

4.3.3.2 Hexaxim administrado de forma concomitante con MMR y varicela durante el refuerzo

MMR y V se administran principalmente en los calendarios de vacunación durante el segundo año de vida, en su mayoría a los 12-15 meses de edad. Los datos históricos demuestran que los índices de seroprotección y los GMT de la vacuna MMR y de las vacunas V no se vieron afectados por su administración concomitante con diferentes vacunas combinadas DTP (94), (95), (96), (97), (98).

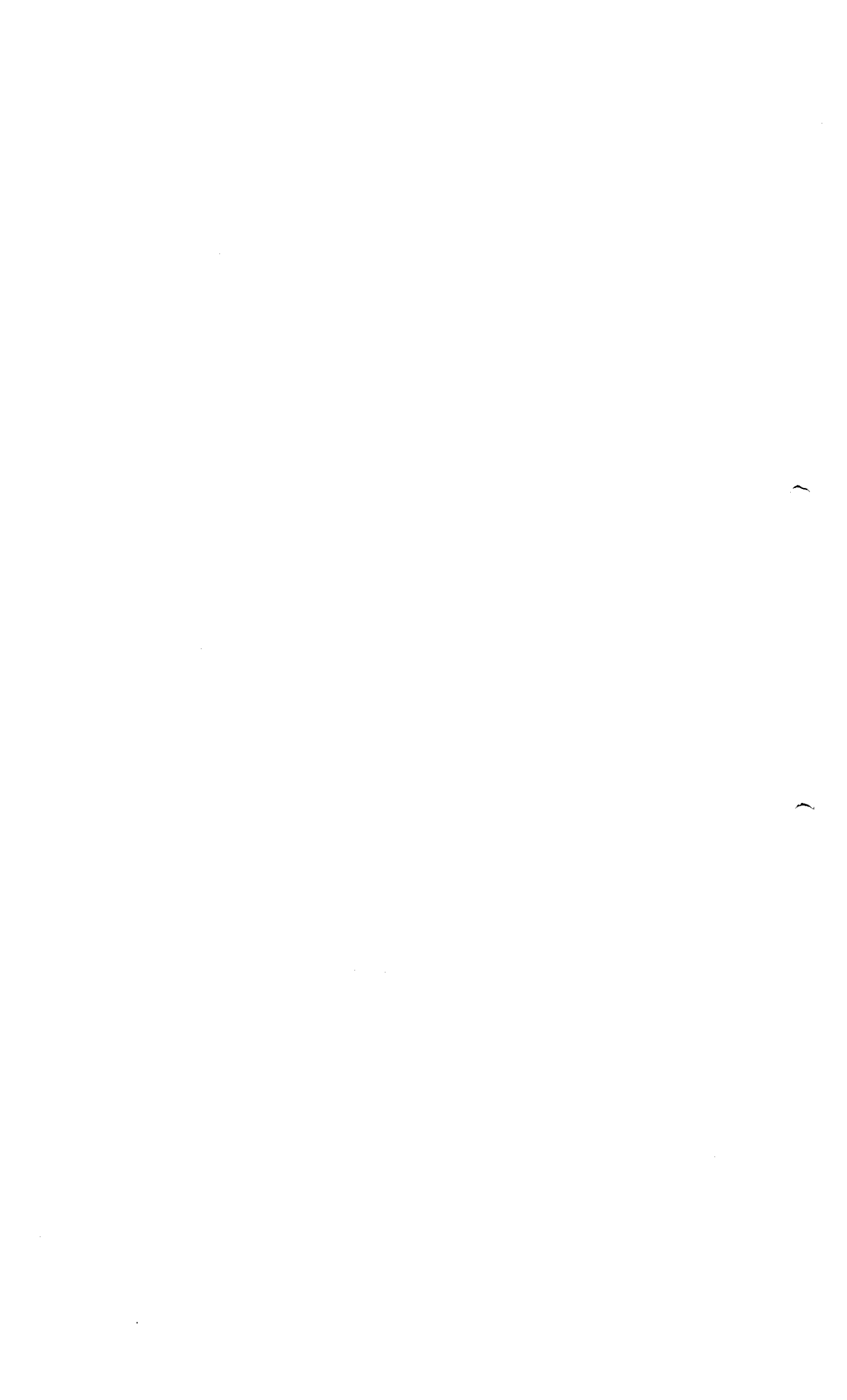
Las vacunas MMR (Trimovax) y V (Varilrix) se administraron de forma concomitante con Hexaxim durante el refuerzo en el estudio A3L15. Las respuestas inmunitarias para PT y FHA están disponibles pero se consideró que no eran relevantes para comparar la vacuna aP con la vacuna de control, CombActHib, que contenía antígenos wP.

Después del refuerzo, los índices de seroprotección eran similares y elevados para todas las valencias estudiadas (anti-PRP, anti-D, anti-T y contra los diferentes tipos de poliovirus), para los grupos de refuerzo con Hexaxim y con CombActHib + OPV. Para la mayoría de las valencias (anti-D, contra los diferentes tipos de poliovirus), los GMT después del refuerzo fueron más elevados en los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo que en los sujetos que recibieron CombActHib + OPV como refuerzo. Los GMT para anti-PRP también tendían a ser más elevados en los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo (68,5) que en los sujetos que recibieron CombActHib + OPV como refuerzo (52,2). Los GMT para anti-T eran similares para los 2 grupos de refuerzo.

Los índices de seroprotección para las vacunas MMR y V se evaluaron también en el estudio A3L15, utilizando 2 evaluaciones: ELISA o pruebas funcionales (neutralización/FAMA), como se describe en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.5.2. El 99,3 % y el 93,3 % de los sujetos recibieron vacunaciones concomitantes de MMR y varicela, respectivamente, lo cual ofreció la ocasión de evaluar la inmunogenicidad de la vacunación concomitante, ya sea con Hexaxim o con CombAct-Hib + OPV (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L15, sección 4.1). Un mes después de la dosis de refuerzo, los índices de seroprotección contra el sarampión (100 % y 100 %), contra la parotiditis (96,4 % y 95,5 %), contra la rubéola (97,4 % y 98,0 %) y contra la varicela (73,8 % y 72,5 %) eran similares en los 2 grupos de refuerzo (Hexaxim y CombActHib + OPV, respectivamente) (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.5.2.1 y tabla 3.57 para sarampión, sección 3.2.5.2.2 y tabla 3.58 para parotiditis, sección 3.2.5.2.3 y tabla 3.59 para rubéola y sección 3.2.5.2.4 y tabla 3.60 para varicela). Todos los GMT fueron también similares entre los grupos de refuerzo.

Conclusión para las respuestas inmunitarias de Hexaxim cuando se administra de forma concomitante con MMR y varicela

Los datos de inmunogenicidad obtenidos del estudio A3L15 confirmaron que Hexaxim proporcionó una fuerte respuesta inmunitaria cuando se administró de forma concomitante con las vacunas MMR y V, entre los 15 y los 18 meses de edad. De forma descriptiva, no hay diferencias importantes en las respuestas inmunitarias inducidas (índices de seroprotección y seroconversión para todos los antígenos analizados) entre las vacunas Hexaxim y CombActHib + OPV, cuando ambas se administraron de forma concomitante con MMR y V, con respecto a todas las valencias de estas vacunas. Es importante señalar que durante el refuerzo no se aplicó refuerzo de Engerix B



al grupo de control, lo cual excluyó el análisis comparativo entre los grupos para las respuestas anti-Hep B.

Este estudio demostró que la vacunación con vacunas MMR y V inducía elevados índices de seroprotección para todos los antígenos de MMR y V, cuando se administraban de forma concomitante con la 4.^a dosis de refuerzo de Hexaxim.

Para los sujetos primovacunados con Hexaxim y que también la recibieron como refuerzo, los índices de seroprotección y los GMT de MMR y V fueron similares para los sujetos con y sin vacunación con Engerix B al nacer. En resumen, el perfil de inmunogenicidad de las vacunas MMR y V es similar, tanto si se administra de forma concomitante con vacunas de refuerzo Hexaxim como con CombActHib + OPV, y no se ve afectado por la vacunación con Engerix B al nacer.

4.3.3.3 Conclusión para la inmunogenicidad de la administración concomitante de Hexaxim con otras vacunas pediátricas

La administración concomitante de Hexaxim con vacuna conjugada antineumocócica, MMR y V demostró que los antígenos contenidos en Hexaxim alcanzaron una fuerte respuesta inmunitaria para los parámetros de inmunogenicidad clínicamente relevantes.

De modo similar, la administración concomitante de las vacunas MMR y V con Hexaxim alcanzó una marcada respuesta inmunitaria. Estas observaciones concuerdan con la bibliografía para otras vacunas pediátricas DTP combinadas similares.

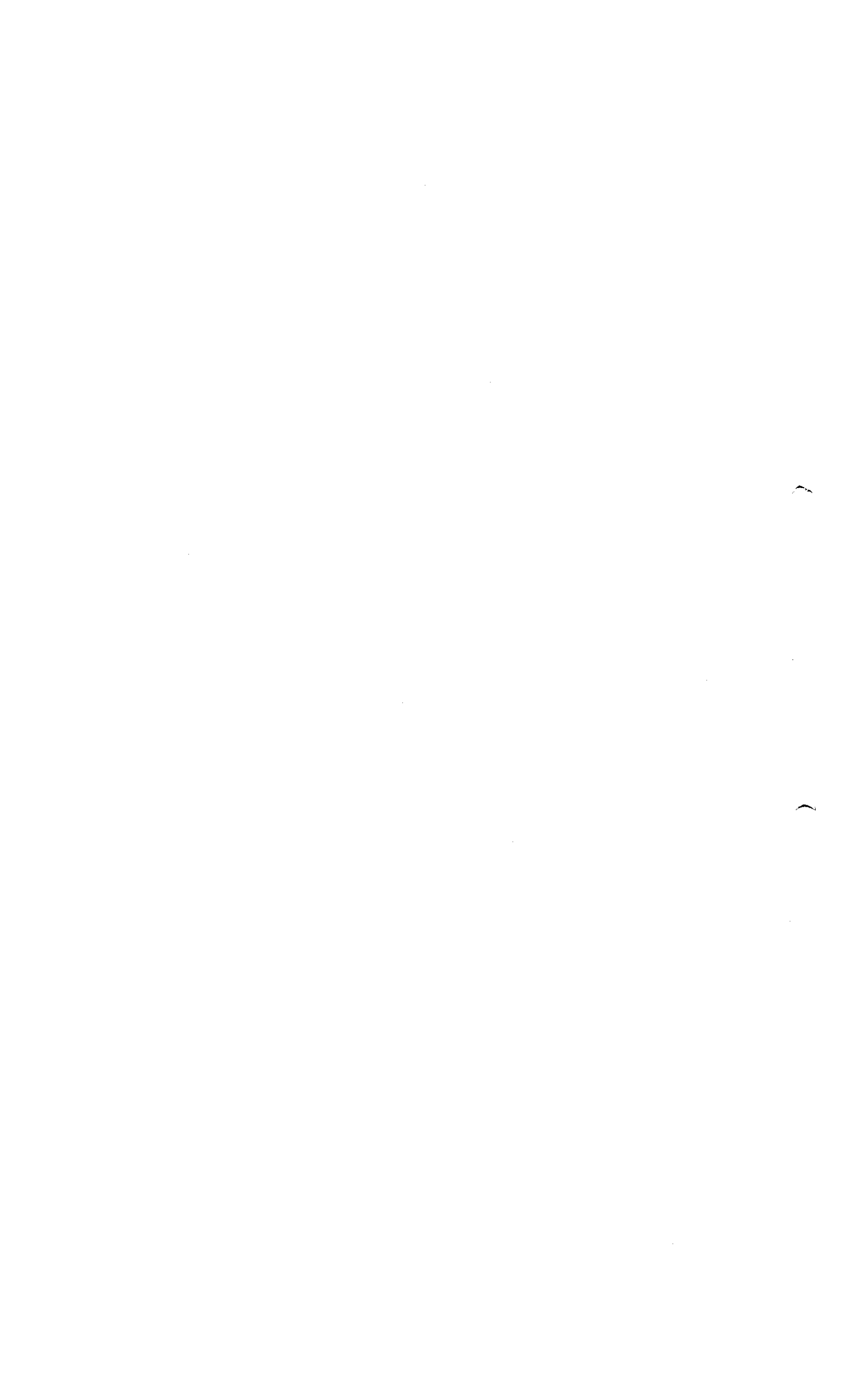
4.3.4 Efecto de la edad de la vacuna sobre el perfil de inmunogenicidad

Según la monografía 0153 de la Ph. Eur., vacunas para uso humano, se afirma que durante el desarrollo de una vacuna adsorbida, el grado de adsorción se establece a la luz de los resultados hallados para los lotes utilizados en los estudios clínicos. De hecho, al final de la vida útil debe demostrarse que el grado de adsorción no será inferior al de los lotes utilizados en los estudios clínicos. Dos antígenos de la formulación de Hexaxim utilizados en los estudios clínicos han mostrado una evolución de su atributo de calidad con el tiempo (despolimerización del PRP y desorción de Hep B, como se indica en el módulo 3, Calidad, 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones sobre la estabilidad).

El estudio clínico A3L17 evaluó la inmunogenicidad de un lote de Hexaxim próximo al final de la vida útil (lote S4009) en comparación con la inmunogenicidad de Infanrix hexa, 1 mes después de la serie primaria a los 2, 4 y 6 meses de edad.

El objetivo primario del estudio A3L17 se centró en criterios de valoración de inmunogenicidad específicos: la seroprotección con títulos de Ac anti-Hep B ≥ 10 mUI/mL de Hexaxim en comparación con Infanrix hexa, toda vez que Hep B es el único antígeno nuevo en esta formulación. Entre los objetivos secundarios figuraban el análisis descriptivo de otros umbrales y de los GMT para los antígenos objetivo (Hep B y PRP).

Los índices de seroprotección anti-Hep B (≥ 10 mUI/mL) fueron no inferiores a Infanrix hexa un mes después de la 3.^a vacunación (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.1.5). Las respuestas inmunitarias anti-PRP y anti-Hep B y los GMT fueron descriptivamente comparables a



Infanrix hexa un mes después de la 3.^a vacunación (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.1.6).

Los índices de seroprotección anti-PRP y anti-Hep B de Hexaxim en el estudio A3L17 fueron de la misma magnitud que los observados con otros grupos de Hexaxim en otros estudios individuales en los que los lotes de Hexaxim se encontraban más próximos a la fecha de elaboración, y mostraron resultados similares a los grupos de control (p. ej., los estudios A3L02, A3L11, A3L12) (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.1.5. y tabla 3.22 para Hep B, y sección 3.2.2.1.6 y tabla 3.23 para PRP).

En particular, se observaron resultados de inmunogenicidad similares en el estudio de uniformidad lote a lote A3L11 donde el mismo lote (lote S4009) tuvo el porcentaje más bajo de absorción de antígeno de la hepatitis B (32 %). La absorción de Hep B observada en el estudio A3L17 fue del 44 %. Hay que señalar que el lote S4009 tuvo el mayor porcentaje de PRP despolimerizado cuando se utilizó en el estudio A3L17 (41,2 %). El PRP despolimerizado observado en el ensayo A3L17 fue del 30,7 %.

En conclusión, el estudio A3L17 demostró que el producto Hexaxim al final de la vida útil (36 meses) indujo un perfil de inmunogenicidad similar para Hep B y PRP al inducido por lotes de Hexaxim de menos edad, y similar al de Infanrix hexa. Este estudio contribuye a respaldar la especificación de la vida útil de Hexaxim, según la Ph. Eur. 0153.

4.3.5 Uniformidad de las respuestas inmunitarias entre lotes de elaboración

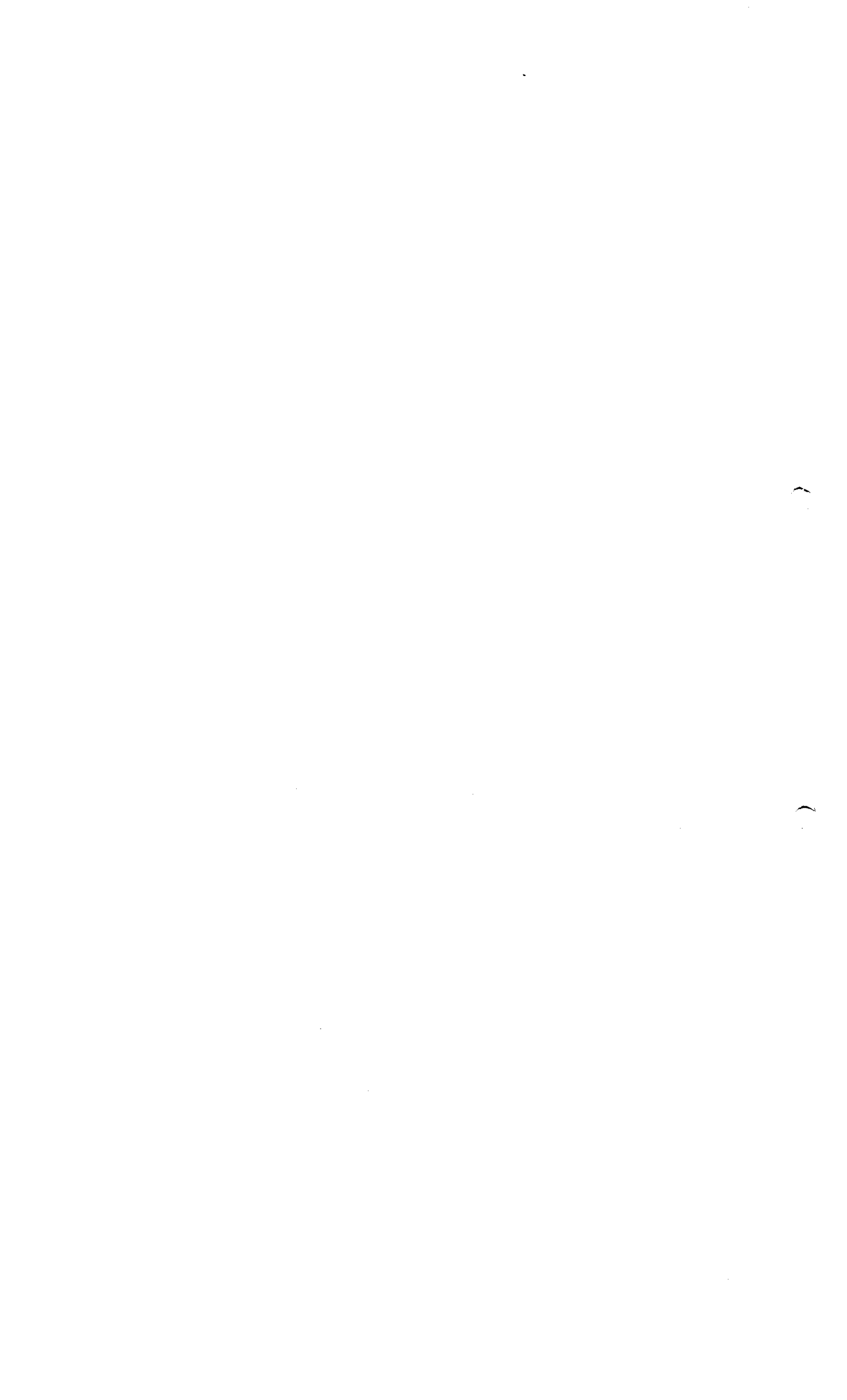
La uniformidad de las respuestas inmunitarias de Hexaxim se demostró mediante un estudio (A3L11) y fue respaldada por los resultados antes de la dosis 4 del estudio de refuerzo relacionado (A3L21). En el estudio A3L11, se administraron 3 lotes de elaboración para uniformidad de la vacuna Hexaxim (lote S4009, lote S4106 y lote S4107) a sujetos a los 2, 4 y 6 meses de edad (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.4).

La evaluación de la uniformidad de los lotes se planificó prospectivamente en el análisis de la serie primaria de A3L11 utilizando 3 pruebas pareadas de equivalencia (diferencias entre lotes) en los índices de seroprotección y seroconversión en función de la valencia, un mes después de la 3.^a dosis de la vacuna Hexaxim.

Después de A3L11, se demostró la equivalencia de los 3 lotes de Hexaxim utilizando IC bilaterales del 90 % de las diferencias entre los 2 pares de lotes, en función de los índices de seroprotección y seroconversión para todas las valencias individuales (D, T, poliovirus 1, 2 y 3, Hep B, PRP, PT y FHA) (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.4.1, tabla 3.54). Además, estos resultados se confirmaron utilizando un IC del 95 % más estricto para las diferencias entre lotes pareados de Hexaxim. Estos resultados demostraron claramente la uniformidad clínica de 3 lotes diferentes de Hexaxim con base en los índices de seroprotección y seroconversión.

De forma descriptiva, las respuestas inmunitarias antes del refuerzo a los 15-18 meses de edad (estudio A3L21) revelaron que los GMT, los índices de seroprotección (para anti-Hep B, anti-PRP, anti-D, anti-T y contra los diferentes tipos de poliovirus) y los índices de seroconversión (para anti-PT y anti-FHA) fueron elevados y similares en los 3 lotes de Hexaxim.

En conclusión, se observaron índices de seroprotección y seroconversión consistentes cuando se utilizaron diferentes lotes de Hexaxim.



4.3.6 Perfil de inmunogenicidad entre estudios en diferentes poblaciones

Es bien sabido que las posibles diferencias ambientales y relacionadas con los pacientes entre las regiones dificultan la extrapolación de datos clínicos entre áreas geográficas. Además, se puede reconocer que las diferencias dentro de la población local pueden ser tan grandes como entre regiones (99). En este contexto todos los orígenes étnicos (caucásicos, negros, hispanos y asiáticos) estaban representados para las evaluaciones de inmunogenicidad durante el programa de desarrollo clínico de Hexaxim. Aunque el origen étnico hispano está representado de forma predominante en el actual documento de solicitud (2689/3554 sujetos [69,0 %]), los estudios individuales correspondientes demostraron la inmunogenicidad de Hexaxim en las poblaciones caucásica, asiática y negra. Por lo tanto, las observaciones obtenidas en el actual documento de solicitud respaldan la administración de la vacuna Hexaxim en los países destinatarios del área internacional.

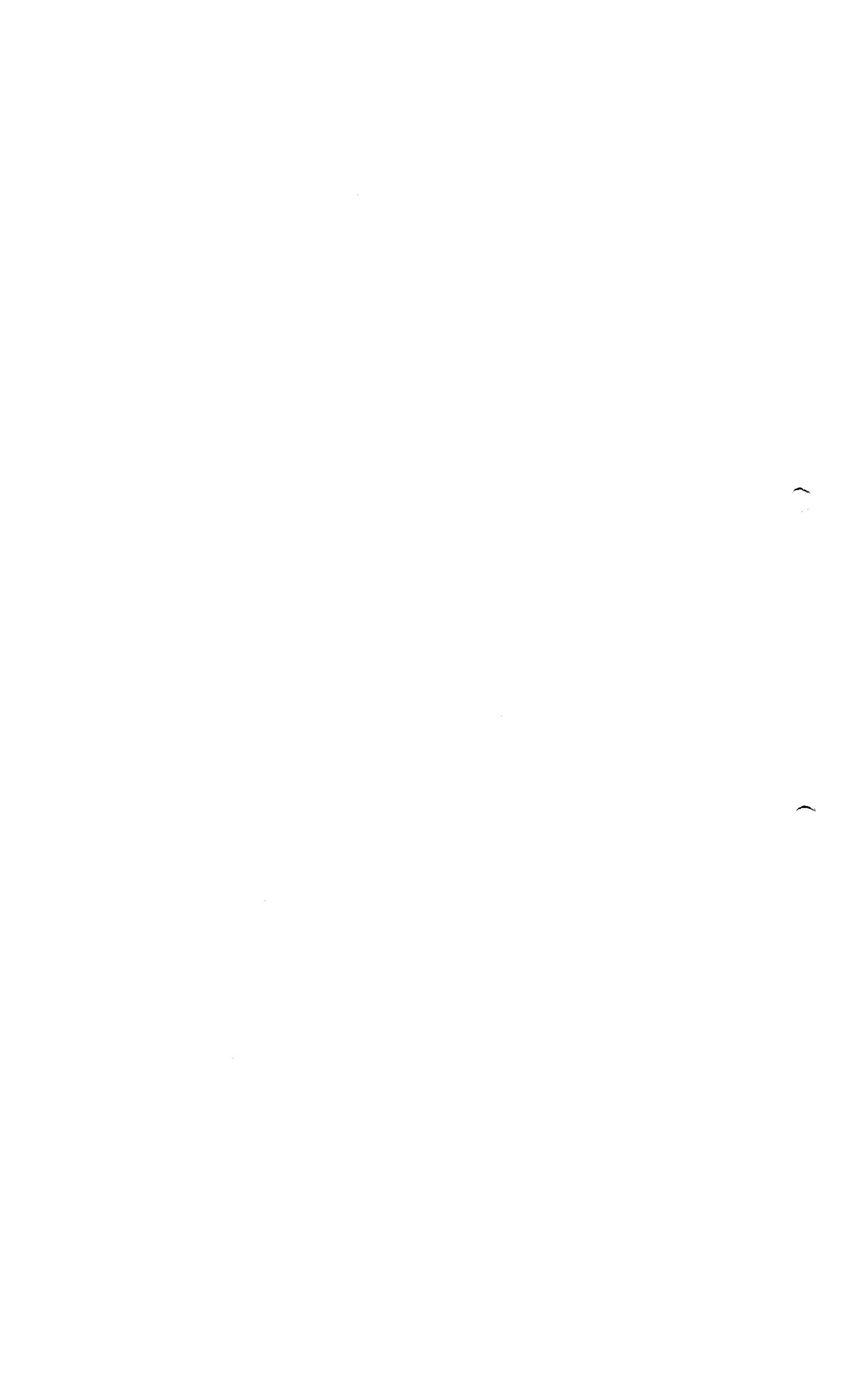
4.4 Inmunogenicidad esperada en poblaciones no evaluadas en los estudios clínicos

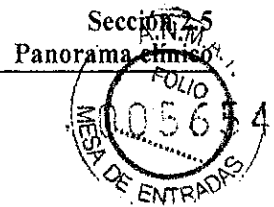
El rendimiento de Hexaxim no ha sido evaluado todavía en ciertas subpoblaciones, que fueron excluidas de los estudios clínicos por los criterios de exclusión.

Bebés prematuros: Los estudios clínicos incluidos en este documento de solicitud no estudiaron específicamente la administración de Hexaxim a bebés nacidos prematuramente (<37 semanas de gestación) y los estudios excluyeron específicamente a los lactantes que pesaban <2000 g al nacer. Los bebés prematuros corren mayor riesgo de morbilidad por enfermedades que se pueden prevenir con vacunación, y este hecho subraya las recomendaciones de que no se deben retrasar las inmunizaciones pediátricas de rutina en los bebés prematuros. Se deben seguir las recomendaciones relativas al seguimiento después de la vacunación de los bebés prematuros o con bajo peso al nacer.

Lactantes inmunodeprimidos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH): Los lactantes infectados por el VIH han sido excluidos (como criterio de exclusión) de los 12 estudios clínicos que constituyen el IAP-I. La bibliografía actual indica que aunque la vacuna conjugada Hib era menos efectiva entre los niños infectados por VIH-1 que entre los no infectados, tenía una efectividad del 83 % para prevenir la enfermedad invasiva general por Hib (100). El riesgo combinado de fracaso de la vacuna combinada Hib fue 35,1 veces mayor entre los niños infectados por VIH que entre los no infectados (101). No obstante, aunque la vigilancia epidemiológica ha identificado la infección por VIH como un factor que contribuye a la transmisión del Hib (102), esto no debe impedir el uso de vacunas combinadas Hib en esta población vulnerable (103).

Administración concomitante con vacuna contra rotavirus: La administración concomitante de vacuna contra rotavirus ha sido evaluada con otras vacunas combinadas. Se demostró que la administración concomitante oral de vacuna contra rotavirus en lactantes no altera la respuesta inmunitaria a ninguno de los antígenos administrados de forma concomitante (104). Por lo tanto, no se espera observar impacto alguno en la administración concomitante de Hexaxim y de las vacunas comercializadas contra rotavirus.





4.5 Conclusión y eficacia/efectividad esperadas

Los datos disponibles de estos 12 estudios clínicos y resumidos en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica de este documento de solicitud muestran que Hexaxim, la nueva vacuna combinada hexavalente totalmente líquida, muestra un perfil de inmunogenicidad robusto en un entorno demográfico variado utilizando diferentes calendarios de vacunación primaria y de refuerzo.

Hexaxim tiene un perfil de inmunogenicidad que es comparable al de las vacunas de control autorizadas que se utilizaron en estos estudios y cumplió todos los criterios de no inferioridad preestablecidos.

Se demostró que el perfil de inmunogenicidad de Hexaxim era similar al de Pentaxim, que posee un registro bien establecido de seguridad y eficacia desde su lanzamiento en 1997.

Los estudios han demostrado que Hexaxim se puede administrar de forma concomitante con otras vacunas pediátricas recomendadas, entre ellas la conjugada antineumocócica durante la serie primaria, y MMR y V durante el 2.º año de vida.

Los datos de la serie primaria y después del refuerzo muestran que la vacunación con Hexaxim ofrece una primovacuna adecuada y que el refuerzo en el 2.º año de vida proporcionará una protección adecuada a largo plazo con niveles persistentes de seroprotección contra la difteria, el tétanos, los poliovirus, la tos ferina, la hepatitis B y el Hib en lactantes y niños.

Por lo tanto, con base en estos datos, Hexaxim tiene una eficacia e inmunogenicidad aceptables que son similares a las de otras vacunas combinadas que contienen antígenos pertúsicos administradas siguiendo un calendario de serie primaria de 3 dosis en lactantes y una 4.ª vacunación de refuerzo en niños pequeños. Todos los puntos antes mencionados respaldan las indicaciones clínicas propuestas en el RCP.

5 Panorama de la seguridad

Los estudios utilizados para llevar a cabo los análisis de seguridad en el actual documento de solicitud son los mismos estudios utilizados para realizar la evaluación del IAP-I de Hexaxim (salvo el estudio A3L16): 7 estudios de serie primaria en lactantes (A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15 ps y A3L17) y 4 estudios de refuerzo en niños pequeños (A3L01, A3L15 bo, A3L21 y A3L22), que también se llevaron a cabo en Argentina, México, Perú, Turquía, Tailandia y Sudáfrica y se resumen en la tabla 1.2.

Los datos de seguridad clínica obtenidos de 11 estudios se agruparon en un análisis integrado. El plan de análisis integrado para la seguridad (IAP-S) no incluye el estudio de refuerzo A3L16 ya que no se administró ninguna dosis de Hexaxim durante dicho estudio. El objeto del agrupamiento fue resumir y simplificar racionalmente la magnitud y complejidad de los datos de seguridad para la descripción, independientemente del calendario de vacunación, y después mejorar: 1) la precisión de la estimación de la frecuencia de AE, 2) la probabilidad de detección de cualquier señal de seguridad y 3) la evaluación de la seguridad en subgrupos más grandes de la población. El IAP-S derivado se detalla en 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad y se resume en 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 1.1.6.



El IAP-S cubre 3 objetivos para presentar una evaluación exhaustiva y para examinar los datos desde varios puntos de vista:

- Objetivo 1: Describir el perfil de seguridad de Hexaxim por sí solo, para evaluar el perfil de seguridad global de Hexaxim tras cualquier vacunación.
- Objetivo 2: Describir el perfil de seguridad de Hexaxim en subgrupos específicos de sujetos, para proporcionar una descripción del perfil de seguridad de Hexaxim tras cualquier inyección en subgrupos de sujetos según su sexo, origen étnico y número acumulativo de dosis contra la hepatitis B recibidas (3, 4 ó 5 dosis de Hep B recibidas) o vacunación concomitante (vacuna neumocócica [Prevenar], vacunas MMR y V).
- Objetivo 3: Describir el perfil de seguridad de Hexaxim frente a las vacunas de control.

Se calcularon los IC del 95 % para cada uno de los parámetros de seguridad; los “%” se expresan en porcentaje de sujetos vacunados (y no en porcentaje de dosis administradas); no se llevaron a cabo pruebas estadísticas entre grupos.

5.1 Introducción

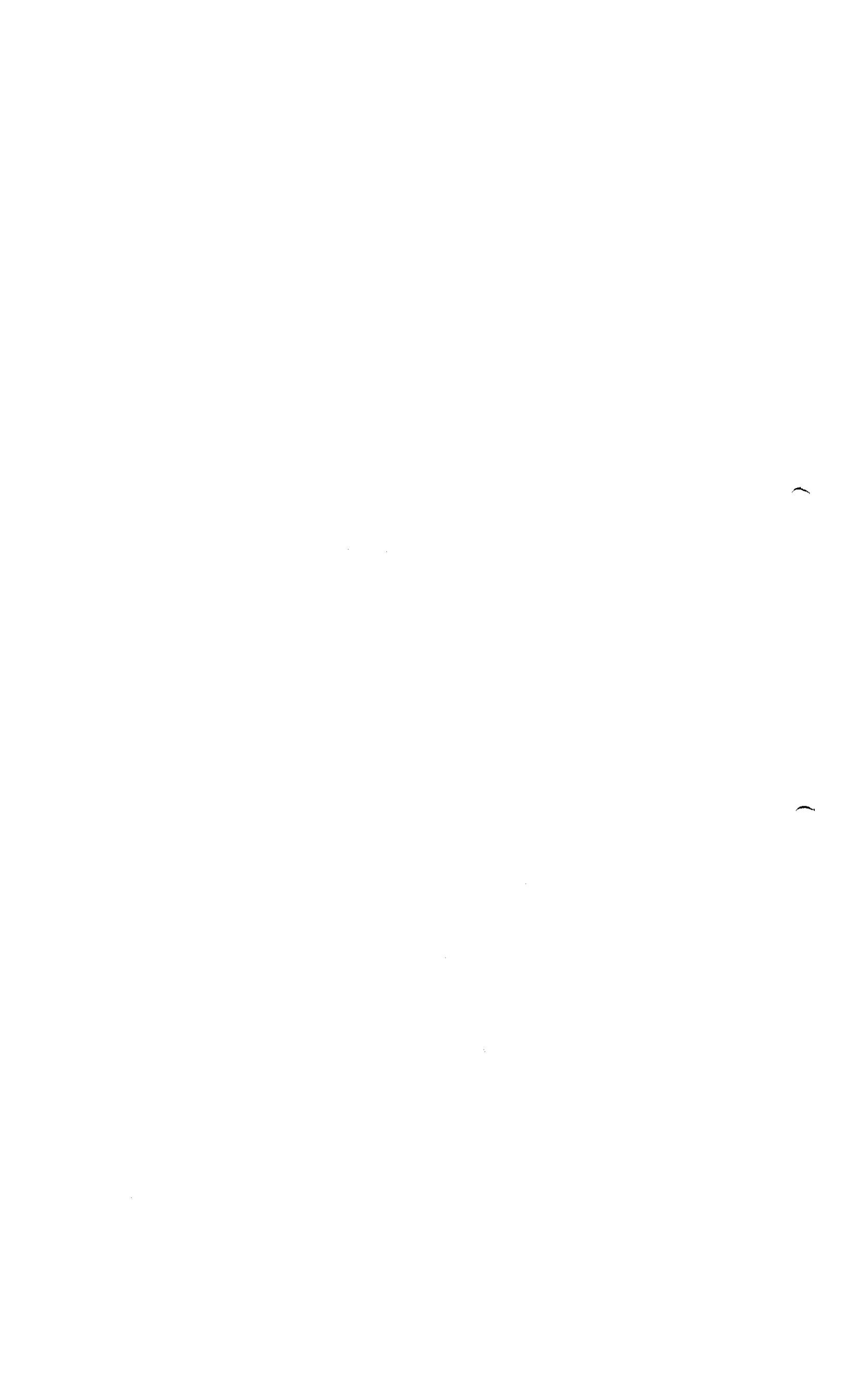
La evaluación de la seguridad de Hexaxim abarca datos originales de 11 estudios clínicos completados. Todos los estudios se han llevado a cabo a lo largo de los últimos 5 años (2004-2009). Los 10 informes de estudio clínico (CSR)^a se presentan en 5.3.5.1 Informes de los estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta. Los estudios se resumen en la sección 1.4. En la figura 1.1 se presenta un resumen de los estudios sobre los que se llevó a cabo una evaluación de la seguridad. En 2.7.4. Resumen de seguridad clínica se incluye una descripción detallada de los datos de seguridad.

Se administró Hexaxim a un total de 3897 sujetos sanos que recibieron al menos una dosis de Hexaxim, en estudios de la serie primaria o de refuerzo. De éstos, un paciente recibió Hexaxim en lugar de la vacuna de control en la dosis 2 por error, y no se incluyó en el SAFAS, de acuerdo con la definición^b. Por lo tanto, la base de datos de seguridad consta de 3896 sujetos:

- Se administraron 10.546 dosis a 3631 lactantes en los 7 estudios de serie primaria. De ellos, 3434 recibieron una serie primaria completa de 3 dosis de Hexaxim.
- Se administraron 1511 dosis a niños pequeños en 4 estudios de refuerzo. De los 1511 sujetos que recibieron una dosis de refuerzo, 1243 habían sido primovacunados con Hexaxim.
- Se administró un total de 12.057 dosis de Hexaxim.

^a Uno de los protocolos de estudio (A3L15) cubrió tanto la serie primaria como el refuerzo posterior. Así, los 11 estudios que constituyen la seguridad de Hexaxim están informados en 10 informes de estudio clínico.

^b El SafAS se define para cada vacunación como el subconjunto de sujetos que recibieron esa dosis. Los sujetos se analizan de acuerdo con el tratamiento recibido en esta vacunación. Para el análisis en “cualquier vacunación”, los sujetos se analizan de acuerdo con la primera vacuna recibida.



Los criterios de valoración evaluados comprenden eventos inmediatos no solicitados (incluyendo reacciones), reacciones solicitadas (reacciones en el lugar de la inyección y sistémicas especificadas previamente que se produjeron desde el día 0 [D0]-D7 después de la vacunación), no graves no solicitadas (AE y AR [que corresponde a un AE relacionado]), SAE (AE no solicitados considerados graves por el investigador o por el patrocinador), muertes y otros AE significativos para Hexaxim.

Otros AE significativos, especificados previamente en el IAP-S, se denominan AESI en el presente documento de solicitud. Estos AE predefinidos concuerdan con los riesgos identificados y potenciales definidos en el plan de gestión de riesgos (RMP) de farmacovigilancia. Excepto la hinchazón extensa de una extremidad (ELS) que se recabó como una reacción solicitada en 3 estudios de refuerzo (A3L15 bo, A3L21 y A3L22), no se recabó activamente ninguno de los demás AESI en cada estudio individual. Se consultaron los AESI entre los eventos no graves no solicitados y los SAE recogidos durante todos los estudios para su análisis esquemático en el documento de solicitud. El análisis de los AESI se realizó con énfasis en los ocurridos en el período D0-D3 de la vacunación (intervalo de tiempo durante el que los eventos son atribuibles con más probabilidad a la vacunación) y los eventos relacionados que ocurrieron >D3. Estos AESI se definen y resumen en 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 1.1.6.4.2.

Los parámetros de seguridad para los estudios clínicos se subdividieron en serie primaria y refuerzo para la presentación y análisis de los datos. El IAP-S se generó para analizar los numerosos estudios, los cambios de los instrumentos y métodos de recopilación de datos de seguridad, los diferentes calendarios de inmunización, los diferentes antecedentes de inmunización, las poblaciones y el uso de vacunas concomitantes. Como se ha indicado, el estudio de refuerzo A3L16 no se ha tratado en el panorama de seguridad ya que todos los sujetos incluidos recibieron únicamente la vacuna combinada pentavalente comercializada, Pentaxim. No se ha establecido una rama de la vacuna Hexaxim en este estudio en particular.

Para responder a los objetivos del IAP-S, se crearon diferentes agrupamientos de Hexaxim:

- Datos de Hexaxim obtenidos tras un agrupamiento de todos los estudios.
- Datos de Hexaxim obtenidos tras un agrupamiento de estudios seleccionados clasificados por tipo de vacuna de control:
 - donde se utilizó una vacuna combinada wP como vacuna de control (Tritanrix-HepB/Hib + OPV o CombAct-Hib + Engerix B + OPV; estudios A3L04 y A3L15, respectivamente);
 - donde se utilizó una vacuna combinada pentavalente aP como vacuna de control (Pentaxim; estudios A3L02 y A3L10),
 - donde se utilizó una vacuna combinada hexavalente aP como vacuna de control (Infanrix hexa; estudios A3L11, A3L12, A3L17).

Para el análisis integrado se identificaron 3 grupos de comparación de vacunas combinadas pediátricas y se integraron los estudios individuales entre subagrupamientos de los estudios de las ramas de control:

- Tritanrix-HepB/Hib o CombAct-Hib + Engerix B (estudios A3L04 y A3L15).
- Pentaxim + Engerix B (estudios A3L02 y A3L10).

1

2

- Infanrix hexa (estudios A3L11, A3L12 y A3L17).

Se utilizó el mismo enfoque para el análisis integrado de la dosis de refuerzo: se identificaron 2 grupos de comparación y se integraron los estudios individuales entre subagrupamientos del siguiente modo:

- Sujetos primovacunados con Hexaxim y que también la recibieron como refuerzo (estudios A3L15 bo, A3L21 y A3L22).
- Sujetos primovacunados con una vacuna de control y que recibieron Hexaxim como refuerzo (estudios A3L01, A3L21 y A3L22).

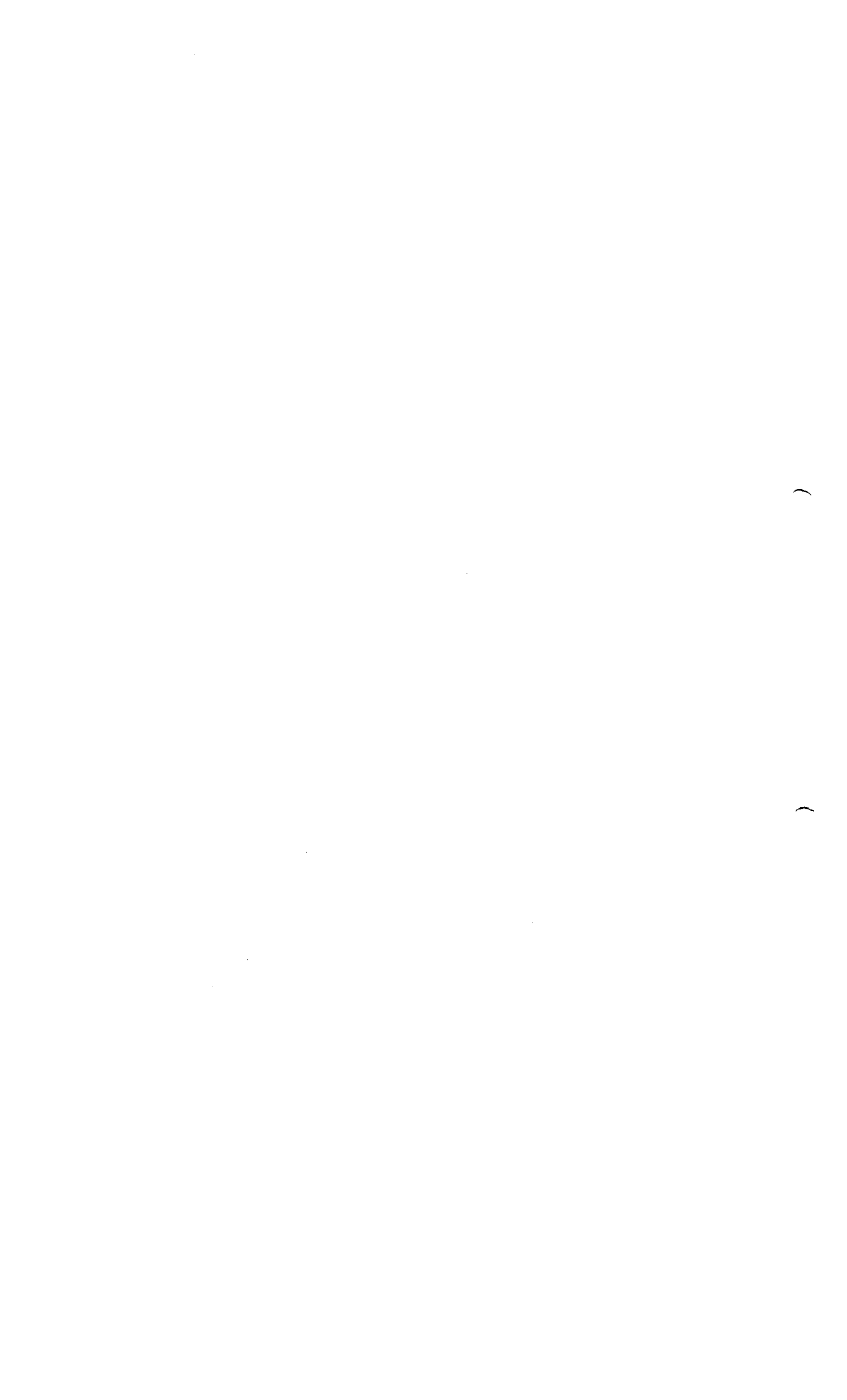
Se efectuaron ajustes de los parámetros del criterio de valoración de seguridad cuando era necesario para armonizar estos resultados para el agrupamiento de los datos de seguridad (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 1.1.6).

Ciertos parámetros como los eventos no graves no solicitados (que no son reacciones), otros SAE y muertes no se presentarían a lo largo del perfil de Hexaxim frente al perfil del control (objetivo 3) sino solamente para Hexaxim por sí solo.

5.2 Base de datos de seguridad: población evaluada y conjuntos de datos de seguridad

Características específicas de la base de datos de seguridad

- El tamaño de la base de datos de seguridad permite detectar eventos raros, en proporción de menos de un evento por cada 1000 sujetos (<1/1000 [0,1 %]) (46)
- Parámetros de seguridad:
 - La base de datos de seguridad está formada por sujetos que recibieron al menos una inyección de las vacunas del estudio y proporcionaron datos de seguridad.
 - Se utilizan habitualmente durante la evaluación de otras vacunas actualmente comercializadas, lo que permite comparaciones indirectas con datos históricos.
 - Estaban predefinidos en casi todos los protocolos de estudio clínico conforme a una terminología determinada (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 1.1.2).
 - En su mayoría, eran similares en cuanto a sus definiciones en todos los estudios clínicos (2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 1.1.2).
 - Eran los mismos en todos los estudios (con excepción de 2 reacciones solicitadas: induración y diarrea) con objeto de señalar las similitudes y las diferencias entre los grupos estudiados (p. ej., en escalas de intensidad, en métodos de recogida de datos o en la amplitud del monitoreo de la seguridad en todos los estudios).
 - Fueron codificados de nuevo para el IAP-S (p. ej., uso de una versión común del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [MedDRA, versión 12.0]).

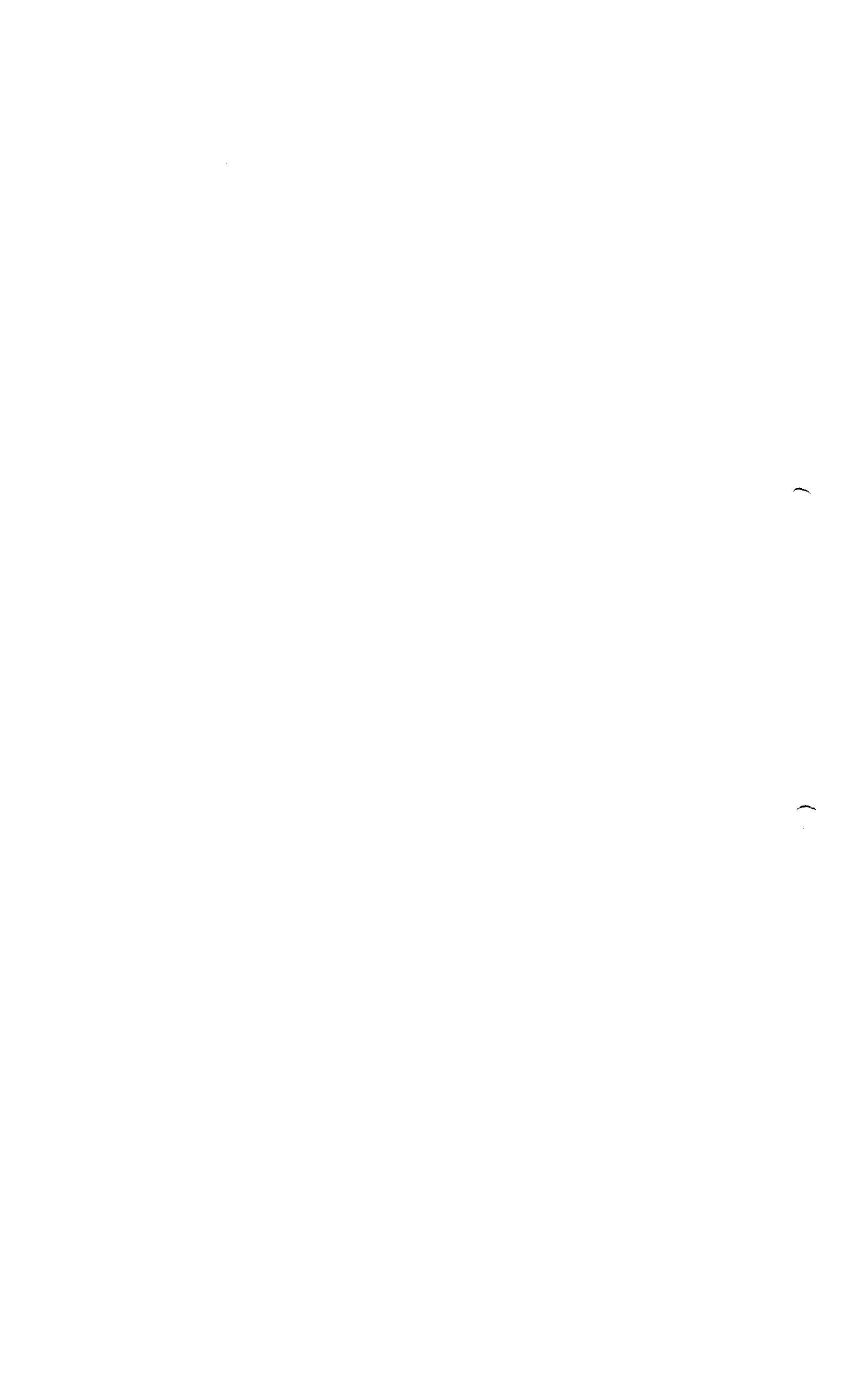


- Fueron recogidos durante el mismo intervalo posterior a la vacunación después de cada vacunación individual (28 ó 30 días) y para el mismo período de seguimiento después de la vacunación (6 meses).
- Los criterios de valoración elegidos fueron uniformes en todos los estudios (dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, fiebre, llanto, vómito, anorexia, irritabilidad y somnolencia).
- Los AESI y eventos posiblemente relacionados con AESI estaban definidos y podían inferirse de la base de datos en función de parámetros de referencia conocidos del perfil de seguridad de vacunas pediátricas similares comercializadas por sanofi pasteur y otros patrocinadores (considerando eventos adversos habitualmente rotulados con vacunas combinadas pediátricas: ELS, episodio hipotónico hiporreactivo [HHE], convulsiones febriles y reacción anafiláctica).
- Además, se seleccionaron otros AESI con base en eventos de efecto de clase o en razones históricas (encefalopatía o enfermedades neurológicas graves similares como encefalitis o encefalomiелitis aguda diseminada [ADEM], y síndrome de muerte súbita infantil [SIDS]/muerte súbita inexplicable [SUD]).
- El tamaño de la muestra utilizada para las comparaciones de no superioridad entre Hexaxim y las vacunas de control en el estudio de seguridad a gran escala A3L04 se calculó utilizando como referencia una frecuencia esperada para el evento objetivo (fiebre de grado 3) con base en la bibliografía actual.
- Las evaluaciones de los criterios de valoración de seguridad y los análisis planificados se llevaron a cabo por lo general del modo especificado en el protocolo original. Se llevaron a cabo algunos análisis de apoyo a posteriori no planificados para evaluar la frecuencia de fiebre utilizando los criterios de fiebre de la colaboración de Brighton, únicamente para el ensayo A3L12 (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L12). Cualquier modificación de los planes de análisis originales fue sometida a seguimiento y comunicada en el CSR respectivo.
- El IDMC revisó los datos de seguridad durante todos los estudios de fase III para garantizar la seguridad de los sujetos participantes.

Se muestra la exposición de los sujetos durante los estudios clínicos para cada dosis en la tabla 5.1.

Tabla 5.1: Exposición a Hexaxim durante los estudios clínicos: sujetos/dosis

Dosis de exposición	Participantes en el estudio (n)
Serie primaria	
Recibieron al menos una inyección de la vacuna primaria	3631
Conjunto de análisis de seguridad*	3630
Recibieron la dosis 1	3630
Recibieron la dosis 2	3481



Dosis de exposición	Participantes en el estudio (n)
Recibieron la dosis 3	3435
Recibieron la serie primaria completa de 3 dosis	3434
Refuerzo	
Recibieron el refuerzo	1511†
Recibieron la vacuna de control en la serie primaria y Hexaxim en el refuerzo	265
Recibieron Hexaxim en la serie primaria y en el refuerzo	1243
Exposición de la población	
Recibieron al menos una dosis en la serie primaria o en el refuerzo	3897

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 2.

*: La población SafAS no incluye al sujeto que recibió por error Hexaxim en la 2.^a dosis primaria en lugar del control.
† Debido a un error de administración o debido a que los sujetos no recibieron series completas, 3 sujetos no han recibido la misma vacuna en las 3 inyecciones administradas durante la serie primaria (estos sujetos se cuentan en el total pero no en los subtotales).

