



Tabla 3.59: Resultados descriptivos contra rubéola para el refuerzo; conjunto de análisis PP

Antígeno	Criterios	Hexaxim (todos = 204)			CombAct-Hib + OPV * (todos = 202)		
		n/M	%	(IC del 95%)	M	%	(IC del 95 %)
Rubéola* (ELISA)	≥ 10 UI/mL	186/191	97,4	(94,0; 99,1)	192/196	98,0	(94,9; 99,4)
	GMT	M=191	85,2	(76,0; 95,5)	M=196	84,8	(75,9; 94,7)

Fuente: 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L15, tablas 5.24 y 5.25.

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

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

n: número de sujetos.

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

Los índices de protección y los GMT fueron similares en ambos grupos (Hexaxim y CombActHib + OPV).

3.2.5.2.4 Respuesta contra la varicela

En la tabla 3.60 se presenta la inmunogenicidad del antígeno de la varicela contenido en Varilrix cuando se administró de forma concomitante con la 4ª dosis de Hexaxim o de la vacuna de control.

Tabla 3.60: Resultados descriptivos contra varicela (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 FAMA		
N (= todos - faltantes)	N = 195	N = 200
ELISA ≥ 300 mUI/mL o FAMA ≥ 4 (1/dil).		
n/N	144/195	145/200
%	73,8	72,5
(IC del 95 %)	(67,1; 79,9)	(65,8; 78,6)
GMT (ELISA)	130 (M=195)	129 (M=200)
(IC del 95 %)	(113; 148)	(113; 147)
GMT (FAMA)	7,35 (M=148)	8,43 (M=145)
(IC del 95 %)	(6,10; 8,86)	(7,00; 10,2)

Fuente: 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L15, tablas 5.25, 5.27 a 5.30.

* Se propuso que todos los sujetos recibieran Trimovax y Varilrix además de la vacuna 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.

Los porcentajes de sujetos con niveles protectores y GMT contra la varicela, evaluados por ELISA o por la prueba funcional, fueron similares entre los grupos de vacunación.

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



3.3 Comparación de resultados en las subpoblaciones

Algunos de los estudios individuales se diseñaron para incluir una dosis de vacunación de Hep B al nacer. Esta estrategia permitió evaluar: 1) los estudios de la serie primaria en los que los sujetos recibieron un número acumulativo de 3 ó 4 dosis de Hep B; 2) los estudios de refuerzo en los que los sujetos recibieron un número acumulativo de 4 ó 5 dosis de Hep B.

El impacto de una dosis de la vacuna contra la hepatitis B sobre el perfil general de inmunogenicidad de Hexaxim se describe en la sección 3.2.3.5.2.

4 Análisis de la información clínica relacionada con las recomendaciones de dosificación

Las formulaciones de Hexaxim utilizadas durante todos los estudios tenían el mismo contenido de cada antígeno. No se realizaron estudios de determinación de dosis.

Para el uso de Hexaxim como refuerzo, debido al efecto deseado del producto, no se llevaron a cabo estudios de comparación de calendarios, ya que por definición se espera que el efecto de refuerzo tenga lugar tras una administración de vacuna.

5 Persistencia de los efectos de la eficacia y/o tolerancia

5.1 Persistencia de anticuerpos de largo plazo

La persistencia de los anticuerpos contra las valencias de difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b tras la administración de Hexaxim se está evaluando en el estudio de seguimiento a largo plazo A3L26, que evaluará a los participantes a los 3,5 y 4,5 años de edad (después de los estudios A3L15 ps y A3L15 bo). Este estudio aún está en curso.

5.2 Efectos de tolerancia

Debido a la naturaleza del producto y al calendario de administración, no se espera que surjan efectos de tolerancia.

6 Anexo

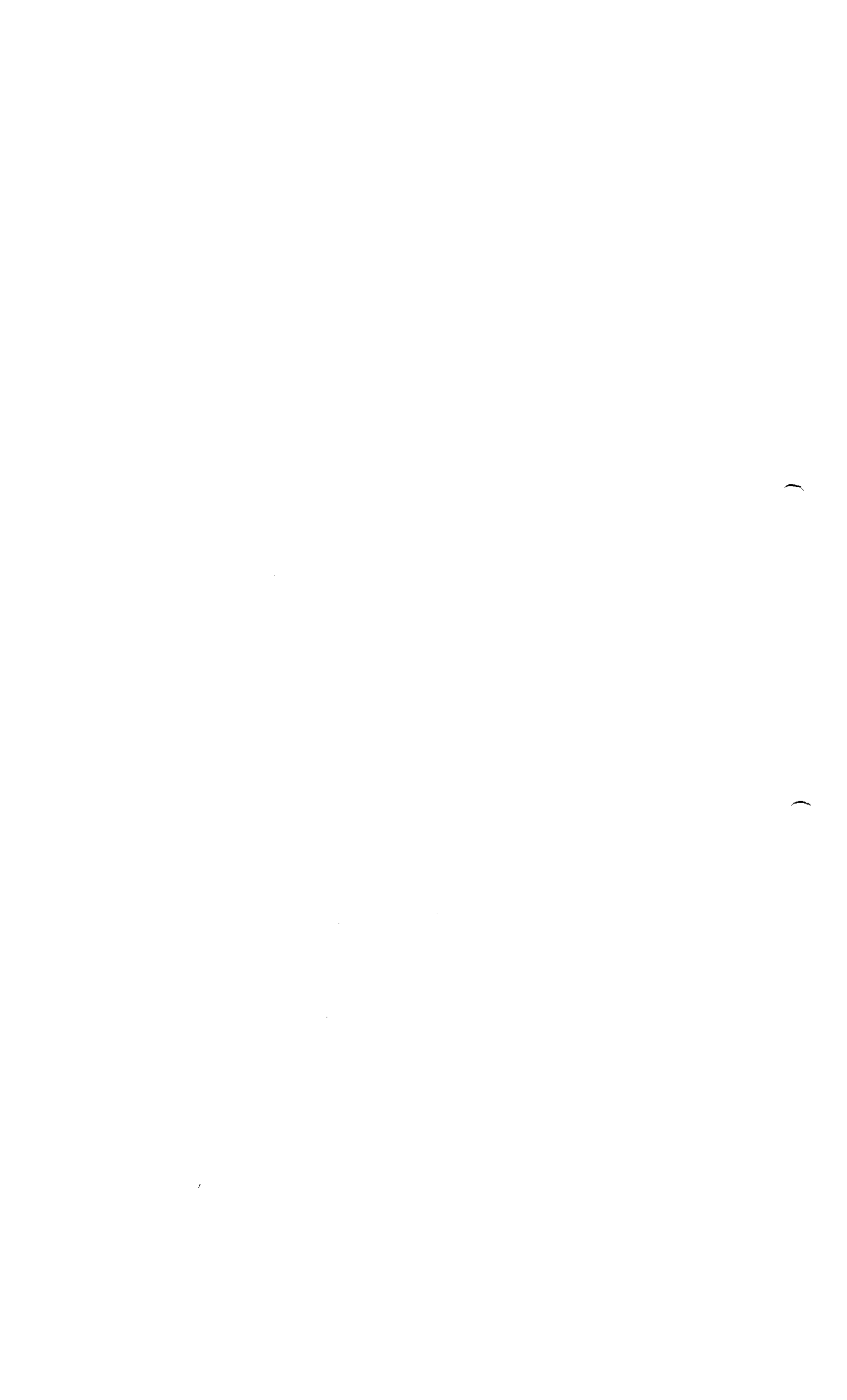
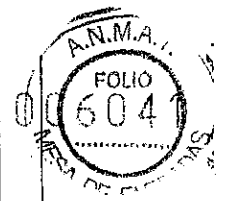


Tabla 6.2: Estudios clínicos de inmunogenicidad planificados y en curso

Identificador del estudio	Ubicación del informe del estudio	Objetivo(s) de inmunogenicidad	Diseño del estudio	Población sana objetivo	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	Sujetos por estudio; sujetos por grupo	Países; período de estudio (FYFS - LVLS)	Estado del estudio; tipo de informe
A3L24	N/A	Equivalencia de inmunogenicidad (todos los antígenos) en 3 lotes de vacuna de prueba un mes después de una serie primaria de 3 dosis (2, 4 y 6 meses) cuando se administraba conjuntamente con Prevenar y Rotarix. Inmunogenicidad comparativa (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de la vacuna de control, un mes después de una serie primaria de 3 dosis cuando se administraba conjuntamente con Prevenar y Rotarix. Hep B al nacer.	Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con observador ciego.	Lactantes: 2, 4 y 6 meses de edad.	Vacuna acelular hexavalente combinada contra tos ferina.	Hexaxim vs. Infanrix hexa. Una dosis en D0, D60 y D120. 0,5 mL/dosis IM	Hispano	Total por incluir = 1376 Total aleatorizado = PC Hexaxim (lote A): N = 344 Hexaxim (lote B): N = 344 Hexaxim (lote C): N = 344 Infanrix hexa: N = 344	Colombia Costa Rica (Junio 2010 -PC)	En curso
A3L26	N/A	Persistencia a largo plazo a los 3,5 y 4,5 años de edad después de una vacunación de serie	Estudio de fase III, multicéntrico.	Niños: 3,5 y 4,5 años de edad.	N/A	N/A	Negro	Total por incluir = 455	RSA	En curso

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Identificador del estudio	Ubicación del informe del estudio	Objetivo(s) de inmunogenicidad	Diseño del estudio	Población sana objetivo	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	Sujetos por estudio; sujetos por grupo	Países; período de estudio (FV/FS - LV/LS)	Estado del estudio; tipo de informe
A3L27 (Refuerzo de A3L24)	N/A	primaria de 3 dosis a las 6, 10 y 14 semanas de edad y una vacunación de refuerzo a los 15-18 meses. (Cohorte de población de A3L15)	Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con observador ciego.	Lactantes: 12 a 24 meses de edad.	Vacuna acelular hexavalente combinada contra tos ferina.	Hexaxim vs. Infanrix hexa. Una dosis en D0. 0,5 mL/dosis IM	Hispano	Hexaxim: N = 173 CombAct-Hib + OPV: N = 177 Hexaxim (con vacuna contra Hep B al nacer): N = 103 Se incluirá un máximo de 1376 niños: Grupo 1 (Hexaxim en ps y Hexaxim en bo): N = 516 Grupo 2 (Hexaxim en ps e Infanrix hexa en bo): N = 516 Grupo 2 (Infanrix hexa en ps y Hexaxim en bo): N = 344	Colombia Costa Rica (PC)	

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

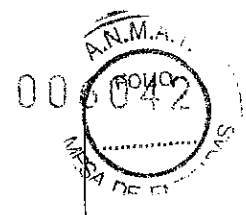




Tabla 6.3: Resumen de la distribución de los sujetos para el estudio A3L15 ps, conjunto de análisis ITT

	Hexaxim (N = 243)	CombAct-Hib + Engerix B + OPV (N = 242)	Hexaxim con Engerix B al nacer (N = 137)
	n	n	n
Conjunto de análisis ITT	243	242	137
Conjunto de análisis PP	220	212	123
Sujetos excluidos del conjunto de análisis PP	23	30	14
Razón para excluirlos del conjunto de análisis PP			
Edad fuera del rango de 42-49 días en V02.	5	7	5
Contraindicación definitiva presente en el momento de la vacunación o desarrollo de un criterio de exclusión relevante que podría afectar la evaluación de inmunogenicidad durante todo el período del estudio.	2	1	1
No se satisfizo al menos un criterio de inclusión.	0	0	0
Se satisfizo al menos un criterio de exclusión.	0	0	0
Tenían errores de aleatorización o administración.	0	0	0
Sujetos que no recibieron las 3 inyecciones.	8	7	3
No se realizó la extracción BL2-V05 (D126) o no se obtuvo una medición.	10	9	4
El sujeto recibió al menos otra vacuna durante la serie primaria.	0	0	1
Intervalo de tiempo entre la inyección 2 y la 1, fuera de los 28 y 35 días.	2	2	0
Intervalo de tiempo entre la inyección 3 y la 2, fuera de los 28 y 35 días.	5	6	5
Intervalo de tiempo entre la extracción de sangre BL2-V05 (D126) y la inyección 3, fuera de los 28 y 35 días.	2	5	0
Administración de un medicamento no autorizado durante la serie primaria.	0	0	1

Fuente: 3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 1.

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

n: número de sujetos.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Tabla 6.4: Resumen de la distribución de los sujetos para el estudio A3L10, conjunto de análisis ITT

	Hexaxim (N = 155) n	Pentaxim + Engerix B (N = 155) n
Conjunto de análisis ITT	155	155
Conjunto de análisis PP	145	141
Sujetos excluidos del conjunto de análisis PP	10	14
Razón para excluirlos del conjunto de análisis PP		
No se satisfizo al menos un criterio de inclusión.	3	4
Se satisfizo al menos un criterio de exclusión.	0	0
Tenían errores de aleatorización o administración.	0	0
Sujetos que no recibieron las 3 inyecciones.	3	5
No se realizó la extracción BL2-V05 (D90) o no se obtuvo una medición.	3	5
El sujeto recibió al menos otra vacuna durante la serie primaria.	1	3
Intervalo de tiempo entre la inyección 2 y la 1, fuera de los 28-40 días.	2	4
Intervalo de tiempo entre la inyección 3 y la 2, fuera de los 28-40 días.	3	1
Intervalo de tiempo entre la extracción de sangre BL2-V04 (D90) y la inyección 3, fuera de los 28-40 días	0	3
Administración de un medicamento no autorizado durante la serie primaria.	0	0

Fecha de emisión del informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 2.

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

n: número de sujetos.

OXALIA
DIFERENCIAL
S.A.

MILONE
CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Tabla 6.5: Resumen de la distribución de los sujetos para los estudios A3L02 y A3L11, conjunto de análisis ITT

	A3L02		A3L11	
	Hexaxim (N = 312) n	Pentaxim + Engerix B (N= 312) n	Hexaxim** (N = 1022) n	Infanrix hexa (N = 167) n
Conjunto de análisis ITT	312	312	1022	167
Conjunto de análisis PP	260	271	695	119
Sujetos excluidos del conjunto de análisis PP	52	41	327	48
Razón para excluirlos del conjunto de análisis PP				
No se satisfizo al menos un criterio de inclusión.	11	9	7	0
Se satisfizo al menos un criterio de exclusión.	2	2	2	0
Tenían errores de aleatorización o administración.	1	2	22	3
Sujetos que no recibieron la inyección.	11	7	81	17
No se realizó la extracción de sangre BL1 en V01 (D1) o no se obtuvo una medición.	0	0	--	--
No se realizó la extracción de sangre BL2 en V06 (D150) o no se obtuvo una medición.	13	8	135	23
El sujeto recibió al menos otra vacuna durante la serie primaria*.	0	0	18	3
Intervalo de tiempo entre la inyección 2 y la 1, fuera de los rangos de tiempo establecidos en el protocolo. †	12	11	70	14
Intervalo de tiempo entre la inyección 3 y la 2, fuera de los rangos de tiempo establecidos en el protocolo.	12	6	70	7
Intervalo de tiempo entre la muestra de sangre BL2 y la inyección 3 fuera de los rangos de tiempo establecidos en el protocolo. ‡	1	5	84	7
Administración de un medicamento no autorizado durante la serie primaria.	2	2	1	2

* Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 3.

† No se satisfizo la contraindicación n.º 7 (administración de dosis ajenas al estudio de cualquier vacuna que contenga antígenos de tos ferina, tétanos, difteria, Hep B, Poliovirus y/o Hib desde la inyección anterior) para A3L11.

‡ El número de sujetos analizados según el conjunto de análisis ITT.

§ La columna de Hexaxim representa los 3 lotes agrupados.

¶ El número de sujetos analizados según el conjunto de análisis ITT.

‡ El número de sujetos.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Tabla 6.6: Resumen de la distribución de los sujetos para los estudios A3L12 y A3L17, conjunto de análisis ITT

	A3L12		A3L17	
	Hexaxim* (N = 206)	Infanrix hexa* (N = 206)	Hexaxim (N = 132)	Infanrix hexa (N = 131)
Conjunto de análisis ITT	n	n	n	n
	206	206	132	131
Conjunto de análisis PP	189	190	132	130
Sujetos excluidos del conjunto de análisis PP	17	16	0	1
Razón para excluirlos del conjunto de análisis PP				
No se satisfizo al menos un criterio de inclusión.	0	1	0	0
Se satisfizo al menos un criterio de exclusión.	0	0	0	0
Tenían errores de autorización o administración.	0	0	0	0
Sujetos que no recibieron las 3 inyecciones.	8	9	0	0
No se realizó la extracción BL2-V06 (D150) o no se obtuvo una medición.	9	10	0	1
El sujeto recibió al menos otra vacuna durante la serie primaria.	2	6	0	0
Contraindicación definitiva presente al momento de la vacunación o desarrollo de criterios de exclusión relevantes que pudieran afectar a la evaluación de la inmunogenicidad.	--	--	0	0
Intervalo de tiempo entre la inyección 2 y la 1, fuera de los rangos de tiempo establecidos en el protocolo.†	1	0	0	0
Intervalo de tiempo entre la inyección 3 y la 2, fuera de los rangos de tiempo establecidos en el protocolo.	4	2	0	0
Intervalo de tiempo entre la muestra de sangre BL2-V06 (D150) y la inyección 3 fuera de los rangos de tiempo establecidos en el protocolo.‡	4	3	0	0
Administración de un medicamento no autorizado durante la serie primaria.	0	0	0	0

† Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 4.
‡ Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 4.
§ Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 4.
n: número de sujetos.

n: número de sujetos.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

