

Tabla 3.50: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno de Hep B; resumen de resultados descriptivos por número de dosis de vacuna contra Hep B recibidas tras la vacunación de refuerzo, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	4 dosis			5 dosis		
			M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)
15-18 meses	A3L15 *	≥ 10 mUI/ml	196	98,5	(95,6; 99,7)	--	--	--
		≥ 100 mUI/ml	196	93,9	(89,5; 96,8)	--	--	--
		GMT	196	4571	(3357; 6224)	--	--	--
	A3L15 †	≥ 10 mUI/ml	--	--	--	113	100	(96,8; 100)
		≥ 100 mUI/ml	--	--	--	113	99,1	(95,2; 100)
		GMT	--	--	--	113	44893	(33652; 59890)
	A3L21 ‡	≥ 10 mUI/ml	176	99,4	(96,9; 100)	--	--	--
		≥ 100 mUI/ml	176	93,2	(88,4; 96,4)	--	--	--
		GMT	176	2555	(1931; 3380)	--	--	--
	A3L22	≥ 10 mUI/ml	111	97,3	(92,3; 99,4)	--	--	--
≥ 100 mUI/ml		111	86,5	(78,7; 92,2)	--	--	--	
GMT		111	1379	(916; 2078)	--	--	--	

Fuente: Informe de análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 63.

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.

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

‡: para A3L21, se presentan los 3 lotes agrupados de Hexaxim.

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.

--: no se aplica.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Después del refuerzo, los sujetos de los estudios A3L15 bo (sin vacuna contra Hep B al nacer), A3L21 y A3L22 habían recibido 4 dosis de Hep B y los sujetos del estudio A3L15 bo (con vacuna contra Hep B al nacer) habían recibido un total de 5 dosis.

Cuatro dosis de vacuna contra Hep B inducen un índice de seroprotección elevado ($\geq 97,3$ % al nivel de ≥ 10 mUI/mL) independientemente del calendario de inmunización. Para los sujetos que habían recibido 4 dosis de vacuna contra Hep B, los índices de protección al nivel de ≥ 100 mUI/mL fueron elevados y variaron entre el 86,5 % y el 93,9 %. Los GMT variaron entre 1379 y 4571.

Cinco dosis de vacuna contra Hep B inducen índices de protección muy elevados ($\geq 99,1$ %) a ambos umbrales y los GMT fueron de 44893.

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 el refuerzo: 4 ó 5 dosis, dependiendo de la ausencia o presencia de una vacunación contra Hep B al nacer, respectivamente. Se indujeron GMT de elevada magnitud (desde 1379 hasta 4571), independientemente del país, el origen étnico y la vacuna administrada de manera concomitante. Como se esperaba, una 5ª dosis de vacuna contra Hep B indujo GMT marcadamente más elevados. Los índices de protección al nivel de ≥ 100 mUI/mL fueron elevados pero variables de un estudio a otro en función del calendario de inmunización utilizado (es decir, más bajos para 2, 3 y 4 meses).

3.2.3.5.3 Análisis post hoc

Se llevó a cabo un análisis post hoc de las respuestas de Hexaxim contra la hepatitis B para evaluar la inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de Hexaxim en sujetos que tenían títulos de Ac < 10 mUI/mL antes de la dosis 4. Este análisis en particular ofrece pruebas directas de la calidad de la primovacunación de estos sujetos tras la serie primaria completa de 3 dosis de Hexaxim.

Este análisis post hoc se centró en los estudios A3L15 y A3L22 donde, antes de la dosis 4, los porcentajes de sujetos con respuestas a la Hep B antes del refuerzo ≥ 10 mUI/mL fueron del 80,7 % y del 78,9 %, respectivamente. Estos estudios representan los calendarios de vacunación más condensados y más estrictos (6, 10 y 14 semanas y 2, 3 y 4 meses, respectivamente). El enfoque del análisis post hoc se basó en el hecho de que cuando se administra una dosis de refuerzo de antígeno de la hepatitis B a niños que fueron primovacunados antes con una vacuna que contenía Hep B, el porcentaje de sujetos que muestran una respuesta inmunitaria (y en cierta medida la magnitud de su respuesta inmunitaria) indica cómo podrían responder estos niños a un encuentro futuro con el virus de la hepatitis B del tipo salvaje (21). Para quienes presentan respuesta, la hipótesis es que aun cuando puedan no haber tenido anticuerpos anti-Hep B persistentes medibles antes de la dosis de refuerzo, están, no obstante, protegidos (es decir, confirmación de memoria inmunitaria), teniendo en cuenta que la patogenia de la Hep B es principalmente una respuesta inmunitaria de base celular y no humoral. Por consiguiente, el análisis post hoc adicional presentado a continuación en la tabla 3-51 era para evaluar la memoria inmunitaria contra la infección por el virus de Hep B.

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

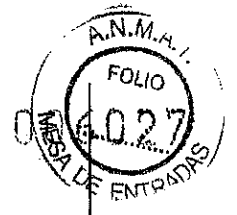


Tabla 3.51 : Estudios A3L15 y A3L22: respuesta de inmunogenicidad contra Hep B después del refuerzo en sujetos con < 10 mUI/mL y ≥ 10 mUI/mL antes de la dosis de refuerzo: conjunto de análisis per protocol, análisis post hoc

	A3L15 Hexaxim* (antes de la dosis 4 < 10 mUI/mL) N = 42	A3L15 Hexaxim* (antes de la dosis 4 ≥ 10 mUI/mL) N = 157	A3L22 Grupo que recibió Hexaxim como vacuna primaria (antes de la dosis 4 < 10 mUI/mL) N = 21	A3L22 Grupo que recibió Hexaxim como vacuna primaria (antes de la dosis 4 ≥ 10 mUI/mL) N = 88
Después del refuerzo				
≥ 10 mUI/ml				
n/M	36/39	153/153	19/20	88/88
%	92,3 (79,1; 98,4)	100 (97,6; 100)	95,0 (75,1; 99,9)	100 (95,9; 100)
(IC del 95 %)				
≥ 100 mUI/ml				
n/M	29/39	152/153	10/20	86/88
%	74,4 (57,9; 87,0)	99,3 (96,4; 100)	50,0 (27,2; 72,8)	97,7 (92,0; 99,7)
(IC del 95 %)				
Antes del refuerzo				
n/M	3,80	103	3,72	79,9
%	(3,22; 4,48)	(84,1; 126)	(2,91; 4,75)	(61,4; 104)
(IC del 95 %)				
Después del refuerzo				
n/M	250	9894	135	2745
%	(132; 474)	(7764; 12609)	(56,9; 320)	(1938; 3886)
(IC del 95 %)				

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 86.
El número de sujetos analizados según el conjunto de análisis per protocol.
El porcentaje y el IC del 95% se calculan según los sujetos disponibles para el criterio de valoración.
La vacuna contra Hep B al nacer.

DOMINGUEZ
GERADO
PASTEUR S.A.







En la tabla 3.51 se revela que, después de la dosis de refuerzo, de los 42 (A3L15 ps/A3L15 bo) y 21 (A3L10/A3L22) sujetos que tenían niveles de Ac antes de la dosis 4 < 10 mUI/mL, el número de sujetos que tuvieron sueros utilizables para la evaluación anti-Hep B fue de 39 y 20 sujetos, respectivamente. Las repuestas anti-Hep B después del refuerzo muestran que 3 de los 39 sujetos del estudio A3L15 ps/A3L15 bo seguían sin mostrar respuesta (< 10 mUI/mL) después de la dosis de refuerzo y sólo 1 de los 20 del estudio A3L10/A3L22. De hecho, entre los sujetos que presentaban títulos de Hep B < 10 mUI/mL antes de la dosis 4, en los estudios A3L15 bo y A3L22, el 92,3 % y el 95 % de los sujetos respondieron con títulos de Hep B ≥ 10 mUI/mL después de la dosis 4. Esta observación indica que la mayoría de los niños, incluso si presentaban títulos de Hep B < 10 mUI/mL antes de la dosis 4, son capaces de iniciar una respuesta inmunitaria efectiva contra un futuro virus de hepatitis B de tipo salvaje, lo cual refleja la buena memoria inmunitaria inducida por la primovacunación en la serie primaria.

3.2.3.6 Eficacia contra PRP

El desempeño de Hexaxim contra el antígeno PRP se presenta en la tabla 3.52 para los estudios individuales y en la tabla 3.53 para los estudios agrupados con un calendario de 2, 4 y 6 meses.

ROXANA MONTEMLONE DIRECTORA DE MARCA
CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO

Página 195 de 219 SANOFI PASTEUR S.A. SANOFI PASTEUR S.A.

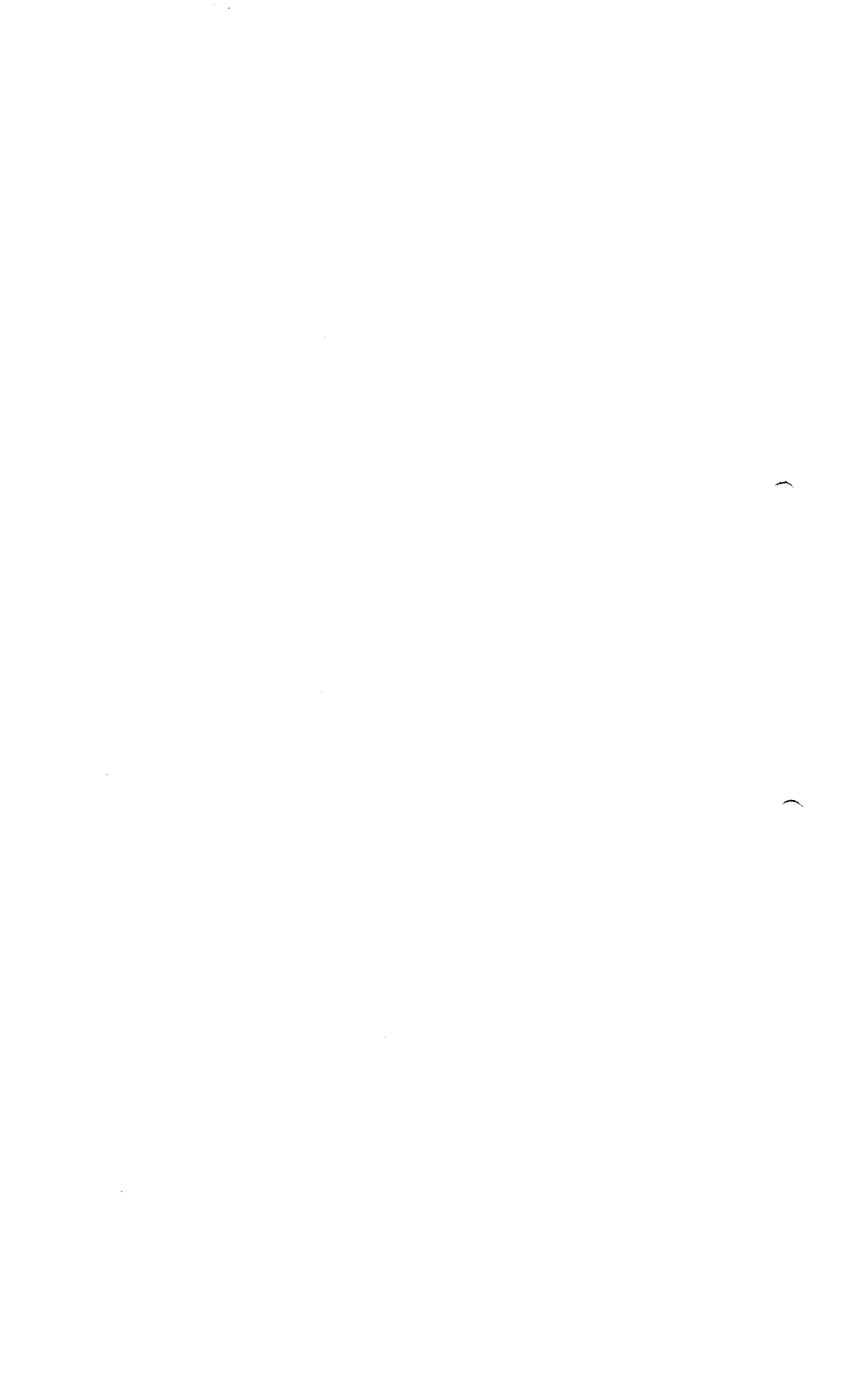
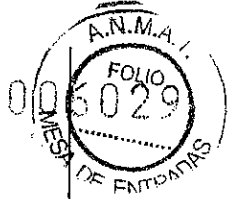


Tabla 3.52: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno PRP; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP

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 *	≥ 0,15 µg/mL	219	95,4	(91,8; 97,8)	204	81,4	(75,3; 86,5)	203	100	(98,2; 100)
		≥ 1 µg/mL	219	79,5	(73,5; 84,6)	204	45,6	(38,6; 52,7)	203	98,5	(95,7; 99,7)
		GMT	219	3,31	(2,69; 4,08)	204	0,757	(0,585; 0,980)	203	68,5	(55,7; 84,2)
2, 3 y 4//15-18 meses	A3L10/A3L22	≥ 0,15 µg/mL	140	90,7	(84,6; 95,0)	113	85,0	(77,0; 91,0)	114	100	(96,8; 100)
		≥ 1 µg/mL	140	72,9	(64,7; 80,0)	113	41,6	(32,4; 51,2)	114	98,2	(93,8; 99,8)
		GMT	140	2,12	(1,62; 2,77)	113	0,724	(0,541; 0,968)	114	72,5	(55,8; 94,3)
2, 4 y 6//18 meses	A3L02/A3L16	≥ 0,15 µg/mL	260	94,6	(91,1; 97,0)	224	76,3	(70,2; 81,7)	N/A	N/A	N/A
		≥ 1 µg/mL	260	85,0	(80,1; 89,1)	224	24,6	(19,1; 30,7)	N/A	N/A	N/A
		GMT	260	4,42	(3,61; 5,41)	224	0,399	(0,327; 0,487)	N/A	N/A	N/A
2, 4 y 6//5-18 meses	A3L11/A3L21	≥ 0,15 µg/mL	695	98,8	(97,7; 99,5)	175	86,9	(80,9; 91,5)	177	100	(97,9; 100)
		≥ 1 µg/mL	695	93,1	(90,9; 94,9)	175	50,3	(42,6; 57,9)	177	98,3	(95,1; 99,6)
		GMT	695	12,2	(10,8; 13,7)	175	1,09	(0,829; 1,43)	177	67,5	(54,7; 83,2)

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



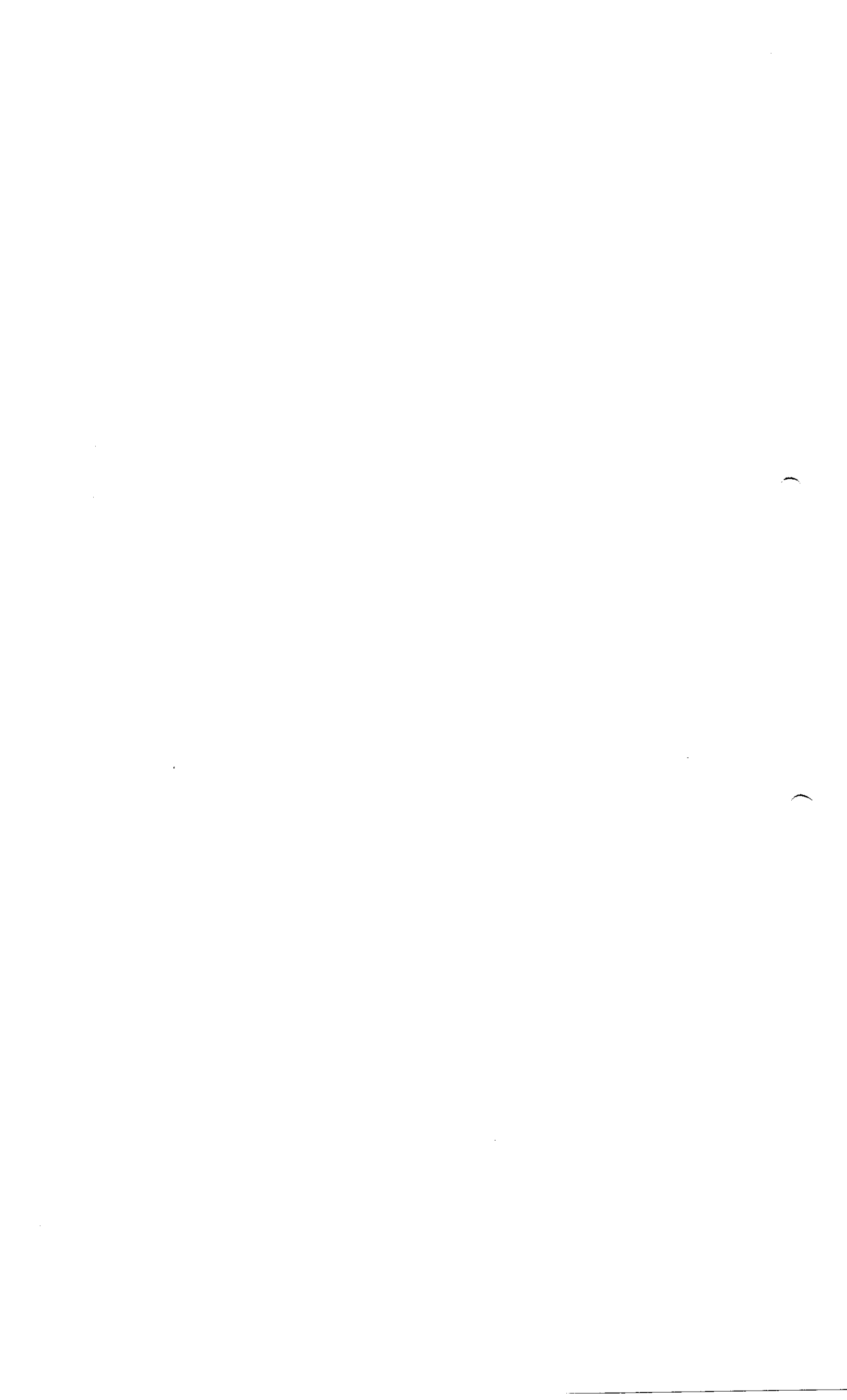


Tabla 3.52: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno PRP; resumen de resultados descriptivos tras las vacunaciones de la serie primaria y de refuerzo, conjunto de análisis PP (cont.)

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	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)	M	% o media	(IC del 95 %)		
			2, 4 y 6 meses	A3L12§	≥ 0,15 µg/mL	189	97,9	(94,7; 99,4)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		≥ 1 µg/mL	189	85,2	(79,3; 89,9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	A3L17	GMT	189	5,07	(4,05; 6,33)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		≥ 0,15 µg/mL	132	100	(97,2; 100)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		≥ 1 µg/mL	132	84,8	(77,6; 90,5)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
		GMT	132	5,22	(4,04; 6,73)	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 64.

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.

N/A: no se aplica ya que no se realizaron estudios de refuerzo o no se contaba con datos sobre el refuerzo (A3L16) con Hexaxim.

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.

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

MONTEMILONE
S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



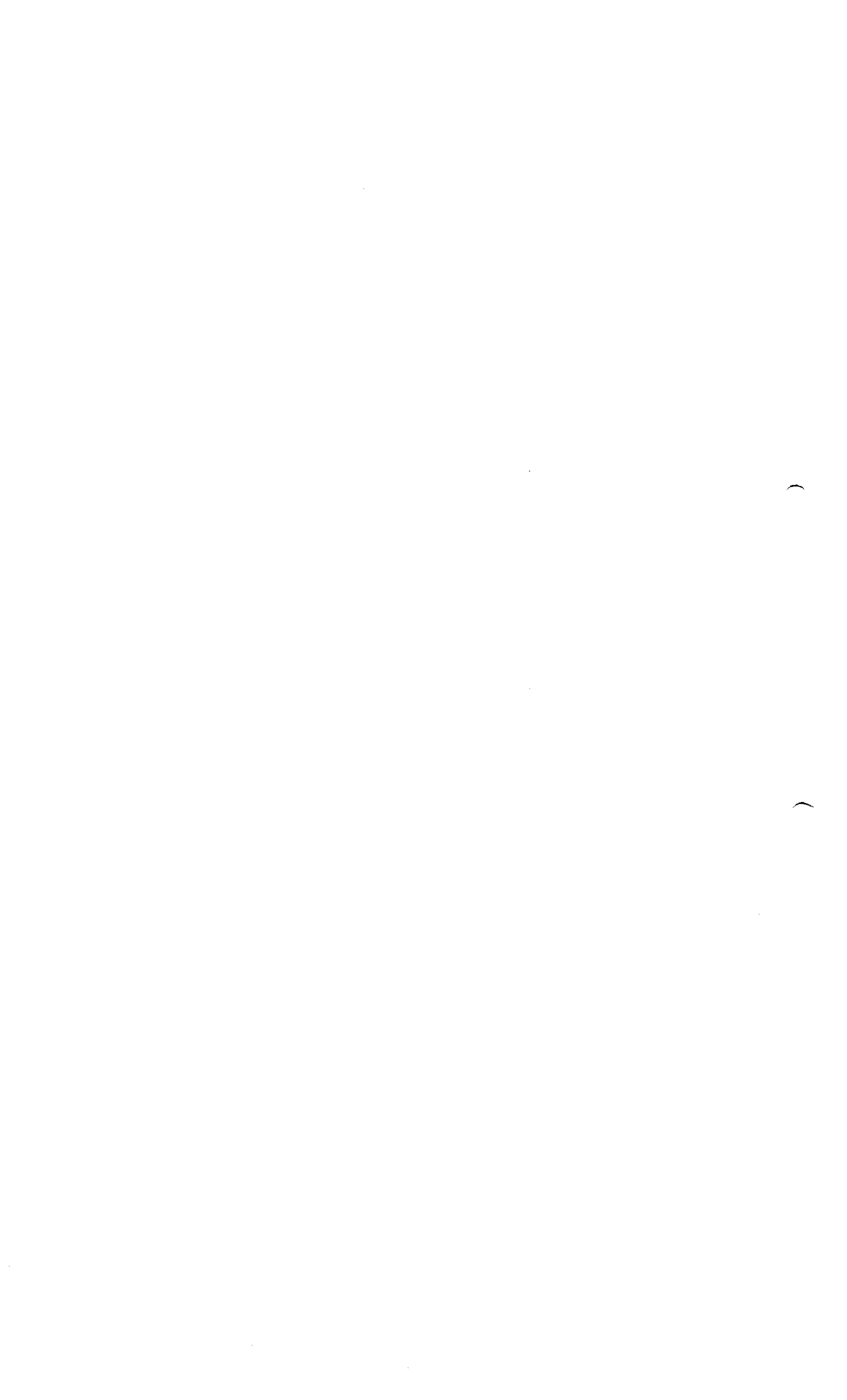


Tabla 3.53: Desempeño de Hexaxim contra el antígeno PRP: resumen de los resultados descriptivos agrupados para el calendario a los 2, 4 y 6 meses, conjunto de análisis PP

Calendario	Estudio	Criterios	Serie primaria Después de la dosis 3		
			M	% o media	(IC del 95 %)
2, 4 y 6 meses agrupados	A3L02, A3L11, A3L17*	≥ 0,15 µg/mL	1087	98,0	(97,0; 98,7)
		≥ 1 µg/mL	1087	90,2	(88,2; 91,9)
		GMT	1087	8,62	(7,81; 9,51)

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 73.

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, A3L12 y A3L17

Entre los estudios, aproximadamente 1 mes después de la 3ª vacunación, los índices de seroprotección (al nivel de ≥ 0,15 µg/mL) fueron elevados y variaban entre el 90,7 % y el 100 % independientemente del calendario de inmunización. Al nivel de ≥ 1,0 µg/mL, los índices de protección variaban entre el 84,8 % y el 93,1 %, excepto para los estudios A3L15 ps y A3L10, en los que fueron del 79,5 % y del 72,9 % respectivamente. Los GMT variaban entre 2,12 y 5,22, excepto para el estudio A3L11 en el que fueron de 12,2. Para PRP, la estimación global intragrupo basada en la agrupación bruta de datos es del 98,0 % al nivel de ≥ 0,15 µg/mL y del 90,2 % al nivel de ≥ 1 µg/mL.

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

Entre los estudios, los índices antes del refuerzo (al nivel de ≥ 0,15 µg/mL) disminuyeron pero siguieron siendo elevados, pues variaban entre el 76,3 % y el 86,9 %. Al nivel de ≥ 1,0 µg/mL, los índices de protección disminuyeron notablemente, pues variaban entre el 24,6 % y el 50,3 %. Los GMT variaron entre 0,399 y 1,09.

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

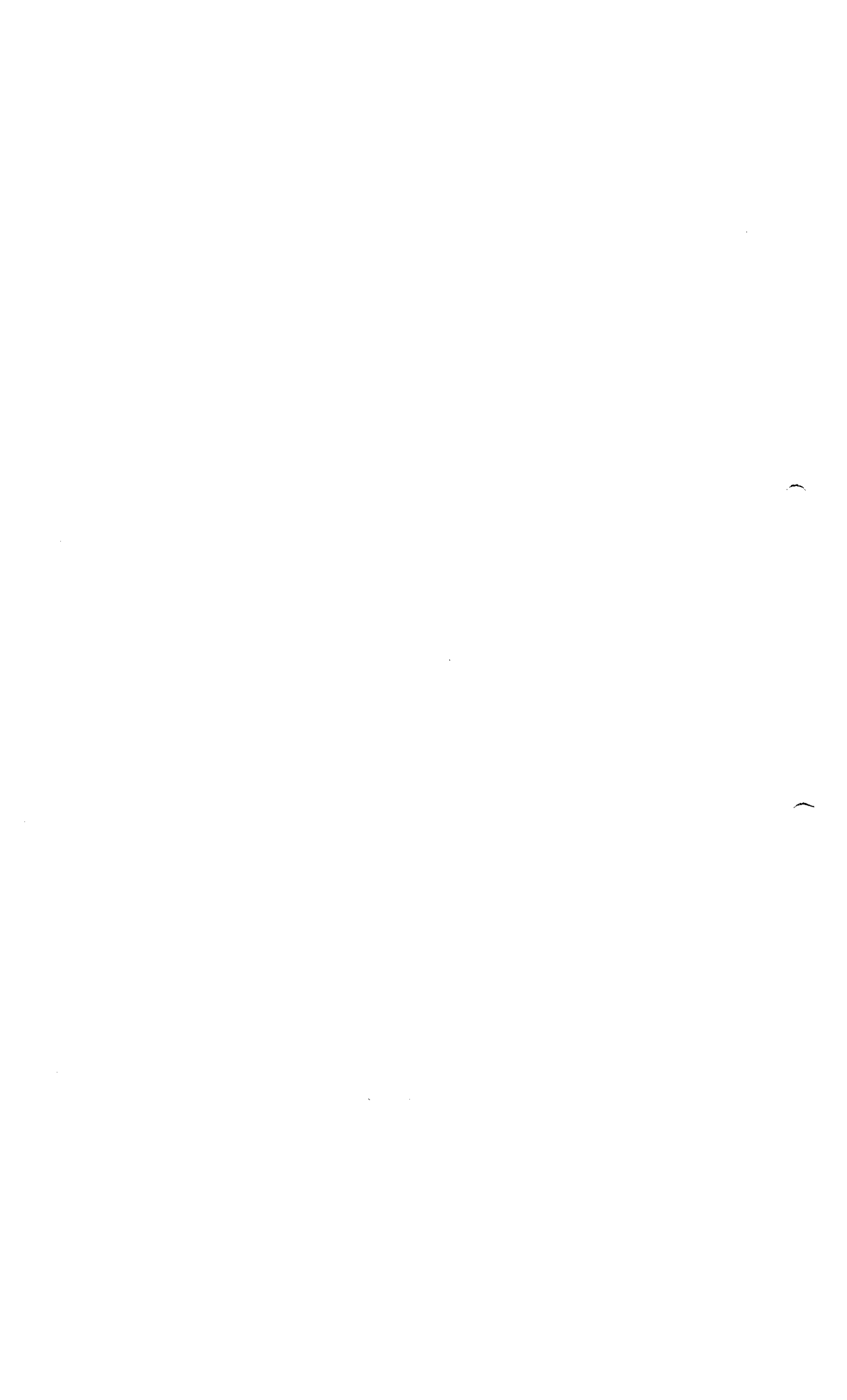
Entre los estudios, los índices de protección fueron unas 2 veces mayores que los índices de protección antes del refuerzo al nivel de ≥ 1,0 µg/mL. Los índices de protección fueron uniformemente elevados (≥ 98,2 % al nivel de ≥ 1,0 µg/mL). Los GMT variaron entre 67,5 y 72,5.

3.2.4 Uniformidad de la inmunogenicidad de Hexaxim

3.2.4.1 Serie primaria

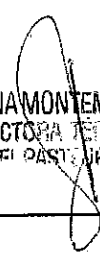
El estudio A3L11 se diseñó para evaluar específicamente la equivalencia entre 3 lotes de Hexaxim. En la tabla 3.54 se presenta la equivalencia entre 3 lotes diferentes de Hexaxim, en cuanto a los índices de seroprotección y seroconversión para todos los antígenos 1 mes después de la 3ª dosis de la serie primaria de vacunación, basada en el uso de un IC bilateral del 90 % de las


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





diferencias entre 2 lotes. Los resultados son para el conjunto de análisis PP. Como datos complementarios de respaldo, en la tabla 3.55 se presentan los resultados descriptivos del estudio A3L04 en el que se utilizaron 3 lotes diferentes de Hexaxim.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

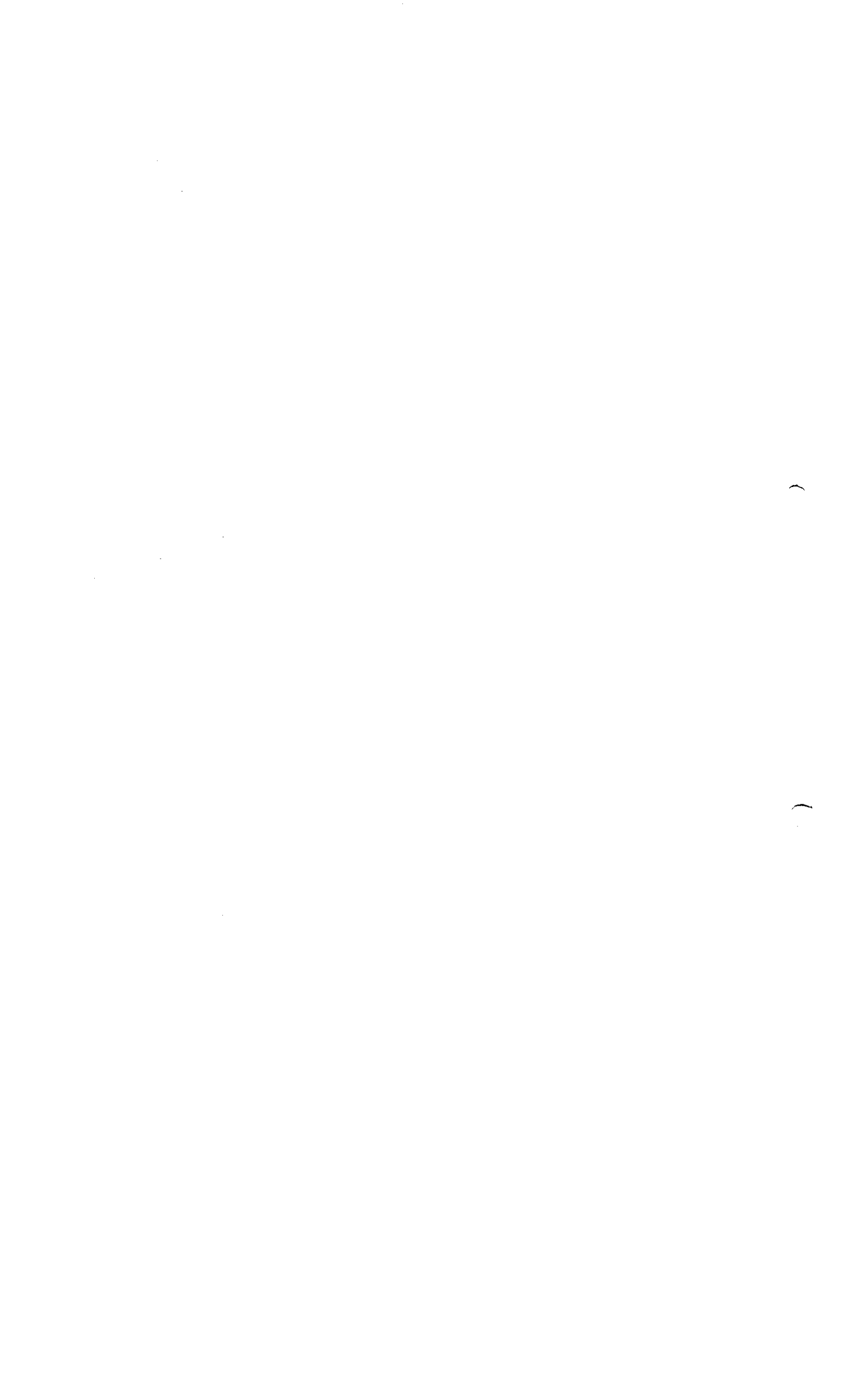




Tabla 3.54: Uniformidad de los índices de seroprotección y seroconversión entre lotes; estudio A3L11, conjunto de análisis PP

Criterios	Lote 1 de Hexaxim			Lote 2 de Hexaxim			Lote 3 de Hexaxim			Análisis de equivalencia		
	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95%)	n/M	%	(IC del 95%)	Lotes	(IC del 90 %)	EQ (S/N)
Anti-D ≥ 0,01 UI/mL	220/231	95,2	(91,6; 97,6)	228/236	96,6	(93,4; 98,5)	222/228	97,4	(94,4; 99,0)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3	(-4,60; 1,75) (-5,27; 0,87) (-3,58; 2,04)	S S S
Anti-T ≥ 0,01 UI/mL	231/231	100	(98,4; 100)	236/236	100	(98,4; 100)	227/227	100	(98,4; 100)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3	(-1,16; 1,13) (-1,16; 1,18) (-1,13; 1,18)	S S S
Anti-PT ≥ 4 veces de aumento	223/228	97,8	(95,0; 99,3)	226/234	96,6	(93,4; 98,5)	218/233	97,8	(94,8; 99,3)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3	(-1,46; 4,01) (-2,47; 2,60) (-3,97; 1,55)	S S S
Anti-FHA ≥ 4 veces de aumento	225/227	99,1	(96,9; 99,9)	229/233	98,3	(95,7; 99,5)	216/221	97,7	(94,8; 99,3)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3	(-1,15; 2,97) (-0,71; 3,77) (-1,81; 3,04)	S S S
Anti-polio 1 ≥ 8 I/dil	230/230	99,6	(97,6; 100)	236/236	100	(98,4; 100)	225/225	100	(98,4; 100)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3	(-1,92; 0,75) (-1,92; 0,80) (-1,13; 1,19)	S S S
Anti-poliovirus 2 ≥ 8 I/dil	230/230	100	(98,4; 100)	236/236	100	(98,4; 100)	226/226	100	(98,4; 100)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3	(-1,16; 1,13) (-1,16; 1,18) (-1,13; 1,18)	S S S
Anti-poliovirus 3 ≥ 8 I/dil	229/230	99,6	(97,6; 100)	235/235	100	(98,4; 100)	226/226	100	(98,4; 100)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3	(-1,93; 0,75) (-1,93; 0,79) (-1,14; 1,18)	S S S
Anti-Hep B ≥ 10 mUI/mL	226/230	98,3	(95,6; 99,5)	231/234	98,7	(96,3; 99,7)	221/226	97,8	(94,9; 99,3)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3	(-2,67; 1,65) (-1,89; 2,93) (-1,27; 3,32)	S S S
Anti-PRP ≥ 0.15 µg/mL	229/231	99,1	(96,9; 99,9)	232/236	98,3	(95,7; 99,5)	226/228	99,1	(96,9; 99,9)	1 vs. 2 1 vs. 3 2 vs. 3	(-1,12; 2,94) (-1,80; 1,84) (-2,93; 1,15)	S S S

Fuente: 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L11, tabla 5.1.

EQ: equivalencia.

Se demostró que los 3 lotes eran equivalentes en cuanto a índices de seroprotección y seroconversión 1 mes después de la dosis 3. Los IC del 90 % de la diferencia en los índices de seroprotección y seroconversión entre cada par de lotes de Hexaxim se encontraron dentro de (- 5; 5) para los poliovirus de tipo 1, 2 y 3, y dentro de (- 10; 10) para todas las demás valencias (D, T, PT, FHA, Hep B y PRP). Por tanto, se concluyó la uniformidad entre los lotes de Hexaxim basándose en los índices de seroprotección y seroconversión.

Para fines indicativos, se calcularon también los IC del 95 % de la diferencia en los índices de seroprotección y seroconversión entre lotes obtenidos aproximadamente 1 mes después de la 3ª dosis de la serie primaria de vacunación (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR del A3L11, sección 5.1.2.2.1, tablas 5.5 a 5.13). Basándose en los IC del 95 % de la diferencia en los índices de seroprotección y seroconversión entre 2 pares de lotes, no se observaron diferencias entre cada par de lotes de Hexaxim. Por

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



consiguiente, se concluyó la uniformidad de los tres lotes de Hexaxim conforme a los IC del 95 % de la diferencia en los índices de seroprotección y seroconversión tomando el mismo margen (5 % para los poliovirus, 10 % para las demás valencias).

En la tabla 3.55 se presenta la respuesta contra hepatitis B observada en el estudio A3L04.

Tabla 3.55: Resultados descriptivos anti-Hep B por lote de Hexaxim; estudio A3L04, conjunto de análisis ITT

Antígeno	Criterios	Hexaxim grupo 1A (todos = 61)			Hexaxim grupo 1B (todos = 67)			Hexaxim grupo 1C (todos = 64)		
		N	%	(IC del 95 %)	N	%	(IC del 95 %)	N	%	(IC del 95 %)
Hep B (mUI/mL)	≥ 10	60	100,0	(94,0; 100,0)	65	100,0	(94,5; 100,0)	59	100,0	(93,9; 100,0)

Fuente: 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L04, tabla 5.2

Todos: número de sujetos analizados de acuerdo con el conjunto de análisis ITT.

N: número de sujetos disponibles para el momento de medición (todos menos los faltantes).

*: los sujetos del grupo que recibió Hexaxim se estratificaron según el lote de vacuna recibido.

La proporción de sujetos que llegaron al umbral de seroprotección de anti-Hep ≥ 10 mUI/mL fue del 100 % para los tres lotes de Hexaxim.

3.2.4.2 Refuerzo

El estudio de refuerzo A3L21 ofrece datos descriptivos de respaldo sobre la persistencia de Ac de mediano plazo después de la serie primaria (estudio A3L11) para 3 lotes diferentes de Hexaxim. Los resultados se presentan según la vacuna recibida durante el estudio de serie primaria A3L11.

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

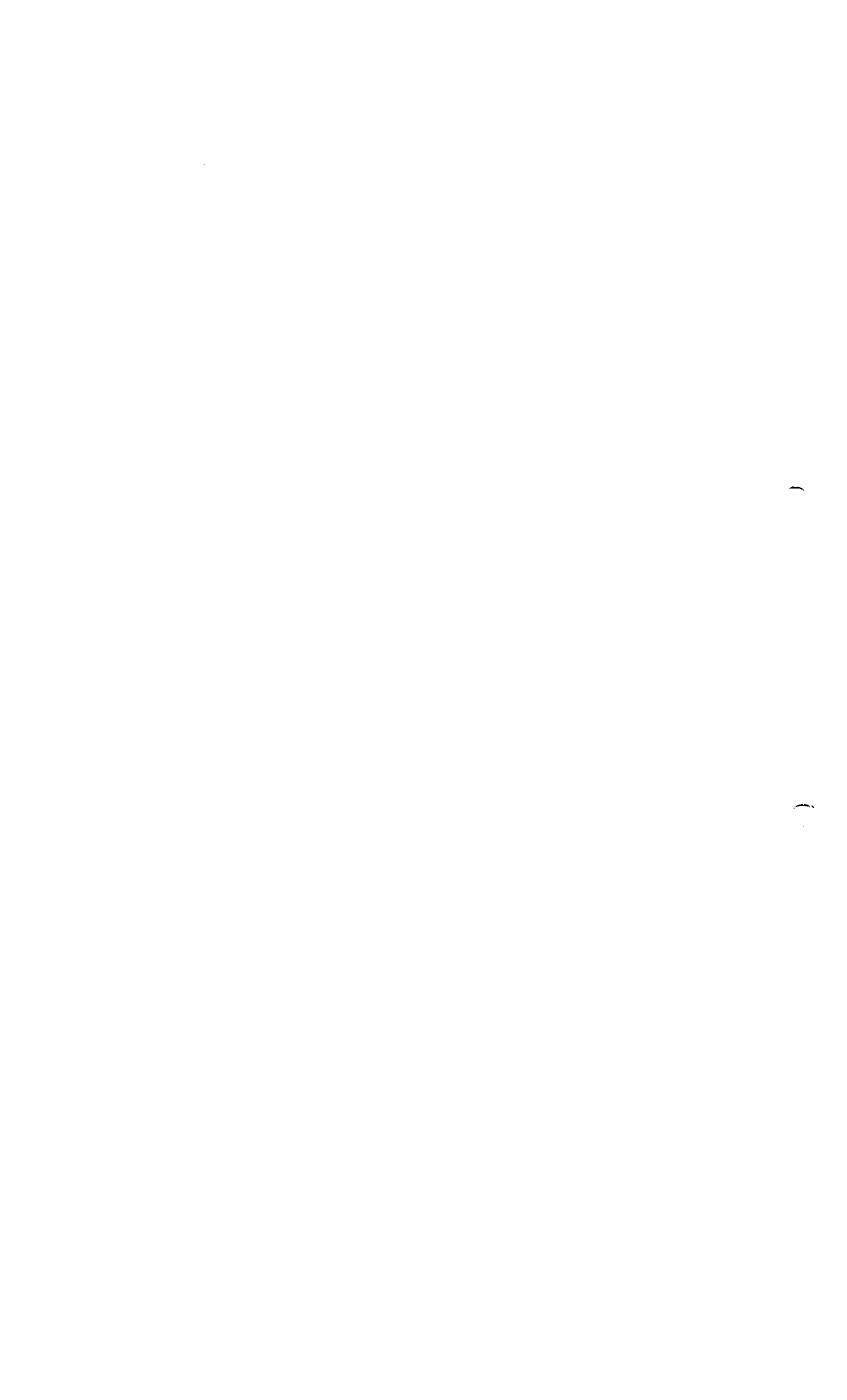


Tabla 3.56: Persistencia de anticuerpos en el estudio A3L21; conjunto de análisis PP

Grupo de vacuna asignado en la serie primaria										
		Hexaxim Lote A (N = 58)			Hexaxim Lote B (N = 61)			Hexaxim Lote C (N = 58)		
Antígeno	Criterios	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)
Difteria	≥ 0,01 UI/mL	51/58	87,9	(76,7; 95,0)	59/60	98,3	(91,1; 100,0)	51/57	89,5	(78,5; 96,0)
Tétanos	≥ 0,01 UI/mL	58/58	100,0	(93,8; 100,0)	60/60	100,0	(94,0; 100,0)	57/57	100,0	(93,7; 100,0)
Poliovirus 1	≥ 8 (1/dil)	57/57	100,0	(93,7; 100,0)	59/59	100,0	(93,9; 100,0)	57/57	100,0	(93,7; 100,0)
Poliovirus 2	≥ 8 (1/dil)	58/58	100,0	(93,8; 100,0)	59/59	100,0	(93,9; 100,0)	56/56	100,0	(93,6; 100,0)
Poliovirus 3	≥ 8 (1/dil)	57/58	98,3	(90,8; 100,0)	57/59	96,6	(88,3; 99,6)	53/56	94,6	(85,1; 98,9)
Hep B	≥ 10 mUI/ml	51/58	87,9	(76,7; 95,0)	56/60	93,3	(83,8; 98,2)	51/58	87,9	(76,7; 95,0)
PRP	≥ 0,15 µg/mL	51/58	87,9	(76,7; 95,0)	54/60	90,0	(79,5; 96,2)	47/57	82,5	(70,1; 91,3)

Fuente: 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L21, tabla 5.3.

Los 3 lotes individuales de Hexaxim presentaron una persistencia de Ac de mediano plazo similar en cuanto a índices de seroprotección para todos los antígenos estudiados (D, T, poliovirus 1, 2 y 3, Hep B y PRP).

3.2.5 Desempeño de Hexaxim cuando se administra de forma concomitante con otras vacunas pediátricas

3.2.5.1 Serie primaria

El estudio de serie primaria A3L12 evaluó la inmunogenicidad de Hexaxim en comparación con Infanrix hexa, ambas administradas de forma concomitante con una vacuna antineumocócica conjugada (PCV₇, Prevenar). En este estudio no se evaluó la inmunogenicidad de Prevenar.

Los datos individuales de inmunogenicidad para todos los antígenos de Hexaxim se presentan en la sección 2.3.4.

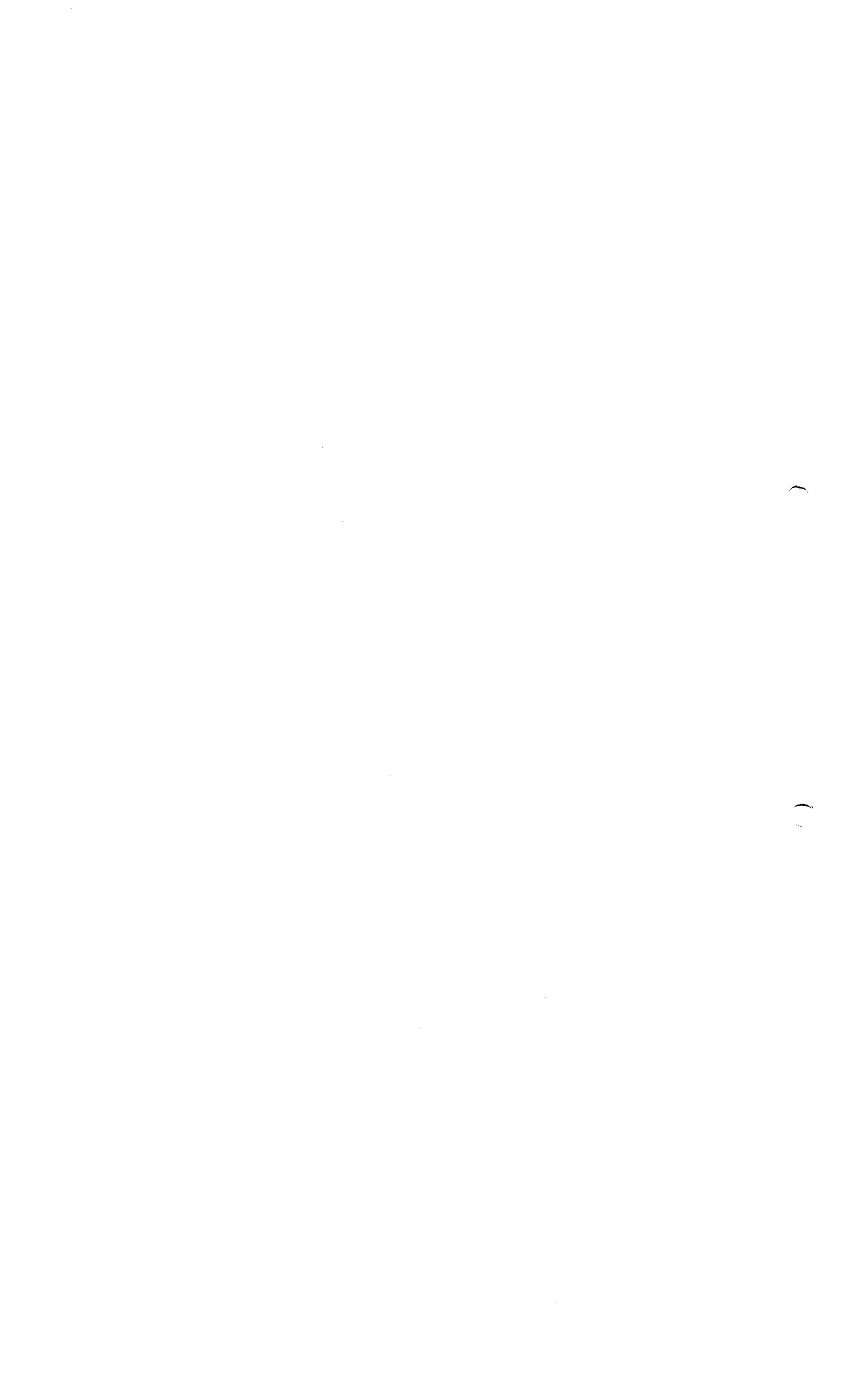
En conjunto, la inmunogenicidad de Hexaxim fue similar a la de Infanrix hexa cuando se administró de forma concomitante con Prevenar, lo cual respalda la propuesta de administración concomitante de Hexaxim con una vacuna antineumocócica conjugada. Para obtener más datos, consulte la sección 2.3.4.

3.2.5.2 Refuerzo

Se administraron vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola (MMR, Trimovax) y la varicela (V, Varilrix) de forma concomitante con Hexaxim durante el estudio de refuerzo A3L15 en niños pequeños. Durante este estudio, se administró también vacuna contra el sarampión (Rouvax) 6 meses después de la última dosis de la serie primaria.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO



Los datos de inmunogenicidad para los antígenos individuales de Hexaxim se presentan en la sección 2, Tabla 2.22.

Se evaluó la seroprotección contra los antígenos de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela utilizando kits de análisis Enzygnost® de Dade Behring. Para sarampión, parotiditis y varicela, se determinó que las sensibilidades de los ELISA se hallaban por encima de los niveles de seroprotección generalmente aceptados; el umbral de sensibilidad del sarampión fue de 300 mUI/mL, el de parotiditis fue de 500 EU/mL y el de varicela de 300 mUI/mL. Por tanto, para los sujetos cuyos títulos de ELISA se hallaban por debajo de estos niveles, los sueros fueron analizados también mediante análisis funcionales PRNT o FAMA. La serorrespuesta o índices de seroprotección para estos antígenos se definió del siguiente modo:

- Sarampión: ELISA \geq 300 mUI/mL o prueba de neutralización \geq 120 mUI/mL.
- Parotiditis: ELISA \geq 500 mUI/mL o prueba de neutralización \geq 60 (1/dil).
- Rubéola: ELISA \geq 10 UI/mL
- Varicela: ELISA \geq 300 mUI/mL o FAMA \geq 4 (1/dil).

3.2.5.2.1 Respuesta contra el sarampión

En la tabla 3.57 se presenta la inmunogenicidad del antígeno del sarampión contenido en Trimovax cuando se administró de forma concomitante con la 4ª dosis de Hexaxim o de la vacuna de control en el estudio A3L15.

Tabla 3.57: Resultados descriptivos contra sarampión (ELISA o pruebas funcionales) para el refuerzo, por grupo; conjunto de análisis PP

Prueba/criterios	Hexaxim (todos = 204)	CombAct-Hib + OPV* (todos = 202)
ELISA o prueba de neutralización		
N (= todos - faltantes)	N = 191	N = 198
ELISA \geq 300 mUI/mL o prueba de neutralización \geq 120 mUI/mL		
n/N	191/191	198/198
%	100,0	100,0
(IC del 95 %)	(98,1; 100,0)	(98,2; 100,0)
GMT (ELISA)	3676 (M = 191)	3501 (M = 198)
(IC del 95 %)	(3364; 4017)	(3224; 3802)

Fuente: 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L15, tablas 5.25 y 5.28.

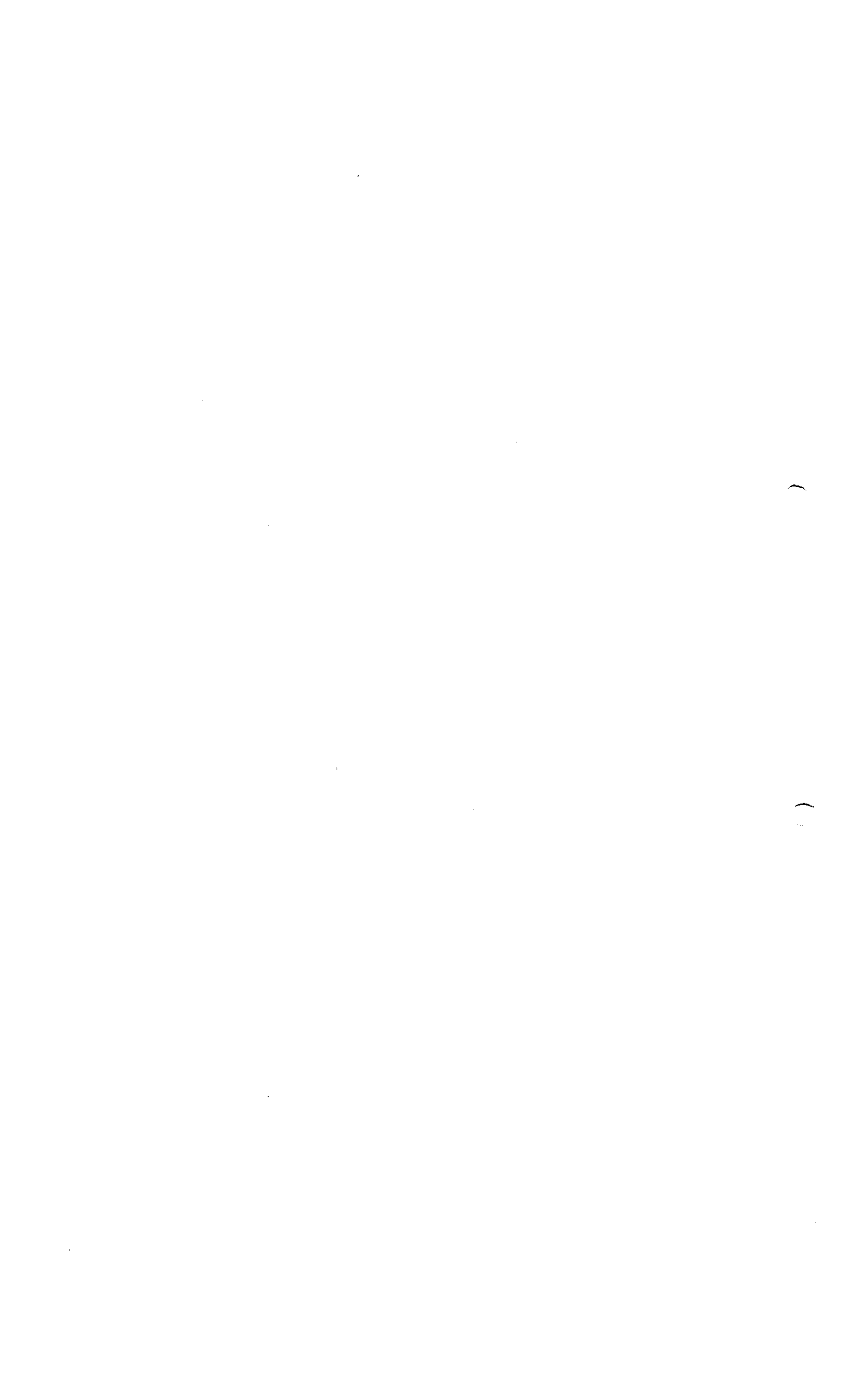
* Se propuso que todos los sujetos recibieran Trimovax y Varilrix además de la vacunación de refuerzo con las vacunas en investigación o de control.

Todos: número de sujetos analizados de acuerdo con el conjunto de análisis PP.

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Todos los sujetos, independientemente del grupo de vacunación, estaban protegidos contra el sarampión. Los GMT (análisis ELISA) para el grupo que recibió Hexaxim fueron similares a los del grupo que recibió CombAct-Hib + OPV.

3.2.5.2.2 Respuesta contra la parotiditis

En la tabla 3.58 se presenta la inmunogenicidad del antígeno de la parotiditis contenido en Trimovax cuando se administró de forma concomitante con la 4ª dosis de Hexaxim o de la vacuna de control en el estudio A3L15.

Tabla 3.58: Resultados descriptivos contra la parotiditis (ELISA o pruebas funcionales) para el refuerzo, por grupo; conjunto de análisis PP

Prueba/criterios	Hexaxim* (todos = 204)	CombAct-Hib + OPV* (todos = 202)
ELISA o prueba de neutralización		
N (= todos - faltantes)	N = 196	N = 200
ELISA \geq 500 mUI/mL o prueba de neutralización \geq 60 1/dil.		
n/N	189/196	191/200
%	96,4	95,5
(IC del 95 %)	(92,8; 98,6)	(91,6; 97,9)
GMT (ELISA)	379	338
(IC del 95 %)	(324; 445) (M=196)	(288; 369) (M=200)
GMT (prueba de neutralización)	793	838
(IC del 95 %)	(M = 128) (657; 957)	M=130 (717; 980)

Fuente: 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L15, tablas 5.25, 5.27 y 5.29.

* Se propuso que todos los sujetos recibieran Trimovax y Varilrix además de la vacunación de refuerzo con las vacunas en investigación o de control.

Todos: número de sujetos analizados de acuerdo con el conjunto de análisis PP.

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración.

El análisis de ensayos combinados no arrojó diferencias en el porcentaje de sujetos protegidos contra la parotiditis. Los índices de serorrespuesta observados fueron elevados en ambos grupos ($\geq 95,5\%$) y los GMT (independientemente del método) fueron similares en ambos grupos (Hexaxim y CombAct-Hib + OPV).

3.2.5.2.3 Respuesta contra la rubéola

En la tabla 3.59 se presenta la inmunogenicidad del antígeno de la rubéola contenido en Trimovax cuando se administró de forma concomitante con la 4ª dosis de Hexaxim o de la vacuna de control.

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

