

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 hepatitis B ( $\geq 10$  mUI/mL) fue igual a 0,291 % (-4,26; 4,77) para el estudio A3L15, -2,06 % (-7,88; 3,65) para el estudio A3L10; -0,775 % (-2,78; 0,731) para el estudio A3L02; -0,006 % (-2,46; 2,43) para el estudio A3L12, y -0,758 % (-4,17; 2,18) para el estudio A3L17. El límite inferior del IC bilateral del 95 % de la diferencia fue  $> -10$  % para todos los estudios, lo que indica que con base en el índice de seroprotección ( $\geq 10$  mUI/mL), 1 mes después de la 3<sup>a</sup> vacunación, Hexaxim no fue inferior a CombAct-Hib+Engerix B+OPV en un calendario de la serie primaria de 6, 10, 14 semanas (estudio A3L10) y en un calendario de 2, 4, 6 meses (estudio A3L02), y a Infanrix hexa en un calendario de 2, 4, 6 meses (estudios A3L12 y A3L17).

### 3.2.1.6 Eficacia contra PRP

Se evaluaron los análisis de no inferioridad de las respuestas inmunitarias de Hexaxim contra PRP en comparación con los controles en los estudios A3L15, A3L02 y A3L12, y se cubrieron calendarios de vacunación desde el más condensado (6, 10, 14 semanas, PAI) hasta el menos condensado (2, 4, 6 meses). Los resultados de las pruebas de no inferioridad se presentan en la Tabla 3.14.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



**Tabla 3.14: Prueba de no inferioridad, resumen de antígenos contra PRP 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, 14 semanas	A3L15	≥ 0,15 µg/mL	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	209/219	95,4	(91,8; 97,8)	212/212	100	(98,3; 100)	-4,57	(-8,20; -1,84)	Sí
2, 4, 6 meses	A3L02	≥ 0,15 µg/mL	Pentaxim + Engerix B	246/260	94,6	(91,1; 97,0)	263/270	97,4	(94,7; 99,0)	-2,79	(-6,49; 0,629)	Sí
	A3L12†	≥ 0,15 µg/mL	Infanrix hexa	185/189	97,9	(94,7; 99,4)	183/190	96,3	(92,6; 98,5)	1,57	(-2,15; 5,51)	Sí

Fuente: 5.3.5.3 Informe integrado de inmunogenicidad, tabla 35

n: número de sujetos

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

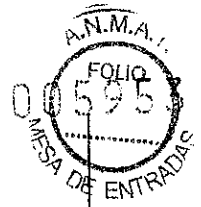
%: los porcentajes y el IC del 95 % se calculan según el número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

\*: 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

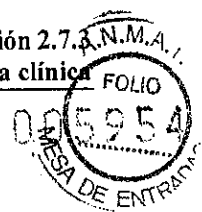
†: Las vacunas Hexaxim e Infanrix hexa se administraron de forma concomitante con Prevenar después de una dosis de la vacuna contra hepatitis B al nacer

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.







La comprobación de la hipótesis se llevó a cabo sobre la diferencia de los índices de seroprotección posvacunación entre el grupo que recibió Hexaxim y el grupo de control, utilizando el conjunto de análisis PP. El margen de no inferioridad aceptable que se definió para PRP fue del 10 %. La diferencia estimada en los índices de seroprotección de PRP ( $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ ) fue igual a -4,57 % (-8,20; -1,84) para el estudio A3L15 (vacunas de control CombAct-Hib+Engerix B+OPV), igual a -2,79 %; a -2,79 % (-6,49; 0,629) para el estudio A3L02 (vacunas de control Pentaxim+Engerix B), y a 1,57 % (-2,15; 5,51) para el estudio A3L12 (vacuna de control Infanrix hexa). El límite inferior del IC bilateral del 95 % de la diferencia fue  $> -10 \%$  para todos los estudios, lo que indica que Hexaxim no fue inferior a las vacunas combinadas de control analizadas, con base en el índice de seroprotección ( $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ ), un mes después de la 3<sup>a</sup> vacunación en el calendario de la serie primaria de 6, 10, 14 semanas (estudio A3L15), en un calendario de 2, 4, 6 meses (estudios A3L02 y A3L12).

### 3.2.2 Rendimiento de Hexaxim en comparación con las vacunas combinadas de control

Esta sección describe el perfil de inmunogenicidad de Hexaxim y el de los diferentes controles de forma descriptiva ya que no se realizó ningún análisis estadístico. Los índices de seroprotección analizados en los estudios de no inferioridad se presentaron anteriormente en la sección 3.2.1; en esta sección, se presentan de forma descriptiva con los otros umbrales y GMT.

Nótese que los estudios de refuerzo A3L01 y A3L16 se analizan con más profundidad en la sección 3.2.2.2.7.

#### 3.2.2.1 Serie primaria

##### 3.2.2.1.1 Eficacia contra difteria

En la Tabla 3.15 se presentan las respuestas inmunitarias a la difteria, 1 mes después de la 3<sup>a</sup> vacunación.

2

0

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

Calendario	Estudio	Etiqueta del control	Criterios	Hexaxim			Control		
				M	% o media	(IC del 95%)	M	% o media	(IC del 95%)
6, 10, 14 semanas	A3L15*	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	≥ 0,01 UI/mL	206	97,6	(94,4; 99,2)	206	96,1	(92,5; 98,3)
			≥ 0,1 UI/mL	206	39,8	(33,1; 46,8)	206	13,6	(9,23; 19,0)
			GMT	206	0,074	(0,062; 0,088)	206	0,040	(0,035; 0,046)
2, 3, 4 meses	A3L10	Pentaxim + Engerix B	≥ 0,01 UI/mL	144	99,3	(96,2; 100)	138	97,1	(92,7; 99,2)
			≥ 0,1 UI/mL	144	34,0	(26,3; 42,4)	138	44,2	(35,8; 52,9)
			GMT	144	0,071	(0,060; 0,084)	138	0,091	(0,075; 0,110)
2, 4, 6 meses	A3L02	Pentaxim + Engerix B	≥ 0,01 UI/mL	260	100	(98,6; 100)	271	99,6	(98,0; 100)
			≥ 0,1 UI/mL	260	64,2	(58,1; 70,1)	271	67,9	(62,0; 73,4)
			GMT	260	0,211	(0,178; 0,249)	271	0,175	(0,155; 0,199)
A3L11†	Infanrix hexa	≥ 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)	
A3L12‡	Infanrix hexa	≥ 0,01 UI/mL	189	97,4	(93,9; 99,1)	190	100	(98,1; 100)	
		≥ 0,1 UI/mL	189	75,7	(68,9; 81,6)	190	66,3	(59,1; 73,0)	
		GMT	189	0,297	(0,241; 0,367)	190	0,209	(0,177; 0,247)	
A3L17	Infanrix hexa	≥ 0,01 UI/mL	132	95,5	(90,4; 98,3)	130	100	(97,2; 100)	
		≥ 0,1 UI/mL	132	58,3	(49,4; 66,8)	130	65,4	(56,5; 73,5)	
		GMT	132	0,156	(0,119; 0,204)	130	0,192	(0,154; 0,239)	

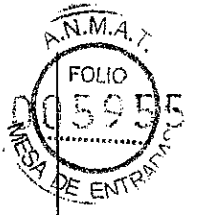
Fuente: 5.3.5.3 Informe integrado de análisis de inmunogenicidad, tabla 36  
 M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante del conjunto de análisis PP  
 %: los porcentajes y el IC del 95% se calcularon según el número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante

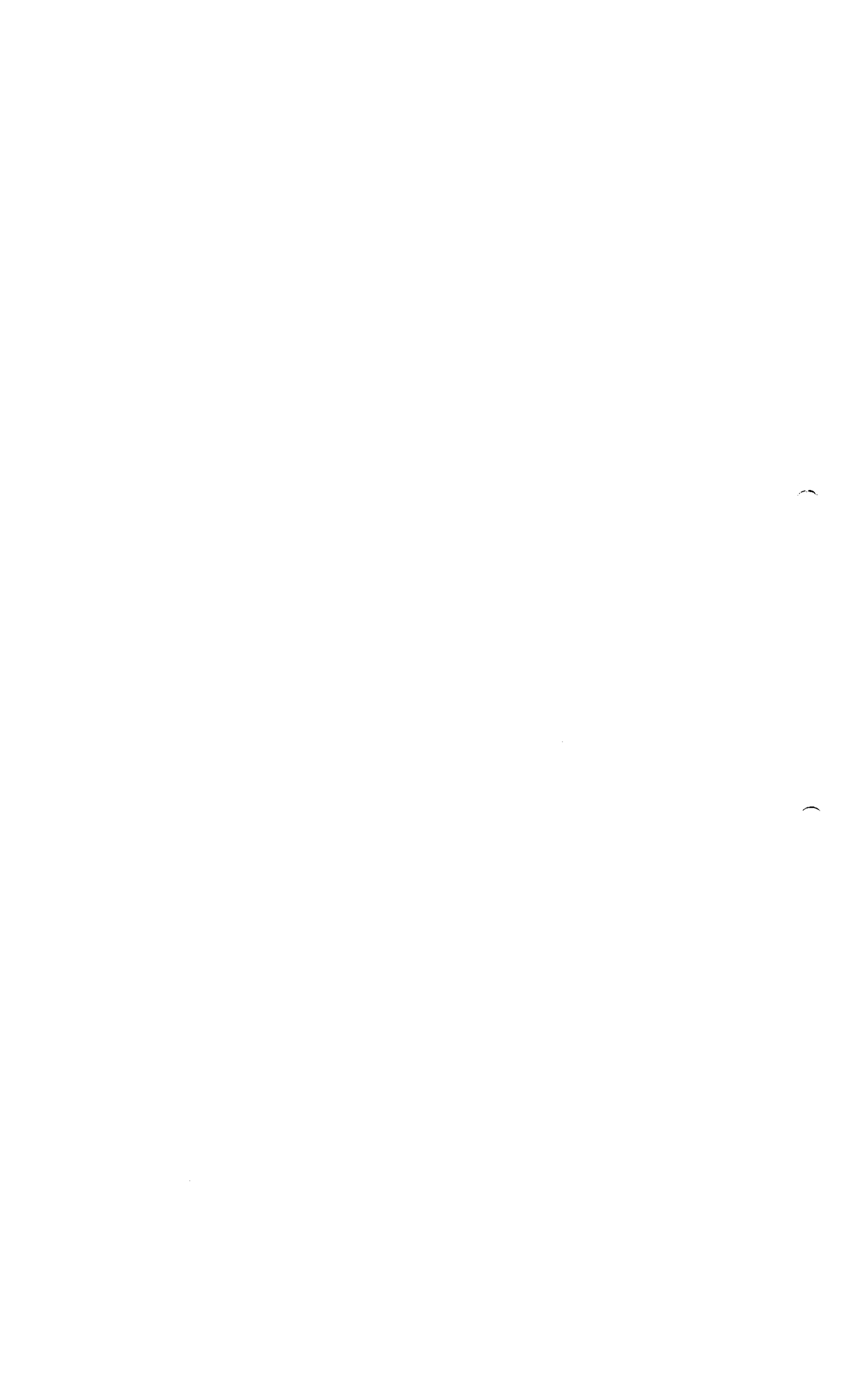
\*: Para A3L15, la columna de Hexaxim representa al grupo de Hexaxim sin vacunación contra hepatitis B al nacer  
 †: Para A3L11, la columna de Hexaxim representa los 3 lotes agrupados de Hexaxim  
 ‡: Para A3L12, la columna de Hexaxim representa los 3 lotes agrupados de Hexaxim

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

ROXANA MONTEMILO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.





Entre los estudios (A3L15, A3L10, A3L02, A3L11, A3L12 y A3L17), 1 mes después de la 3ª vacunación, los índices de seroprotección de Hexaxim para difteria al nivel de  $\geq 0,01$  UI/mL fueron elevados ( $\geq 95,5$  %) y en general fueron similares a los de todas las vacunas de control.

En el nivel de  $\geq 0,1$  UI/mL, los porcentajes de sujetos del grupo de Hexaxim que alcanzaron el umbral fueron similares a los del grupo que recibió Pentaxim+Engerix B en el estudio A3L02; fueron más elevados que los del grupo que recibió CombAct-Hib+Infanrix B+OPV en el estudio A3L15 y tendieron a ser más elevados cuando se les comparó con Infanrix hexa en los estudios A3L11 y A3L12. Para el estudio A3L10 (calendario de vacunación de 2, 3, 4 meses) y para el estudio A3L17, el porcentaje de sujetos que alcanzaron el umbral en el grupo que recibió Hexaxim tendió a ser más bajo que el observado para los grupos de Pentaxim+Engerix B e Infanrix.

Un mes después de la 3ª vacunación, los GMT de Hexaxim fueron de la misma magnitud dentro de cada estudio, similares o más elevados que los de los grupos de control.

#### **Panorama general de respuestas inmunitarias contra la difteria entre los estudios**

Al nivel de  $\geq 0,01$  UI/mL, no se observaron diferencias en las respuestas contra la difteria entre Hexaxim y los grupos de control. Al nivel de  $\geq 0,1$  UI/mL, se observó una mayor variabilidad. En el grupo de Hexaxim, los GMT fueron similares a los de los grupos de control.

#### **3.2.2.1.2 Eficacia contra tétanos**

En la Tabla 3.16 se presentan las respuestas inmunitarias al tétanos, 1 mes después de la 3ª vacunación.



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

Calendario	Estudio	Etiqueta del control	Criterios	Hexaxim			Control		
				M	% o media	(IC del 95%)	M	% o media	(IC del 95%)
6, 10, 14 semanas	A3L15*	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	≥ 0,01 UI/mL	213	100	(98,3; 100)	210	100	(98,3; 100)
			≥ 0,1 UI/mL	213	100	(98,3; 100)	210	100	(98,3; 100)
			GMT	213	1,51	(1,37; 1,65)	210	1,88	(1,70; 2,07)
2, 3, 4 meses	A3L10	Pentaxim + Engerix B	≥ 0,01 UI/mL	145	100	(97,5; 100)	139	100	(97,4; 100)
			≥ 0,1 UI/mL	145	100	(97,5; 100)	139	98,6	(94,9; 99,8)
			GMT	145	0,839	(0,731; 0,962)	139	0,709	(0,625; 0,804)
2, 4, 6 meses	A3L02	Pentaxim + Engerix B	≥ 0,01 UI/mL	260	100	(98,6; 100)	271	100	(98,6; 100)
			≥ 0,1 UI/mL	260	100	(98,6; 100)	271	100	(98,6; 100)
			GMT	260	2,29	(2,09; 2,51)	271	1,79	(1,66; 1,92)
	A3L11†	Infanrix hexa	≥ 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)
A3L12‡	Infanrix hexa	≥ 0,01 UI/mL	189	100	(98,1; 100)	190	100	(98,1; 100)	
		≥ 0,1 UI/mL	189	100	(98,1; 100)	190	100	(98,1; 100)	
		GMT	189	1,38	(1,25; 1,52)	190	1,83	(1,69; 1,97)	

Fuente: 5.3.5.3 Informe integrado de análisis de inmunogenicidad, tabla 37

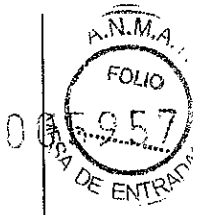
\*: Para A3L15, la columna de Hexaxim representa el número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante del conjunto de análisis PP  
 †: los porcentajes y el IC del 95% se calcularon según el número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante

‡: Para A3L11, la columna de Hexaxim representa al grupo de Hexaxim sin vacunación contra hepatitis B al nacer  
 §: Para A3L12, la columna de Hexaxim representa los 3 lotes agrupados de Hexaxim

¶: Las vacunas Hexaxim e Infanrix hexa se administraron de forma concomitante con Prevenar tras una dosis de la vacuna contra hepatitis B al nacer

ROXANA MONTES  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.







En los niveles de  $\geq 0,01$  UI/mL y de  $\geq 0,1$  UI/mL, entre los estudios (A3L15, A3L10, A3L02, A3L11 y A3L12), un mes después de la 3ª vacunación, los índices de protección para el tétanos fueron elevados en los grupos de Hexaxim (A3L15, A3L10, A3L02, A3L11 y A3L12 99,3 %) y fueron similares a los de los diferentes grupos de control.

Los GMT fueron generalmente elevados y de la misma magnitud dentro de cada estudio, más elevados en el grupo de Hexaxim que en los grupos de control en el estudio A3L02, similares a los de los grupos de control en los estudios A3L10 y A3L11, e inferiores a los de los grupos de control en los estudios A3L15 y A3L12.

**Panorama general de respuestas inmunitarias contra el tétanos entre los estudios**

No se observaron respuestas contra el tétanos en los niveles de  $\geq 0,01$  UI/mL y de  $\geq 0,1$  UI/L entre el grupo de Hexaxim y el del comparador. En términos de GMT, se observó variabilidad entre los estudios. Sin embargo, dados los altos índices de seroprotección logrados en todos estos estudios, es poco probable que las diferencias sean clínicamente significativas.

**3.2.2.1.3 Inmunogenicidad de los componentes pertúsicos (PT y FHA)**

En la Tabla 3.17 y en la Tabla 3.18 se presentan las respuestas inmunitarias a PT FHA, respectivamente, 1 mes después de la 3ª vacunación.



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

Calendario	Estudio	Etiqueta del control	Criterios	Hexaxim		Control	
				M	% o media (IC del 95%)	M	% o media (IC del 95%)
6, 10, 14 semanas	A3L15*	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	≥ 4 veces de aumento	172	93,6 (88,8; 96,8)	137	83,2 (75,9; 89,0)
			Respuesta de la vacuna	172	100 (97,9; 100)	137	89,1 (82,6; 93,7)
			GMT	192	332 (304; 362)	156	191 (147; 249)
2, 3, 4 meses	A3L10	Pentaxim + Engerix B	≥ 4 veces de aumento	141	93,6 (88,2; 97,0)	139	94,2 (89,0; 97,5)
			Respuesta de la vacuna	141	100 (97,4; 100)	139	96,4 (91,8; 98,8)
			GMT	143	123 (109; 139)	140	138 (122; 155)
2, 4, 6 meses	A3L02	Pentaxim + Engerix B	≥ 4 veces de aumento	233	91,8 (87,6; 95,0)	241	92,9 (88,9; 95,8)
			Respuesta de la vacuna	233	98,7 (96,3; 99,7)	241	99,2 (97,0; 99,9)
			GMT	258	155 (144; 167)	269	184 (170; 199)
A3L11†	Infanrix hexa		≥ 4 veces de aumento	685	97,4 (95,9; 98,4)	118	95,8 (90,4; 98,6)
			Respuesta de la vacuna	685	100 (99,5; 100)	118	98,3 (94,0; 99,8)
			GMT	691	240 (230; 251)	119	228 (205; 254)
A3L12‡	Infanrix hexa		≥ 4 veces de aumento	189	93,7 (89,2; 96,7)	189	93,7 (89,2; 96,7)
			Respuesta de la vacuna	189	98,9 (96,2; 99,9)	189	99,5 (97,1; 100)
			GMT	189	168 (154; 183)	189	200 (185; 216)

Fuente: 5.3.5.3 Informe integrado de análisis de inmunogenicidad, tabla 38

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante del conjunto de análisis PP

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

\*: Para A3L15, la columna de Hexaxim representa al grupo de Hexaxim sin vacunación contra hepatitis B al nacer

†: Para A3L11, la columna de Hexaxim representa los 3 lotes agrupados de Hexaxim

‡: Las vacunas Hexaxim e Infanrix hexa se administraron de forma concomitante con Prevenar tras una dosis de la vacuna contra hepatitis B al nacer

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





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

Calendario	Estudio	Etiqueta del control	Criterios	Hexaxim		Control	
				M	% o media (IC del 95%)	M	% o media (IC del 95%)
6, 10, 14 semanas	A3L15*	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	≥ 4 veces de aumento	160	93,1 (88,0; 96,5)	130	57,7 (48,7; 66,3)
			Respuesta de la vacuna	160	100 (97,7; 100)	130	93,8 (88,2; 97,3)
			GMT	178	207 (190; 226)	153	37,4 (33,4; 41,9)
2, 3, 4 meses	A3L10	Pentaxim + Engerix B	≥ 4 veces de aumento	144	81,9 (74,7; 87,9)	136	83,1 (75,7; 89,0)
			Respuesta de la vacuna	144	96,5 (92,1; 98,9)	136	96,3 (91,6; 98,8)
			GMT	144	102 (90,4; 114)	137	69,3 (62,0; 77,6)
2, 4, 6 meses	A3L02	Pentaxim + Engerix B	≥ 4 veces de aumento	250	93,2 (89,3; 96,0)	249	90,0 (85,5; 93,4)
			Respuesta de la vacuna	250	99,6 (97,8; 100)	249	98,8 (96,5; 99,8)
			GMT	260	189 (175; 204)	271	156 (145; 168)
A3L11†	Infanrix hexa	≥ 4 veces de aumento	681	98,4 (97,1; 99,2)	115	96,5 (91,3; 99,0)	
		Respuesta de la vacuna	681	100 (99,5; 100)	115	99,1 (95,3; 100)	
		GMT	690	239 (229; 250)	118	182 (165; 200)	
A3L12‡	Infanrix hexa	≥ 4 veces de aumento	187	94,7 (90,4; 97,4)	188	95,2 (91,1; 97,8)	
		Respuesta de la vacuna	187	98,9 (96,2; 99,9)	188	99,5 (97,1; 100)	
		GMT	188	148 (136; 162)	188	123 (113; 132)	

fuente: 5.3.5.3 Informe integrado de análisis de inmunogenicidad, tabla 39

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante del conjunto de análisis PP  
%: los porcentajes y el IC del 95% se calcularon según el número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante

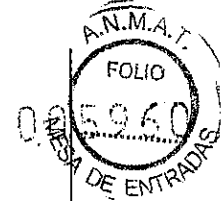
\*: Para A3L15, la columna de Hexaxim representa al grupo de Hexaxim sin vacunación contra hepatitis B al nacer

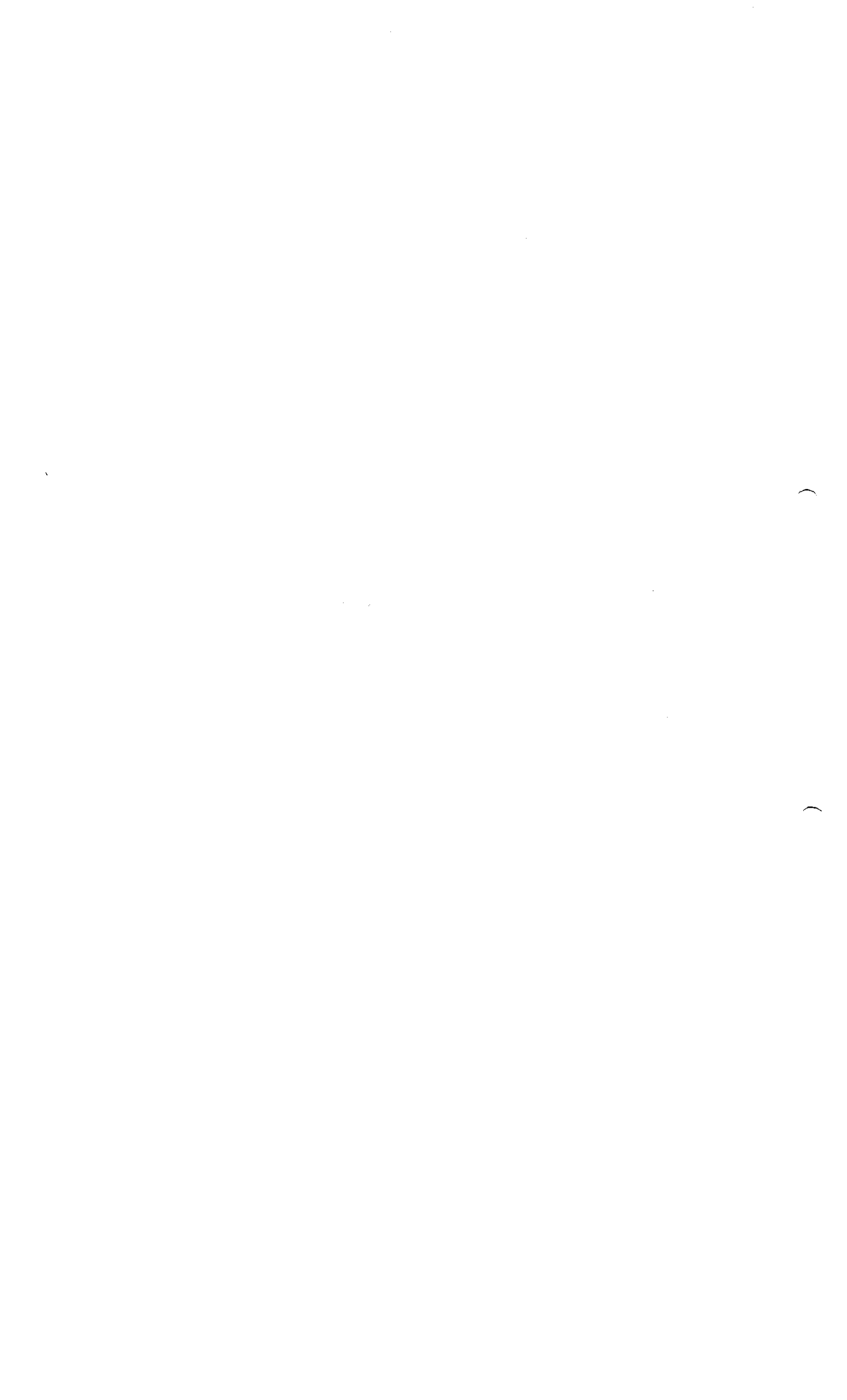
†: Para A3L11, la columna de Hexaxim representa los 3 lotes agrupados de Hexaxim

‡: Las vacunas Hexaxim e Infanrix hexa se administraron de forma concomitante con Prevenar tras una dosis de la vacuna contra hepatitis B al nacer

BOZANA MONTEILÓN  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.







Las respuestas inmunitarias del estudio A3L15 para PT y FHA están disponibles pero se consideró que no eran relevantes para comparar la vacuna aP con la vacuna de control, ya que CombAct-Hib contenía antígenos pertúsicos de célula entera. En los otros estudios, esta comparación se llevó a cabo, debido a que las vacunas de control contenían antígenos antipertúsicos acelulares.

Entre los estudios en los que la vacuna de control contenía antígenos aP (A3L10, A3L02, A3L11 y A3L12), 1 mes después de la 3ª vacunación, los índices de seroconversión ( $\geq 4$  veces de aumento) y los índices de respuesta a la vacuna para PT y FHA en los grupos de Hexaxim fueron similares a los de los diferentes grupos de control.

Para PT y FHA, dentro de cada estudio, los GMT fueron de la misma magnitud. Para PT, los GMT de los grupos de Hexaxim fueron similares a los de los grupos de control, excepto en los estudios A3L02 (vacunas de control Pentaxim+Engerix B) y A3L21 (vacuna de control Infanrix hexa), en los que fueron más bajos. Para FHA, en los grupos de Hexaxim, los GMT fueron similares o más altos que los de los grupos de control.

#### **Panorama general de respuestas inmunitarias contra PT y FHA entre los estudios**

no se observaron diferencias en las respuestas anti-PT y anti-FHA en términos de índices de seroconversión y de respuesta a la vacuna entre los grupos de Hexaxim y de control. En términos de GMT, se observó variabilidad entre los estudios para PT. Sin embargo, dados los altos índices de seroprotección logrados en estos estudios, es poco probable que las diferencias sean clínicamente significativas. Para FHA, en los grupos de Hexaxim, los GMT fueron similares o más altos que los de los grupos de control.

#### **3.2.2.1.4 Eficacia contra los componentes de poliovirus (poliovirus 1, poliovirus 2 y poliovirus 3)**

En la Tabla 3.19, en la Tabla 3.20 y en la Tabla 3.21 se presentan las respuestas inmunitarias a los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente, 1 mes después de la 3ª vacunación.



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

Calendario	Estudio	Etiqueta del control	Criterios	Hexaxim		Control	
				M	% o media (IC del 95%)	M	% o media (IC del 95%)
6, 10, 14 semanas	A3L15*	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	≥ 8 (1/dil)	186	100 (98,0; 100)	187	93,0 (88,4; 96,2)
			GMT	186	579 (478; 702)	187	198 (153; 256)
2, 3, 4 meses	A3L10	Pentaxim + Engerix B	≥ 8 (1/dil)	87	97,7 (91,9; 99,7)	94	97,9 (92,5; 99,7)
			GMT	87	102 (74,9; 138)	94	112 (85,4; 147)
2, 4, 6 meses	A3L02	Pentaxim + Engerix B	≥ 8 (1/dil)	259	100 (98,6; 100)	268	100 (98,6; 100)
			GMT	259	4091 (3452; 4848)	268	4198 (3595; 4901)
	A3L11†	Infanrix hexa	≥ 8 (1/dil)	692	99,9 (99,2; 100)	119	100 (96,9; 100)
			GMT	692	882 (803; 970)	119	1370 (1082; 1736)
	A3L12‡	Infanrix hexa	≥ 8 (1/dil)	187	100 (98,0; 100)	186	100 (98,0; 100)
			GMT	187	765 (649; 902)	186	1566 (1326; 1850)

Fuente: 5.3.5.3 Informe integrado de análisis de inmunogenicidad, tabla 40

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante del conjunto de análisis PP

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

\* Para A3L15, la columna de Hexaxim representa al grupo de Hexaxim sin vacunación contra hepatitis B al nacer

† Para A3L11, la columna de Hexaxim representa los 3 lotes agrupados de Hexaxim

‡ Para las vacunas Hexaxim e Infanrix hexa se administraron de forma concomitante con Prevenar tras una dosis de la vacuna contra hepatitis B al nacer

BOGOTÁ, COLOMBIA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





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

Calendario	Estudio	Etiqueta del control	Criterios	Hexaxim		Control	
				M	% o media (IC del 95%)	M	% o media (IC del 95%)
6, 10, 14 semanas	A3L15*	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	≥ 8 (1/dil)	196	98,5 (95,6; 99,7)	192	100 (98,1; 100)
			GMT	196	620 (512; 750)	192	446 (374; 533)
2, 3, 4 meses	A3L10	Pentaxim + Engerix B	≥ 8 (1/dil)	75	94,7 (86,9; 98,5)	83	94,0 (86,5; 98,0)
			GMT	75	73,5 (52,9; 102)	83	78,2 (58,2; 105)
2, 4, 6 meses	A3L02	Pentaxim + Engerix B	≥ 8 (1/dil)	257	100 (98,6; 100)	269	100 (98,6; 100)
			GMT	257	3244 (2757; 3817)	269	3223 (2753; 3773)
A3L11†	A3L11†	Infanrix hexa	≥ 8 (1/dil)	692	100 (99,5; 100)	118	100 (96,9; 100)
			GMT	692	1655 (1507; 1818)	118	2337 (1878; 2909)
A3L12‡	A3L12‡	Infanrix hexa	≥ 8 (1/dil)	187	100 (98,0; 100)	186	100 (98,0; 100)
			GMT	187	1489 (1259; 1761)	186	2277 (1905; 2723)

Fuente: 5.3.5.3 Informe integrado de análisis de inmunogenicidad, tabla 41

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante del conjunto de análisis PP

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

\* Para A3L15, la columna de Hexaxim representa al grupo de Hexaxim sin vacunación contra hepatitis B al nacer

† Para A3L11, la columna de Hexaxim representa los 3 lotes agrupados de Hexaxim

‡ Para las vacunas Hexaxim e Infanrix hexa se administraron de forma concomitante con Prevenar tras una dosis de la vacuna contra hepatitis B al nacer

ROSANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



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

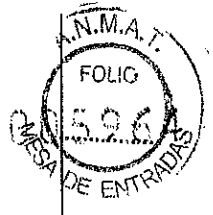
Calendario	Estudio	Etiqueta del control	Criterios	Hexaxim		Control	
				M	% o media (IC del 95%)	M	% o media (IC del 95%)
6, 10, 14 semanas	A3L15*	CombaAct-Hib + Engerix B + OPV	≥ 8 (1/dil)	182	100 (98,0; 100)	179	98,3 (95,2; 99,7)
			GMT	182	975 (812; 1170)	179	228 (185; 280)
2, 3, 4 meses	A3L10	Pentaxim + Engerix B	≥ 8 (1/dil)	76	97,4 (90,8; 99,7)	78	100 (95,4; 100)
			GMT	76	133 (93,0; 190)	78	214 (159; 288)
2, 4, 6 meses	A3L02	Pentaxim + Engerix B	≥ 8 (1/dil)	257	100 (98,6; 100)	263	100 (98,6; 100)
			GMT	257	3839 (3197; 4610)	263	5502 (4608; 6570)
	A3L11†	Infanrix hexa	≥ 8 (1/dil)	691	99,9 (99,2; 100)	117	100 (96,9; 100)
			GMT	691	1106 (1005; 1218)	117	2186 (1752; 2727)
	A3L12‡	Infanrix hexa	≥ 8 (1/dil)	187	100 (98,0; 100)	186	99,5 (97,0; 100)
			GMT	187	837 (695; 1007)	186	2029 (1646; 2502)

Fuente: 5.3.5.3 Informe integrado de análisis de inmunogenicidad, tabla 42

El número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante del conjunto de análisis PP y los porcentajes y el IC del 95% se calcularon según el número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante para A3L15, la columna de Hexaxim representa al grupo de Hexaxim sin vacunación contra hepatitis B al nacer y para A3L11, la columna de Hexaxim representa los 3 lotes agrupados de Hexaxim y para A3L12, las vacunas Hexaxim e Infanrix hexa se administraron de forma concomitante con Prevenar tras una dosis de la vacuna contra hepatitis B al nacer

EMILONE  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.







Los índices de seroprotección para los poliovirus ( $\geq 8$  (1/dil)) para Hexaxim fueron elevados ( $\geq 97,7$  % para el poliovirus 1,  $\geq 94$  % para el poliovirus 2,  $\geq 97,4$  % para el poliovirus 3) y similares a los de las vacunas aP de control (Pentaxim+Engerix B e Infanrix hexa). En el estudio A3L15, los índices de seroprotección para el poliovirus tipo 1 ( $\geq 8$  (1/dil)) fueron más elevados en el grupo de Hexaxim que en el de CombAct-Hib+Engerix B+OPV; para los poliovirus 2 y 3, los índices de seroprotección fueron similares en los dos grupos.

Los GMT fueron más elevados en los grupos de Hexaxim que en el grupo de CombAct-Hib para los poliovirus 1 y 3, y similares en los dos grupos para el poliovirus 2. En los grupos de Hexaxim, los GMT fueron similares a los de los grupos de Pentaxim para los poliovirus 1 y 2; y tendieron a ser más bajos para el poliovirus 3 en el grupo de Hexaxim que en el grupo de Pentaxim. Los GMT fueron más bajos en los grupos de Hexaxim que en los de Infanrix hexa para los poliovirus 1, 2 y 3.

#### **Panorama general de respuestas inmunitarias contra los poliovirus 1, 2 y 3 entre los estudios**

Los índices de seroprotección para el poliovirus 1 en los grupos de Hexaxim fueron similares o superiores a los de los grupos de control. No se observaron diferencias en las respuestas contra los poliovirus 2 y 3 en términos de índices de seroconversión ( $\geq 8$  (1/dil)) entre los grupos de Hexaxim y de control. En términos de GMT, se observó variabilidad entre los estudios. Sin embargo, dados los altos índices de seroprotección logrados en estos estudios, es poco probable que las diferencias sean clínicamente significativas.

#### **3.2.2.1.5 Eficacia contra hepatitis B**

En la Tabla 3.22 se presentan las respuestas inmunitarias a la hepatitis B, 1 mes después de la 3ª vacunación.

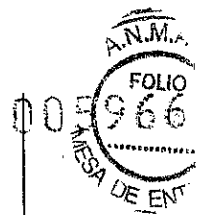


Tabla 3.22: Respuesta contra hepatitis B, resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Etiqueta del control	Criterios	Hexaxim			Control		
				M	% o media	(IC del 95%)	M	% o media	(IC del 95%)
6, 10, 14 semanas (sin vacuna contra Hep B al nacer)	A3L15	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	≥ 10 mUI/mL	184	95,7	(91,6; 98,1)	194	95,4	(91,4; 97,9)
			GMT	184	330	(259; 420)	194	148	(120; 181)
6, 10, 14 semanas (vacuna contra Hep B al nacer)	A3L15*	CombAct-Hib + Engerix B + OPV	≥ 10 mUI/mL	98	99,0	(94,4; 100)	194	95,4	(91,4; 97,9)
			GMT	98	1913	(1457; 2513)	194	148	(120; 181)
2, 3, 4 meses (sin vacuna contra Hep B al nacer)	A3L10	Pentaxim + Engerix B	≥ 10 mUI/mL	134	94,0	(88,6; 97,4)	128	96,1	(91,1; 98,7)
			GMT	134	149	(115; 191)	128	265	(205; 342)
2, 4, 6 meses (sin vacuna contra Hep B al nacer)	A3L02	Pentaxim + Engerix B	≥ 10 mUI/mL	258	99,2	(97,2; 99,9)	271	100	(98,6; 100)
			GMT	258	1148	(962; 1369)	271	850	(741; 975)
2, 4, 6 meses (sin vacuna contra Hep B al nacer)	A3L04	Tritanrix-HepB/Hib + OPV	≥ 10 mUI/mL	183	100	(98,0; 100)	94	100	(96,2; 100)
			GMT	183	1075	(890; 1300)	94	3364	(2611; 4334)
2, 4, 6 meses (sin vacuna contra Hep B al nacer)	A3L11†	Infanrix hexa	≥ 10 mUI/mL	690	98,3	(97,0; 99,1)	119	100	(96,9; 100)
			GMT	690	1142	(1012; 1289)	119	1576	(1283; 1934)
2, 4, 6 meses (sin vacuna contra Hep B al nacer)	A3L12†	Infanrix hexa	≥ 10 mUI/mL	188	99,5	(97,1; 100)	190	99,5	(97,1; 100)
			GMT	188	2477	(2044; 3002)	190	2442	(2096; 2844)

ROXANA DOMÍNGUEZ  
DIRECTORA GENERAL  
SANOFI PASTEUR S.A.  
México

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





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

(cont.)

Calendario	Estudio	Etiqueta de control	Criterios	Hexaxim			Control		
				M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
2, 4 y 6 meses (sin Hep B al nacer)	A3L17	Infanrix hexa	≥ 10 mIU/mL	132	99,2	(95,9; 100)	130	100	(97,2; 100)
			GMT	132	986	(764; 1270)	130	1139	(961; 1350)

Fuente: S.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 43.

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante del conjunto de análisis PP

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

\*: para A3L15, no se administró la vacuna contra hepatitis B para el grupo de control.

†: para A3L11, la columna de Hexaxim representa los 3 lotes agrupados de Hexaxim

‡: las vacunas Hexaxim e Infanrix hexa se administraron simultáneamente con Prevenar.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

