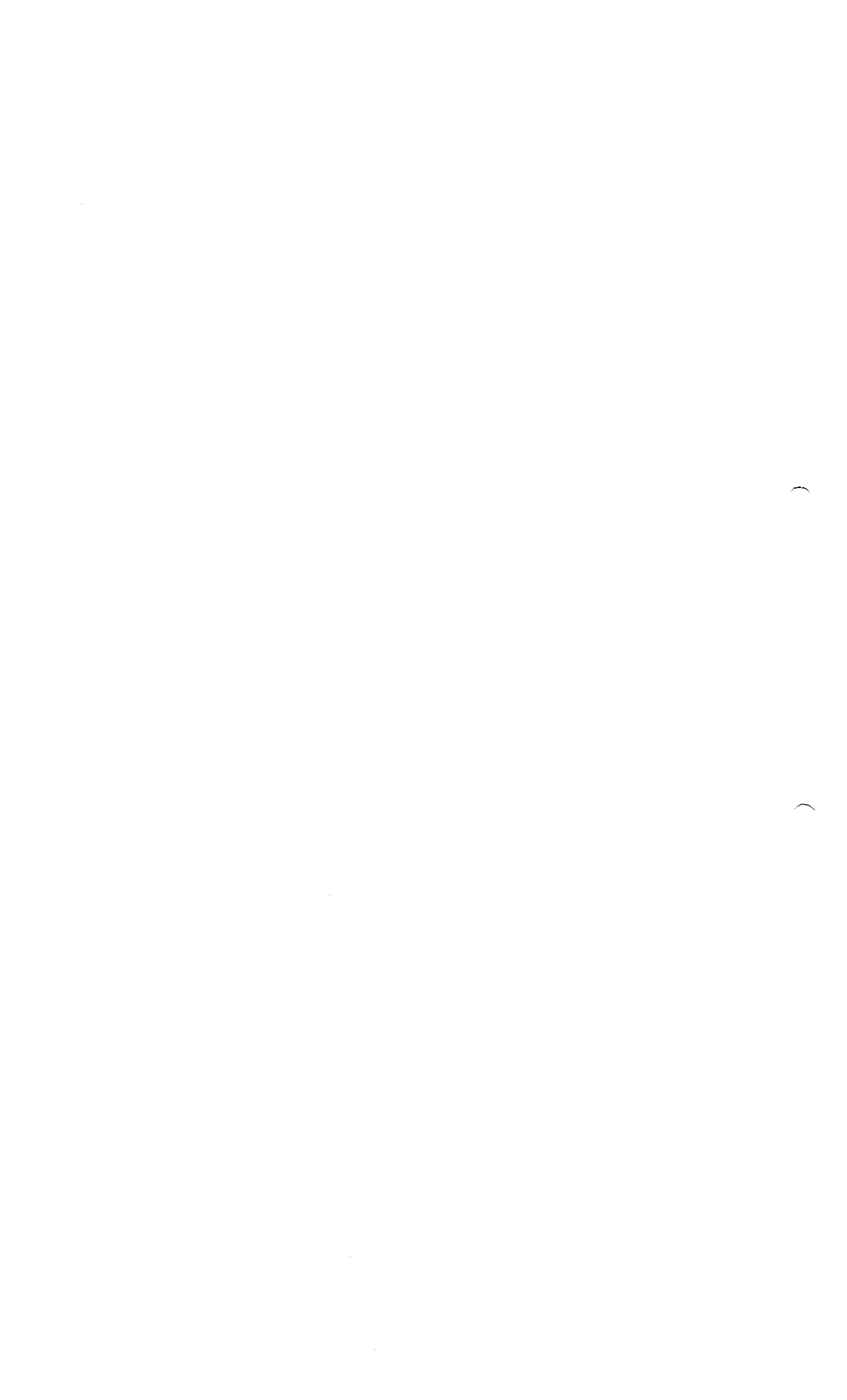


5.3.1.6.1	Vacuna neumocócica conjugada.....	104
5.3.1.6.2	Sarampión, parotiditis, rubéola y varicela	106
5.3.1.6.3	Administración concomitante con vacunas contra rotavirus	108
5.3.2	Uniformidad de la seguridad de Hexaxim entre lotes	108
5.3.3	Perfil de seguridad entre estudios en diferentes poblaciones	109
5.3.4	Análisis de seguridad sobre el número acumulativo de dosis contra la hepatitis B recibidas.....	109
5.3.5	Seguridad de una vacuna pentavalente administrada como dosis de refuerzo tras la primovacunación con Hexaxim	111
5.3.6	Resumen del perfil de seguridad de Hexaxim	111
5.3.7	Conclusión general sobre la seguridad	112
6	Conclusiones sobre los riesgos y beneficios.....	113
6.1	Análisis de riesgos	114
6.2	Análisis de beneficios	115
6.3	Conclusiones generales.....	116
7	Lista de referencias	117



Lista de tablas

Tabla 1.1: Composición de Hexaxim	14
Tabla 1.2: Panorama esquemático del plan de desarrollo clínico de Hexaxim (estudios individuales)	24
Tabla 4.1: Resultados descriptivos antihepatitis B por dosis de vacunación contra la hepatitis B distribuidos por estudio y por serie primaria o refuerzo, conjunto de análisis PP	60
Tabla 5.1: Exposición a Hexaxim durante los estudios clínicos: Sujetos/dosis	77



Lista de figuras

Figura 1.1: Resumen de los estudios del plan de desarrollo clínico de Hexaxim incluidos en el CTD	21
Figura 1.2: Resumen de calendarios de inmunización de la serie primaria en países destinatarios para Hexaxim	26
Figura 4.1: Resumen de los índices de seroprotección antidiftéricos ($\geq 0,01$ UI/mL) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP	36
Figura 4.2: Curvas cinéticas anti-D desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP	37
Figura 4.3: Resumen de los índices de seroprotección antitetánicos ($\geq 0,01$ UI/mL) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP	39
Figura 4.4: Curvas cinéticas anti-T desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP	41
Figura 4.5: Resumen de los índices de seroconversión anti-PT (aumento ≥ 4 veces) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP	44
Figura 4.6: Resumen de los índices de seroconversión anti-FHA (aumento ≥ 4 veces) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP	45
Figura 4.7: Curvas cinéticas anti-PT desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP	47
Figura 4.8: Curvas cinéticas anti-FHA desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP	47
Figura 4.9: Resumen de los índices de seroprotección antipoliiovirus 1 (≥ 8 (1/dil)) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria	50
Figura 4.10: Resumen de los índices de seroprotección antipoliiovirus 2 (≥ 8 (1/dil)) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria	50
Figura 4.11: Resumen de los índices de seroprotección antipoliiovirus 3 (≥ 8 (1/dil)) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria	51
Figura 4.12: Curvas cinéticas antipoliiovirus 1 desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP	52



Figura 4.13: Curvas cinéticas antipoliiovirus 2 desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP53

Figura 4.14: Curvas cinéticas antipoliiovirus 3 desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP53

Figura 4.15: Resumen de los índices de seroprotección del antígeno anti-Hep B (≥ 10 ,UI/mL) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP56

Figura 4.16: Curvas cinéticas anti-Hep B desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP58

Figura 4.17: Resumen de los índices de seroprotección anti-PRP ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP64

Figura 4.18: Curvas cinéticas anti-PRP desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP65

Figura 5.1: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección tras cualquiera de las vacunaciones primarias con Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; SafAS.....82

Figura 5.2: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección tras la vacunación de refuerzo con Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; SafAS.....83

Figura 5.3: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección tras cualquier vacunación primaria para Hexaxim y para las vacunas de control, por intensidad máxima durante el período solicitado; SafAS.....85

Figura 5.4: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección tras la vacunación de refuerzo con Hexaxim para lactantes primovacunados con Hexaxim y con las vacunas de control, por intensidad máxima durante el período solicitado; SafAS.....86

Figura 5.5: Reacciones sistémicas solicitadas tras cualquiera de las vacunaciones primarias con Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; SafAS.....89

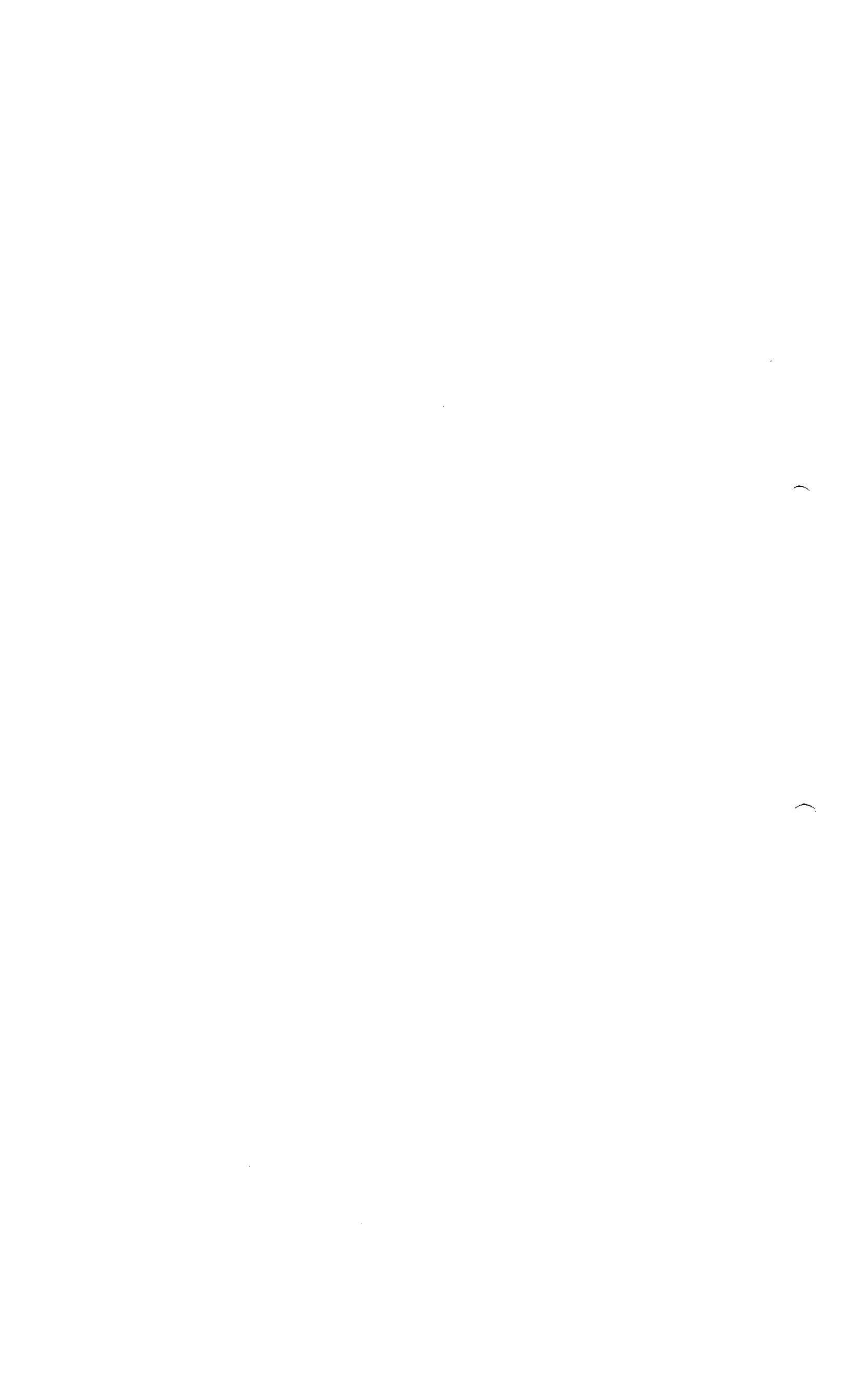
Figura 5.6: Reacciones sistémicas solicitadas tras la vacunación de refuerzo con Hexaxim, por intensidad máxima durante el período solicitado; SafAS.....90

Figura 5.7: Reacciones sistémicas solicitadas tras cualquier vacunación primaria para Hexaxim y para las vacunas de control, por intensidad máxima durante el período solicitado; SafAS.....91

Figura 5.8: Reacciones sistémicas solicitadas tras la vacunación de refuerzo con Hexaxim para Hexaxim y para las vacunas de control, por intensidad máxima durante el período solicitado; SafAS.....93

Lista de abreviaturas

Ac	anticuerpo
ADEM	encefalomielitis aguda desmielinizante
AE	evento adverso
AESI	evento adverso de interés especial
Ag	antígeno
aP	<i>B. pertussis</i> acelular
AR	reacción adversa
BA	disponibilidad biológica
BE	equivalencia biológica
bo	refuerzo
PDC	programa de desarrollo clínico
CHMP	Comité de Medicamentos para Uso Humano
CSR	informe clínico y estadístico
DTC	documento técnico común
D	difteria o día
UD	unidad de antígeno D
ELISA	enzimo inmunoensayo adsorbente
ELS	hinchazón extensa de una extremidad
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
PAI	Programa Ampliado de Inmunización
FAMA	anticuerpo fluorescente para antígeno de membrana
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FHA	hemaglutinina filamentosa
GAVI	Alianza Global para las Vacunas y la Inmunización



GCI	Inmunología Clínica Global
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
GPEI	Iniciativa Global para la Erradicación del Poliovirus
GMT	título medio geométrico
GSK	GlaxoSmithKline
HBsAg	antígeno de superficie de la hepatitis B
Hep B	hepatitis B
HHE	episodio hipotónico hiporreactivo
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
IAP-I	plan de análisis integrado para la inmunogenicidad
IAP-S	plan de análisis integrado para la seguridad
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización
IDMC	Comité Independiente de Monitoreo de Datos
IM	intramuscular
IPV	poliovirus inactivado
ITT	intención de tratamiento
UI	unidad internacional
MedDRA	Diccionario Médico de Actividades Regulatorias
MIT-CV	prueba de inhibición micrometabólica con cristal violeta para difteria
MIT-pH	prueba de inhibición micrometabólica con indicador de desarrollo de pH para difteria
MIT-Sa	prueba de inhibición micrometabólica con virus de la cepa Sabin/células HEp2 para polio
MIT-WT	prueba de inhibición micrometabólica con virus de tipo salvaje/células Vero para polio
MMR	sarampión, parotiditis, rubéola
µg	microgramo



mL	mililitro
OPV	vacuna antipoliomielítica oral
P	tos ferina
FC	farmacocinético
PP	per protocolo
PRNT	prueba de neutralización por reducción de placas
PRP	fosfato de polirribosil ribitol
ps	serie primaria
PT	toxina pertúsica
RIA	radioinmuno análisis
rHBsAg	antígeno de superficie de hepatitis B recombinante
RR	índice de riesgo
SAE	evento adverso grave
SafAS.	conjunto de análisis de seguridad
SIDS	síndrome de muerte súbita infantil
RCP	Resumen de las Características del Producto
SMR	índice de mortalidad estandarizado
SO	opinión científica
SOC	sistema de clase de órganos
SUD	muerte súbita inexplicable
T	tétanos
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia
V	varicela
VAPP	poliomielitis paralizante asociada a la vacuna
VDPV	poliovirus derivados de la vacuna
EV	efectividad de la vacuna
OMS	Organización Mundial de la Salud

