

repetidas o solamente en los lugares de inyección, en el estudio de investigación de tolerancia local.

No se registraron muertes prematuras, signos clínicos adversos ni efectos adversos sobre el peso corporal, el consumo de alimentos ni la oftalmología en ninguno de los tres estudios. Todos los animales generaron una respuesta inmunitaria a la vacuna.

En cada estudio, los signos clínicos de reacciones locales fueron inexistentes o se observaron sólo en unos cuantos animales.

El examen histopatológico reveló reacciones inflamatorias agudas en lugares muestreados el día después de la última inyección, mientras que se observó inflamación activa crónica en los lugares inyectados anteriormente (desde 14 hasta 71 días). Esta inflamación se caracterizó por infiltrados de células mixtas (heterófilos o linfocitos) con agregados de macrófagos, residuos celulares y a veces material amorfo. Ocasionalmente se observaron miofibras necróticas parcialmente relacionadas con el procedimiento de inyección IM (lesión debida a la aguja) y que a veces se veían algo incrementadas por la vacuna. El grado de inflamación observado era variable, pero esto se debe más probablemente al tiempo transcurrido entre la inyección en el lugar y el sacrificio terminal y a la variación individual de la respuesta inmunitaria del conejo. En todos los estudios, las reacciones inflamatorias, especialmente los agregados de macrófagos, se seguían observando entre 14 y 70 días después de la inyección. Otras lesiones presentaron cierta recuperación que correspondió al inicio del proceso de curación.

Con respecto a los parámetros hematológicos, los recuentos de neutrófilos se hallaban aumentados un día después de la última inyección en todos los estudios y se habían normalizado a los valores anteriores a la prueba/de fondo al cabo de catorce días.

Algunos cambios de los parámetros de química analítica se observaron de forma constante entre los tres estudios, y consistían en mayores concentraciones medias de globulina y en consecuencia un menor cociente de albúmina/globulina.

Estos cambios de los parámetros de patología clínica se consideraron secundarios a la respuesta esperada de inflamación local o respuesta inmunitaria a la vacuna.

En el último estudio de toxicidad de dosis repetidas, además de los cambios en el lugar de la inyección, el examen histopatológico reveló estimulación de los órganos linfoides, con desarrollo de centros germinales en el bazo y en los nódulos linfáticos de drenaje (asociado con aumento del peso de los nódulos linfáticos). Estos hallazgos se consideraron consecuencia de la respuesta inmunitaria a los antígenos de la vacuna.

Se advirtieron otros cambios menores durante los estudios (aumentos puntuales de colesterol y urea en el primer estudio o vacuolación periportal, aumento de glucógeno hepático en el último estudio), que no se consideraron de importancia toxicológica, sino un hallazgo secundario o variación individual.

#### 4.3 Genotoxicidad

No hubo materias primas, residuos del proceso, conservante ni adyuvante en los antígenos D, T, aP, IPV ni PRP-T, en comparación con los que se utilizan actualmente en otras vacunas combinadas autorizadas por sanofi pasteur.



Para el antígeno de la Hep B, se evaluaron los residuos del proceso de elaboración para determinar su genotoxicidad potencial utilizando información proveniente de vacunas comercializadas, guías regulatorias y datos de toxicidad disponibles.

#### 4.4 Carcinogenicidad

De acuerdo con la "Note for guidance on preclinical pharmacological toxicological testing of vaccines" (CPMP/SWP/465/95) de la EMA y los lineamientos para la evaluación no clínica de las vacunas de la OMS, no se consideró necesario realizar estudios de carcinogenicidad, puesto que la exposición a la vacuna es de corto plazo.

#### 4.5 Toxicidad reproductiva y del desarrollo

De acuerdo con la "Note for guidance on preclinical pharmacological toxicological testing of vaccines" (CPMP/SWP/465/95) de la EMA y los lineamientos para la evaluación no clínica de las vacunas de la OMS, no se consideró necesario realizar estudios de toxicidad reproductiva o del desarrollo en el caso de Hexaxim, dado que la población objetivo consta únicamente de lactantes y niños pequeños. Se obtuvo información sobre los efectos de esta vacuna sobre los órganos reproductivos durante los estudios de toxicidad de dosis repetida y no se observaron pruebas de toxicidad.

#### 4.6 Otro estudio de toxicidad

No se llevaron a cabo otros estudios de toxicidad.

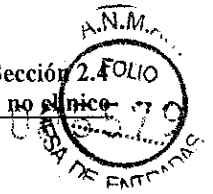
La mayoría de los residuos del proceso, conservantes, excipientes y adyuvante (hidróxido de aluminio) presentes en Hexaxim son similares a los que se encuentran en otras vacunas combinadas con licencia de sanofi pasteur. Los nuevos residuos del proceso que podrían proceder de la elaboración del Hep B fueron enumerados e investigados para determinar su riesgo toxicológico potencial basándose en una búsqueda bibliográfica. No se identificó ninguno a niveles de importancia toxicológica que pudieran suponer un riesgo para la población de lactantes/niños pequeños tras el uso intermitente en un producto vacunal.

### 5 Panorama integrado y conclusiones

La inmunogenicidad/potencia de los diferentes antígenos fue evaluada en modelos animales adecuados durante la prueba de liberación o para fines de caracterización durante el desarrollo como se describe en la monografía 2067 de la Ph. Eur. Se probaron cuatro lotes de la formulación mejorada de Hexaxim representativos de la vacuna para comercialización y cumplieron el criterio de aceptación de cada prueba.

Los resultados del estudio de interacción de antígenos en el modelo murino mostraron que la magnitud de las respuestas inmunitarias para los antígenos HBsAg y PRP-T no se veía modificada cuando se combinaban con antígenos de D, T, aP e IPV en presencia de hidróxido de aluminio. La nueva fuente de Hep B causó una fuerte reacción inmunitaria cuando se inyectó sola así como





dentro de la formulación hexavalente. Este HBsAg no redujo la inmunogenicidad del antígeno PRP-T en ratones y no sufrió ninguna interferencia negativa de ninguno de los demás antígenos de la vacuna hexavalente.

La evaluación toxicológica de la vacuna Hexaxim se llevó a cabo en diferentes pasos a lo largo de su desarrollo y comprendió una evaluación de su toxicidad local o sistémica en tres estudios distintos con conejos. Los datos generados fueron comparables entre los estudios y mostraron que Hexaxim no provocó ningún efecto sistémico importante a nivel toxicológico después de la administración IM repetida de la vacuna en conejos. La vacuna sí indujo reacciones inflamatorias locales, con algunos cambios persistentes (agregados de macrófagos) en el lugar de la inyección, asociados con efectos sistémicos transitorios secundarios (aumento transitorio de los neutrófilos) y estimulación del sistema inmunitario (aumento de los niveles de globulina, desarrollo de centros germinales en el bazo y en los nódulos linfáticos). Estos tipos de cambios se observan comúnmente tras la inyección de vacunas adyuvadas con hidróxido de aluminio a animales o a seres humanos (9) (13). Se mostró que era probable que las lesiones de los cobayos se debieran a una administración accidental por la vía ID, y los datos tanto de los conejos como de los seres humanos no mostraron evidencias de dicha lesión cuando se administró por la vía IM. La recuperación en el lugar de la inyección fue lenta, y esto es característico de las vacunas adyuvadas con hidróxido de aluminio, y se ha demostrado que las reacciones locales persisten en estudios no clínicos hasta un año (13) y en seres humanos durante varios meses (14). Los datos clínicos provenientes de estudios de fase I a III sobre Hexaxim mostraron tanto reacciones locales como algunas reacciones adversas sistémicas. Entre las reacciones locales se encontraron dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección e hinchazón en el lugar de la inyección, y se correlacionan con los signos que se observaron en los animales (no se observó dolor). El perfil de seguridad de Hexaxim era característico de este tipo de vacuna pediátrica que contiene antígenos conjugados y un adyuvante (vea la sección 2.5 Panorama clínico).

En conclusión, con base en los resultados de todos los estudios no clínicos, se demostró que la vacuna era inmunogénica y la adición del antígeno de Hep B a la combinación de la vacuna no mostró interferencias antigénicas. Los estudios toxicológicos mostraron únicamente una respuesta inmunitaria característica relacionada con la vacuna y no revelaron ninguna inquietud de seguridad importante. La administración IM de Hexaxim produjo hallazgos locales relacionados con la inflamación local y esperados que todavía se observan algunas semanas después de la inyección.





## Bibliografía

- 1 The European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines. CPMP/SWP/465/95: London, 17 December 1997.
- 2 World Health Organization. Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines. WHO Technical Report Series No. 927: Annex 1, 2005. p31-63
- 3 Zepp F, Schmitt HJ, Kaufhold A, Schuind A, Knuf M, Habermehl P et al. Evidence for induction of polysaccharide specific B-cell-memory in the 1st year of life: plain Haemophilus influenzae type b-PRP (Hib) boosters children primed with a tetanus-conjugate Hib-DTPa-HBV combined vaccine. European Journal of Pediatrics 1997;156(1):18-24.
- 4 Higaki M, Azechi Y, Takase T, Igarashi R, Nagahara S, Sano A et al. Collagen minipellet as a controlled release delivery system for tetanus and diphtheria toxoid. Vaccine 2001;19(23-24):3091-6.
- 5 van den Berg BM, David S, Beekhuizen H, Mooi FR, van Furth R. Protection and humoral immune responses against Bordetella pertussis infection in mice immunized with acellular or cellular pertussis immunogens. Vaccine 2000; 19(9-10):1118-28.
- 6 McCluskie MJ, Weeratna RD, Payette PJ, Davis HL. Parenteral and mucosal prime-boost immunization strategies in mice with hepatitis B surface antigen and CpG DNA. FEMS Immunology and Medical Microbiology 2002;32(3):179-85.
- 7 Mariotti S, Teloni R, von Hunolstein C, Romagnoli G, Orefici G, Nisini R. Immunogenicity of anti-Haemophilus influenzae type b CRM197 conjugate following mucosal vaccination with oligodeoxynucleotide containing immunostimulatory sequences as adjuvant. Vaccine 2002;20(17-18):2229-39.
- 8 Wang S, Liu X, Caulfield MJ. Adjuvant synergy in the response to hepatitis B vaccines .Vaccine 2003;21(27-30):4297-306.
- 9 Clements CJ, Griffiths E. The global impact of vaccines containing aluminium adjuvants. Vaccine 2002;20(Suppl 3):S24-33.
- 10 Tregnaghi MW, Voelker R, Santos-Lima E, Zambrano B. Immunogenicity and safety of a novel yeast Hansenula polymorpha-derived recombinant Hepatitis B candidate vaccine in healthy adolescents and adults aged 10-45 years. Vaccine 2010;28:3595-3601.
- 11 Brennan FR, Dougan G. Non-clinical safety evaluation of novel vaccines and adjuvants: new products, new strategies. Vaccine 2005;23(24):3210-22.
- 12 Jochims K, Kemkowski J, Nolte T, Bartels T, Heusener A. Local Tolerance Testing of Parenteral drugs: how to put into practice. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2003;38:166-182.
- 13 Verdier F, Burnett R, Michelet-Habchi C, Moretto P, Fievet-Groyne F, Sauzeat E. Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after



intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the Cynomolgus monkey.  
Vaccine 2005;23(11):1359-67.

- 14 Chong H, Brady K, Metze D, Calonje E. Persistent nodules at injection sites (aluminium granuloma)-clinicopathological study of 14 cases with a diverse range of histological reaction patterns. Histopathology 2006;48(2):182-88.



## Sección 2.5 Panorama clínico

### Índice

Lista de tablas .....	4
Lista de figuras .....	5
Lista de abreviaturas.....	7
Preámbulo .....	11
<b>1 Fundamentos del desarrollo del producto .....</b>	<b>12</b>
1.1 Introducción .....	12
1.2 Clase farmacológica e indicación objetivo .....	13
1.3 Antecedentes científicos y epidemiológicos .....	15
1.3.1 Difteria.....	15
1.3.2 Tétanos .....	15
1.3.3 Tos ferina.....	16
1.3.4 Poliomiélitis.....	16
1.3.5 Enfermedad invasiva por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b .....	17
1.3.6 Hepatitis B .....	18
1.4 Panorama del programa de desarrollo clínico.....	19
1.5 Cumplimiento de las directrices de las Buenas Prácticas Clínicas .....	27
1.6 Resumen de interacciones normativas .....	27
<b>2 Panorama de los estudios de biofarmacéutica.....</b>	<b>27</b>
<b>3 Panorama de los estudios de farmacología y farmacocinética clínicas .....</b>	<b>27</b>
<b>4 Panorama de la eficacia .....</b>	<b>30</b>
4.1 Introducción .....	31
4.2 Base de datos de inmunogenicidad: población evaluada y conjuntos de datos de inmunogenicidad.....	32
4.3 Panorama de la inmunogenicidad .....	35
4.3.1 Rendimiento de Hexaxim, antígeno por antígeno .....	35
4.3.1.1 Difteria .....	35
4.3.1.2 Tétanos .....	38
4.3.1.3 Antígenos de la tos ferina (PT y FHA) .....	42



4.3.1.4	Tipos de poliovirus.....	48
4.3.1.5	Hepatitis B.....	55
4.3.1.6	PRP.....	62
4.3.2	Inmunogenicidad de una vacuna pentavalente administrada como dosis de refuerzo tras la primovacunación con Hexaxim.....	67
4.3.3	Administración concomitante de Hexaxim con otras vacunas pediátricas.....	67
4.3.3.1	Hexaxim coadministrado con vacuna antineumocócica conjugada durante la serie primaria.....	67
4.3.3.2	Hexaxim coadministrado con MMR y varicela durante el refuerzo.....	69
4.3.3.3	Conclusión para la inmunogenicidad de la administración concomitante de Hexaxim con otras vacunas pediátricas.....	70
4.3.4	Efecto de la edad de la vacuna sobre el perfil de inmunogenicidad.....	70
4.3.5	Uniformidad de las respuestas inmunitarias entre lotes de elaboración.....	71
4.3.6	Perfil de inmunogenicidad entre estudios en diferentes poblaciones.....	72
4.4	Inmunogenicidad esperada en poblaciones no evaluadas en los estudios clínicos.....	72
4.5	Conclusión y eficacia/efectividad esperadas.....	73
<b>5</b>	<b>Panorama de la seguridad.....</b>	<b>73</b>
5.1	Introducción.....	74
5.2	Base de datos de seguridad: población evaluada y conjuntos de datos de seguridad.....	76
5.3	Panorama de la seguridad.....	79
5.3.1	Reactogenicidad de Hexaxim.....	80
5.3.1.1	Eventos adversos y reacciones adversas inmediatos no solicitados.....	80
5.3.1.2	Eventos adversos y reacciones adversas no graves (incluyendo eventos comunes).....	81
5.3.1.2.1	Reacciones solicitadas.....	81
5.3.1.2.1.1	Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección.....	81
5.3.1.2.1.2	Reacciones sistémicas solicitadas.....	88
5.3.1.2.2	Eventos adversos no solicitados.....	95
5.3.1.3	Eventos adversos graves.....	97
5.3.1.4	Muertes.....	98
5.3.1.5	Eventos adversos de interés especial (AESI).....	99
5.3.1.5.1	Hinchazón extensa de una extremidad.....	100
5.3.1.5.2	Episodios hipotónicos hiporreactivos.....	100
5.3.1.5.3	Convulsiones.....	101
5.3.1.5.4	Reacciones anafilácticas (incluido el shock anafiláctico).....	101
5.3.1.5.5	Apnea.....	102
5.3.1.5.6	Trastornos neurológicos graves.....	102
5.3.1.5.7	Síndrome de muerte súbita infantil / muerte súbita inexplicable.....	103
5.3.1.6	Seguridad de Hexaxim coadministrado con otras vacunas pediátricas.....	103

