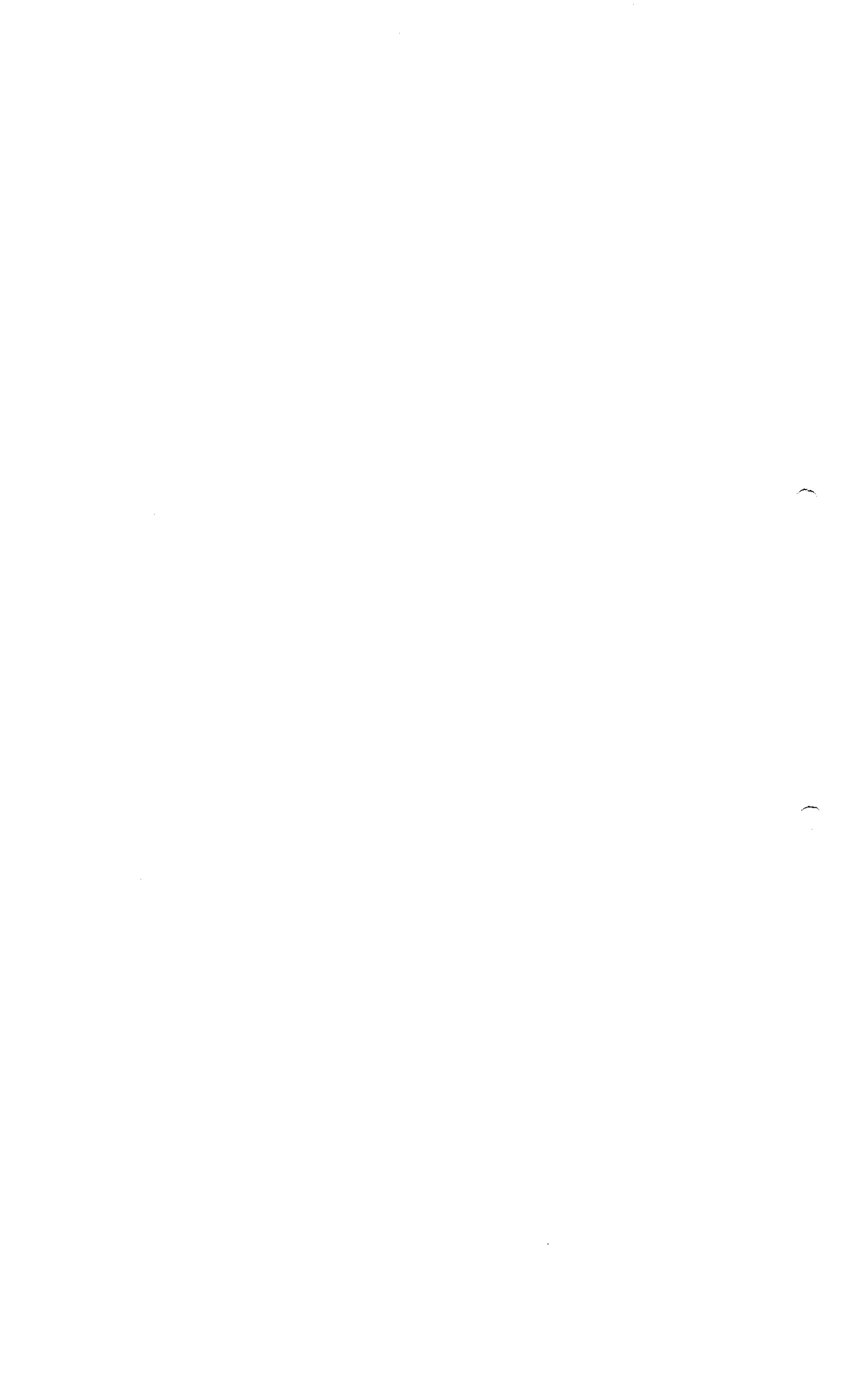




Lista de abreviaturas

ADEM	encefalomielitis aguda desmielinizante
AE	evento adverso
AESI	evento adverso de interés especial
aP	<i>B. pertussis</i> acelular
AR	reacción adversa
bo	refuerzo
PDC	programa de desarrollo clínico
IC	intervalo de confianza
(e)CRF	formulario de informe de casos (electrónico)
CSF	líquido cefalorraquídeo
CSR	informe de estudio clínico
D	día o difteria
DC	diario
DTP	difteria, tétanos, tos ferina
ELS	hinchazón extensa de una extremidad
PAI	Programa Ampliado de Inmunizaciones
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FVFS	primera visita del primer sujeto
GMT	título medio geométrico
Hep B	hepatitis B
HHE	episodio hipotónico hiporreactivo
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
IDMC	Comité Independiente de Monitoreo de Datos
IM	intramuscular
IPV	vacuna antipoliomielítica inactivada





LVLS	última visita del último sujeto
MedDRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatorias
MMRV	sarampión, parotiditis, rubéola y varicela
MoA	meses de edad
OPV	vacuna oral contra la poliomielitis
ps	serie primaria
PT	término preferido
RR	índice de riesgo
SAE	evento adverso grave
SafAS	conjunto de análisis de seguridad
SD	desviación estándar
SIDS	síndrome de muerte súbita infantil
SMR	índice de mortalidad estandarizado
SOC	clase de órganos y sistemas
SUD	muerte súbita inexplicable
V	visita
WoA	semanas de edad
wP	<i>B. pertussis</i> de célula entera



Preámbulo

Hexaxim es una nueva vacuna pediátrica hexavalente de combinación que sanofi pasteur ha desarrollado para la inmunización primaria y de refuerzo de lactantes y niños pequeños en el área internacional. Brinda protección contra 6 enfermedades que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera prioritarias para la salud pública: la difteria, el tétanos, la tos ferina (tos convulsiva), la poliomielitis, la hepatitis b y la infección invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b. Las poblaciones objetivo son los lactantes de 6 semanas a 2 meses de edad y los niños en su 2º año de vida, en el área del mercado internacional^a.

Hexaxim es una vacuna totalmente líquida, lista para usar, que se presenta en forma de suspensión para inyección en un vial monodosis o en jeringas precargadas. Combina toxoides diftéricos (D) y tetánicos (T); los antígenos pertúsicos acelulares (aP) de dos componentes, toxoide pertúsico y hemaglutinina filamentosa; virus inactivados de la poliomielitis de los tipos 1, 2 y 3; polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con toxoide tetánico, y un nuevo antígeno recombinante de superficie de hepatitis B (Hep B) producido a partir de la levadura *Hansenula polymorpha*.

Con excepción del componente Hep B, todos estos antígenos han sido investigados extensamente en estudios clínicos como parte de diversas vacunas con licencia producidas por sanofi pasteur: vacunas combinadas contra difteria, tétanos y tos ferina, acelular (DTaP); vacuna de poliovirus inactivado (IPV) (p. ej., Imovax Polio™), Hib conjugado con toxoide tetánico (p. ej., ActHIB™) y vacunas combinadas como DTaP-IPV (p. ej., Tetravac™/Tetraxim™) y DTaP-IPV//Hib (p. ej., Pentavac™/Pentaxim™). Las cantidades de toxoides tetánico y diftérico, antígenos de poliomielitis y antígenos pertúsicos que contiene Hexaxim son idénticas a las de Pentaxim. El único antígeno común que difiere en cantidad es el fosfato de polirribosil ribitol capsular de Hib conjugado con toxoide tetánico^b. La hepatitis B es el único componente activo nuevo. The hepatitis B antigens were evaluated previously on clinical trials (1).

El programa de desarrollo clínico (CDP) para Hexaxim coincide con las recomendaciones de la OMS. Cubre los calendarios de vacunación más comunes para una serie primaria, que varían dependiendo del país objetivo desde el más condensado (6, 10 y 14 semanas) (Programa Ampliado de Inmunización [PAI]) hasta el menos condensado (2, 4 y 6 meses), así como el refuerzo durante el 2º año de vida. Las vacunas de control se seleccionaron según el estándar de atención de los países en los que se realizaron los estudios. También se evaluó la administración concomitante de Hexaxim con otras vacunas pediátricas y el efecto de la presencia o ausencia de la vacuna contra hepatitis B al nacer.

A lo largo del desarrollo clínico de Hexaxim, se han hecho cambios en la nomenclatura de algunas de las vacunas a las que se hace referencia en los informes de estudios clínicos

^a El término "mercado internacional" se utiliza por convención a lo largo de este documento para referirse a los países fuera de Norteamérica y Europa en los que sanofi pasteur desea solicitar la licencia para esta vacuna hexavalente.

^b El PRP-T presente en Hexaxim se ha aumentado de 10 µg/dosis a 12 µg/dosis para garantizar un contenido de PRP-T no adsorbido de 10 µg/dosis.





individuales (CSR). Por razones de uniformidad, a lo largo de las secciones clínicas de este documento de solicitud se utiliza el mismo nombre para cada vacuna. En la tabla 7.1 se presenta la nomenclatura que se utilizó en el PDC para las vacunas.

1 Exposición a la vacuna

1.1 Plan general de evaluación de la seguridad y descripciones de los estudios de seguridad

Se ha completado un total de 12 estudios clínicos y forman parte del documento de solicitud de Hexaxim. Están divididos en 7 estudios de serie primaria en lactantes de 6 meses a 2 años en el momento de la inclusión y 5 estudios de refuerzo^a en niños pequeños en su 2º año de vida (entre 15 y 19 meses en el momento de la inclusión).

Estos 12 estudios clínicos se llevaron a cabo en Argentina, México, Perú, Turquía, Tailandia y Sudáfrica y contienen información importante acerca de:

- Ambos sexos.
- Diferentes poblaciones con orígenes étnicos específicos de cada país.
- Diferentes calendarios de inmunización con administración a los (las):
 - 6, 10 y 14 semanas de edad,
 - 2, 3 y 4 meses de edad,
 - 2, 4 y 6 meses de edad,
 - dosis de refuerzo en el 2º año de vida.
- Diferentes vacunas de control: vacunas de comparación combinadas que contienen antígenos pertúsicos acelulare (aP) y de célula entera (wP), administradas como vacunas tetravalentes o pentavalentes (administradas con otras vacunas comerciales, p. ej. CombAct-Hib + Engerix B + vacuna antipoliomielítica oral [OPV], Tritanrix-HepB/Hib + OPV, Pentaxim + Engerix B) o vacuna hexavalente (Infanrix hexa).
- Estado de vacunación con Hep B al nacer.
- Diferentes antecedentes de inmunización primaria para los estudios de refuerzo: primovacunados con aP o wP administradas como vacunas tetravalentes, pentavalentes o hexavalentes.
- Diferentes vacunas concomitantes: vacuna antineumocócica conjugada (Prevenar), vacunas contra sarampión, parotiditis, rubéola (MMR) y varicela (V), respectivamente en la serie primaria o como refuerzo.

^a Uno de los protocolos de estudio (A3L15) cubrió tanto la serie primaria como el refuerzo posterior. Así, los 12 estudios que constituyen el PDC de Hexaxim están informados en 11 informes de estudio clínico.





Los datos de seguridad clínica obtenidos de estos 11 estudios se agruparon en un análisis integrado de Hexaxim. El objetivo del agrupamiento fue mejorar: 1) la precisión de la estimación del índice de eventos adversos (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.

En el análisis integrado se incluyeron los siguientes estudios:

- Los 7 estudios de la serie primaria: A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15 ps y A3L17.
- Cuatro de los cinco estudios de refuerzo: A3L01, A3L15 bo, A3L21 y A3L22.

El estudio de refuerzo A3L16 (un estudio de refuerzo con Pentaxim) se incluye en este documento de solicitud, pero no contiene datos de seguridad de Hexaxim y por tanto no se incluye en el análisis integrado de seguridad.

Además, se presentan 3 subgrupos de Hexaxim basados en la vacuna utilizada como control. En los estudios A3L04 y A3L15 se utilizaron las vacunas wP combinadas contra D, T, tos ferina, Hib, Tritanrix-HepB/Hib + OPV y CombAct-Hib + OPV, respectivamente; en los estudios A3L02 y A3L10 se utilizó la vacuna aP pentavalente combinada contra DTP, Pentaxim; y en los estudios A3L11, A3L12 y A3L17 se utilizó la vacuna aP hexavalente combinada contra DTP, Infanrix hexa,. Para estos controles se presentan los subgrupos correspondientes de datos de Hexaxim.

En la tabla 1.1 se resume el número de sujetos expuestos a Hexaxim en el presente documento de solicitud.

Tabla 1.1: Exposición a Hexaxim durante los estudios clínicos: sujetos que recibieron cada dosis

Dosis de exposición	Sujetos (N)
Dosis de la 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
Recibieron la dosis 3	3435
Recibieron la serie primaria completa	3434
Refuerzo	
Recibieron la dosis de 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.

N es el número de sujetos que recibieron una dosis.

*La población SafAS no incluye al sujeto que recibió por error Hexaxim en la segunda 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).





Durante la serie primaria, 3434 lactantes recibieron series primarias completas de Hexaxim. Un total de 3630 lactantes recibieron la primera dosis de Hexaxim durante la serie primaria y fueron incluidos en el conjunto de análisis de seguridad (SafAS).

Durante el refuerzo, 1511 niños pequeños en su 2.º año de vida recibieron una dosis de refuerzo de Hexaxim (después de la serie primaria con Hexaxim o con una vacuna comercial de control).

Este documento está estructurado de la siguiente manera:

- En la sección 1.1.1 se presenta una descripción de los estudios individuales (hay más datos de los estudios individuales en la 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta).
- En la sección 1.1.2 se presentan definiciones de los parámetros de seguridad: escalas de intensidad, métodos de recogida de datos y la amplitud del monitoreo de seguridad realizado a lo largo de los estudios.
- En la sección 1.1.6 se resume la estrategia de integración de los datos de seguridad.
- En la sección 1.2 se ofrecen datos sobre la magnitud general de la exposición a Hexaxim.
- En la sección 1.3 se resume la demografía y otras características de las poblaciones de estudio.
- En la sección 2 se presentan los resultados del análisis de seguridad de Hexaxim.
- En la sección 3 se describen evaluaciones del laboratorio clínico (para un estudio solamente).
- La sección 4, signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad, no se aplica ya que la información se presenta en las secciones relevantes anteriores.
- En la sección 5 se ofrecen análisis de seguridad en grupos y situaciones especiales.

En este documento no se incluyen los objetivos de inmunogenicidad. Se presentan en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica.

1.1.1 Panorama de los estudios de seguridad (por estudio)

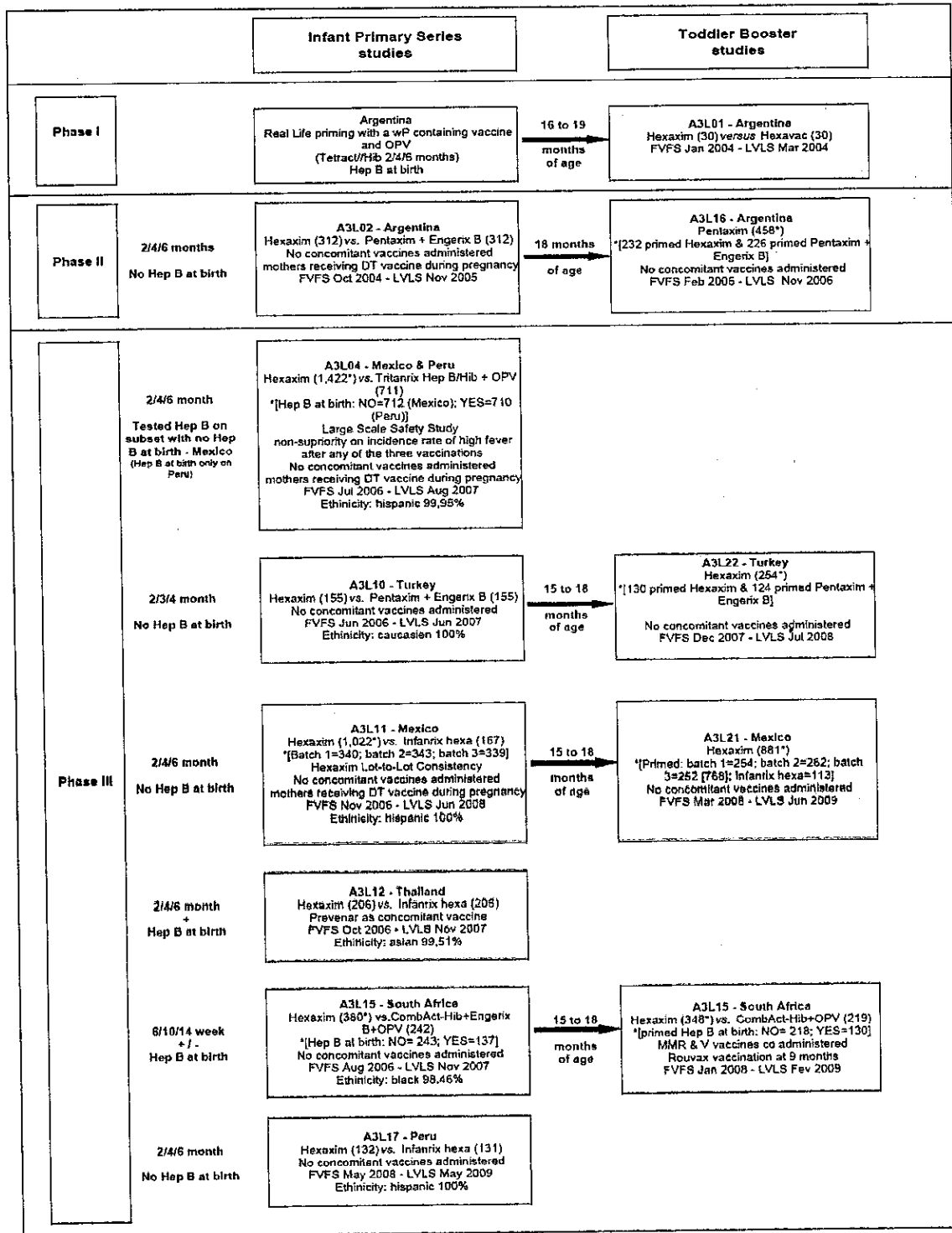
1.1.1.1 Desarrollo clínico general

La figura 1.1 se presenta un diagrama de flujo del programa de desarrollo clínico (PDC) de Hexaxim. Solamente se presentan los estudios terminados que están incluidos en el presente documento de solicitud.





Figura 1.1: Mapa del plan de desarrollo clínico de Hexaxim



wP: *B. pertussis* de célula entera FVFS: primera visita primer sujeto

LVLS: última visita último sujeto



1.1.1.2 Resumen del diseño de los estudios clínicos

En la tabla 1.2 se presenta un resumen de los estudios clínicos terminados que forman parte del PDC de Hexaxim y que evalúan la seguridad de Hexaxim.

Al principio de todos los estudios de fase III de Hexaxim se había constituido un Comité Independiente de Monitoreo de Datos (IDMC) para garantizar la seguridad de todos los sujetos participantes.

Todos los CSR individuales para los estudios indicados más arriba se encuentran en la sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, CSR de A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15, A3L17, A3L01, A3L21, A3L22 y A3L16. Obsérvese que el estudio A3L15 tiene serie primaria y también refuerzo.



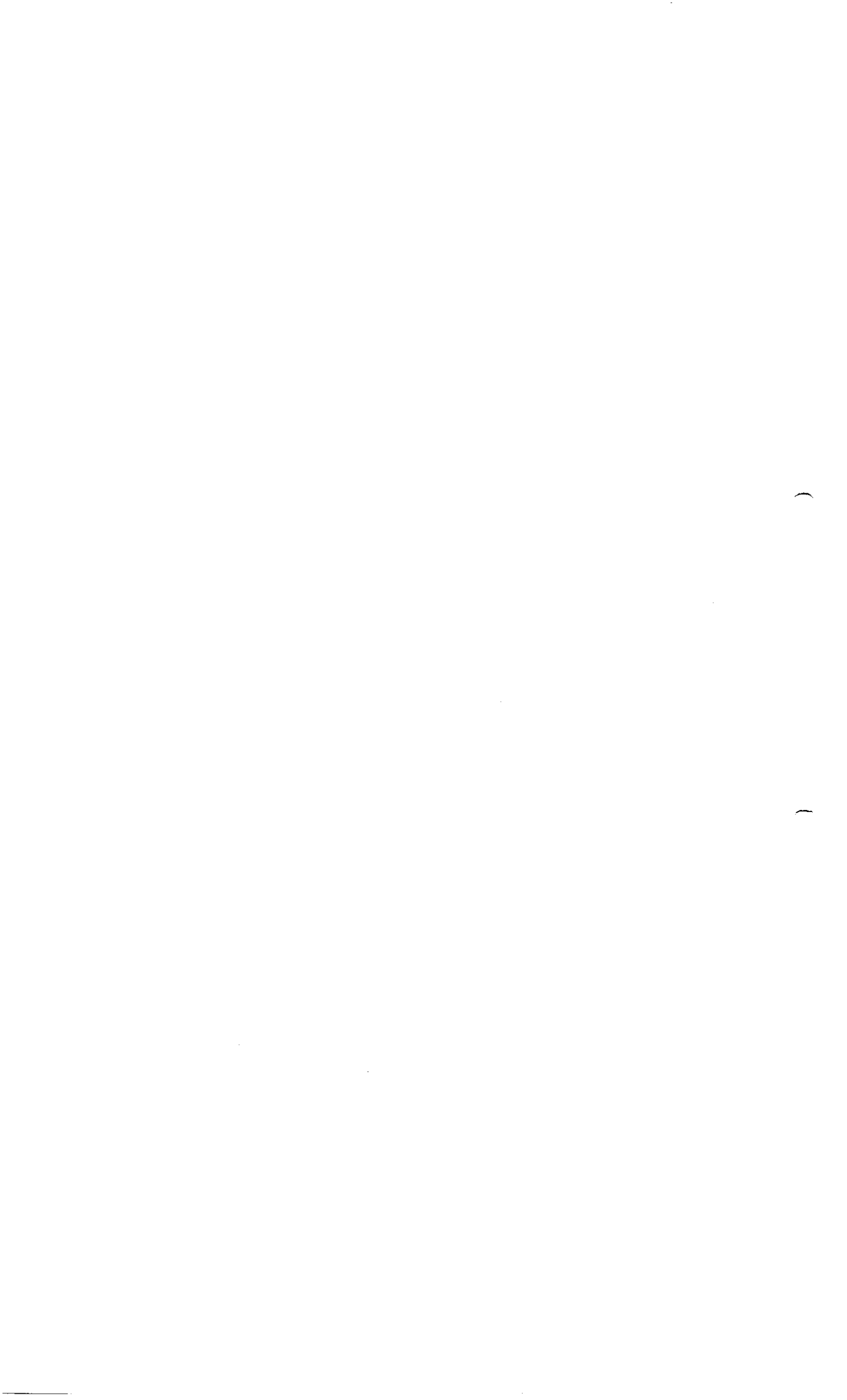
Tabla 1.2: Listado tabular de los estudios clínicos presentados en el resumen de seguridad clínica

Identificador del estudio (número de lote de Hexaxim)	Objetivo(s) de seguridad	Diseño del estudio	Población sana objetivo (meses de edad)	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	SafAS Sujetos por estudio; sujetos por grupo	Países; período de estudio (FVFS - LVLS)*	Título del estudio y número de referencia†
A3L01 (PFAGI002-02)	Describir la seguridad de una dosis de refuerzo de Hexaxim o Hexavac en niños pequeños.	Estudio de fase I, con observador ciego, con dos ramas, monocéntrico, aleatorizado y controlado.	Niños pequeños: 16 a 19	Vacuna hexavalente acelular combinada contra la tos ferina (aP).	Hexaxim vs. Hexavac - una dosis en D0 - 0,5 mL/dosis intramuscular (IM)	Hispano	Total incluido: N = 60 Total aleatorizado: N = 60 Hexaxim: N = 30 Hexavac: N = 30	Argentina 19 de enero de 2004 - 04 de marzo de 2004	No comunicado.
A3L02 (PFAGI003-02) PFAGI003-03)	Describir el perfil de seguridad después de cada vacunación en ambos grupos.	Estudio de fase II, monocéntrico, aleatorizado, de control activo, abierto (en lactantes nacidos de madres seronegativas para HBsAg).	Niños pequeños: 2, 4, 6	Vacuna aP pentavalente combinada + monovalente contra Hep B.	Hexaxim vs Pentaxim + Engerix B: - una dosis en D0, D60 y D120 - 0,5 mL/dosis - IM	Hispano	Total incluido: N = 624 Total aleatorizado: N = 624 Hexaxim: N = 312 Pentaxim + Engerix B: N = 312	Argentina 26 octubre 2004 - 10 noviembre 2005	NCT00831311
A3L16 Refuerzo de A3L02 (no se utilizó Hexaxim como refuerzo)	Describir el perfil de seguridad de la dosis de refuerzo de Pentaxim.	Estudio de fase III, monocéntrico abierto.	Niños pequeños: 18	Sin control	Pentaxim: - una dosis en D0 - 0,5 mL/dosis - IM	Hispano	Total incluido: N = 458 Total aleatorizado: N = 458 Primovacunados con Hexaxim: N = 232	Argentina 15 de febrero de 2006 - 02 de noviembre de 2006	NCT00303316

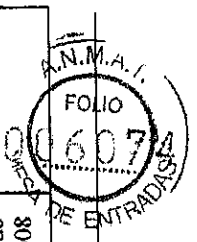
ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Identificador del estudio (número de lote de Hexaxim)	Objetivo(s) de seguridad	Diseño del estudio	Población sana objetivo (meses de edad)	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	SafAS Sujetos por estudio; sujetos por grupo	País/es; período de estudio (FYFS - LVLS)*	Título del estudio y número de referencia †
A3L04 (PFAGI006-01) PFAGI007-01 PFAGI008-01)	Demostrar que la vacuna Hexaxim + placebo de OPV no induce una tasa de incidencia de fiebre alta mayor que las vacunas Tritanrix-HepB/Hib + OPV después de cualquiera de las tres vacunaciones aplicadas a los 2, 4 y 6 meses de edad a cada sujeto. Evaluar el perfil de seguridad general de la vacuna Hexaxim.	Estudio de fase III, aleatorizado, con controlado, con observador ciego, multicéntrico, de 4 grupos paralelos (Hexaxim: 3 lotes).	Niños pequeños: 2, 4, 6	Vacuna pentavalente combinada de células enteras contra la tos ferina (wP), Hib + vacuna antipoliomielítica trivalente.	Hexaxim vs. Tritanrix-HepB/Hib: - una dosis en D0, D60 y D120 - 0,5 mL/dosis - IM Placebo de OPV vs. OPV: - una dosis en D0, D60 y D120 - 0,1 mL/dosis - oral	Hispano	Total incluido: N = 2133 Total aleatorizado: N = 2133 Hexaxim (3 lotes): N = 1422 Tritanrix-HepB/Hib + OPV N = 711	Perú, México 17 de julio de 2006 - 02 de enero de 2008	NCT00313911
A3L10 (PFAGI007-01)	Describir el perfil de seguridad (general y después de cada inyección de vacuna) en los 2 grupos.	Estudio de fase III aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado, monocéntrico, de 2 ramas	Niños pequeños: 2, 3, 4	Vacuna aP pentavalente combinada + monovalente contra Hep B	Hexaxim vs Pentaxim + Engerix B: - una dosis en D0, D30 y D60 - 0,5 mL/dosis - IM	Caucásico	Total incluido: N = 310 Total aleatorizado: N = 310 Hexaxim: N = 155 Pentaxim + Engerix B: N = 155	Turquía 1 junio 2006 - 18 junio 2007	NCT00315055
A3L22 (Refuerzo de A3L10) (S009)	Describir el perfil de seguridad tras una dosis de refuerzo de Hexaxim (o Pentaxim) administrada entre los 15 y 18 meses de edad.	Estudio fase III monocéntrico, de etiqueta abierta	Niños pequeños: 15 a 18	Sin control	Hexaxim o Pentaxim + Engerix B: - Una dosis en D0 - 0,5 mL/dosis - IM	Caucásico	Total incluido: N = 254 Total aleatorizado: N = 254 Grupo primovacunado	Turquía 14 de diciembre de 2007 - 07 de julio de 2008	NCT00619502



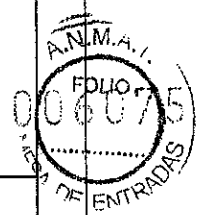
ROXANA MONTEMLONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.



Identificador del estudio (número de lote de Hexaxim)	Objetivo(s) de seguridad	Diseño del estudio	Población sana objetivo (meses de edad)	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	SafAS Sujetos por estudio; sujetos por grupo	Países; período de estudio (FVFS - LVLS)*	Título del estudio y número de referencia †
A3L11 (S4009 S4106 S4107)	Describir el perfil de seguridad (general y después de cada inyección de vacuna) en los 2 grupos.	Estudio de fase III, aleatorizado, con observador ciego, controlado, multicéntrico, de 4 ramas, de uniformidad lote a lote (doble ciego para los tres primeros lotes de la vacuna de estudio).	Niños pequeños: 2, 4, 6	Vacuna aP hexavalente combinada	Hexaxim vs. Infanrix hexa: - Una dosis en D0, D60 y D120 - 0,5 mL/dosis - IM	Hispano	Total incluido: N = 1206 Total aleatorizado: N = 1189 Hexaxim (lote A): N = 340 Hexaxim (lote B): N = 343 Hexaxim (lote C): N = 339 Infanrix hexa: N = 167	México 14 noviembre 2006 - 13 junio 2008	NCT00404651
A3L21 Refuerzo de A3L11 (S4106)	Describir el perfil de seguridad tras una dosis de refuerzo de Hexaxim administrada entre los 15 y 18 meses de edad.	Estudio de fase III, multicéntrico, de etiqueta abierta	Niños pequeños: 15 a 18	Sin control.	Hexaxim: - Una dosis en D0 - 0,5 mL/dosis - IM	Hispano	Total incluido: N = 881 Total aleatorizado: N = 881 Primovacunados con Hexaxim (lote A): N = 254 Primovacunados con Hexaxim (lote B):	México 26 marzo 2008 - 28 mayo 2009	NCT00654901

ROXANA MONTELLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

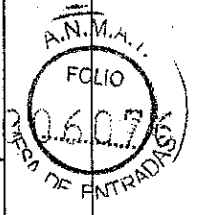
CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

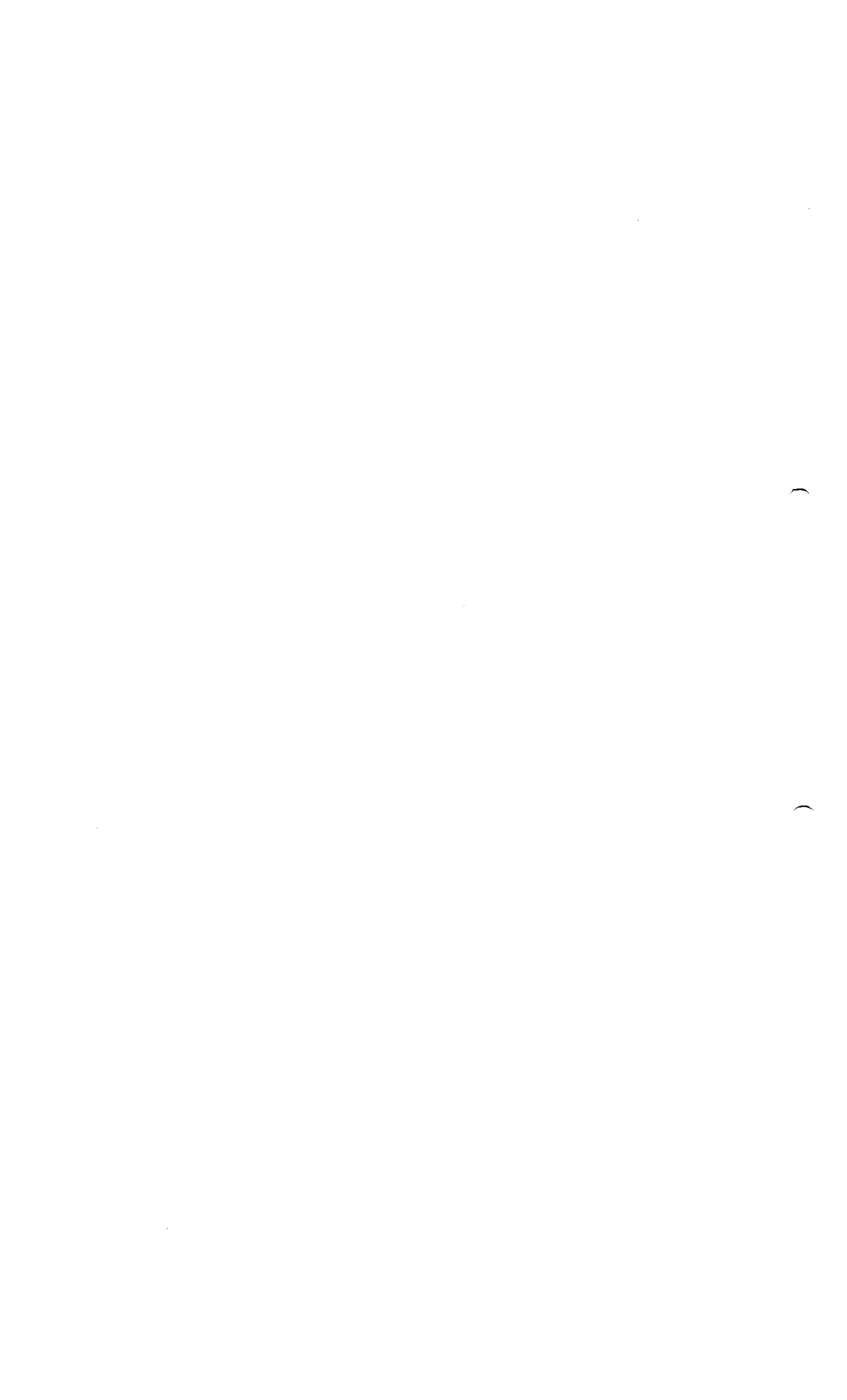


Identificador del estudio (número de lote de Hexaxim)	Objetivo(s) de seguridad	Diseño del estudio	Población sana objetivo (meses de edad)	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	SafAS Sujetos por estudio; sujetos por grupo	País/es; período de estudio (FVFS - LYLS)*	Título del estudio y número de referencia †
							N = 262 Primovacunados con Hexaxim (lote C): N = 252 Primovacunados con Infanrix hexa: N = 113		
A3L12 (S4106)	Describir la seguridad general después de cada inyección.	Estudio de fase III, aleatorizado, con observador ciego, controlado, multicéntrico	Niños pequeños: 2, 4, 6	Vacuna aP hexavalente combinada	Hexaxim vs. Infanrix hexa: - Una dosis en D0, D60 y D120 - 0.5 mL/dosis - IM	Asiático	Total incluido: N = 412 Total aleatorizado: N = 412 Hexaxim: N = 206 Infanrix hexa: N = 206	Tailandia 22 octubre 2006 - 19 noviembre 2007	NCT00401531
A3L15 (Serie primaria) (S4106)	Describir la seguridad general.	Estudio de fase III, aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado, multicéntrico, de 3 ramas Un subconjunto de sujetos vacunados con Hep B al nacer	Niños pequeños: 6, 10, 14 semanas de edad	Vacuna wP tetravalente combinada + vacuna trivalente oral contra polio + vacuna monovalente contra Hep B.	Hexaxim vs. CombAct-Hib + Engerix B: - Una dosis en D42, D70 y D98 - 0.5 mL/dosis - IM Engerix B al nacer: - Una dosis en D0 - 0.5 mL/dosis - IM OPV: - Una dosis en D42, D70 y D98 - 0.1 mL/dosis - oral	Negro	Total incluido: N = 715 Total aleatorizado: N = 622 Hexaxim: N = 243 CombAct-Hib + Engerix B + OPV: N = 242 Hexaxim (con Hep B al nacer): N = 137	República de Sudáfrica (RSA) 28 agosto 2006 - noviembre 2007	NCT00362336

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Identificador del estudio (número de lote de Hexaxim)	Objetivo(s) de seguridad	Diseño del estudio	Población sana objetivo (meses de edad)	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	SafAS Sujetos por estudio; sujetos por grupo	País(es); período de estudio (FVFS - LVLS)*	Título del estudio y número de referencia †
A3L15 (Refuerzo) (S4106)	Describir la seguridad general.	Estudio de fase III, controlado, multicéntrico, de etiqueta abierta, de 3 ramas	Niños pequeños: 15 a 18	Vacuna tetravalente combinada wP + vacuna antipoliomielítica trivalente.	Hexaxim vs. CombAct-Hib + Engerix B: - Una dosis en D540 - 0,5 mL/dosis - IM OPV - Una dosis en D540 - 0.1 mL/dosis - oral	Negro	Total aleatorizado: N = 567 Hexaxim: N = 218 CombAct-Hib + Engerix B + OPV: N = 219 Hexaxim (con Hep B al nacer): N = 130	RSA 28 enero 2008 - 4 febrero 2009	
A3L17 (S4009)	Describir la seguridad general en cada grupo.	Estudio de fase III, aleatorizado, con observador ciego, controlado, monocéntrico, de 2 ramas	Niños pequeños: 2, 4, 6	Vacuna aP hexavalente combinada	Hexaxim o Infanrix hexa: - Una dosis en D0, D60 y D120 - 0,5 mL - IM	Hispano	Total incluido: N = 266 Total aleatorizado: N = 263 Hexaxim: N = 132 Infanrix hexa: N = 131	Perú 23 mayo 2008 - 12 mayo 2009	NCT00831753

FVFS - LVLS: primera visita del primer sujeto, última visita del último sujeto.

El número de referencia es el identificador de www.ClinicalTrials.gov. Todos los estudios han sido completados y los CSR completos se encuentran en la sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Los tres objetivos de seguridad son los siguientes:

- Evaluar el perfil de seguridad global de Hexaxim tras cualquier inyección (*Objetivo 1*).
- Evaluar el perfil de seguridad global de Hexaxim tras cualquier inyección en subgrupos de sujetos, esto es, en función del sexo, origen étnico, vacunación contra hepatitis B al nacer o no (3, 4 ó 5 dosis de Hep B recibidas) y vacunación concomitante (*Objetivo 2*).
- Presentar una comparación descriptiva del perfil de seguridad de Hexaxim con el perfil de seguridad de las vacunas de control (*Objetivo 3*).

El análisis de los parámetros de seguridad fue descriptivo (no se había planificado ninguna prueba estadística formal en el protocolo del estudio) para los 11 estudios presentados en el análisis integrado. Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis estadístico formal para el estudio A3L04: el criterio de valoración primario de seguridad fue la no superioridad de la frecuencia de fiebre alta (grado 3) con respecto a la vacuna de control activo (este estudio clínico de seguridad a gran escala se describe con más extensión en la sección 1.1.1.3).

Un total de 3897 niños recibieron al menos una dosis de Hexaxim. Hubo un sujeto que recibió Hexaxim pero no fue incluido en el SafAS porque fue aleatorizado a un grupo de control pero recibió Hexaxim por error (solo en la dosis 2). Se incluyó a un total de 3896 sujetos en el conjunto de análisis de seguridad (SafAS) para los datos de seguridad descriptivos integrados y fueron analizados en función de la vacuna recibida (sujetos que recibieron al menos la primera dosis de Hexaxim o que recibieron Hexaxim como refuerzo).

También se presentaron datos de seguridad para los sujetos que recibieron una vacuna de control para la serie primaria y fueron incluidos en sus respectivos SafAS.

Se citan dos estudios adicionales en el presente documento de solicitud de Hexaxim pero no se incluyen en el mismo: A3L24 y A3L26. Estos estudios forman parte del PDC, pero estaban en curso en el momento de esta presentación. El estudio A3L24 es un estudio de serie primaria diseñado para proporcionar resultados de seguridad adicionales sobre la formulación de Hexaxim con excipientes optimizados. El diseño del estudio A3L24 se presenta en la sección 7. El estudio A3L26 evalúa solamente la persistencia a largo plazo de la inmunogenicidad en sujetos que completaron la serie primaria y el refuerzo del estudio A3L15.

1.1.1.3 Estudio A3L04, estudio de seguridad a gran escala

En la tabla 1.2 se presenta un resumen del diseño del estudio A3L04.

En este estudio a gran escala se compararon 3 lotes de Hexaxim + placebo de OPV con Tritanrix-HepB/Hib + OPV en una serie primaria de 3 dosis administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad a lactantes latinoamericanos. En el estudio se incluyó a 2133 lactantes de México y Perú.

El objetivo primario era demostrar que la vacuna Hexaxim + placebo de OPV no induce una tasa de incidencia de fiebre alta ($\geq 39,6$ °C) mayor que las vacunas Tritanrix-HepB/Hib + OPV después de cualquiera de las tres vacunaciones aplicadas a los 2, 4 y 6 meses de edad.

Los análisis estadísticos utilizados para el objetivo primario fueron los siguientes:

