 3.3: Resumen de la distribución de los sujetos para los estudios A3L01, A3L16, A3L15 bo, A3L22 y A3L21

Estudio de refuerzo	A3L01 16-19 meses		A3L16 18 meses		A3L15 15-18 meses		A3L22 15-18 meses		A3L21 15-18 meses		
	Hexaxim	Hexavac	Hexaxim	Pentaxim	Hexaxim	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	Hexaxim (Engerix B al nacer)	Hexaxim	Pentaxim + Engerix B	Hexaxim	Infanrix hexa
Grupos según la serie primaria	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Conjunto de análisis ITT	30*	30*	232	226	218	219	130	130	124	223	87
Conjunto de análisis PP	N/A	N/A	N/A	N/A	204	202	116	114	103	177	65
Exclusión del conjunto de análisis PP	N/A	N/A	N/A	N/A	14	17	14	16	21	46	22

Fuente: 5.3.5.5 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tablas 6 a 8 y 5.3.5.1 Informes de los estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L01, tabla 9.10 y CSR de A3L16, tabla 9.1.

n: número de sujetos.

*: para el estudio A3L01, el conjunto de análisis ITT = conjunto de análisis completo.


 NA MONTEMILONE
 DIRECTOR TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.



En los estudios de la serie primaria, de los lactantes que recibieron Hexaxim, 2399 fueron incluidos en la población ITT y 1947 en la población PP; de los que recibieron vacuna de control, estas cifras fueron 1308 y 945, respectivamente. Así, el 18,8 % de los receptores de Hexaxim y el 27,8 % de los receptores de la vacuna de control no cumplían todos los criterios de PP. Estos porcentajes se deben principalmente al criterio de exclusión “muestras de sangre no extraídas o no medidas” y al estudio A3L11. Hay datos de distribución más detallados para los estudios individuales, disponibles en los informes individuales para los estudios A3L01 y A3L16 (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L01, sección 5.2.1, y CSR de A3L16, sección 4.1) y en el Anexo para los demás estudios (tabla 6.3 a tabla 6.10).

En los estudios de refuerzo que tenían un conjunto de análisis de la población PP definido, de los niños pequeños que recibieron Hexaxim, 701 fueron incluidos en la población ITT y 611 fueron incluidos en la población PP; para los receptores de la vacuna de control, estas cifras fueron 430 y 370, respectivamente. Los porcentajes de sujetos que no cumplían todos los criterios PP fueron del 12,8 % en el grupo de Hexaxim y del 13,9 % en el grupo de control.

En conjunto, los criterios para la selección de sujetos fueron respetados tanto en los estudios de la serie primaria como en los de refuerzo.

3.1.2 Demografía

Los datos demográficos para los estudios individuales se presentan en la sección 2. Los datos demográficos de los sujetos que recibieron Hexaxim de los estudios agrupados (A3L02, A3L04, A3L11 y A3L17) se presentan en tabla 3.4.

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

	2, 4 y 6 meses agrupados Hexaxim* (N = 1658)
Sexo	
M	1658
Masculino: n (%)	874 (52,7)
Femenino: n (%)	784 (47,3)
Edad (meses) al momento de la primera dosis	
M	1658
Media (DE)	1,94 (0,206)
Mínimo; máximo	1,61; 2,60

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 19.

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

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

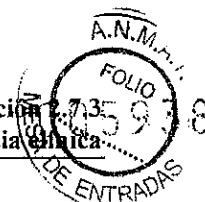
n: número de sujetos.

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

*: estudios con un calendario a los 2, 4 y 6 meses en Latinoamérica: A3L02, A3L04, A3L11 y A3L17

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO



En la población de Hexaxim agrupada de 2, 4 y 6 meses se observa una proporción similar de niños y niñas. El promedio de edad al momento de la primera dosis es de 1,94 meses.

3.1.3 Origen étnico

Los resúmenes del origen étnico para los estudios individuales se presentan en la sección 2. En la tabla 3.5 se presentan los datos para los sujetos que recibieron Hexaxim en los estudios agrupados.

En la tabla 3.5 se presenta un resumen del origen étnico para los datos agrupados de 2, 4 y 6 meses.

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

Origen étnico	2, 4 y 6 meses, datos agrupados Hexaxim* (N = 1658)
M	1658
Asiático: n (%)	0 (0)
Negro: n (%)	0 (0)
Caucásico: n (%)	1 (0,060)
Hispano: n (%)	1345 (81,1)
Otro: n (%)	0 (0)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 19.

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.

*: estudios con un calendario a los 2, 4 y 6 meses en Latinoamérica: A3L02, A3L04, A3L11 y A3L17

Los análisis agrupados incluyeron un total de 1658 sujetos. De los 1346 sujetos para quienes se registró el origen étnico, todos menos uno eran hispanos. En el estudio A3L02 no se registró el origen étnico, pero como este estudio se llevó a cabo en Argentina, era de esperar que la mayoría de sus sujetos fueran hispanos también.

3.2 Comparación de los resultados de eficacia/inmunogenicidad de todos los estudios

En esta sección se presentan los siguientes resúmenes:

- Rendimiento comparativo (pruebas de no inferioridad) de inmunogenicidad de Hexaxim frente a las vacunas de control en los estudios de la serie primaria, por resultados y para cada antígeno.
- Rendimiento descriptivo de inmunogenicidad de Hexaxim frente a las vacunas de control en los estudios de la serie primaria y en los estudios de refuerzo, para cada antígeno.





- Rendimiento general de inmunogenicidad de Hexaxim, en los estudios individuales y en los estudios agrupados, para cada antígeno.
- Uniformidad de las respuestas inmunitarias de Hexaxim (estudio de equivalencia).
- Inmunogenicidad de Hexaxim cuando se administra conjuntamente con otras vacunas pediátricas.

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

3.2.1 Resumen del rendimiento de Hexaxim centrado en los resultados de los estudios de la serie primaria

Esta sección se centra en los resultados de los estudios de la serie primaria. Se evaluó la inmunogenicidad de Hexaxim en estudios que utilizaron la vacuna experimental frente a vacunas de control autorizadas (pruebas de no inferioridad). El término "eficacia" se utiliza a lo largo de las siguientes secciones para todos los antígenos para los que está bien establecido un correlato mundial de protección. Para los antígenos de la tos ferina se utiliza el término "inmunogenicidad", ya que no se ha establecido formalmente ningún correlato de seroprotección, aun cuando la eficacia puede derivarse de indicadores indirectos de protección definidos (sección 1.1.3).

3.2.1.1 Eficacia contra difteria

Se evaluó el análisis de no inferioridad de las respuestas inmunitarias de Hexaxim contra la difteria en comparación con los controles en los estudios A3L15 y A3L02 y se cubrieron calendarios de vacunación desde el más condensado (6, 10 y 14 semanas, PAI) hasta el menos condensado (2, 4 y 6 meses), respectivamente.

Los resultados de las pruebas de no inferioridad se presentan en la tabla 3.6.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



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

Calendario	Estudio	Criterios	Etiqueta de control	Grupo 1: Hexaxim			Grupo 2: Control			Grupo 1 - grupo 2		Conclusión*
				n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)	%	(IC del 95 %)	
6, 10 y 14 semanas.	A3L15	$\geq 0,01$ UI/mL	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	201/206	97,6	(94,4; 99,2)	198/206	96,1	(92,5; 98,3)	1,46	(-2,20; 5,31)	Sí
2, 4 y 6 meses	A3L02	$\geq 0,01$ UI/mL	Pentaxim + Engerix B	260/260	100	(98,6; 100)	270/271	99,6	(98,0; 100)	0,369	(-1,12; 2,06)	Sí

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 27.

n: número de sujetos.

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

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

*: 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


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



La comprobación de las hipótesis se llevó a cabo sobre la diferencia de los índices de seroprotección posvacunación entre los grupos de Hexaxim y de control, utilizando el conjunto de análisis PP. El margen de no inferioridad aceptable definido para la diferencia fue del 10 %. La diferencia estimada en los índices de seroprotección de D ($\geq 0,01$ UI/mL) era igual al 1,46 % (-2,20; 5,31) en el estudio A3L15 (vacunas de control CombAct-Hib + Engerix B + OPV) y al 0,369 % (-1,12; 2,06) en el estudio A3L02 (vacuna de control Pentaxim + Engerix B). El límite inferior del IC bilateral del 95 % de la diferencia fue > -10 % para ambos estudios, indicando que Hexaxim no era inferior a ambas combinaciones de vacunas de control, basándose en los índices de seroprotección ($\geq 0,01$ UI/mL), 1 mes después de la 3^a vacunación en un calendario de la serie primaria a las 6, 10 y 14 semanas para el estudio A3L15 y en un calendario a los 2, 4 y 6 meses para el estudio A3L02.

3.2.1.2 Eficacia contra tétanos

Se evaluó el análisis de no inferioridad de las respuestas inmunitarias de Hexaxim contra el tétanos en comparación con los controles en los estudios A3L15 y A3L02 y se cubrieron calendarios de vacunación desde el más condensado (6, 10 y 14 semanas, PAI) hasta el menos condensado (2, 4 y 6 meses), respectivamente. Los resultados de las pruebas de no inferioridad se presentan en la Tabla 3.7.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

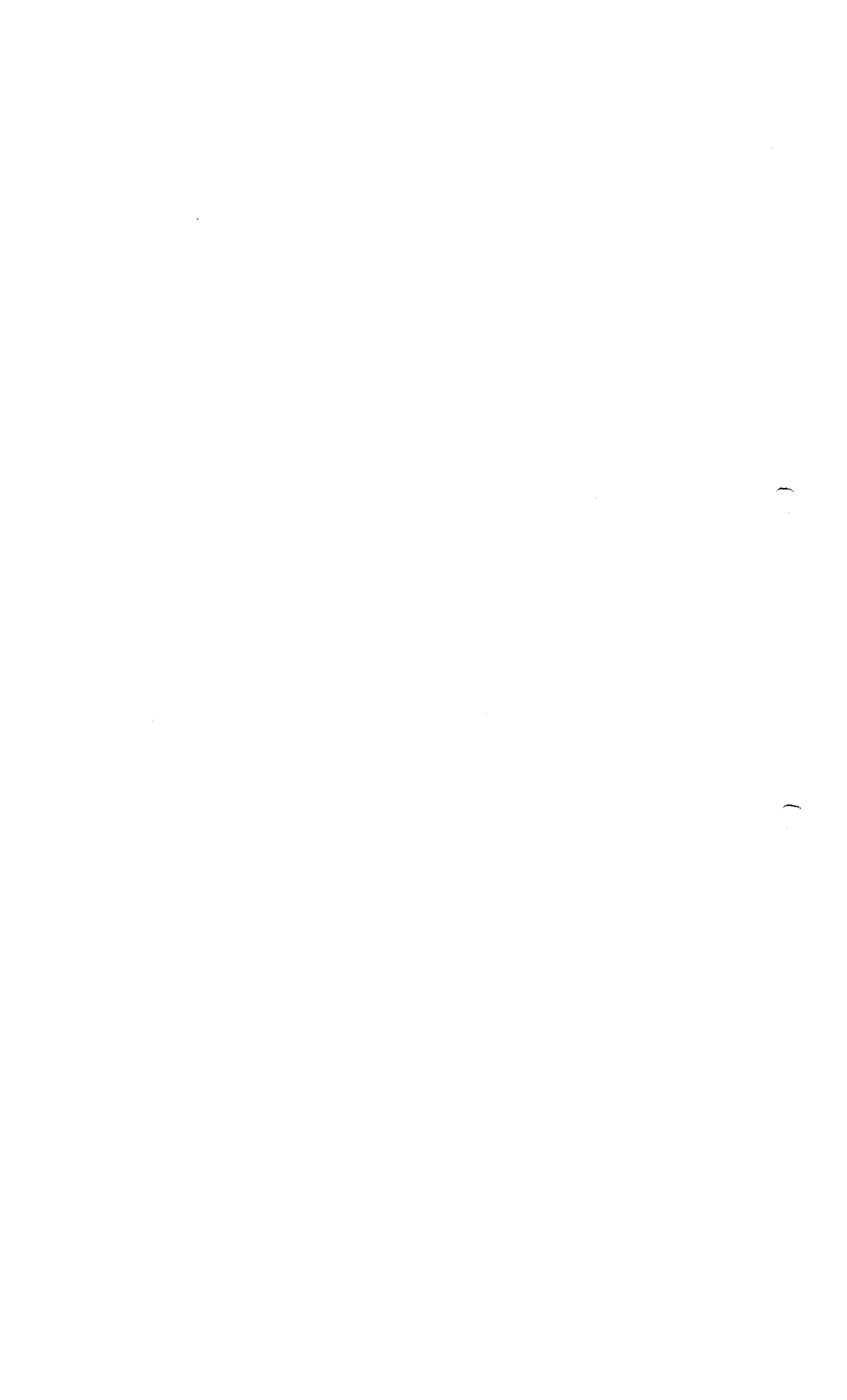


Tabla 3.7: Prueba de no inferioridad, resumen para los antígenos contra tétanos tras la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Etiqueta del control	Grupo 1: Hexaxim			Grupo 2: Control			Grupo 1 - grupo 1		Conclusión*
				n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)	%	(IC del 95 %)	
6, 10, 14 semanas	A3L1S	$\geq 0,01$ IU/mL	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	213/213	100	(98,3; 100)	210/210	100	(98,3; 100)	0	(-1,77; 1,80)	Sí
2, 4, 6 meses	A3L02	$\geq 0,01$ IU/mL	Pentaxim + Engerix B	260/260	100	(98,6; 100)	271/271	100	(98,6; 100)	0	(-1,46; 1,40)	Sí

Fuente: 5.3.5.3 Informe integrado de inmunogenicidad, tabla 28

n: número de sujetos

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

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

*: 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

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



La comprobación de las hipótesis se llevó a cabo sobre la diferencia de los índices de seroprotección posvacunación entre los grupos de Hexaxim y de control, utilizando el conjunto de análisis PP. El margen de no inferioridad aceptable definido para el tétanos fue del 10 %. La diferencia estimada en los índices de seroprotección de T ($\geq 0,01$ UI/mL) era igual al 0 % (-1,77; 1,80) en el estudio A3L15 (vacunas de control CombAct-Hib + Engerix B + OPV) y al 0 % (-1,46; 1,40) en el estudio A3L02 (vacuna de control Pentaxim + Engerix B). El límite inferior del IC bilateral del 95 % de la diferencia fue > -10 % para ambos estudios, lo que indica que Hexaxim no era inferior a ambas combinaciones de vacunas de control, con base en los índices de seroprotección ($\geq 0,01$ UI/mL), 1 mes después de la 3ª vacunación en un calendario de la serie primaria a las 6, 10 y 14 semanas para el estudio A3L15 y en un calendario a los 2, 4 y 6 meses para el estudio A3L02.

3.2.1.3 Inmunogenicidad de los componentes pertúsicos (PT y FHA)

Se evaluó el análisis de no inferioridad de las respuestas inmunitarias de Hexaxim para PT y FHA en el estudio A3L02. No se consideró un análisis estadístico formal de no inferioridad sobre PT y FHA usando el calendario PAI más condensado ya que este calendario comparaba las vacunas aP y wP. Los resultados de la prueba de no inferioridad se presentan en la Tabla 3.8 para PT y en la Tabla 3.9 para FHA.

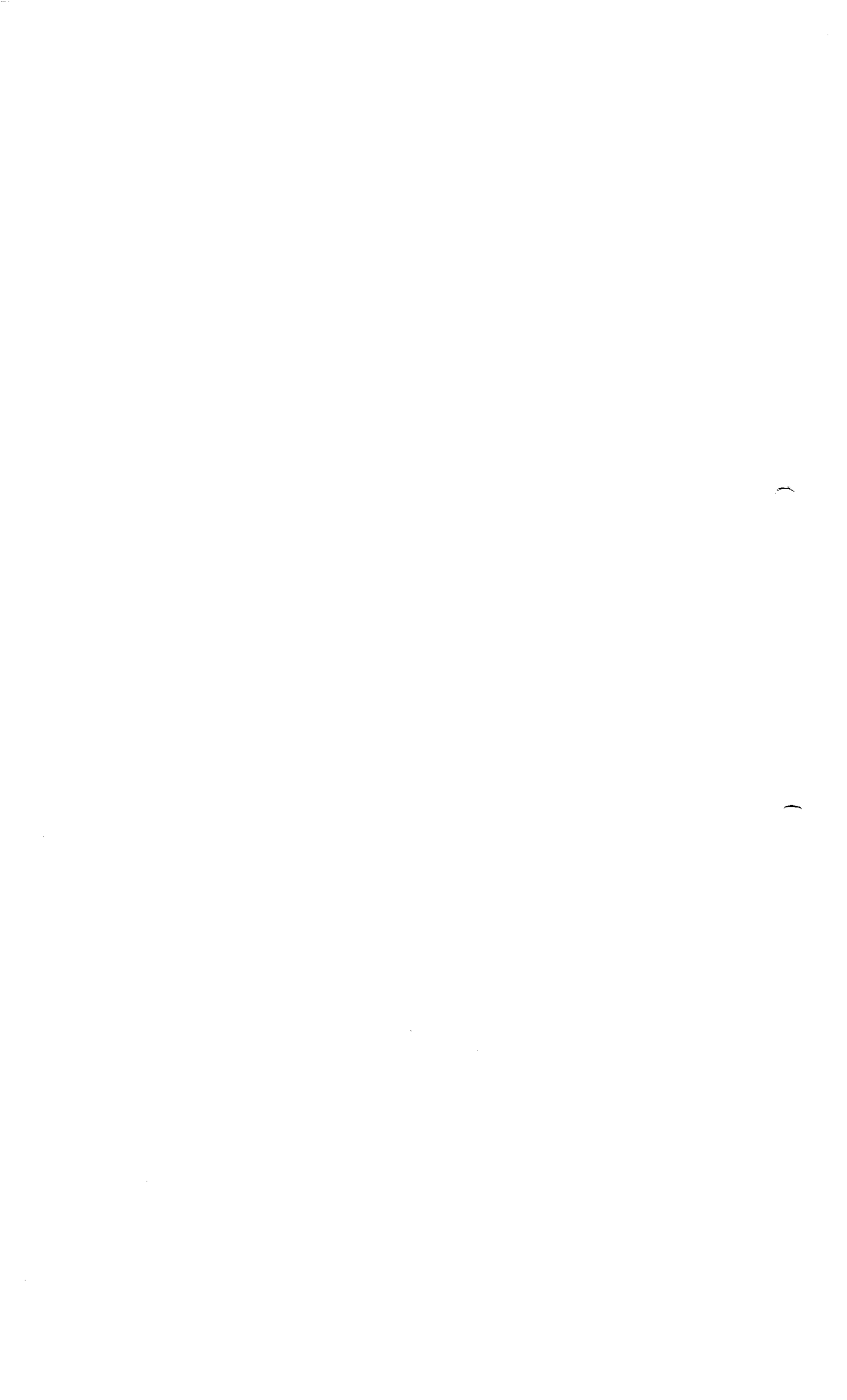


Tabla 3.8: Prueba de no inferioridad; resumen para los antígenos contra PT tras la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Etiqueta del control	Grupo1: Hexaxim			Grupo 2: Control			Grupo 1 - grupo 2		Conclusión*
				n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)	%	(IC del 95 %)	
2, 4, 6 meses	A3L02	≥ 4 veces de aumento	Pentaxim + Engerix B	214/233	91,8	(87,6; 95,0)	224/241	92,9	(88,9; 95,8)	-1,10	(-6,07; 3,78)	Sí

Fuente: 5.3.5.3 Informe integrado de inmunogenicidad, tabla 29

n: número de sujetos

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

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

*: 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.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



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

Calendario	Estudio	Criterios	Etiqueta del control	Grupo 1: Hexaxim			Grupo 2: Control			Grupo 1 - Grupo 2		Conclusión*
				n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)	%	(IC del 95 %)	
2, 4, 6 meses	A3L02	≥ 4 veces de aumento	Pentaxim + Engerix B	233/250	93,2	(89,3; 96,0)	224/249	90,0	(85,5; 93,4)	3,24	(-1,71; 8,27)	Sí

Fuente: 5.3.5.3 Informe integrado de inmunogenicidad, tabla 30


n: número de sujetos

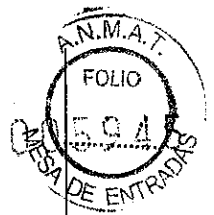
M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

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

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


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







La comprobación de las hipótesis se llevó a cabo sobre la diferencia de los índices de seroprotección posvacunación entre los grupos de Hexaxim y de control, utilizando el conjunto de análisis PP. El margen de no inferioridad aceptable definido para el tétanos fue del 10 %.

La diferencia estimada en los índices de seroconversión para PT (≥ 4 veces de aumento) fue igual a -1,10 % (-6,07; 3,78). La diferencia estimada de los índices de seroconversión para FHA (≥ 4 veces de aumento) fue igual a 3.24 % (-1,71; 8,27). Los límites inferiores de IC bilateral del 95 % de la diferencia fueron > -10 % para PT y FHA, lo que indica que Hexaxim no era inferior a las vacunas Pentaxim + Engerix B con base en los índices de seroconversión (≥ 4 veces de aumento), 1 mes después de la 3ª vacunación en un calendario de 2, 4, 6 meses.

3.2.1.4 Eficacia contra poliovirus (poliovirus 1, poliovirus 2 y poliovirus 3)

Se evaluó el análisis de no inferioridad de las respuestas inmunitarias de Hexaxim para los poliovirus 1, 2 y 3 en comparación con los controles en los estudios A3L15 y A3L02, y se cubrieron calendarios desde el más condensado (6, 10, 14, 14 semanas, PAI) hasta el menos condensado (2, 4, 6 meses), respectivamente. Los resultados de la prueba de no inferioridad se presentan en la Tabla 3.10 para el poliovirus 1, en la Tabla 3.11 para el poliovirus 2 y en la Tabla 3.12 para el poliovirus 3.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

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

				Grupo 1: Hexaxim			Grupo 2: Control			Grupo 1 - grupo 2		
Calendario	Estudio	Criterios	Etiqueta del control	n/M	Calendario	Estudio	Criterios	Etiqueta del control	n/M	Calendario	Estudio	Criterios
6, 10, 14 semanas	A3L15	≥ 8 (1/dil)	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	186/186	6, 10, 14 semanas	A3L15	≥ 8 (1/dil)	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	186/186	6, 10, 14 semanas	A3L15	≥ 8 (1/dil)
2, 4, 6 meses	A3L02	≥ 8 (1/dil)	Pentaxim + Engerix B	259/259	2, 4, 6 meses	A3L02	≥ 8 (1/dil)	Pentaxim + Engerix B	259/259	2, 4, 6 meses	A3L02	≥ 8 (1/dil)

Fuente: 5.3.5.3 Informe integrado de inmunogenicidad, tabla 31

n: número de sujetos

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

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

*: la no inferioridad se logra si el límite inferior del IC bilateral de la diferencia es > -5 %. El IC de la diferencia se calcula usando el método de puntuación de Wilson sin corrección de continuidad

ANTONIO TEMILONE
GERENTE GENERAL
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



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

Calendario	Estudio	Criterios	Etiqueta del control	Grupo 1: Hexaxim			Grupo 2: Control			Grupo 1 - Grupo 2		Conclusión*
				n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)	%	(IC del 95 %)	
6, 10, 14 semanas	A3L15	≥ 8 (1/dil)	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	193/196	98,5	(95,6; 99,7)	192/192	100	(98,1; 100)	-1,53	(-4,40; 0,675)	SÍ
2, 4, 6 meses	A3L02	≥ 8 (1/dil)	Pentaxim + Engerix B	257/257	100	(98,6; 100)	269/269	100	(98,6; 100)	0	(-1,47; 1,41)	SÍ

Fuente: 5.3.5.3 Informe integrado de inmunogenicidad, tabla 32

n: número de sujetos

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

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

*: la no inferioridad se logra si el límite inferior del IC bilateral de la diferencia es > -5 %. El IC de la diferencia se calcula usando el método de puntuación de Wilson sin corrección de continuidad

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



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

Calendario	Estudio	Criterios	Etiqueta del control	Grupo 1: Hexaxim			Grupo 2: Control			Grupo 1 - grupo 2		Conclusión*
				n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)	%	(IC del 95 %)	
6, 10, 14 semanas	A3L15	≥ 8 (1/dil)	CombAct-Hib + Egerix B + OPV	182/182	100	(98,0; 100)	176/179	98,3	(95,2; 99,7)	1,68	(-0,668; 4,81)	Sí
2, 4, 6 semanas	A3L02	≥ 8 (1/dil)	Pentaxim + Egerix B	257/257	100	(98,6; 100)	263/263	100	(98,6; 100)	0	(-1,47; 1,44)	Sí

Fuente: 5.3.5.3 Informe integrado de inmunogenicidad, tabla 33

n: número de sujetos

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

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

*: la no inferioridad se logra si el límite inferior del IC bilateral de la diferencia es > -5 %. El IC de la diferencia se calcula usando el método de puntuación de Wilson sin corrección de continuidad

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.




La comprobación de las hipótesis se llevó a cabo sobre la diferencia de los índices de seroprotección posvacunación entre los grupos de Hexaxim y de control, utilizando el conjunto de análisis PP. El margen de no inferioridad aceptable definido para el tétanos fue del 5 %.

La diferencia estimada en los índices de seroconversión para el poliovirus 1 (≥ 8 (1/dil)) fue igual a 6,95 % (3,46; 11,5) en el estudio A3L15 (vacunas de control CombAct-Hib + Engerix B + OPV) y del 0 % (-1,46; 1,41) en el estudio A3L02 (vacunas de control Pentaxim + Engerix B); la diferencia estimada en los índices de seroprotección para el poliovirus 2 (≥ 8 (1/dil)) fue igual a 1,53 % (-4,40; 0,675) en el estudio A3L15 (vacunas de control (CombAct-Hib+Engerix B+OPV) y 0 % (-1,47; 1,41) en el estudio A3L02 (vacunas de control Pentaxim+Engerix B); la diferencia estimada de los índices de seroprotección para el poliovirus 3 (≥ 8 (1/dil)) fue igual a 1,68 % (-0,668; 4,81) en el estudio A3L15 (vacunas de control CombAct-Hib+Engerix B+OPV) y 0 % (-1,47; 1,44) en el estudio A3L02 (vacunas de control Pentaxim+Engerix B).

Los límites inferiores del IC bilateral del 95 % de la diferencia fueron > -5 % en ambos estudios, lo que indica que Hexaxim no fue inferior a ambas vacunas de control, con base en el índice de seroprotección (≥ 8 (1/dil)), 1 mes después de la 3ª vacunación en un calendario de la serie primaria de 6, 10, 14 semanas para el estudio A3L15 y en un calendario de 2, 4, 6 meses para el estudio A3L02.

3.2.1.5 Eficacia contra la hepatitis B

Como se indica en el Preámbulo, la hepatitis B es el único antígeno nuevo de Hexaxim. En consecuencia, la inmunogenicidad del componente activo Hep B se analizó en un panel de estudios más extenso (A3L15, A3L10, A3L02, A3L12 y A3L17), que cubrían calendarios desde el más condensado hasta el menos condensado. Los resultados de las pruebas de no inferioridad se presentan en la Tabla 3.13.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.



CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

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

Calendario	Estudio	Criterios	Etiqueta del control	Grupo 1: Hexaxim			Grupo 2: Control			Grupo 1 - grupo 2		Conclusión*
				n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)	%	(IC del 95 %)	
6, 10, 14 semanas	A3L15	≥ 10 mUI/mL	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	176/184	95,7	(91,6; 98,1)	185/194	95,4	(91,4; 97,9)	0,291	(-4,26; 4,77)	Sí
2, 3, 4 meses	A3L10	≥ 10 mUI/mL	Pentaxim + Engerix B	126/134	94,0	(88,6; 97,4)	123/128	96,1	(91,1; 98,7)	-2,06	(-7,88; 3,65)	Sí
2, 4, 6 meses	A3L02	≥ 10 mUI/mL	Pentaxim + Engerix B	256/258	99,2	(97,2; 99,9)	271/271	100	(98,6; 100)	-0,775	(-2,78; 0,731)	Sí
	A3L12†	≥ 10 mUI/mL	Infanrix hexa	187/188	99,5	(97,1; 100)	189/190	99,5	(97,1; 100)	-0,006	(-2,46; 2,43)	Sí
	A3L17	≥ 10 mUI/mL	Infanrix hexa	131/132	99,2	(95,9; 100)	130/130	100	(97,2; 100)	-0,758	(-4,17; 2,18)	Sí

Fuente: S.3.5.3 Informe integrado de inmunogenicidad, tabla 34

n: número de sujetos

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

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

IC de 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

† Los vacunas Hexaxim e Infanrix hexa se administraron de forma concomitante con Prevenar después de una dosis de la vacuna contra hepatitis B al nacer

WILSONE CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

1

WILSONE CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

