

Tabla 3.27: Respuesta anti-FHA; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Momento de medición	Criterios	Grupo de vacunación asignado en la serie primaria							
				Hexaxim			Control				
				M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media
15-18 meses	A3L15*			Refuerzo: Hexaxim			Refuerzo: Control				
		Pre-	GMT	173	30,5	(25,4; 36,7)	148	5,43	(4,52; 6,53)	--	--
		Post-	≥ 4 veces de aumento	159	91,2	(85,7; 95,1)	143	96,5	(92,0; 98,9)	--	--
			Respuesta de refuerzo	159	94,3	(89,5; 97,4)	143	99,3	(96,2; 100)	--	--
		GMT	184	570	(514; 630)	190	211	(193; 231)	--	--	
			Refuerzo: Hexaxim			Refuerzo: Hexaxim			General†		
	Pre-	GMT	174	34,3	(29,1; 40,4)	64	25,9	(19,6; 34,2)	238	31,8	(27,6; 36,6)
	Post-	≥ 4 veces de aumento	173	86,7	(80,7; 91,4)	64	89,1	(78,8; 95,5)	237	87,3	(82,4; 91,3)
		Respuesta de refuerzo	173	94,8	(90,4; 97,6)	64	93,8	(84,8; 98,3)	237	94,5	(90,8; 97,0)
		GMT	176	402	(361; 447)	65	291	(242; 349)	241	368	(335; 404)

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

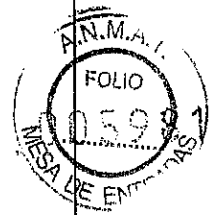




Tabla 3.27: Respuesta anti-FHA; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP (cont.)

Calendario	Estudio	Momento de medición	Criterios	Grupo de vacunación asignado en la serie primaria								
				Hexaxim			Control					
				M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
15-18 meses	A3L22§			Refuerzo: Hexaxim			Refuerzo: Hexaxim			General†		
		Pre-	74	12,5	(9,59; 16,4)	81	8,18	(6,49; 10,3)	155	10,0	(8,40; 12,0)	
		Post-	73	91,8	(83,0; 96,9)	77	97,4	(90,9; 99,7)	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	222	(194; 254)	97	234	(201; 272)	208	228	(206; 252)	

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 48.

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.

* A3L15: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con CombAct-Hib + Engerix B + OPV y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

† A3L21: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con Infanrix hexa y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

‡ General: todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo en los estudios A3L21 y A3L22, sin importar la vacuna que recibieron durante la serie primaria.

§ A3L22: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con Pentaxim + Engerix B y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

MONTEMILONE
S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







- Resultados antes del refuerzo

En los estudios A3L21 y A3L22, los GMT de los grupos primovacunados con Hexaxim iban de 6,08 a 14,9 para el antígeno PT y eran similares a los grupos primovacunados con el control. Para el antígeno FHA, los GMT variaban entre 12,5 y 34,6 para los grupos primovacunados con Hexaxim y tendían a ser más elevados en los grupos primovacunados con Hexaxim que en los grupos primovacunados con control. En los grupos en general, los GMT variaban entre 6,75 y 15,0 para PT y entre 10,0 y 31,8 para FHA.

- Resultados después del refuerzo

Los porcentajes de sujetos que alcanzaron los índices de seroconversión fueron elevados (para el antígeno PT: $\geq 81,0\%$ y $\geq 96,2\%$, en los estudios A3L21 y A3L22, respectivamente; para el antígeno FHA: $\geq 86,7\%$ y $\geq 91,8\%$, en los estudios A3L21 y A3L22, respectivamente) en todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo, independientemente del calendario de primovacunación. En el estudio A3L21, los índices de seroconversión para FHA fueron similares entre los grupos primovacunados y tendían a ser más elevados para PT en el grupo primovacunado con Hexaxim. En el estudio A3L22, los índices de seroconversión para FHA y PT fueron similares en todos los grupos primovacunados. En los grupos en general, en los estudios A3L21 y A3L22, los porcentajes de sujetos que alcanzaron los índices de seroconversión fueron elevados para PT (88,9 % y 96,4 %, respectivamente) y FHA (87,3 % y 94,7 %, respectivamente).

Las respuestas de refuerzo, en todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo, fueron elevadas para ambos antígenos (para el antígeno PT: $\geq 93,7\%$ y $\geq 98,7\%$, y para el antígeno FHA: $\geq 93,8\%$ y $\geq 97,3\%$, en los estudios A3L21 y A3L22, respectivamente). Las respuestas de refuerzo para PT y FHA fueron similares. En los grupos en general, en los estudios A3L21 y A3L22, las respuestas de refuerzo fueron elevadas para PT (99,4 % y 95,7 %, respectivamente) y para FHA (94,5 % y 98,0 %, respectivamente).

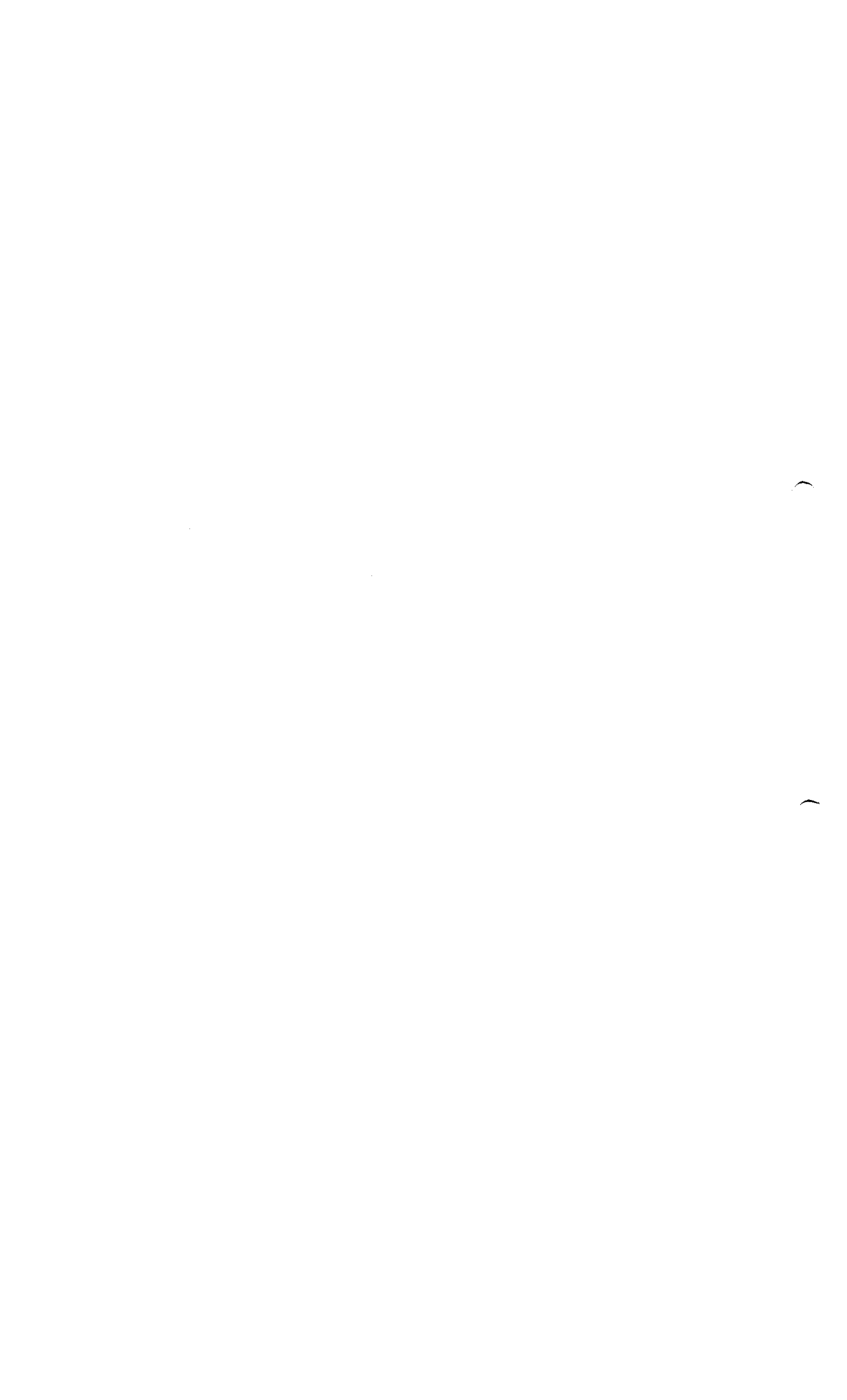
En los estudios A3L21 y A3L22, los GMT para todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo (independientemente de la serie de primovacunación) variaban entre 160 y 237 para el antígeno PT y entre 222 y 402 para el antígeno FHA después de la dosis de refuerzo. Los GMT fueron similares para PT en el estudio A3L21 y para FHA en el estudio A3L22. Los GMT fueron más bajos para PT en el grupo de Hexaxim en el estudio A3L22; sin embargo, dados los altos índices de seroprotección obtenidos en este estudio, es poco probable que la diferencia sea clínicamente significativa. En los grupos en general, los GMT variaban entre 179 y 191 para PT y entre 228 y 368 para FHA.

Panorama general de respuestas inmunitarias contra tos ferina en los estudios de refuerzo

Tras una dosis de refuerzo, para PT y FHA, los índices de protección y los GMT son más elevados o similares en los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo que en los primovacunados o que recibieron refuerzo con otras vacunas pediátricas, a excepción de los índices de seroconversión. Los niveles posteriores a la dosis 3 confirman la robustez de la dosis de refuerzo y la eficacia de la sensibilización alcanzada en la serie primaria (sección 3.2.2.1.3).


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA



CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO






3.2.2.2.4 Eficacia de los componentes de poliovirus (poliovirus 1, poliovirus 2 y poliovirus 3)

En la tabla 3.28, en la tabla 3.29 y en la tabla 3.30 se presentan las respuestas inmunitarias al poliovirus 1, poliovirus 2 y poliovirus 3, respectivamente, antes y después de la vacunación de refuerzo.


ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

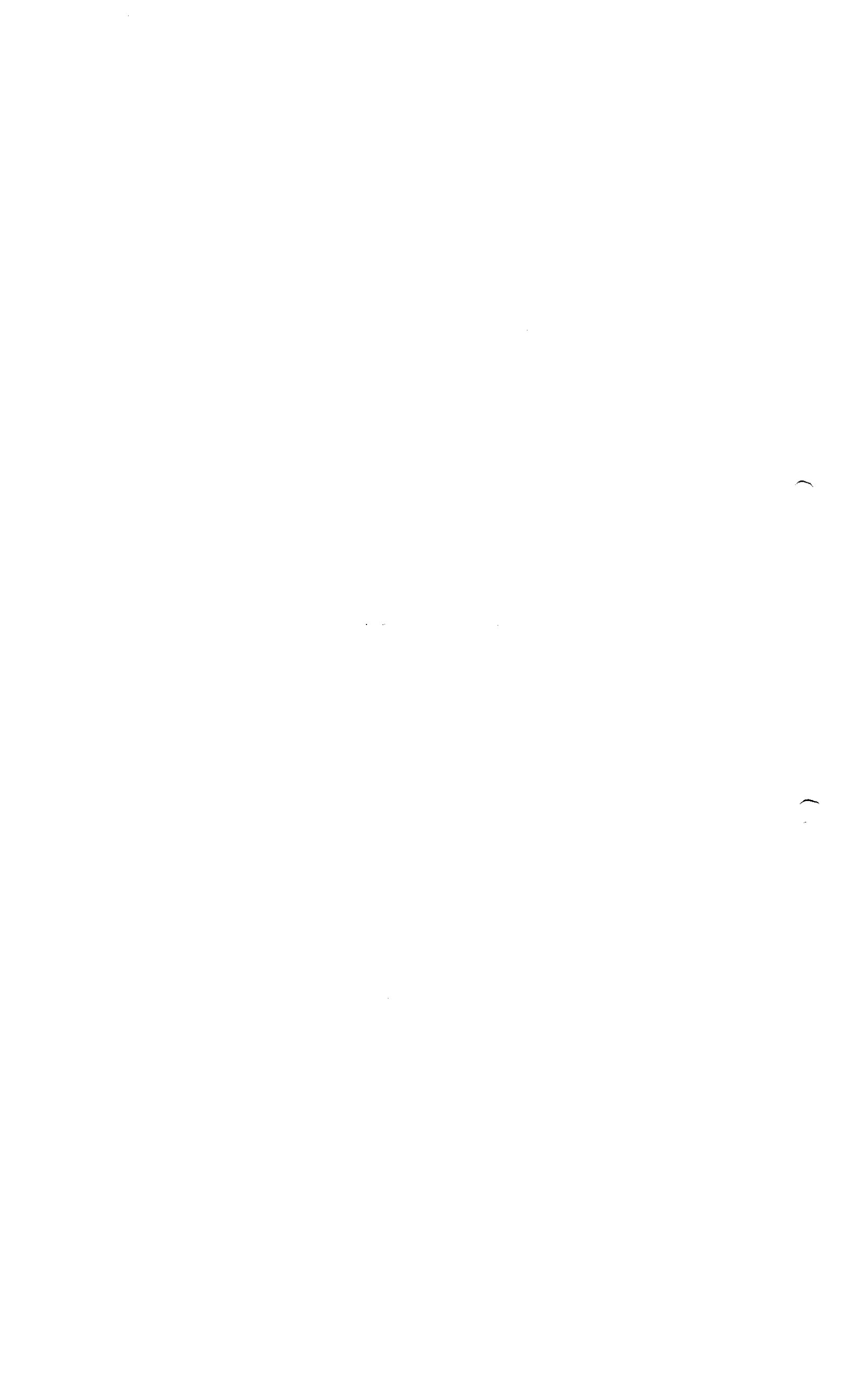


Tabla 3.28: Respuesta contra poliovirus 1; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Momento de medición	Criterios	Grupo de vacunación asignado en la serie primaria								
				Hexaxim			Control					
				M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
15-18 meses	A3L15*			Refuerzo: Hexaxim			Refuerzo: Control					
		Pre-	≥ 8 (1/dil)	190	97,4	(94,0; 99,1)	189	94,2	(89,8; 97,1)	--	--	
			GMT	190	127	(104; 155)	189	151	(118; 192)	--	--	
		Post-	≥ 8 (1/dil)	189	100	(98,1; 100)	191	97,4	(94,0; 99,1)	--	--	
			GMT	189	7298	(6202; 8588)	191	329	(260; 417)	--	--	
				Refuerzo: Hexaxim			Refuerzo: Hexaxim			General†		
	A3L21†			Hexaxim			Hexaxim					
		Pre-	≥ 8 (1/dil)	173	100	(97,9; 100)	65	100	(94,5; 100)	238	100	(98,5; 100)
			GMT	173	608	(477; 775)	65	887	(571; 1378)	238	674	(545; 834)
		Post-	≥ 8 (1/dil)	176	100	(97,9; 100)	64	100	(94,4; 100)	240	100	(98,5; 100)
			GMT	176	8572	(7147; 10280)	64	10173	(7909; 13086)	240	8972	(7733; 10410)

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

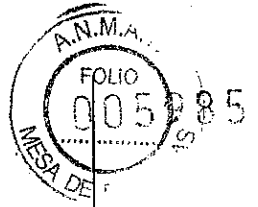




Tabla 3.28: Respuesta contra poliovirus 1; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP (cont.)

Calendario	Estudio	Momento de medición	Criterios	Grupo de vacunación asignado en la serie primaria								
				Hexaxim			Control					
				M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
15-18 meses	A3L22§	Pre-	≥ 8 (1/dil) GMT	Refuerzo:								
				Hexaxim			Hexaxim			General†		
				88	98,9	(93,8; 100)	86	98,8	(93,7; 100)	174	98,9	(95,9; 99,9)
				88	110	(81,6; 148)	86	114	(82,4; 157)	174	112	(89,9; 139)
Post-	≥ 8 (1/dil) GMT	105	100	(96,5; 100)	87	100	(95,8; 100)	192	100	(98,1; 100)		
		105	5477	(4401; 6814)	87	9050	(7134; 11480)	192	6876	(5839; 8097)		

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 49.

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.

*A3L15: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con CombAct-Hib + Engerix B + OPV y que recibieron CombAct-Hib + OPV como refuerzo.

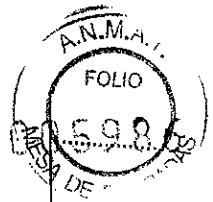
†A3L21: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con Infanrix hexa y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

‡General: todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo en los estudios A3L21 y A3L22, sin importar la vacuna que recibieron durante la serie primaria.

§A3L22: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con Pentaxim + Engerix B y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

ANTEMILONE
S.A. TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



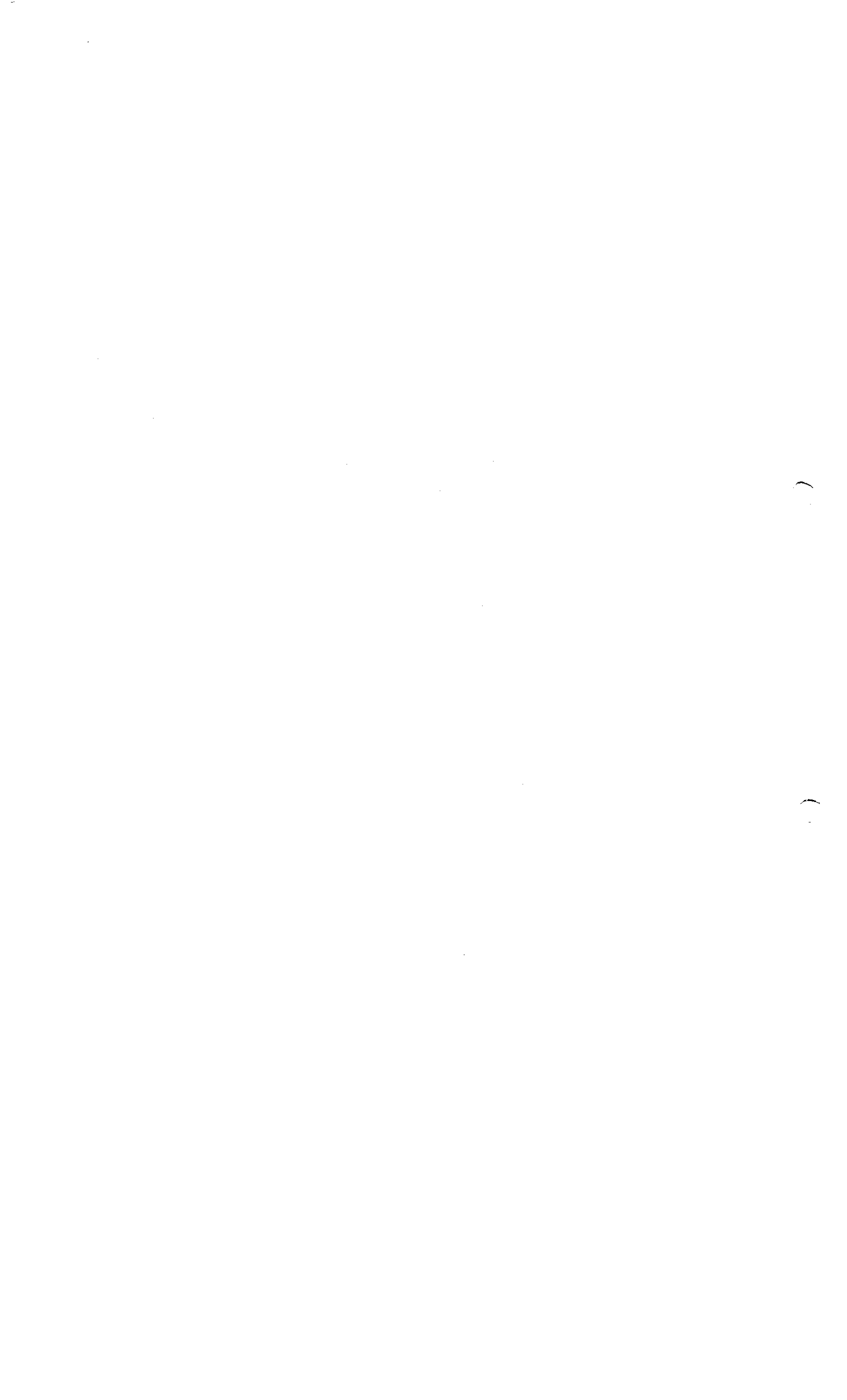
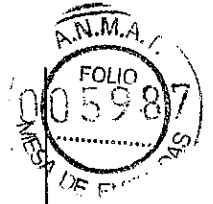


Tabla 3.29: Respuesta contra poliovirus 2; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Momento de medición	Criterios	Grupo de vacunación asignado en la serie primaria								
				Hexaxim			Control					
				M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
15-18 meses	A3L15*			Refuerzo:		Control:						
				Hexaxim		Control						
		Pre-	≥ 8 (1/dil) GMT	190	98,4	(95,5; 99,7)	191	99,5	(97,1; 100)	--	--	--
		Post-	≥ 8 (1/dil) GMT	191	100	(98,1; 100)	190	100	(98,1; 100)	--	--	--
			191	6637	(5745; 7668)	190	863	(665; 1118)	--	--	--	
			Refuerzo:		Hexaxim		General†					
			A3L21†		Hexaxim		Hexaxim					
	Pre-	≥ 8 (1/dil) GMT	173	100	(97,9; 100)	65	100	(94,5; 100)	238	100	(98,5; 100)	
	Post-	≥ 8 (1/dil) GMT	175	100	(97,9; 100)	64	100	(94,4; 100)	239	100	(98,5; 100)	
			175	10046	(8321; 12129)	64	13482	(10245; 17742)	239	10869	(9297; 12707)	

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



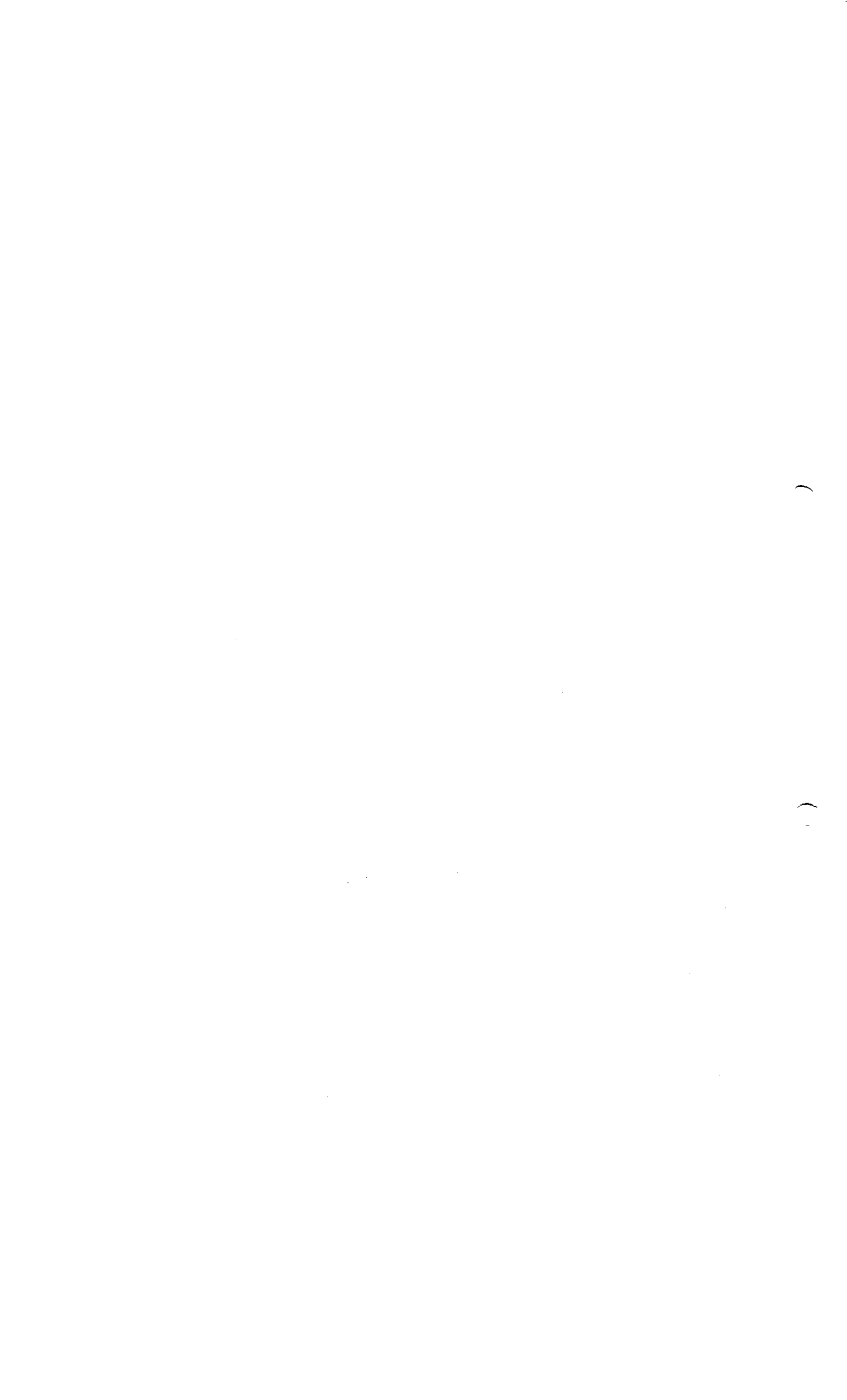


Tabla 3.29: Respuesta contra poliovirus 2; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP (cont.)

Calendario	Estudio	Momento de medición	Criterios	Grupo de vacunación asignado en la serie primaria								
				Hexaxim			Control					
				M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
15-18 meses	A3L22§			Refuerzo: Hexaxim			Refuerzo: Hexaxim			General□		
		Pre-	≥ 8 (U/dil)	84	100	(95,7; 100)	87	97,7	(91,9; 99,7)	171	98,8	(95,8; 99,9)
			GMT	84	114	(84,9; 153)	87	131	(95,3; 179)	171	122	(98,6; 151)
		Post-	≥ 8 (U/dil)	101	100	(96,4; 100)	83	100	(95,7; 100)	184	100	(98,0; 100)
			GMT	101	6099	(4916; 7566)	83	9170	(7170; 11727)	184	7330	(6226; 8631)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 50.

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.

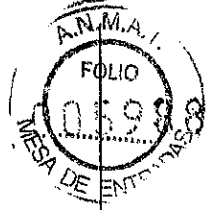
*A3L15: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con CombAct-Hib + Engerix B + OPV y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

†A3L21: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con Infanrix hexa y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

§A3L22: la columna de Hexaxim representa los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo en los estudios A3L21 y A3L22, sin importar la vacuna que recibieron durante la serie primaria.

¶A3L22: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con Pentaxim + Engerix B y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

BRUNO CATEMILONE
DIRECTOR TÉCNICO
SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



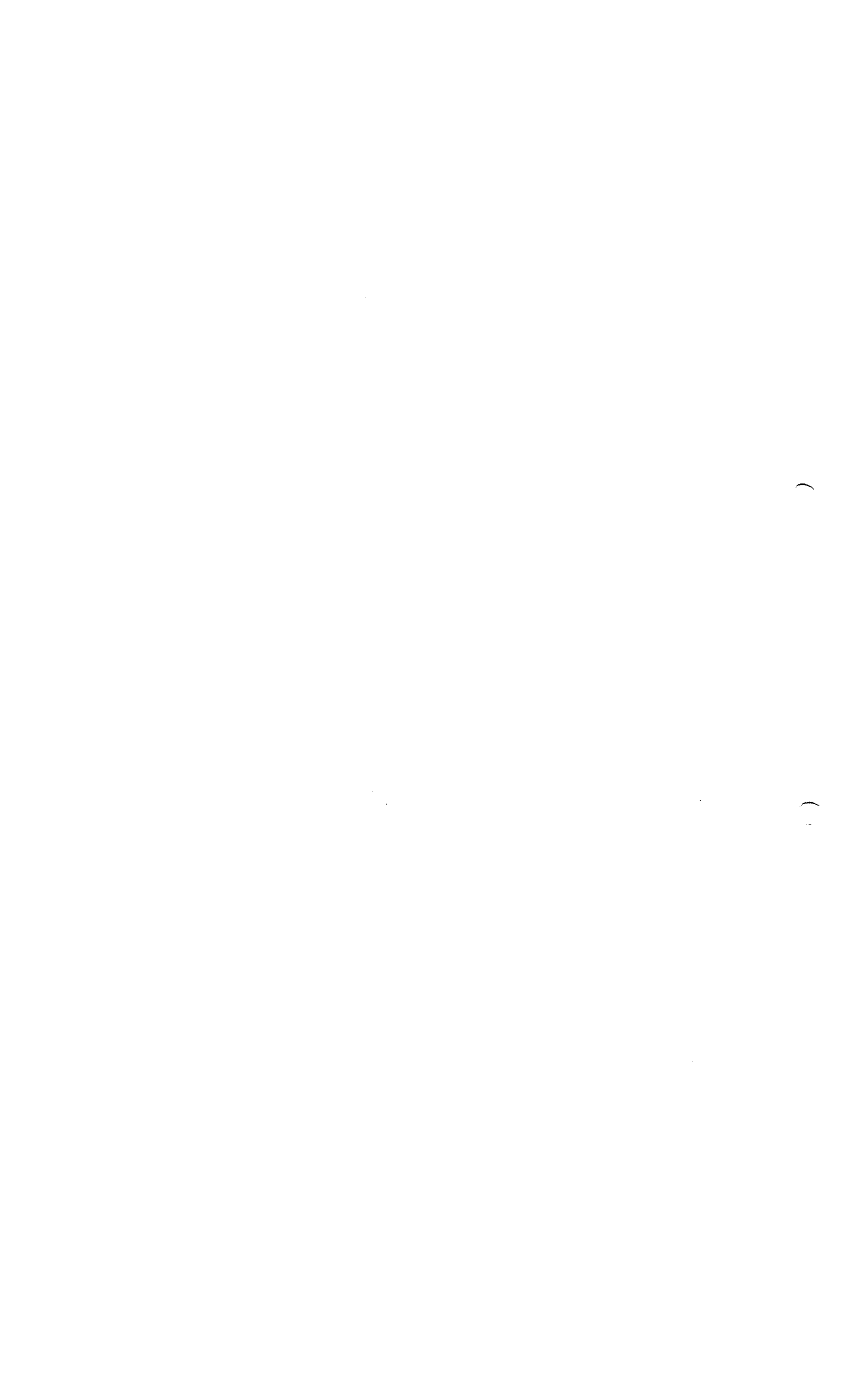


Tabla 3.30: Respuesta contra poliovirus 3; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Momento de medición	Criterios	Grupo de vacunación asignado en la serie primaria											
				Hexaxim			Control								
				M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)			
15-18 meses	A3L15*	Pre-		Refuerzo: Hexaxim	189	98,4	(95,4; 99,7)	Refuerzo: Control	189	97,9	(94,7; 99,4)	--	--		
				Hexaxim	189	161	(130; 199)	Control	189	114	(96,4; 135)	--	--		
		Post-		Hexaxim	188	100	(98,1; 100)	Hexaxim	187	98,9	(96,2; 99,9)	--	--		
				GMT	188	6411	(5525; 7439)	Hexaxim	187	315	(245; 404)	--	--		
	A3L21†	Pre-			Refuerzo: Hexaxim	173	96,5	(92,6; 98,7)	Refuerzo: Hexaxim	65	98,5	(91,7; 100)	238	97,1	(94,0; 98,8)
				Hexaxim	173	339	(248; 463)	Hexaxim	65	896	(508; 1580)	238	442	(335; 584)	
		Post-			Hexaxim	174	100	(97,9; 100)	Hexaxim	64	100	(94,4; 100)	238	100	(98,5; 100)
				GMT	174	6971	(5564; 8735)	Hexaxim	64	13337	(9619; 18491)	238	8300	(6869; 10030)	

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 3.30: Respuesta contra poliovirus 3; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP (cont.)

Calendario	Estudio	Momento de medición	Criterios	Grupo de vacunación asignado en la serie primaria								
				Hexaxim			Control					
				M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
15-18 meses	A3L22§			Refuerzo:			Refuerzo:			General†		
				Hexaxim			Hexaxim					
		Pre-	≥ 8 (1/dil)	88	85,2	(76,1; 91,9)	86	96,5	(90,1; 99,3)	174	90,8	(85,5; 94,7)
		Post-	≥ 8 (1/dil)	102	100	(96,4; 100)	84	100	(95,7; 100)	186	100	(98,0; 100)
			GMT	88	47,1	(33,1; 67,1)	86	101	(73,0; 141)	174	68,8	(53,8; 88,0)
			GMT	102	5542	(4156; 7392)	84	10152	(7806; 13205)	186	7285	(5961; 8903)

Fuente: S.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 51.

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.

*A3L15: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con CombAct-Hib + Engerix B + OPV y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

†A3L21: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con Infanrix hexa y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

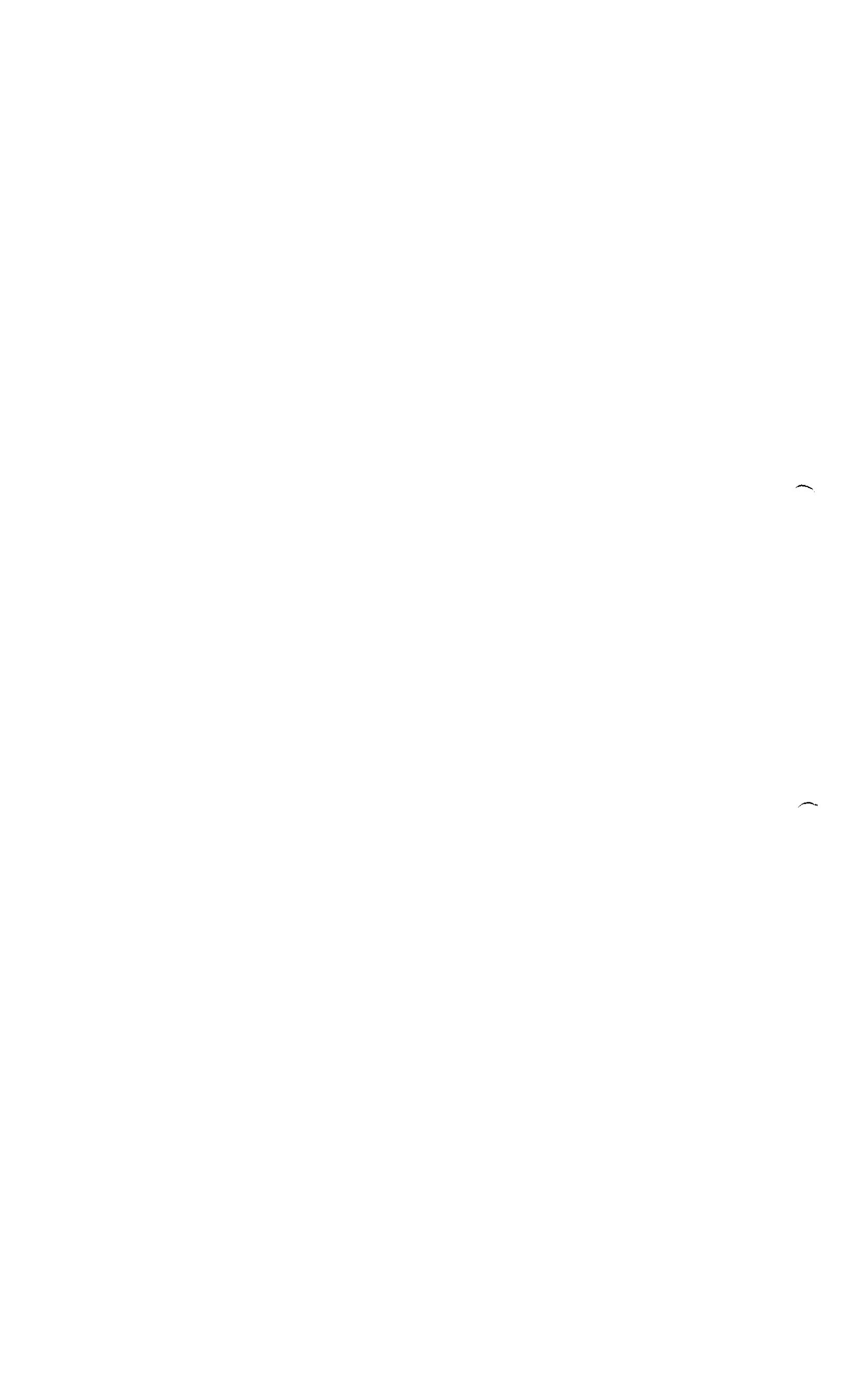
‡ Generalización: los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo en los estudios A3L21 y A3L22, sin importar la vacuna que recibieron durante la serie primaria.

§ A3L22: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con Pentaxim + Engerix B y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

MONTEMILONE
AREA TECNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





- Resultados antes del refuerzo

La persistencia de Ac de mediano plazo reveló que $\geq 97,4 \%$, $\geq 98,4 \%$ y $\geq 85,2 \%$ de los sujetos mantuvo títulos de anticuerpos ≥ 8 (1/dil) para los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente, entre los 15 y 18 meses de edad, entre los estudios para los grupos primovacunados con Hexaxim (en los estudios A3L15, A3L21 y A3L22).

En el estudio A3L15, para todos los poliovirus, el porcentaje de sujetos que alcanzaron el nivel de ≥ 8 (1/dil) y GMT fueron similares en los grupos de Hexaxim a los de los grupos de control.

En los estudios A3L21 y A3L22, en los grupos en general, $\geq 98,9 \%$, $\geq 98,8 \%$ y $\geq 90,8 \%$ de los sujetos alcanzaron ≥ 8 (1/dil), para el poliovirus 1, poliovirus 2 y poliovirus 3, respectivamente. En los grupos en general, los GMT son elevados, oscilando entre 112 y 674, 122 y 866 y 68,8 y 442 para el poliovirus 1, poliovirus 2 y poliovirus 3, respectivamente.

En los estudios A3L21 y A3L22, los GMT para los grupos primovacunados con Hexaxim variaban entre 110 y 608 para el poliovirus 1; entre 114 y 751 para el poliovirus 2, y entre 47,1 y 339 para el poliovirus 3. Para todos los poliovirus, los índices de protección y los GMT fueron similares en todos los grupos primovacunados, salvo para el poliovirus 3. En el estudio A3L22, los índices de protección y los GMT para el poliovirus 3 tendían a ser más bajos o eran más bajos en el grupo primovacunado con Hexaxim que en el grupo primovacunado con control, y en el estudio A3L21, los GMT eran más bajos en el grupo primovacunado con Hexaxim.

- Resultados después del refuerzo

En el estudio A3L15, para todos los poliovirus, los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de ≥ 8 (1/dil) fueron elevados en el grupo de Hexaxim (100 %) y similares al grupo de control. Los GMT fueron más elevados en el grupo de Hexaxim que en el grupo de control (7298 y 329, respectivamente, para el poliovirus 1; 6637 y 863, respectivamente, para el poliovirus 2; 6411 y 315, respectivamente, para el poliovirus 3).

En los estudios A3L21 y A3L22, para todos los poliovirus, todos los sujetos (100 %) alcanzaron el nivel de ≥ 8 (1/dil) en los grupos primovacunados.

En los estudios A3L21 y A3L22, los GMT para todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo (independientemente de la serie de primovacunación) variaban entre 5477 y 10117 para el poliovirus 1; entre 6099 y 13482 para el poliovirus 2, y entre 5542 y 13337 para el poliovirus 3. Para todos los poliovirus, los GMT eran similares a los de los grupos primovacunados con el control en el estudio A3L21 para los poliovirus 1 y 2 y en el estudio A3L22 para el poliovirus 2. Los GMT eran más bajos en los grupos de Hexaxim que en los grupos primovacunados con el control en el estudio A3L21 para el poliovirus 3 y en el estudio A3L22 para los poliovirus 1 y 3. Sin embargo, dados los altos índices de seroprotección obtenidos en estos estudios, es poco probable que las diferencias sean clínicamente significativas. En los grupos en general, los GMT oscilaron entre 6876 y 8972, 7330 y 10869 y 7285 y 8300 para el poliovirus 1, poliovirus 2 y poliovirus 3, respectivamente.

Panorama general de respuestas inmunitarias contra los diferentes tipos de poliovirus en los estudios de refuerzo

La respuesta inmunitaria (índices de protección y GMT) contra todos los poliovirus antes y después del refuerzo es similar o más elevada en los sujetos primovacunados con Hexaxim y que

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





también recibieron Hexaxim como refuerzo que en los que fueron primovacunados y recibieron refuerzo con CombAct-Hib + OPV.

Los índices de protección contra cada uno de los 3 poliovirus son igualmente elevados, antes o después del refuerzo, en sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo o primovacunados con Pentaxim + Engerix B o con Infanrix hexa y que recibieron Hexaxim como refuerzo. Los GMT después del refuerzo son muy elevados independientemente de los antecedentes de primovacunación con vacunas aP, aunque globalmente los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo inducen GMT más bajos contra los 3 poliovirus después del refuerzo que los sujetos primovacunados con Pentaxim + Hep B o Infanrix hexa. No obstante, todos los sujetos alcanzaron títulos elevados de Ac; no es probable que la diferencia sea clínicamente significativa.

3.2.2.2.5 Eficacia contra la hepatitis B

En la tabla 3.31 se presentan las respuestas inmunitarias contra hepatitis B, antes y después de la vacunación de refuerzo.

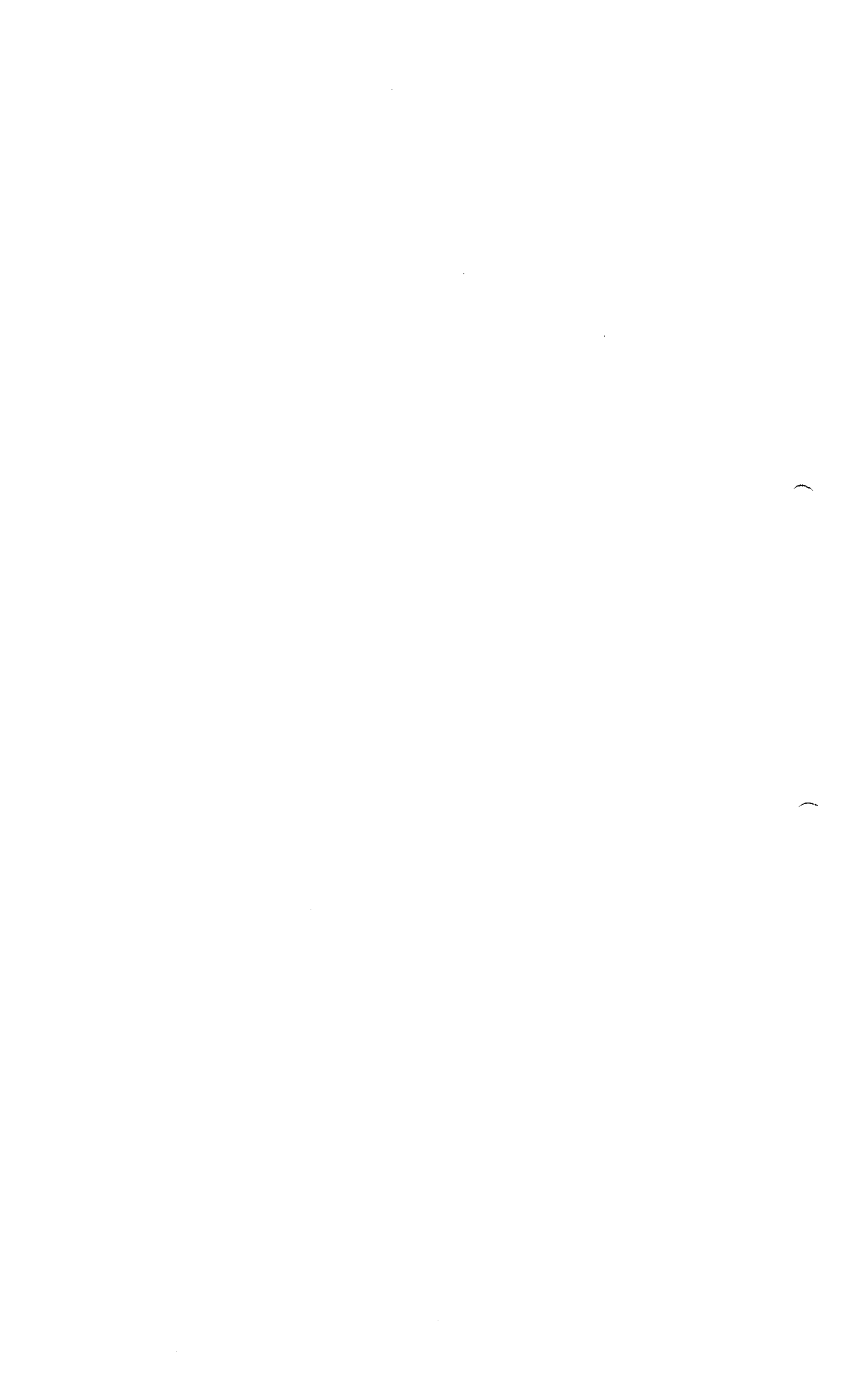


Tabla 3.31: Respuesta anti-Hep B; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Momento de medición	Criterios	Grupo de vacunación asignado en la serie primaria												
				Hexaxim						Control						
				M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	
15-18 meses	A3L15*			Refuerzo: Hexaxim												
		Pre-	≥ 10 mUI/mL	199	78,9	(72,6; 84,3)	199	92,0	(87,3; 95,3)	--	--	--	--	--		
			GMT	199	51,3	(40,0; 65,8)	199	103	(83,3; 127)	--	--	--	--	--		
		Post-	≥ 10 mUI/mL	197	98,5	(95,6; 99,7)	196	90,3	(85,3; 94,1)	--	--	--	--	--		
		GMT	197	4630	(3402; 6302)	196	86,2	(69,2; 107)	--	--	--	--	--			
	A3L21†				Refuerzo: Hexaxim											
		Pre-	≥ 10 mUI/mL	176	89,8	(84,3; 93,8)	65	95,4	(87,1; 99,0)	241	91,3	(87,0; 94,5)	241	91,3	(87,0; 94,5)	
			GMT	176	93,3	(71,7; 121)	65	127	(86,2; 186)	241	101	(81,5; 126)	241	101	(81,5; 126)	
Post-		≥ 10 mUI/mL	177	99,4	(96,9; 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)	242	3018	(2388; 3813)	242	3018	(2388; 3813)			
				Refuerzo: General†												

(cont)
 BOXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

lh
 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.

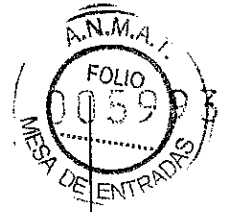




Tabla 3.31: Respuesta anti-Hep B; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP (cont.)

Calendario	Estudio	Momento de medición	Criterios	Grupo de vacunación asignado en la serie primaria									
				Hexaxim				Control					
				M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	
15-18 meses	A3L22§	Pre-	≥ 10 mIU/mL	Refuerzo:				Refuerzo:				General†	
				Hexaxim				Hexaxim					
				109	80,7	(72,1; 87,7)	103	99,0	(94,7; 100)	212	89,6		(84,7; 93,4)
				109	44,2	(32,3; 60,7)	103	223	(176; 282)	212	97,0		(77,4; 122)
		Post-	≥ 10 mIU/mL	Refuerzo:				Refuerzo:					
				Hexaxim				Hexaxim					
				111	97,3	(92,3; 99,4)	103	100	(96,5; 100)	214	98,6	(96,0; 99,7)	
				111	1379	(916; 2078)	103	26189	(19133; 35846)	214	5688	(4105; 7882)	

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 52.

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.

*A3L15: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con CombAct-Hib + Engerix B + OPV y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

†A3L21: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con Infanrix hexa y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

‡ General: todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo en los estudios A3L21 y A3L22, sin importar la vacuna que recibieron durante la serie primaria.

§ A3L22: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con Pentaxim + Engerix B y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

DIANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





- Resultados antes del refuerzo

La persistencia de Ac de mediano plazo reveló que los índices al nivel de ≥ 10 mUI/mL persisten después de la serie primaria, y $\geq 78,9$ % de los sujetos mantiene este nivel aproximadamente entre los 15 y los 18 meses de edad, entre los estudios para los grupos primovacunados con Hexaxim (en los estudios A3L15, A3L21 y A3L22).

En el estudio A3L15, los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de ≥ 10 mUI/mL y GMT fueron más bajos en el grupo de Hexaxim que en el grupo de control (≥ 10 mUI/mL: 78,9 % y 92,0, respectivamente; GMT: 51,3 y 103).

En los estudios A3L21 y A3L22, en los grupos en general, $\geq 89,6$ % de los sujetos alcanzó títulos de ≥ 10 mUI/mL y los GMT variaban entre 97 y 101.

Los índices de protección (al nivel de ≥ 10 mUI/mL) de los grupos primovacunados con Hexaxim fueron similares a los de los grupos primovacunados con el control (A3L21) o más bajos (A3L22). En los estudios A3L21 y A3L22, los GMT de los grupos primovacunados con Hexaxim variaban entre 44,2 y 93,3. Los GMT fueron similares en ambos grupos en el estudio A3L21 y fueron más bajos en el grupo primovacunado con Hexaxim que en el grupo primovacunado con el control en el estudio A3L22.

- Resultados después del refuerzo

En el estudio A3L15, los índices de protección y los GMT fueron altos en el grupo que recibió Hexaxim (98,5 % y 4630, respectivamente). Dado que en este estudio el grupo de control de refuerzo no recibió una dosis de vacunación de refuerzo de Hep B, la comparación de los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo (que recibieron 4 dosis de Hep B) con los sujetos primovacunados con CombAct-Hib + Engerix B + OPV y que recibieron solamente CombAct-Hib + OPV como refuerzo es irrelevante.

En los estudios A3L21 y A3L22, los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de ≥ 10 mUI/mL fueron elevados ($\geq 99,4$ % y $\geq 97,3$ %, respectivamente) y similares para todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo, independientemente del calendario de primovacunación o del país donde se llevó a cabo el estudio.

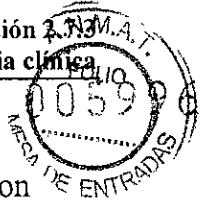
En los estudios A3L21 y A3L22, los GMT para los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo (independientemente de la serie de primovacunación) variaban entre 1379 y 26189. Los GMT tendían a ser más bajos (estudio A3L21) o eran más bajos (estudio A3L22) en el grupo primovacunado con Hexaxim que en el grupo primovacunado con el control. Sin embargo, dados los altos índices de seroprotección obtenidos en este estudio, es poco probable que la diferencia sea clínicamente significativa.

En los grupos en general, $\geq 98,6$ % de los sujetos alcanzaron el nivel de ≥ 10 mUI/mL y los GMT variaban entre 3018 y 5688.

Panorama general de respuestas inmunitarias contra la hepatitis B en los estudios de refuerzo

En conjunto, antes del refuerzo, la respuesta inmunitaria tendía a ser más baja en los grupos de Hexaxim que en los grupos primovacunados con el control. Tras una dosis de refuerzo, los índices de protección son elevados y similares en los sujetos primovacunados con Hexaxim y que

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



también recibieron Hexaxim como refuerzo y en los que fueron primovacunados o recibieron refuerzo con otras vacunas pediátricas. Los niveles posteriores a la dosis 4 confirman la robustez de la dosis de refuerzo y la eficacia de la sensibilización alcanzada en la serie primaria (sección 3.2.2.1.5).

3.2.2.2.6 Eficacia contra PRP

En la tabla 3.32 se presentan las respuestas inmunitarias al PRP, antes y después de la vacunación de refuerzo.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

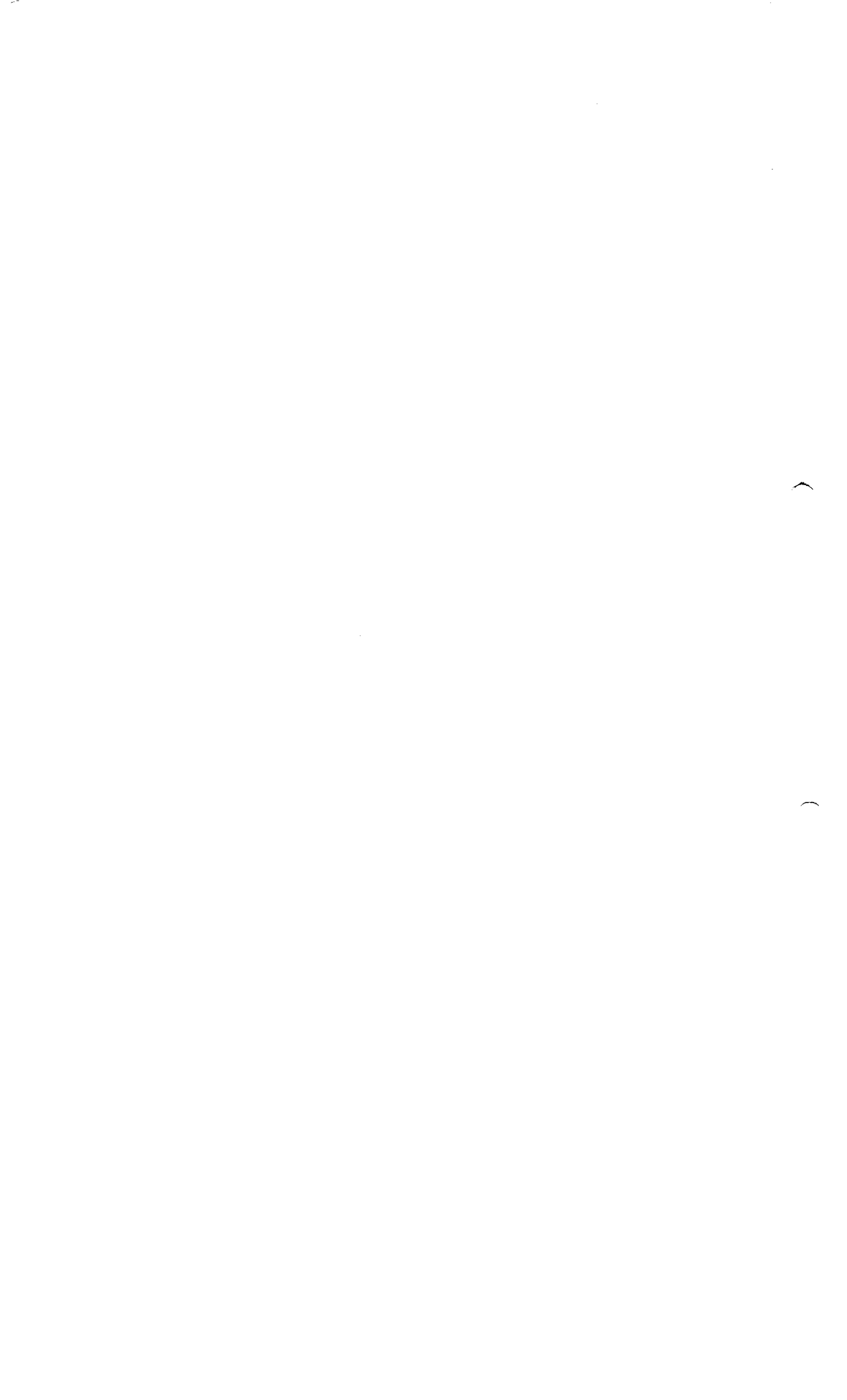
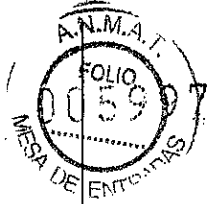


Tabla 3.32: Respuesta anti-PRP; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Momento de medición	Criterios	Grupo de vacunación asignado en la serie primaria								
				Hexaxim			Control					
				M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
15-18 meses	A3L15*			Refuerzo:		Control:						
				Hexaxim		Control						
		Pre-	$\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$	204	81,4	(75,3; 86,5)	200	92,5	(87,9; 95,7)	--	--	--
		Post-	GMT	204	0,757	(0,585; 0,980)	200	1,19	(0,948; 1,48)	--	--	--
					Refuerzo:		Control:					
					Hexaxim		Hexaxim					
	Pre-	$\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$	175	86,9	(80,9; 91,5)	65	92,3	(83,0; 97,5)	240	88,3	(83,6; 92,1)	
	Post-	GMT	177	98,3	(95,1; 99,6)	65	98,5	(91,7; 100)	242	98,3	(95,8; 99,5)	
				Refuerzo:		Hexaxim						
				Hexaxim		Hexaxim						
	A3L21†			177	67,5	(54,7; 83,2)	65	102	(72,8; 144)	242	75,5	(63,1; 90,3)
				Refuerzo:		Hexaxim		General†				
				Hexaxim		Hexaxim		Hexaxim				
				175	1,09	(0,829; 1,43)	65	1,33	(0,839; 2,10)	240	1,15	(0,910; 1,45)
				177	98,3	(95,1; 99,6)	65	98,5	(91,7; 100)	242	98,3	(95,8; 99,5)
				177	67,5	(54,7; 83,2)	65	102	(72,8; 144)	242	75,5	(63,1; 90,3)

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



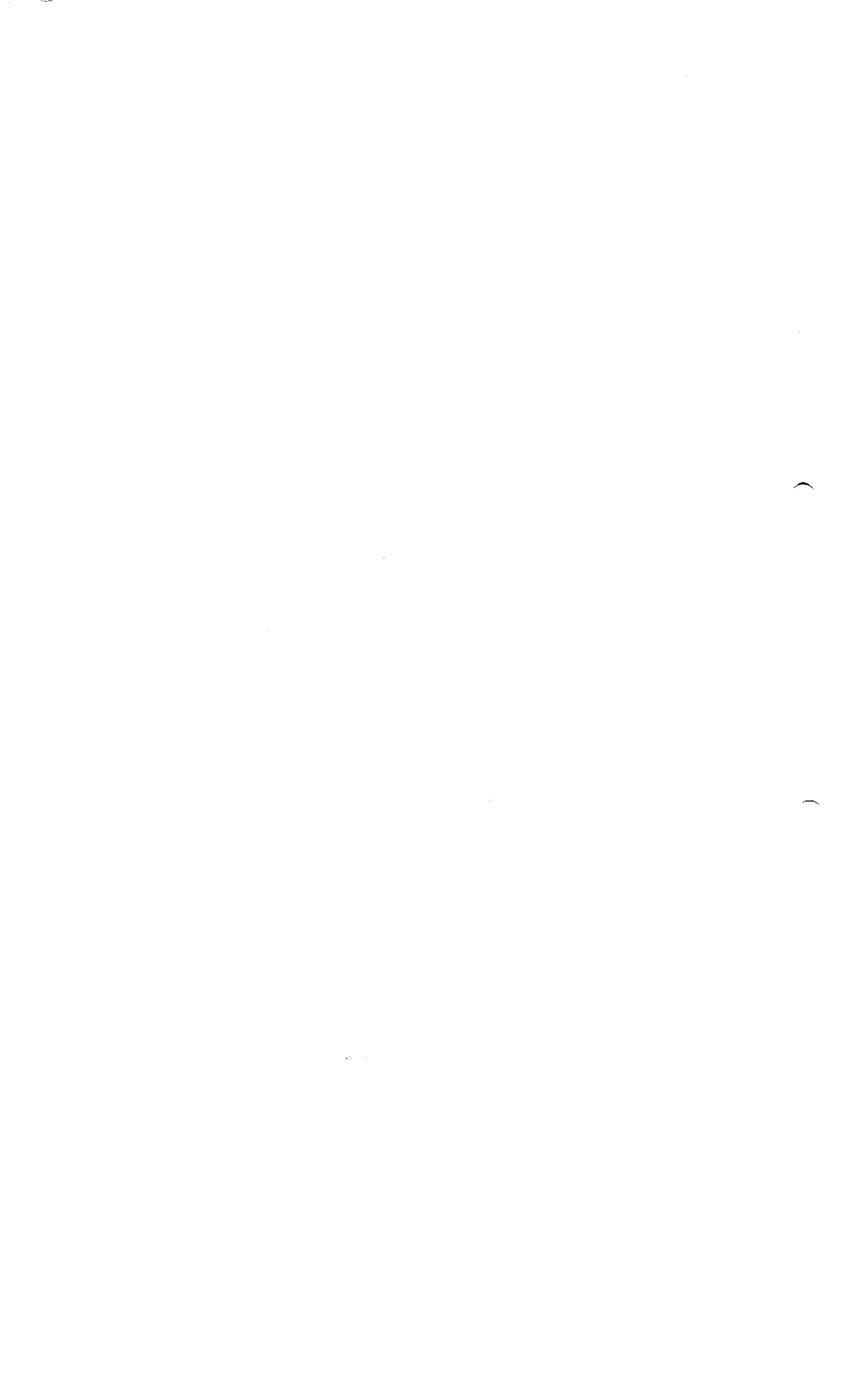


Tabla 3.32: Respuesta anti-PRP; resumen de los resultados descriptivos de los niveles de anticuerpos de refuerzo, conjunto de análisis PP (cont.)

Calendario	Estudio	Momento de medición	Criterios	Grupo de vacunación asignado en la serie primaria								
				Hexaxim			Control					
				M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
15-18 meses	A3L22§	Pre-	≥ 0,15 µg/mL	Refuerzo:			Refuerzo:			General†		
				Hexaxim			Hexaxim					
				113	85,0	(77,0; 91,0)	102	83,3	(74,7; 90,0)	215	84,2	(78,6; 88,8)
				113	0,724	(0,541; 0,968)	102	0,612	(0,443; 0,844)	215	0,668	(0,539; 0,828)
15-18 meses	A3L22§	Post-	≥ 1 µg/mL	Refuerzo:			Refuerzo:			General†		
				Hexaxim			Hexaxim					
				114	98,2	(93,8; 99,8)	103	100	(96,5; 100)	217	99,1	(96,7; 99,9)
				114	72,5	(55,8; 94,3)	103	86,9	(69,8; 108)	217	79,0	(66,6; 93,8)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 53.

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.

* A3L15: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con CombAct-Hib + Engerix B + OPV y que recibieron Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo.

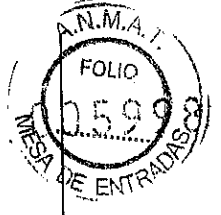
† A3L21: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con Infanrix hexa y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

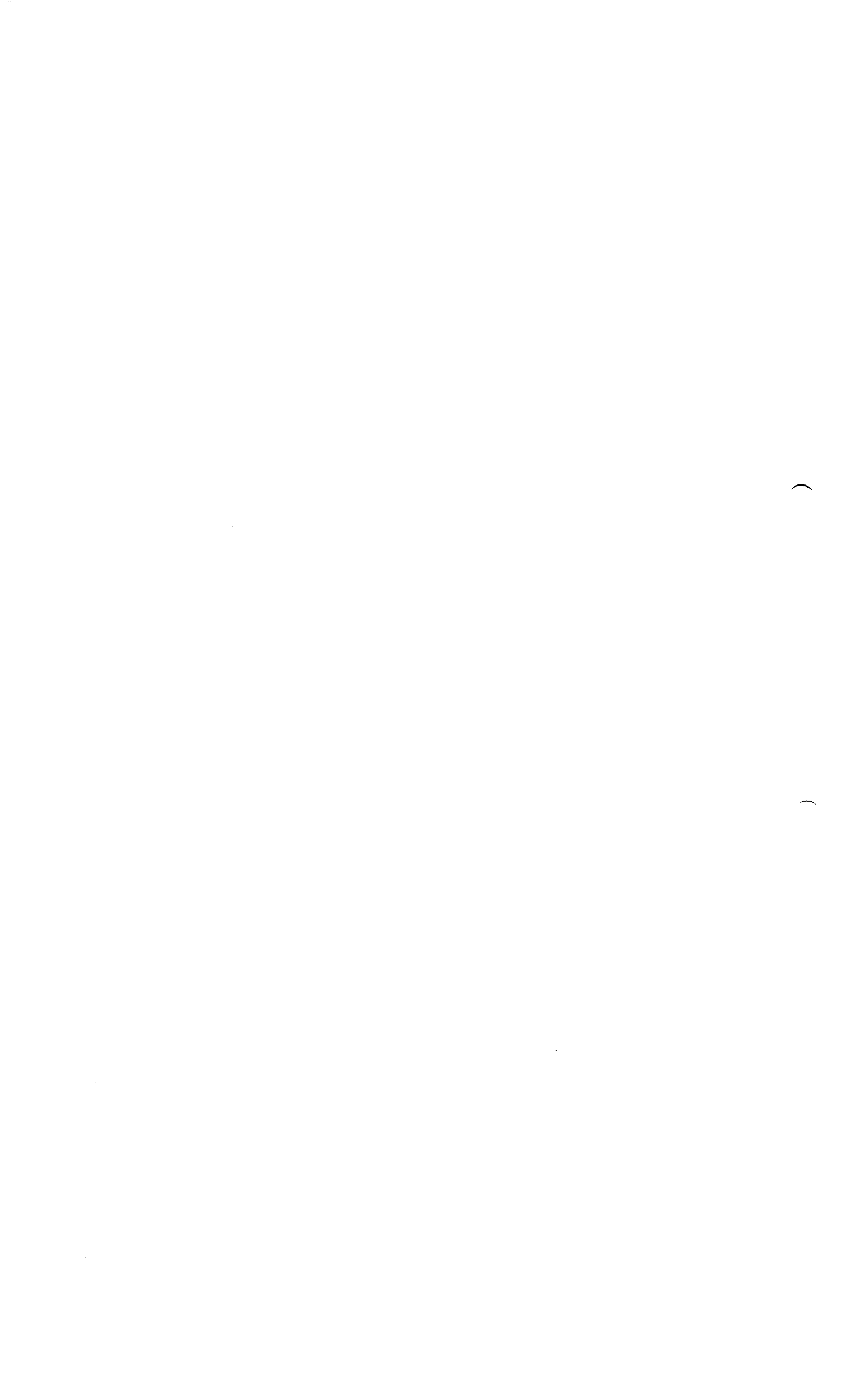
‡ General: todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo en los estudios A3L21 y A3L22, sin importar la vacuna que recibieron durante la serie primaria.

§ A3L22: la columna de Hexaxim representa los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo y la columna de Control representa los sujetos primovacunados con Pentaxim + Engerix B y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

MONTEMILONE
S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







- Resultados antes del refuerzo

La persistencia de Ac de mediano plazo reveló que entre el 81,4 % y el 86,9 % de los sujetos mantuvieron el nivel de $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$, y entre el 41,6 % y el 50,3 % de los sujetos mantuvieron el nivel de $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$, aproximadamente 15 a 18 meses después de la vacunación, en los estudios A3L15, A3L21 y A3L22, para los grupos de Hexaxim.

En el estudio A3L15, los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ fueron más bajos en el grupo de Hexaxim que en el grupo de control (81,4 % y 92,5 %, respectivamente). Los GMT fueron similares en ambos grupos.

En los estudios A3L21 y A3L22, en los grupos en general, $\geq 84,2 \%$ de los sujetos alcanzó el nivel de $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ y los GMT variaban entre 0,668 y 1,15.

El porcentaje de sujetos que alcanzaron el nivel de $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ fue similar (estudio A3L22) o tendía a ser menor (estudio A3L21) en los grupos primovacunados con Hexaxim que en los grupos primovacunados con el control. En los estudios A3L21 y A3L22, los GMT de los grupos primovacunados con Hexaxim variaban entre 0,724 y 1,09. Los GMT fueron similares en todos los grupos primovacunados.

- Resultados después del refuerzo

En el estudio A3L15, los índices de protección fueron altos ($\geq 98,5 \%$) y similares en ambos grupos. Los GMT también eran similares.

En los estudios A3L21 y A3L22, los porcentajes de sujetos (que alcanzaron el nivel de $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$) que recibieron Hexaxim como refuerzo fueron elevados ($\geq 98,2 \%$), independientemente del calendario de primovacunación o del país donde se llevó a cabo el estudio.

En los estudios A3L21 y A3L22, los GMT para los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo (independientemente de la serie de primovacunación) variaban entre 67,5 y 102, y fueron similares en todos los grupos primovacunados.

En los estudios A3L21 y A3L22, en los grupos en general, $\geq 98,3 \%$ de los sujetos alcanzaron el nivel de $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$ y los GMT variaban entre 75,5 y 79,0.

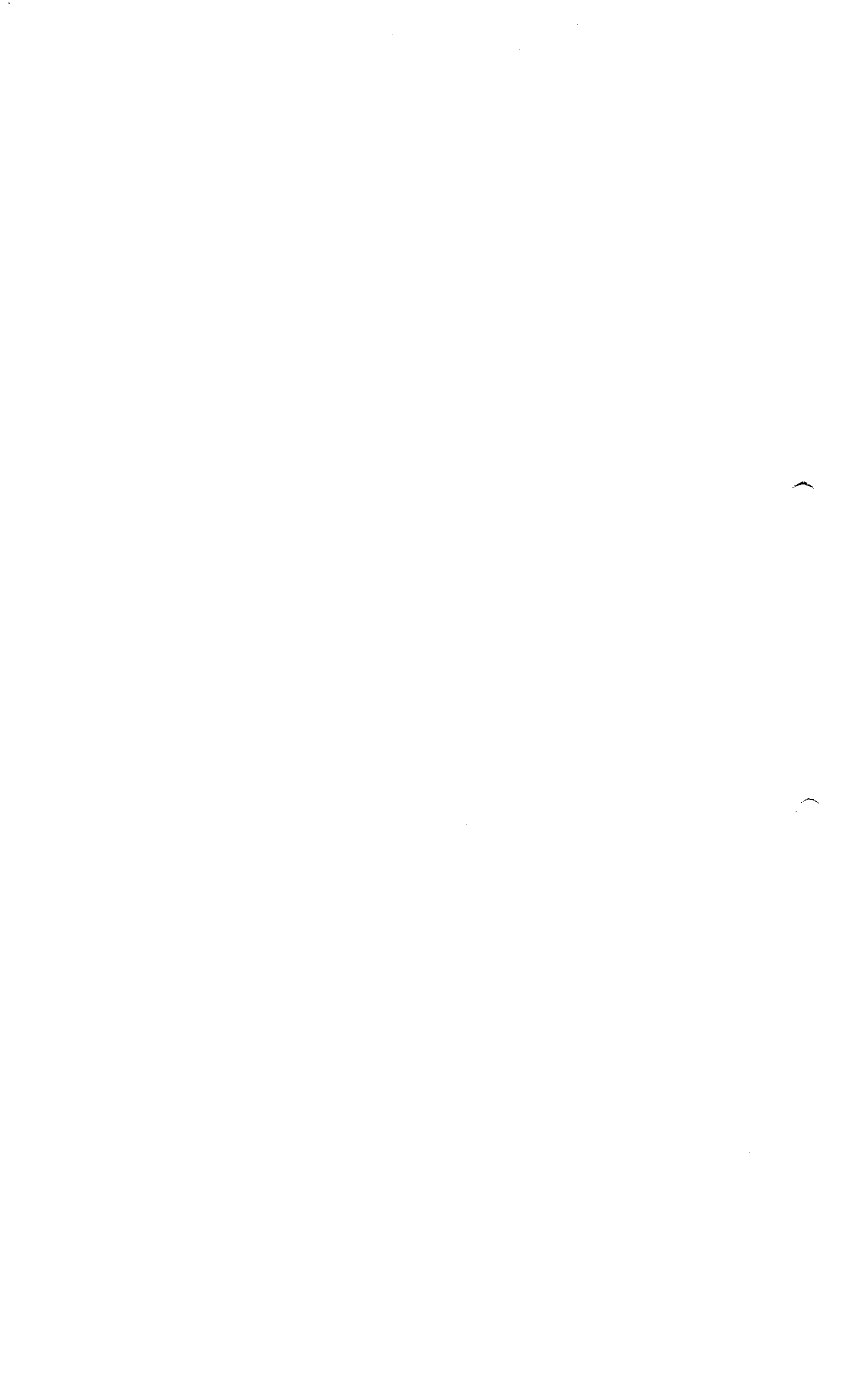
Panorama general de respuestas inmunitarias contra PRP en los estudios de refuerzo

En conjunto, antes del refuerzo, se observó variabilidad en las respuestas inmunitarias (índices de protección y GMT) de Hexaxim frente a los controles. Después del refuerzo, las respuestas inmunitarias de los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo fueron elevadas y similares a las de los sujetos primovacunados con otra vacuna combinada aP (Pentaxim + Engerix B o Infanrix hexa) o wP y que recibieron Hexaxim como refuerzo (sección 3.2.2.1.6).

3.2.2.2.7 Situaciones particulares

Dos estudios de refuerzo en el PDC de Hexaxim ofrecen información complementaria sobre la inmunogenicidad/eficacia de Hexaxim en dos situaciones particulares: 1) dosis de refuerzo de Hexaxim tras una serie primaria real con vacuna combinada wP (en la cual la vacunación durante

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





la sensibilización no fue recogida por un estudio clínico, A3L01), 2) dosis de refuerzo de Pentaxim tras una serie primaria completa con Hexaxim (A3L16).

3.2.2.2.7.1 Respuestas de refuerzo de Hexaxim frente al comparador tras la sensibilización con una vacuna wP combinada (A3L01, fase I)

En la tabla 2.2 se presenta la respuesta inmunitaria (índices de seroprotección, índices de seroconversión y GMT) 1 mes después de la dosis de refuerzo de Hexaxim o Hexavac de niños inmunizados previamente con 3 dosis de TetractHib (antígenos D, T, wP, OPV o IPV, Hep B y PRP) durante la serie primaria de acuerdo al programa de inmunización argentino (sección 2.1).

Hexaxim indujo respuestas inmunitarias satisfactorias para todos los antígenos cuando se administró en dosis de refuerzo entre los 16 y los 19 meses a 30 sujetos después de una primovacunación real.

3.2.2.2.7.2 Resultados de Hexaxim frente al comparador seguido de una dosis de refuerzo de vacuna combinada pentavalente (A3L16)

En la tabla 2.5 se presenta la respuesta inmunitaria (índices de seroprotección, índices de seroconversión, GMT y respuestas de refuerzo) 1 mes después de la dosis de refuerzo de Pentaxim + Engerix B en niños primovacunados en el estudio A3L02 (sección 2.2.2).

Pentaxim indujo una respuesta inmunitaria satisfactoria para todos los antígenos cuando se administró en dosis de refuerzo a los 18 meses, independientemente de que los sujetos hubieran sido primovacunados con Hexaxim o con Pentaxim + Engerix B.

3.2.3 Desempeño de Hexaxim, por antígeno

El objetivo de la presente sección es describir y presentar el perfil general de inmunogenicidad de Hexaxim por cada antígeno individual.

Obsérvese que el estudio de refuerzo A3L01 se describe solamente en la sección 2.

3.2.3.1 Eficacia contra difteria

El desempeño de Hexaxim contra difteria se presenta en la tabla 3.33 para los estudios individuales y en la tabla 3.34 para los estudios agrupados con un calendario a los 2, 4 y 6 meses.

