

Tabla 3.37: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno PT; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria Después de la dosis 3			Refuerzo Antes de la dosis de refuerzo			Refuerzo Después de la dosis de refuerzo		
			M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
6, 10 y 14 semanas/15-18 meses	A3L15 *	≥ 4 veces de aumento	172	93,6	(88,8; 96,8)	N/A	N/A	N/A	153	94,8	(90,0; 97,7)
		GMT	192	332	(304; 362)	164	11,6	(9,88; 13,6)	187	288	(260; 318)
		Respuesta a la vacuna	172	100	(97,9; 100)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2, 3 y 4/15-18 meses	A3L10/A3L22	Respuesta de refuerzo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	153	97,4	(93,4; 99,3)
		≥ 4 veces de aumento	141	93,6	(88,2; 97,0)	N/A	N/A	N/A	86	96,5	(90,1; 99,3)
		GMT	143	123	(109; 139)	86	6,08	(4,74; 7,79)	113	160	(137; 187)
2, 4 y 6/18 meses	A3L02/A3L16	Respuesta a la vacuna	141	100	(97,4; 100)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		Respuesta de refuerzo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	86	100	(95,8; 100)
		≥ 4 veces de aumento	233	91,8	(87,6; 95,0)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
2, 4 y 6/18 meses	A3L11/A3L21	GMT	258	155	(144; 167)	216	10,7	(9,37; 12,3)	--	--	--
		Respuesta a la vacuna	233	98,7	(96,3; 99,7)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		Respuesta de refuerzo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	--	--	--
2, 4 y 6/18 meses	A3L11/A3L21	≥ 4 veces de aumento	685	97,4	(95,9; 98,4)	N/A	N/A	N/A	171	91,8	(86,6; 95,5)
		GMT	691	240	(230; 251)	171	14,9	(12,9; 17,3)	177	185	(165; 208)
		Respuesta a la vacuna	685	100	(99,5; 100)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2, 4 y 6/18 meses	A3L11/A3L21	Respuesta de refuerzo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	171	96,5	(92,5; 98,7)
		Respuesta de refuerzo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	171	96,5	(92,5; 98,7)

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 3.37: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno PT; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP (cont.)

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria Después de la dosis 3			Refuerzo Antes de la dosis de refuerzo			Refuerzo Después de la dosis de refuerzo		
			M	% 0 media	(IC del 95 %)	M	% 0 media	(IC del 95 %)	M	% 0 media	(IC del 95 %)
2, 4 y 6 meses	A3L12§	≥ 4 veces de aumento	189	93,7	(89,2; 96,7)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		GMT	189	168	(154; 183)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		Respuesta a la vacuna	189	98,9	(96,2; 99,9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		Respuesta de refuerzo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 56.

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

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

*: sin vacuna contra Hep B al nacer.

‡: para A3L11, se presentan los 3 lotes agrupados de Hexaxim.

§: vacuna contra hepatitis B al nacer y administración concomitante de Prevenar.

--: los datos no se presentan en esta tabla, están disponibles en los informes individuales.

N/A: no se aplica.

ANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



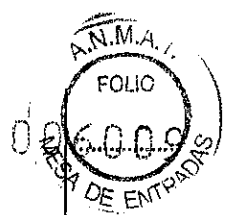


Tabla 3.38: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno FHA; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria			Refuerzo			Refuerzo		
			Después de la dosis 3			Antes de la dosis de refuerzo			Después de la dosis de refuerzo		
			M	% 0 media	(IC del 95 %)	M	% 0 media	(IC del 95 %)	M	% 0 media	(IC del 95 %)
6, 10 y 14 semanas/15-18 meses	A3L15 *	≥ 4 veces de aumento	160	93,1	(88,0; 96,5)	N/A	N/A	N/A	159	91,2	(85,7; 95,1)
		GMT	178	207	(190; 226)	173	30,5	(25,4; 36,7)	184	570	(514; 630)
		Respuesta a la vacuna	160	100	(97,7; 100)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2, 3 y 4/15-18 meses	A3L10/A3L22	Respuesta de refuerzo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	159	94,3	(89,5; 97,4)
		≥ 4 veces de aumento	144	81,9	(74,7; 87,9)	N/A	N/A	N/A	73	91,8	(83,0; 96,9)
		GMT	144	102	(90,4; 114)	74	12,5	(9,59; 16,4)	111	222	(194; 254)
2, 4 y 6/18 meses	A3L02/A3L16	Respuesta a la vacuna	144	96,5	(92,1; 98,9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		Respuesta de refuerzo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	73	97,3	(90,5; 99,7)
		≥ 4 veces de aumento	250	93,2	(89,3; 96,0)	N/A	N/A	N/A	--	--	--
2, 4 y 6/15-18 meses	A3L11/A3L21	GMT	260	189	(175; 204)	230	28,2	(24,5; 32,5)	--	--	--
		Respuesta a la vacuna	250	99,6	(97,8; 100)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		Respuesta de refuerzo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	--	--	--
2, 4 y 6/15-18 meses	A3L11/A3L21	≥ 4 veces de aumento	681	98,4	(97,1; 99,2)	N/A	N/A	N/A	173	86,7	(80,7; 91,4)
		GMT	690	239	(229; 250)	174	34,3	(29,1; 40,4)	176	402	(361; 447)
		Respuesta a la vacuna	681	100	(99,5; 100)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		Respuesta de refuerzo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	173	94,8	(90,4; 97,6)	

ROXANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



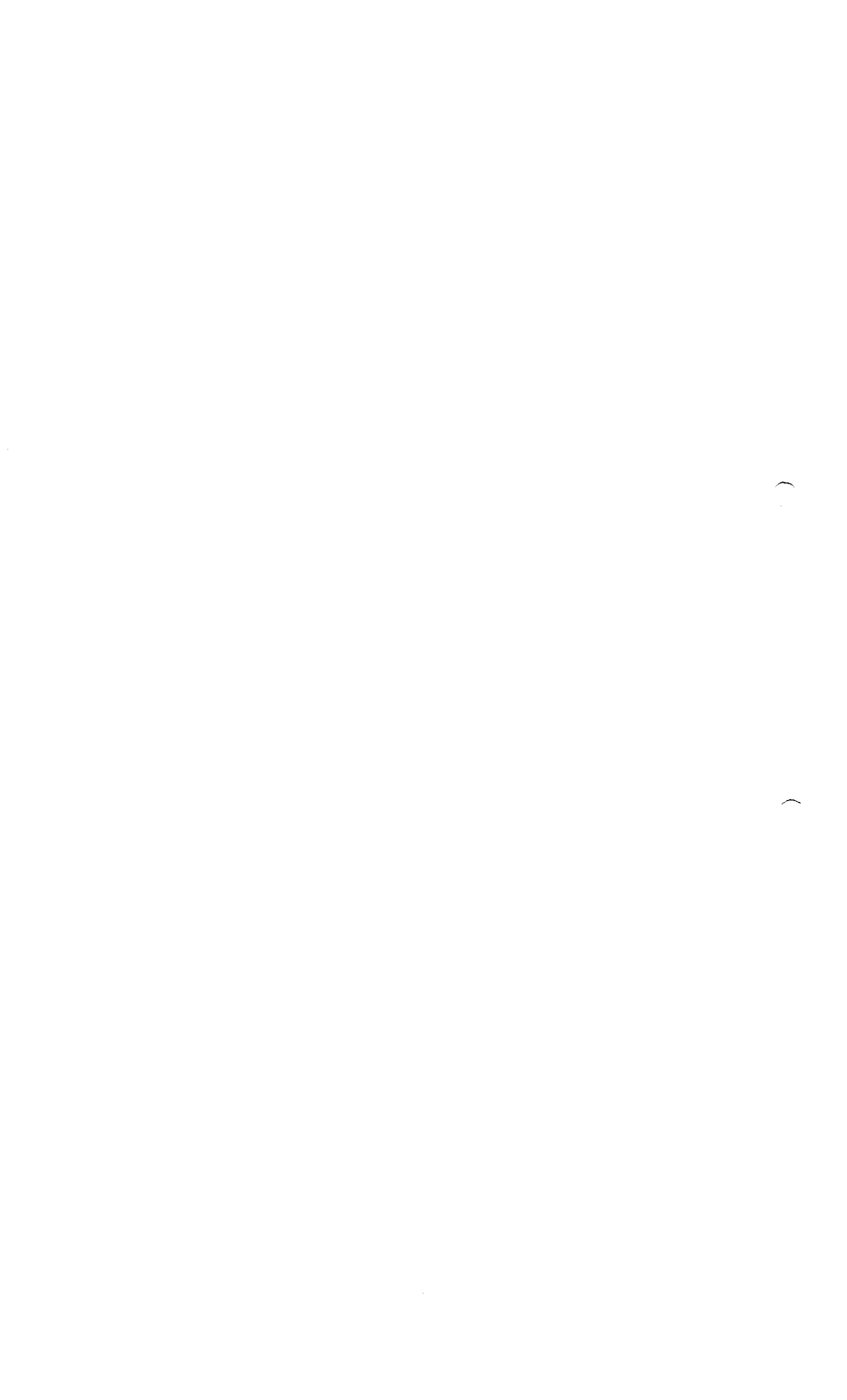


Tabla 3.38: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno FHA; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP (cont.)

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria			Refuerzo			Refuerzo			
			Después de la dosis 3			Antes de la dosis de refuerzo			Después de la dosis de refuerzo			
			M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	
2, 4 y 6 meses	A3L12§	≥ 4 veces de aumento	187	94,7	(90,4; 97,4)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		GMT	188	148	(136; 162)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		Respuesta a la vacuna	187	98,9	(96,2; 99,9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		Respuesta de refuerzo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 57.

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

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

*: sin vacuna contra Hep B al nacer.

‡: para A3L11, se presentan los 3 lotes agrupados de Hexaxim.

§: vacuna contra hepatitis B al nacer y administración concomitante de Prevenir.

--: los datos no se presentan en esta tabla, están disponibles en los informes individuales.

N/A: no se aplica.

Nota: para A3L21 y A3L22 los resultados antes y después del refuerzo corresponden a todos los sujetos primovacunados con Hexaxim y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

MONTEMILONE
S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 3.39: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno PT: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria Después de la dosis 3		
			M	% o media	(IC del 95 %)
2, 4 y 6 meses agrupados	A3L02, A3L11*	≥ 4 veces de aumento	918	96,0	(94,5; 97,1)
		Respuesta a la vacuna	918	99,7	(99,0; 99,9)
		GMT	949	213	(205; 222)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 67.

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

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

*: estudios realizados en América Latina.

Tabla 3.40: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno FHA: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses; conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria Después de la dosis 3		
			M	% o media	(IC del 95 %)
2, 4 y 6 meses agrupados	A3L02, A3L11*	≥ 4 veces de aumento	931	97,0	(95,7; 98,0)
		Respuesta a la vacuna	931	99,9	(99,4; 100)
		GMT	950	224	(216; 233)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 68.

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

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

*: estudios realizados en América Latina.

- Resultados después de la dosis 3 para los estudios A3L15 ps, A3L10, A3L02, A3L11 y A3L12

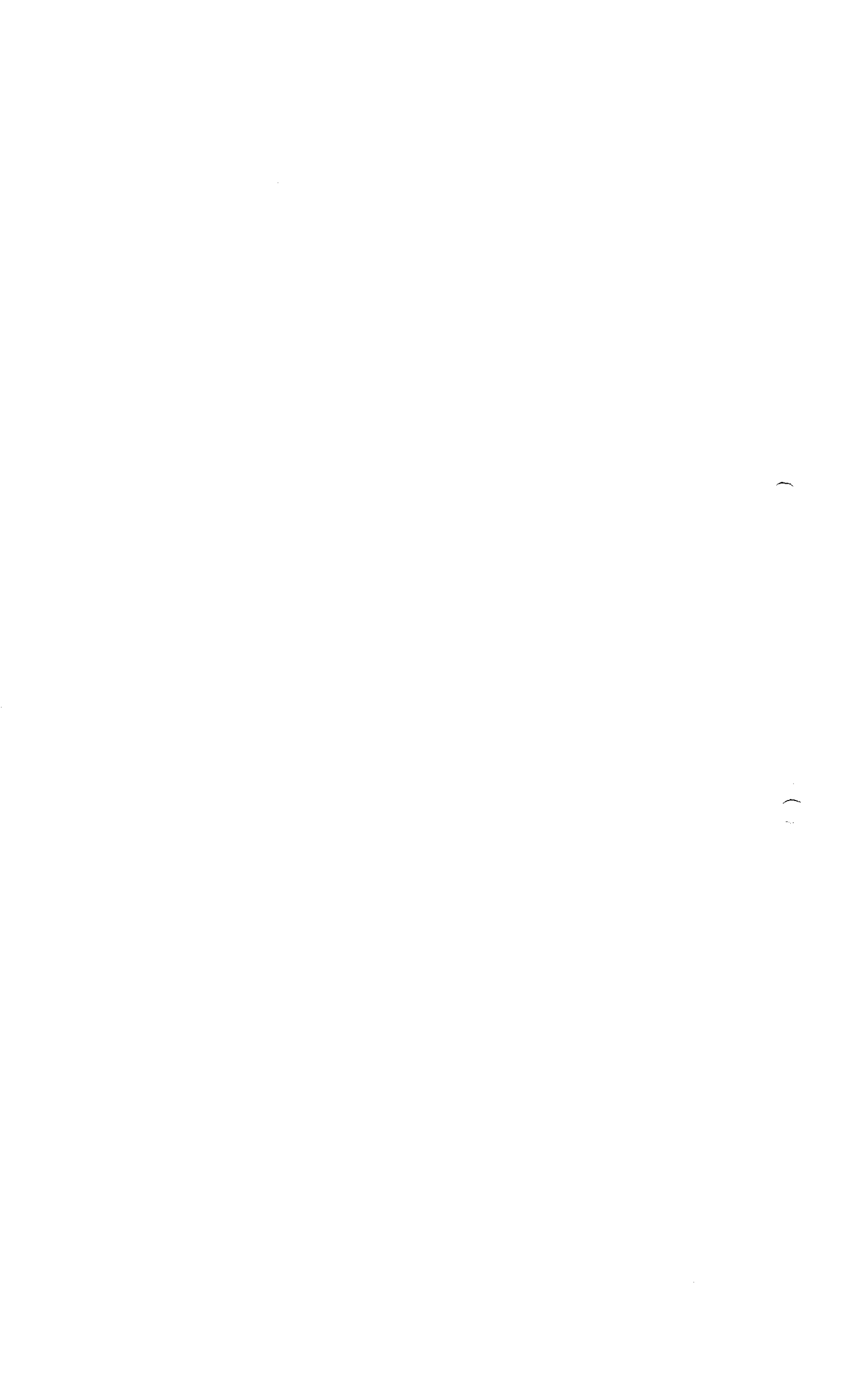
Entre los estudios, 1 mes después de la 3ª vacunación, los índices de seroconversión para PT y FHA (≥ 4 veces de aumento) fueron elevados (≥ 91,8 % y ≥ 93,1 %, respectivamente, salvo en el estudio A3L10 en el cual los índices de seroconversión para FHA fueron iguales al 81,9 %). Los índices de respuesta a la vacuna para PT y FHA fueron de ≥ 98,7 % y ≥ 96,5 %, respectivamente. Los GMT fueron elevados y variaban entre 123 y 332 y entre 102 y 239, para PT y FHA respectivamente. Para PT, la estimación global intragrupo basada en la agrupación bruta de datos es del 96 % para el índice de seroconversión, 99,7 % para el índice de respuesta a la vacuna. Para FHA, la estimación global intragrupo basada en la agrupación bruta de datos es del 97,0 % para el índice de seroconversión, 99,9 % para la respuesta a la vacuna.

- Resultados antes del refuerzo para los estudios A3L15 bo, A3L22, A3L16 y A3L21

Entre los estudios, como se esperaba, los GMT antes del refuerzo disminuyeron y variaban entre 6,08 y 14,9 para PT y entre 12,5 y 34,3 para FHA.

ROXANA MONTEMLONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



- Resultados después del refuerzo para los estudios A3L15 bo, A3L22 y A3L21

Entre los estudios, los índices de seroconversión fueron altos sin importar el calendario de inmunización ($\geq 91,8$ UI/mL para PT y $\geq 86,7$ % para FHA). Las respuestas de refuerzo fueron $\geq 96,5$ % para PT y $\geq 94,3$ % para FHA. Para PT, los GMT volvieron a un nivel similar al final de la serie primaria, después de la dosis de refuerzo (variaban entre 160 y 288). Para FHA, los GMT aumentaron casi al doble para una dosis de refuerzo (variaban entre 222 y 570).

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

El desempeño de Hexaxim contra los antígenos de poliovirus 1, 2 y 3 se presenta en la tabla 3.41, tabla 3.42 y tabla 3.43, respectivamente, para los estudios individuales y en la tabla 3.44, tabla 3.45 y tabla 3.46, respectivamente, para los estudios agrupados con un calendario de 2, 4 y 6 meses.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

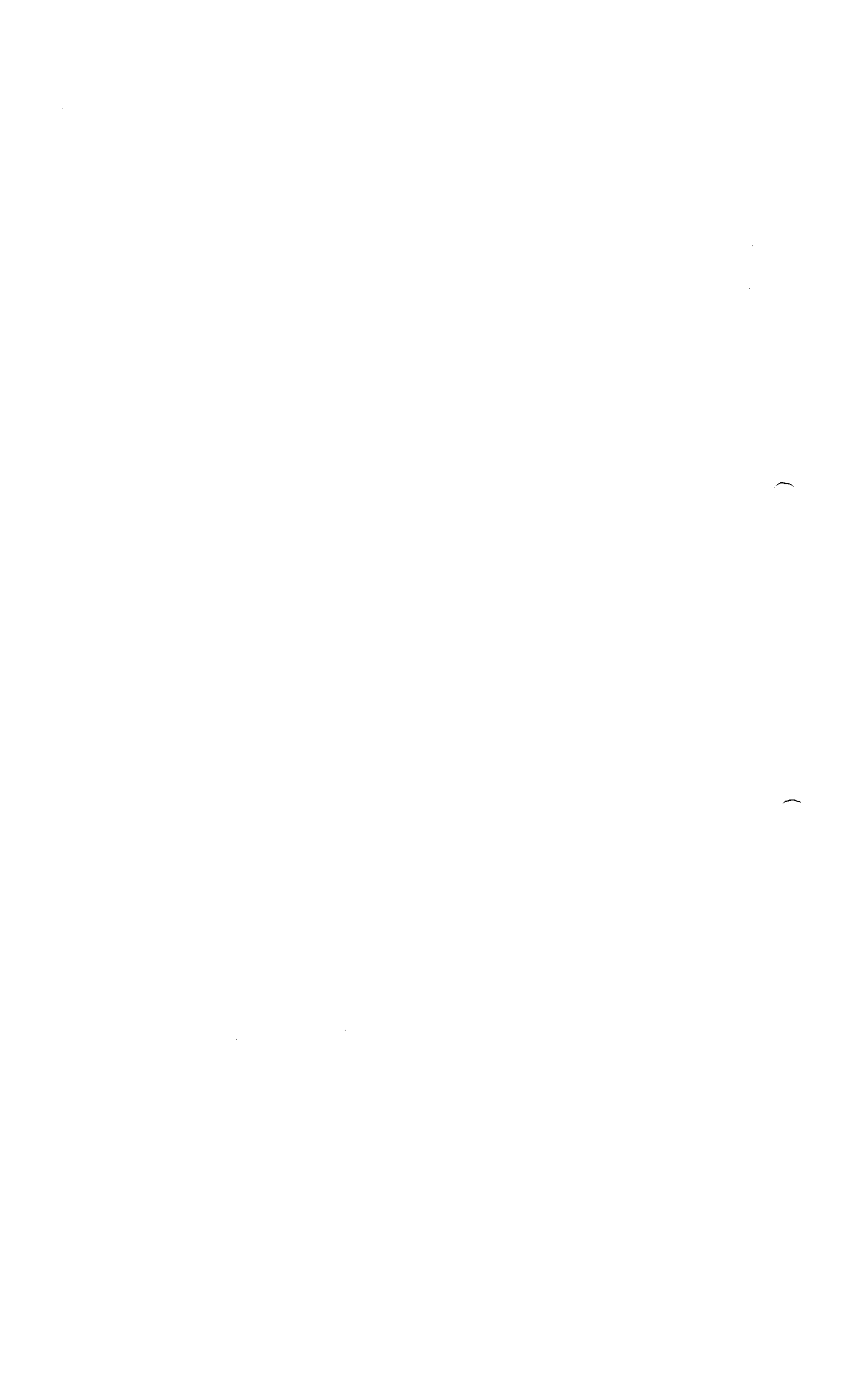


Tabla 3.41: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de poliovirus 1; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria			Refuerzo			Refuerzo		
			Después de la dosis 3			Antes de la dosis de refuerzo			Después de la dosis de refuerzo		
			M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
6, 10 y 14 semanas/15-18 meses	A3L15 *	≥ 8 (1/dil) GMT	186	100	(98,0; 100)	190	97,4	(94,0; 99,1)	189	100	(98,1; 100)
2, 3 y 4/15-18 meses	A3L10/A3L22	≥ 8 (1/dil) GMT	186	579	(478; 702)	190	127	(104; 155)	189	7298	(6202; 8588)
2, 4 y 6/18 meses	A3L02/A3L16	≥ 8 (1/dil) GMT	87	97,7	(91,9; 99,7)	88	98,9	(93,8; 100)	105	100	(96,5; 100)
			87	102	(74,9; 138)	88	110	(81,6; 148)	105	5477	(4401; 6814)
			259	100	(98,6; 100)	214	99,5	(97,4; 100)	--	--	--
			259	4091	(3452; 4848)	214	303	(251; 365)	--	--	--
2, 4 y 6/15-18 meses	A3L11/A3L21	≥ 8 (1/dil) GMT	692	99,9	(99,2; 100)	173	100	(97,9; 100)	176	100	(97,9; 100)
			692	882	(803; 970)	173	608	(477; 775)	176	8572	(7147; 10280)
2, 4 y 6 meses	A3L12§	≥ 8 (1/dil) GMT	187	100	(98,0; 100)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
			187	765	(649; 902)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 58.

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración del conjunto de análisis PP.

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

*: sin vacuna contra Hep B al nacer.

†: los sujetos A3L11, se presentan los 3 lotes agrupados de Hexaxim.

§: vacuna contra hepatitis B al nacer y administración concomitante de Prevenar.

--: los sujetos no se presentan en esta tabla, están disponibles en los informes individuales.

N/A: no se aplica, ya que no se realizaron estudios de refuerzo.

Nota: Para A3L21 y A3L22 los resultados antes y después del refuerzo corresponden a todos los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo.

Para A3L16, los resultados previos al refuerzo corresponden a sujetos primovacunados con Hexaxim y los resultados se analizan según el conjunto de análisis ITT.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

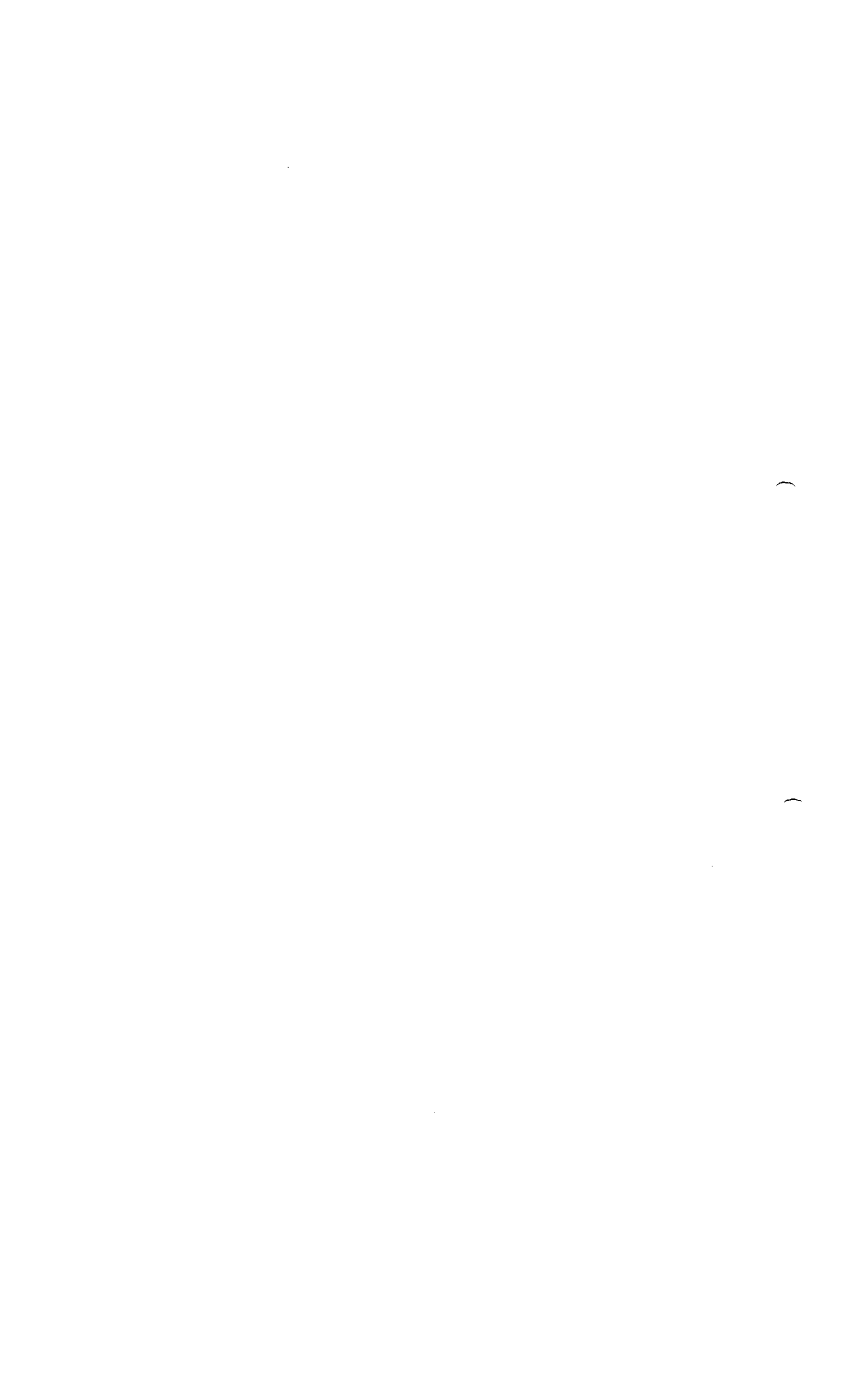


Tabla 3.42: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de poliovirus 2; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria Después de la dosis 3			Refuerzo Antes de la dosis de refuerzo			Refuerzo Después de la dosis de refuerzo		
			M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
6, 10 y 14 semanas/15-18 meses	A3L15 *	≥ 8 (1/dil) GMT	196	98,5	(95,6; 99,7)	190	98,4	(95,5; 99,7)	191	100	(98,1; 100)
2, 3 y 4/15-18 meses	A3L10/A3L22	≥ 8 (1/dil) GMT	75	94,7	(86,9; 98,5)	84	100	(95,7; 100)	101	100	(96,4; 100)
2, 4 y 6/18 meses	A3L02/A3L16	≥ 8 (1/dil) GMT	75	73,5	(52,9; 102)	84	114	(84,9; 153)	101	6099	(4916; 7566)
2, 4 y 6/15-18 meses	A3L11/A3L21	≥ 8 (1/dil) GMT	257	100	(98,6; 100)	217	99,1	(96,7; 99,9)	--	--	--
2, 4 y 6 meses	A3L12§	≥ 8 (1/dil) GMT	187	100	(98,0; 100)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
			187	1489	(1259; 1761)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 59.

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración del conjunto de análisis PP.

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

§ Sin vacuna contra Hep B al nacer.

¶ Para A3L12, se presentan los 3 lotes agrupados de Hexaxim.

§ Sin vacuna contra hepatitis B al nacer y administración concomitante de Prevenar.

¶ Los datos no se presentan en esta tabla, están disponibles en los informes individuales.

§ No se aplica, ya que no se realizaron estudios de refuerzo.

¶ Para A3L21 y A3L22 los resultados antes y después del refuerzo corresponden a todos los sujetos primovacunados con Hexaxim y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

¶ Para A3L16, los resultados previos al refuerzo corresponden a sujetos primovacunados con Hexaxim y los resultados se analizan según el conjunto de análisis ITT.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 3.43: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de poliovirus 3; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria Después de la dosis 3			Refuerzo Antes de la dosis de refuerzo			Refuerzo Después de la dosis de refuerzo		
			M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
6, 10 y 14 semanas/15-18 meses	A3L15*	≥ 8 (1/dil) GMT	182	100	(98,0; 100)	189	98,4	(95,4; 99,7)	188	100	(98,1; 100)
2, 3 y 4/15-18 meses	A3L10/A3L22	≥ 8 (1/dil) GMT	182	975	(812; 1170)	189	161	(130; 199)	188	6411	(5525; 7439)
2, 4 y 6/18 meses	A3L02/A3L16	≥ 8 (1/dil) GMT	76	97,4	(90,8; 99,7)	88	85,2	(76,1; 91,9)	102	100	(96,4; 100)
		≥ 8 (1/dil) GMT	76	133	(93,0; 190)	88	47,1	(33,1; 67,1)	102	5542	(4156; 7392)
		≥ 8 (1/dil) GMT	257	100	(98,6; 100)	214	95,8	(92,2; 98,1)	--	--	--
		≥ 8 (1/dil) GMT	257	3839	(3197; 4610)	214	257	(202; 327)	--	--	--
2, 4 y 6/15-18 meses	A3L11†/A3L21	≥ 8 (1/dil) GMT	691	99,9	(99,2; 100)	173	96,5	(92,6; 98,7)	174	100	(97,9; 100)
2, 4 y 6 meses	A3L12§	≥ 8 (1/dil) GMT	691	1106	(1005; 1218)	173	339	(248; 463)	174	6971	(5564; 8735)
		≥ 8 (1/dil) GMT	187	100	(98,0; 100)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		≥ 8 (1/dil) GMT	187	837	(695; 1007)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Fuente: 3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 60.

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración del conjunto de análisis PP.

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

*: sin ninguna contra Hep B al nacer.

†: para A3L11 se presentan los 3 lotes agrupados de Hexaxim.

§: inmunización contra hepatitis B al nacer y administración concomitante de Prevenar.

--: los datos no se presentan en esta tabla, están disponibles en los informes individuales.

N/A: no se aplica, ya que no se realizaron estudios de refuerzo.

Nota: para A3L21 y A3L22 los resultados antes y después del refuerzo corresponden a todos los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo.

Para A3L16, los resultados previos al refuerzo corresponden a sujetos primovacunados con Hexaxim y los resultados se analizan según el conjunto de análisis ITT.

JOSE ANTONIO DOMINGUEZ
MODERADO
PASTEUR S.A.





Tabla 3.44: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno del poliovirus 1: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria Después de la dosis 3		
			M	% o media	(IC del 95 %)
2, 4 y 6 meses agrupados	A3L02, A3L11*	≥ 8 (1/dil)	951	99,9	(99,4; 100)
		GMT	951	1340	(1220; 1472)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 69.

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración del conjunto de análisis PP.

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

*: estudios realizados en América Latina.

Tabla 3.45: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno del poliovirus 2: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses; conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria Después de la dosis 3		
			M	% o media	(IC del 95 %)
2, 4 y 6 meses agrupados	A3L02, A3L11*	≥ 8 (1/dil)	949	100	(99,6; 100)
		GMT	949	1986	(1827; 2159)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 70.

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración del conjunto de análisis PP.

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

*: estudios realizados en América Latina.

Tabla 3.46: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno del poliovirus 3: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses; conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria Después de la dosis 3		
			M	% o media	(IC del 95 %)
2, 4 y 6 meses agrupados	A3L02, A3L11*	≥ 8 (1/dil)	948	99,9	(99,4; 100)
		GMT	948	1550	(1413; 1700)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 71.

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración del conjunto de análisis PP.

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

*: estudios realizados en América Latina.

- Resultados después de la dosis 3 para los estudios A3L15 ps, A3L10, A3L02, A3L11 y A3L12

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Entre los estudios, 1 mes después de la 3ª vacunación, los índices de seroprotección (≥ 8 (1/dil)) eran elevados para cada serotipo, independientemente del calendario de inmunización ($\geq 97,7\%$, $\geq 94,7\%$ y $\geq 94,7\%$ para los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente). Para cada tipo de poliovirus, los GMT fueron homogéneos (variaban entre 579 y 882, entre 620 y 1655, y entre 837 y 1106 para los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente), salvo para los estudios A3L10 y A3L02, en los que fueron más bajos y más altos, respectivamente. La estimación global intragrupo basada en la agrupación bruta de datos, al nivel de ≥ 8 (1/dil), es del 99,9 %, 100 % y 99,9 % para los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente.

- Resultados antes del refuerzo para los estudios A3L15 bo, A3L22, A3L16 y A3L21

Entre los estudios, los índices de protección (≥ 8 (1/dil)) se mantuvieron a un nivel elevado desde después de la dosis 3 ($\geq 97,4\%$, $\geq 98,4\%$ y $\geq 85,2\%$, para los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente) independientemente del calendario de inmunización. Para cada tipo de poliovirus, los GMT fueron homogéneos (variaban entre 110 y 608, entre 114 y 751, y entre 161 y 339 para los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente, salvo para el poliovirus 3 en el estudio A3L10, en el que los GMT fueron de 47,1).

- Resultados después del refuerzo para los estudios A3L15 bo, A3L22 y A3L21

Entre los estudios, sin importar el calendario de inmunización, todos los sujetos alcanzaron el nivel de ≥ 8 (1/dil). Para cada serotipo, los GMT fueron homogéneos entre los estudios (variaban entre 5477 y 8572, entre 6099 y 10046, y entre 5542 y 6971, para los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente).

3.2.3.5 Eficacia contra la hepatitis B

3.2.3.5.1 Resultados del desempeño de Hexaxim contra la hepatitis B en todos los estudios

El desempeño de Hexaxim contra la hepatitis B se presenta en la tabla 3.47 para los estudios individuales y en la tabla 3.48 para los estudios agrupados con un calendario de 2, 4 y 6 meses.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

Tabla 3.47: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de Hep B; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria			Refuerzo			Refuerzo		
			M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
6, 10 y 14 semanas/15-18 meses (sin vacuna contra Hep B al nacer)	A3L15	≥ 10 mUI/ml	184	95,7	(91,6; 98,1)	199	78,9	(72,6; 84,3)	197	98,5	(95,6; 99,7)
		≥ 100 mUI/ml	184	78,8	(72,2; 84,5)	199	39,7	(32,8; 46,9)	197	93,9	(89,6; 96,8)
		GMT	184	330	(259; 420)	199	51,3	(40,0; 65,8)	197	4630	(3402; 6302)
6, 10 y 14 semanas/15-18 meses (con vacuna contra Hep B al nacer)	A3L15	≥ 10 mUI/ml	98	99,0	(94,4; 100)	113	94,7	(88,8; 98,0)	113	100	(96,8; 100)
		≥ 100 mUI/ml	98	96,9	(91,3; 99,4)	113	78,8	(70,1; 85,9)	113	99,1	(95,2; 100)
		GMT	98	1913	(1457; 2513)	113	228	(172; 303)	113	44893	(33652; 59890)
2, 3 y 4/15-18 meses (sin vacuna contra Hep B al nacer)	A3L10/A3L22	≥ 10 mUI/ml	134	94,0	(88,6; 97,4)	109	80,7	(72,1; 87,7)	111	97,3	(92,3; 99,4)
		≥ 100 mUI/ml	134	64,9	(56,2; 73,0)	109	33,9	(25,1; 43,6)	111	86,5	(78,7; 92,2)
		GMT	134	149	(115; 191)	109	44,2	(32,3; 60,7)	111	1379	(916; 2078)
2, 4, 6/18 meses (sin vacuna contra Hep B al nacer)	A3L02/A3L16	≥ 10 mUI/ml	258	99,2	(97,2; 99,9)	228	85,5	(80,3; 89,8)	--	--	--
		≥ 100 mUI/ml	258	93,4	(89,7; 96,1)	228	49,6	(42,9; 56,2)	--	--	--
		GMT	258	1148	(962; 1369)	228	87,6	(69,2; 111)	--	--	--
2, 3 y 4/18 meses (sin vacuna contra Hep B al nacer)	A3L04	≥ 10 mUI/ml	183	100	(98,0; 100)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		≥ 100 mUI/ml	183	96,2	(92,3; 98,4)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		GMT	183	1075	(890; 1300)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

(cont.)

Christian Domínguez
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Tabla 3.47: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de Hep B; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP (cont.)

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria			Refuerzo			Refuerzo		
			Después de la dosis 3			Antes de la dosis de refuerzo			Después de la dosis de refuerzo		
			M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
2, 4 y 6//15-18 meses (sin vacuna contra Hep B al nacer)	A3L114/A3L21	≥ 10 mUI/ml	690	98,3	(97,0; 99,1)	176	89,8	(84,3; 93,8)	177	99,4	(96,9; 100)
		≥ 100 mUI/ml	690	91,7	(89,4; 93,7)	176	52,8	(45,2; 60,4)	177	93,2	(88,5; 96,4)
		GMT	690	1142	(1012; 1289)	176	93,3	(71,7; 121)	177	2553	(1932; 3373)
2, 4 y 6 meses (con vacuna contra Hep B al nacer)	A3L128	≥ 10 mUI/ml	188	99,5	(97,1; 100)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		≥ 100 mUI/ml	188	98,4	(95,4; 99,7)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		GMT	188	2477	(2044; 3002)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2, 4 y 6 meses (sin vacuna contra Hep B al nacer)	A3L17	≥ 10 mUI/ml	132	99,2	(95,9; 100)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		≥ 100 mUI/ml	132	93,9	(88,4; 97,3)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		GMT	132	986	(764; 1270)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 61.

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración del conjunto de análisis PP.

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

N/A: para A3L11, se presentan los 3 lotes agrupados de Hexaxim.

GMT: administración concomitante con Prevenar.

Los datos no se presentan en esta tabla, están disponibles en los informes individuales.

El análisis no se aplica, ya que no se realizaron estudios de refuerzo.

Los resultados para A3L21 y A3L22 los resultados antes y después del refuerzo corresponden a todos los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también recibieron Hexaxim como refuerzo.

Para A3L16, los resultados previos al refuerzo corresponden a sujetos primovacunados con Hexaxim y los resultados se analizan según el conjunto de análisis ITT.

Los resultados para A3L16, los resultados previos al refuerzo corresponden a sujetos primovacunados con Hexaxim y los resultados se analizan según el conjunto de análisis ITT.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Tabla 3.48: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de Hep B: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria Después de la dosis 3		
			M	% o media	(IC del 95 %)
2, 4 y 6 meses agrupados	A3L02, A3L04, A3L11, A3L17*	≥ 10 mUI/ml	1263	98,8	(98,0; 99,3)
		≥ 100 mUI/ml	1263	93,0	(91,4; 94,3)
		GMT	1263	1116	(1026; 1214)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 72.

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración del conjunto de análisis PP.

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

*: estudios realizados en América Latina.

- Resultados después de la dosis 3 para los estudios A3L15 ps (con y sin vacuna contra Hep B al nacer), A3L10, A3L02, A3L04, A3L11, A3L12 y A3L17

Entre los estudios, 1 mes después de la 3ª vacunación, los índices de seroprotección (nivel de ≥ 10 mUI/mL), con o sin vacuna contra Hep B al nacer, fueron elevados (≥ 94 %) independientemente del calendario de inmunización. Al nivel de ≥ 100 mUI/mL, los índices de protección fueron elevados ($\geq 91,7$ %), excepto para los estudios A3L15 ps (sin vacuna contra Hep B al nacer) y A3L10, en los que fueron del 78,8 % y del 64,9 % respectivamente. Los GMT variaban entre 986 y 2477, excepto para los estudios A3L15 ps (sin vacuna contra Hep B al nacer) y A3L10, en los que fueron de 330 y 149, respectivamente. Para Hep B, la estimación global intragrupo basada en la agrupación bruta de datos es del 98,8 % al nivel de ≥ 10 mUI/mL y del 93,0 % al nivel de ≥ 100 mUI/mL.

- Resultados antes del refuerzo para los estudios A3L15 bo (con y sin vacuna contra Hep B al nacer), A3L22, A3L16 y A3L21

Entre los estudios, los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de ≥ 10 mUI/mL fueron de $\geq 85,5$ %, con o sin Hep B al nacer, excepto para los estudios A3L15 (sin Hep B al nacer) y A3L22, en los que fueron del 78,9 % y del 80,7 %, respectivamente. Al nivel de ≥ 100 mUI/mL, los índices de protección variaban entre el 33,9 % y el 52,8 %, excepto para el estudio A3L15 bo (con vacuna contra Hep B al nacer) en el que fue del 78,8 %. Los GMT variaban entre 87,6 y 228, excepto en los estudios A3L15 bo (sin vacuna contra Hep B al nacer) y A3L10, en los que fueron de 51,3 y 44,2, respectivamente.

- Resultados después del refuerzo para los estudios A3L15 bo (con y sin Hep B al nacer), A3L22 y A3L21.

Entre los estudios, los índices de protección fueron elevados: $\geq 97,3$ % al nivel de ≥ 10 mUI/mL y $\geq 86,5$ % al nivel de ≥ 100 mUI/mL. Los GMT variaban entre 1379 y 4630, excepto para el estudio A3L15 (con vacuna contra Hep B al nacer), en el que fue de 44893.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





3.2.3.5.2 Desempeño de Hexaxim según el número de dosis de Hep B acumuladas

3.2.3.5.2.1 Serie primaria

El desempeño de Hexaxim en función de la presencia o ausencia de una vacunación contra la hepatitis B al nacer (3 dosis o 4 dosis acumuladas de vacuna que contenía hepatitis B) después de los estudios de la serie primaria se presenta en la tabla 3.49.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Tabla 3.49: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de Hep B; resumen de resultados descriptivos por número de dosis de Hep B recibidas tras la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	3 dosis		4 dosis	
			M	% o media (IC del 95 %)	M	% o media (IC del 95 %)
6, 10 y 14 semanas.	A3L15 *	≥ 10 mUI/ml	184	95,7 (91,6; 98,1)	--	--
		≥ 100 mUI/ml	184	78,8 (72,2; 84,5)	--	--
		GMT	184	330 (259; 420)	--	--
2, 3 y 4 meses	A3L15 †	≥ 10 mUI/ml	--	--	98	99,0 (94,4; 100)
		≥ 100 mUI/ml	--	--	98	96,9 (91,3; 99,4)
		GMT	--	--	98	1913 (1457; 2513)
2, 3 y 4 meses	A3L10	≥ 10 mUI/ml	134	94,0 (88,6; 97,4)	--	--
		≥ 100 mUI/ml	134	64,9 (56,2; 73,0)	--	--
		GMT	134	149 (115; 191)	--	--
2, 4 y 6 meses	A3L02	≥ 10 mUI/ml	258	99,2 (97,2; 99,9)	--	--
		≥ 100 mUI/ml	258	93,4 (89,7; 96,1)	--	--
		GMT	258	1148 (962; 1369)	--	--

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

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

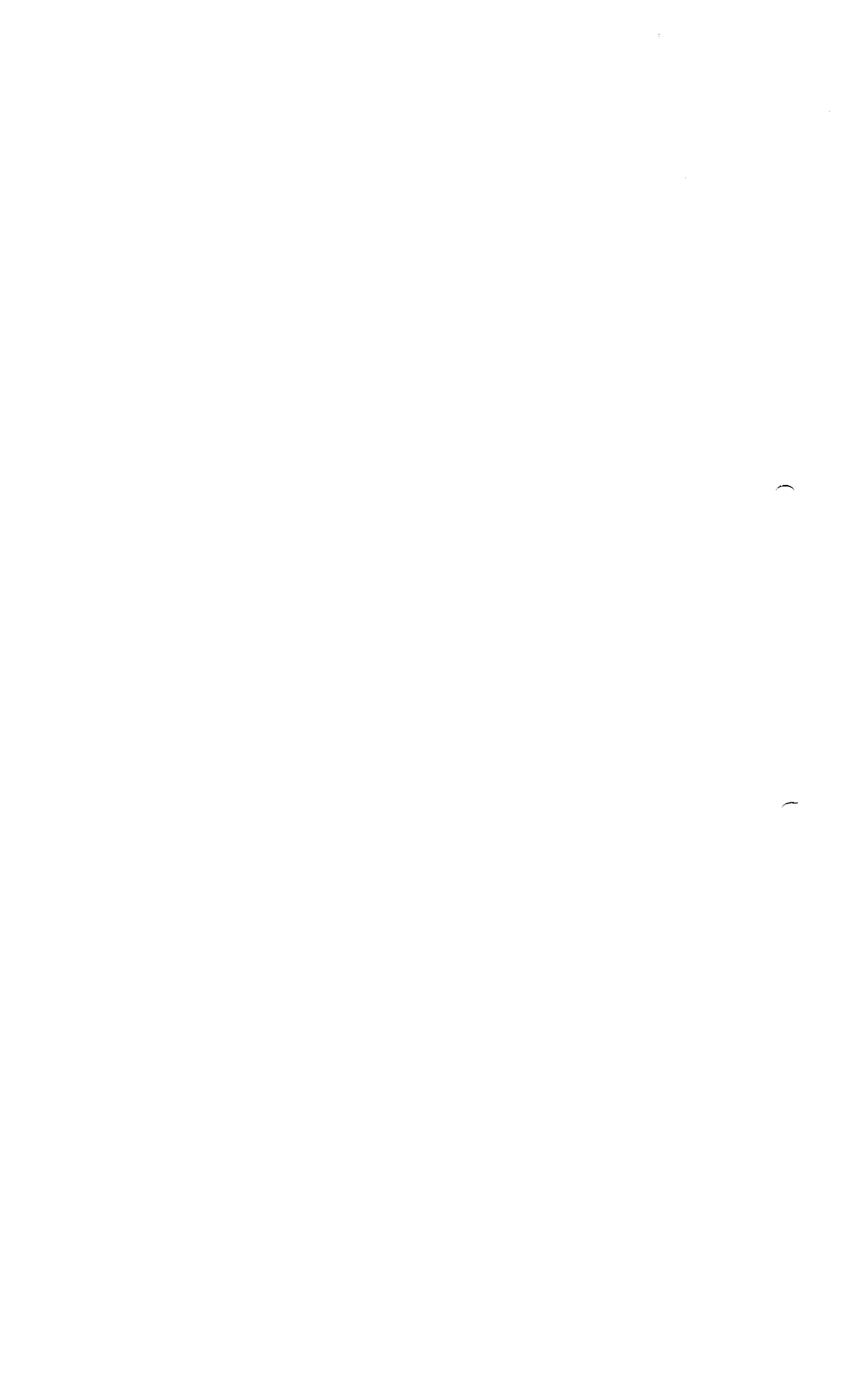


Tabla 3.49: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de Hep B; resumen de resultados descriptivos por número de dosis de Hep B recibidas tras la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP (cont.)

Calendario	Estudio	Criterios	3 dosis		4 dosis	
			M	% o media (IC del 95 %)	M	% o media (IC del 95 %)
2, 4 y 6 meses	A3L04	≥ 10 mUI/ml	183	100 (98,0; 100)	--	--
		≥ 100 mUI/ml	183	96,2 (92,3; 98,4)	--	--
		GMT	183	1075 (890; 1300)	--	--
	A3L11†	≥ 10 mUI/ml	690	98,3 (97,0; 99,1)	--	--
		≥ 100 mUI/ml	690	91,7 (89,4; 93,7)	--	--
		GMT	690	1142 (1012; 1289)	--	--
	A3L12§	≥ 10 mUI/ml	--	--	188	99,5 (97,1; 100)
		≥ 100 mUI/ml	--	--	188	98,4 (95,4; 99,7)
		GMT	--	--	188	2477 (2044; 3002)
	A3L17	≥ 10 mUI/ml	132	99,2 (95,9; 100)	--	--
		≥ 100 mUI/ml	132	93,9 (88,4; 97,3)	--	--
		GMT	132	986 (764; 1270)	--	--

Fuente: 53 B3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 62.

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración del conjunto de análisis PP.

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

*: sin datos contra Hep B al nacer.

†: grupo que recibió Hexaxim con vacuna contra hepatitis B al nacer.

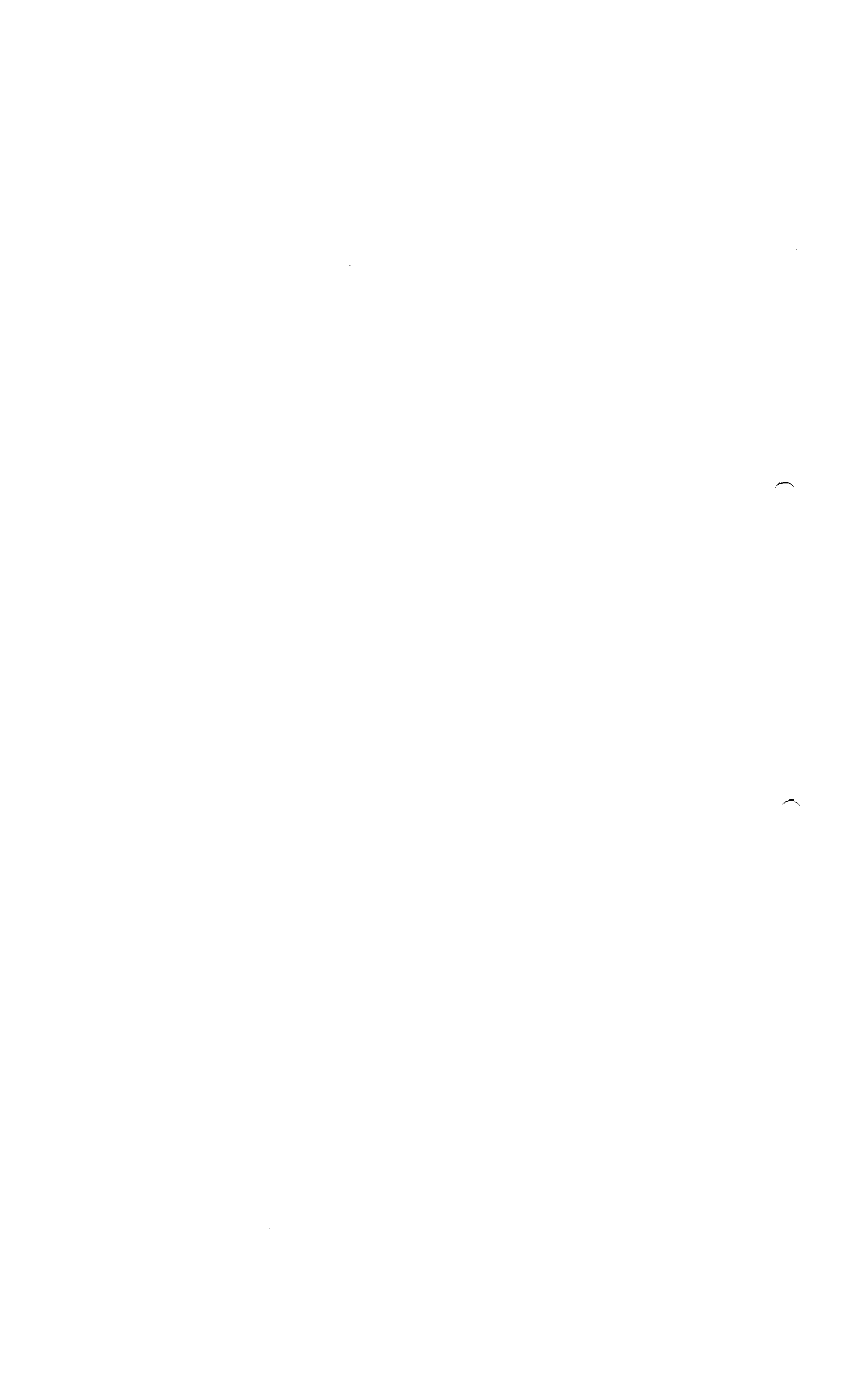
‡: para A3L11, se presentan los 3 lotes agrupados de Hexaxim.

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

--: no se aplica.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Después de la serie primaria, los sujetos de los estudios A3L15 ps (sin vacuna contra Hep B al nacer), A3L10, A3L02, A3L04, A3L11 y A3L17 habían recibido 3 dosis de vacuna contra Hep B y los sujetos de los estudios A3L15 ps (con vacuna contra Hep B al nacer) y A3L12 habían recibido un total de 4 dosis.

Tres dosis de vacuna contra Hep B permiten alcanzar un elevado índice de seroprotección (≥ 10 mUI/mL), que oscila entre el 94 % y el 100 %, independientemente del calendario de inmunización, desde el menos condensado (2, 4 y 6 meses) hasta el más condensado (6, 10 y 14 semanas). Para sujetos que habían recibido 3 dosis de vacuna contra Hep B, los índices de protección al nivel de ≥ 100 mUI/mL variaban entre el 91,7 % y el 96,2 %, salvo para los estudios A3L15 ps y A3L10, en el que eran menores. Los GMT variaban entre 986 y 1148, excepto para los estudios A3L15 ps (sin vacuna contra Hep B al nacer) y A3L10, en los que eran menores.

Cuatro dosis de vacuna contra Hep B (es decir, 1 dosis al nacer y 3 dosis en la serie primaria) permiten alcanzar títulos de Ac muy similarmente elevados a ambos niveles (≥ 99 % al nivel de ≥ 10 mUI/mL y $\geq 96,9$ % al nivel de ≥ 100 mUI/mL). Para los sujetos que habían recibido 4 dosis de vacuna contra Hep B, los GMT variaban entre 1913 y 2477.

Los índices de seroprotección contra Hep B (≥ 10 mUI/mL) fueron elevados y Hexaxim proporcionaba protección contra la infección por Hep B independientemente del número de dosis de vacuna contra Hep B recibidas por los sujetos después de terminar la serie primaria: 3 ó 4 dosis, dependiendo de la ausencia o presencia de una vacunación contra Hep B al nacer, respectivamente. Para el calendario de 2, 4 y 6 meses, se inducen índices de seroprotección ($\geq 98,3$ %) y GMT (de 986 a 1148) similarmente elevados, sin importar el país, el origen étnico y la vacuna administrada de forma concomitante. Los GMT y los índices de protección al nivel de ≥ 100 mUI/mL fueron variables de un estudio a otro en función del calendario de inmunización utilizado (es decir, más bajos para 6, 10 y 14 semanas frente a 2, 4 y 6 meses).

3.2.3.5.2.2 Refuerzo

El desempeño de Hexaxim en función de la presencia o ausencia de una vacunación contra la hepatitis B al nacer (4 ó 5 dosis acumuladas de vacuna que contenía hepatitis B) después de los estudios de refuerzo se presenta en la tabla 3.50.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

