



Los índices de fiebre alta durante los primeros 7 días después de cada vacunación se compararon mediante una prueba de no superioridad, utilizando el intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % del índice de riesgo (RRtest/referencia). El límite de no superioridad de RRtest/referencia se estableció en 3 y el riesgo esperado en el 2 %. Se debía llevar a cabo una prueba de inferioridad si se hallaba que la incidencia de fiebre alta de la vacuna en investigación era no superior a la de la vacuna de control.

1.1.2 Metodología y parámetros de seguridad

En las siguientes secciones se resume el modo en que se recogieron los parámetros de seguridad entre los estudios, con objeto de señalar las similitudes y las diferencias (p. ej., en los métodos de recogida de datos o en la amplitud del monitoreo de seguridad).

Los parámetros de seguridad evaluados y los intervalos para la recolección de datos en todos los estudios se resumen en la tabla 1.3.

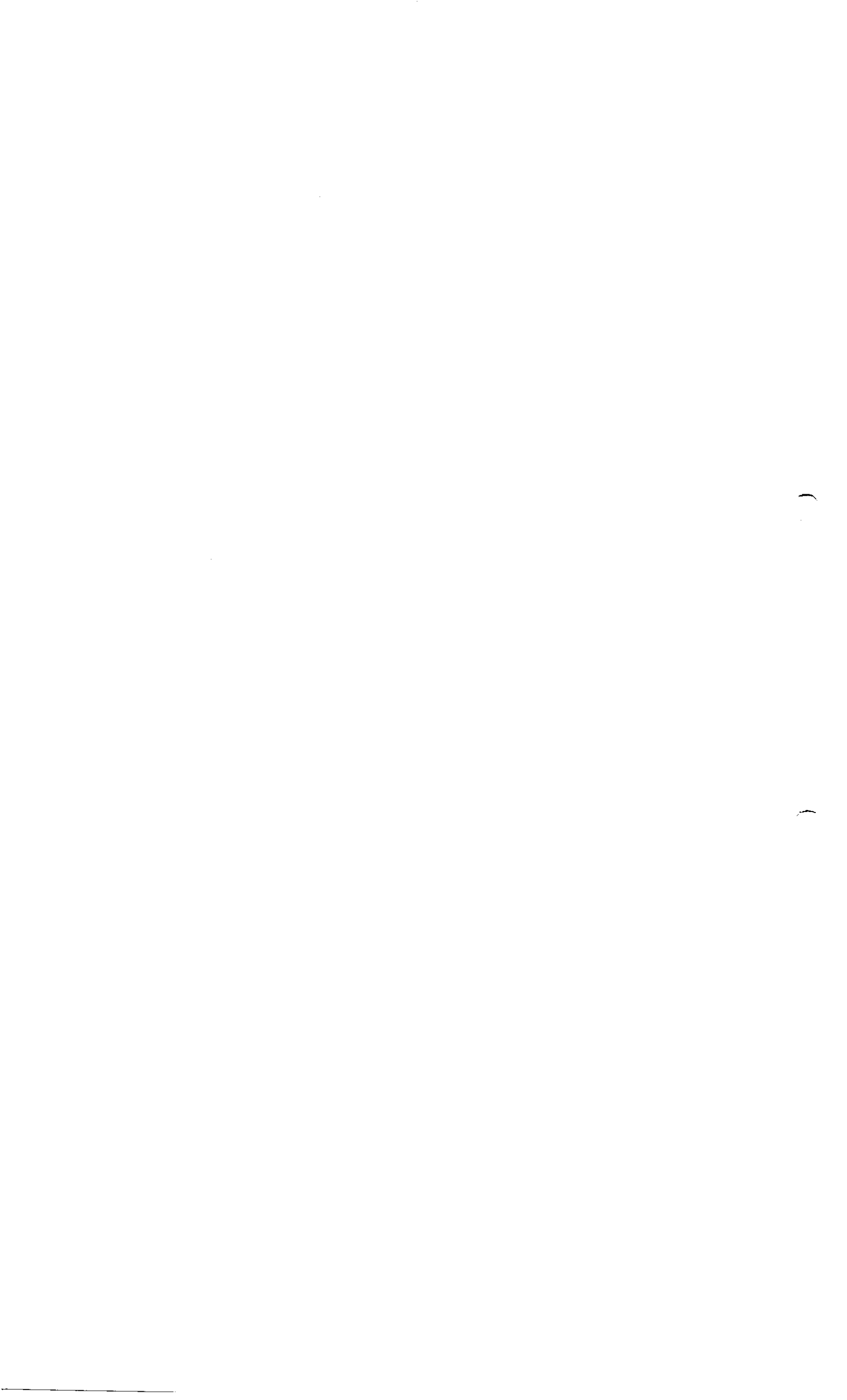
Los términos utilizados para describir los eventos de seguridad se definen a continuación y se detallarán en las subsecciones posteriores para cada estudio.

- **Evento adverso:** Los AE incluyen los eventos inmediatos, solicitados y no solicitados, no graves o graves.
- **Reacción adversa (AR):** La AR corresponde a un AE relacionado (reacción solicitada o AE no solicitado considerado como relacionado con la vacunación por el investigador).
- **AE inmediato^a:** Cualquier AE sistémico no solicitado (no grave o grave) informado por el personal del estudio durante el período de observación de 30 minutos después de la vacunación. Los AE inmediatos pueden estar relacionados o no relacionados según lo determine el investigador o el patrocinador.
- **Reacción solicitada:** evento enumerado previamente en el formulario de informe de casos (CRF)/CRF electrónico (eCRF) que tuvo lugar durante el período solicitado, considerado por definición como una AR.
- **AE no solicitado^b:** AE registrado en el formulario CRF de eventos no solicitados; **excluye** las reacciones solicitadas. Por tanto, incluye los AE/AR inmediatos y los AE/AR graves y no graves. Los eventos no graves no solicitados en el lugar de la inyección se registran siempre sin relación y se analizan como AR.
- **Evento adverso grave (SAE):** AE no solicitado considerado grave por el investigador o por el patrocinador.

Los datos de seguridad fueron revisados por un IDMC durante los estudios de fase III (lo cual cubre todos los estudios excepto los estudios A3L01 y A3L02).

^a La definición de AE inmediatos varió a lo largo de los estudios y se describe con más detalle en la sección 1.1.2.1.

^b En todos los estudios individuales, excepto en el A3L17, el término "AE no solicitados" incluye los AE no graves no solicitados y excluye los SAE. Por tanto, el término "AE no solicitados" utilizado en todos los estudios individuales anteriores significa "AE no graves no solicitados" a lo largo del presente documento.



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Tabla 1.3: Parámetros de seguridad recopilados e intervalos para la recopilación en los estudios clínicos incluidos en el resumen de seguridad clínica

| | Lactantes de 6 semanas a 2 meses de edad al momento de la inclusión | | | | | | Serie primaria | | | | | | Estudios de refuerzo | | | | | |
|--|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------------|-------|
| | A3L02 | | A3L04 | | A3L10 | | A3L11 | | A3L12 | | A3L15 ps | | A3L17 | | A3L01 | | Niños en su 2° año de vida | |
| | 2, 4, 6 MoA | 2, 4, 6 MoA | 2, 3, 4 MoA | 2, 4, 6 MoA | 2, 4, 6 MoA | 2, 4, 6 MoA | 2, 4, 6 MoA | 2, 4, 6 MoA | 2, 4, 6 MoA | 2, 4, 6 MoA | 6, 10, 14 WoA | 2, 4, 6 MoA | 2, 4, 6 MoA | 16-19 MoA | 15-18 MoA | 15-18 MoA | A3L21 | A3L22 |
| Calendario de vacunación | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| AE inmediatos, día 0 (D0) + 30 minutos* | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas, D0 + 7 días | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| AE no graves, no solicitados: | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D0 + 30 días | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| D31 a D60 | N/A | • | N/A | • | • | • | • | • | • | • | D0 + 28 días | • | • | • | • | • | • | • |
| Eventos adversos graves | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ps: D0 a 6 meses después de la última vacunación | 30 días después de la última vacunación | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| bo: 6 meses después de la dosis de refuerzo | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A |
| Bioquímica y hematología | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A |
| Revisión del IDMC | N/A | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |

Fuente: 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta.

* Después de cada vacunación.

† Desde el final del seguimiento a los 6 meses de la serie primaria de vacunación hasta el momento de la vacunación de refuerzo solo se recogieron los SAE relacionados con la vacunación y los mortales o que ponían en riesgo la vida.

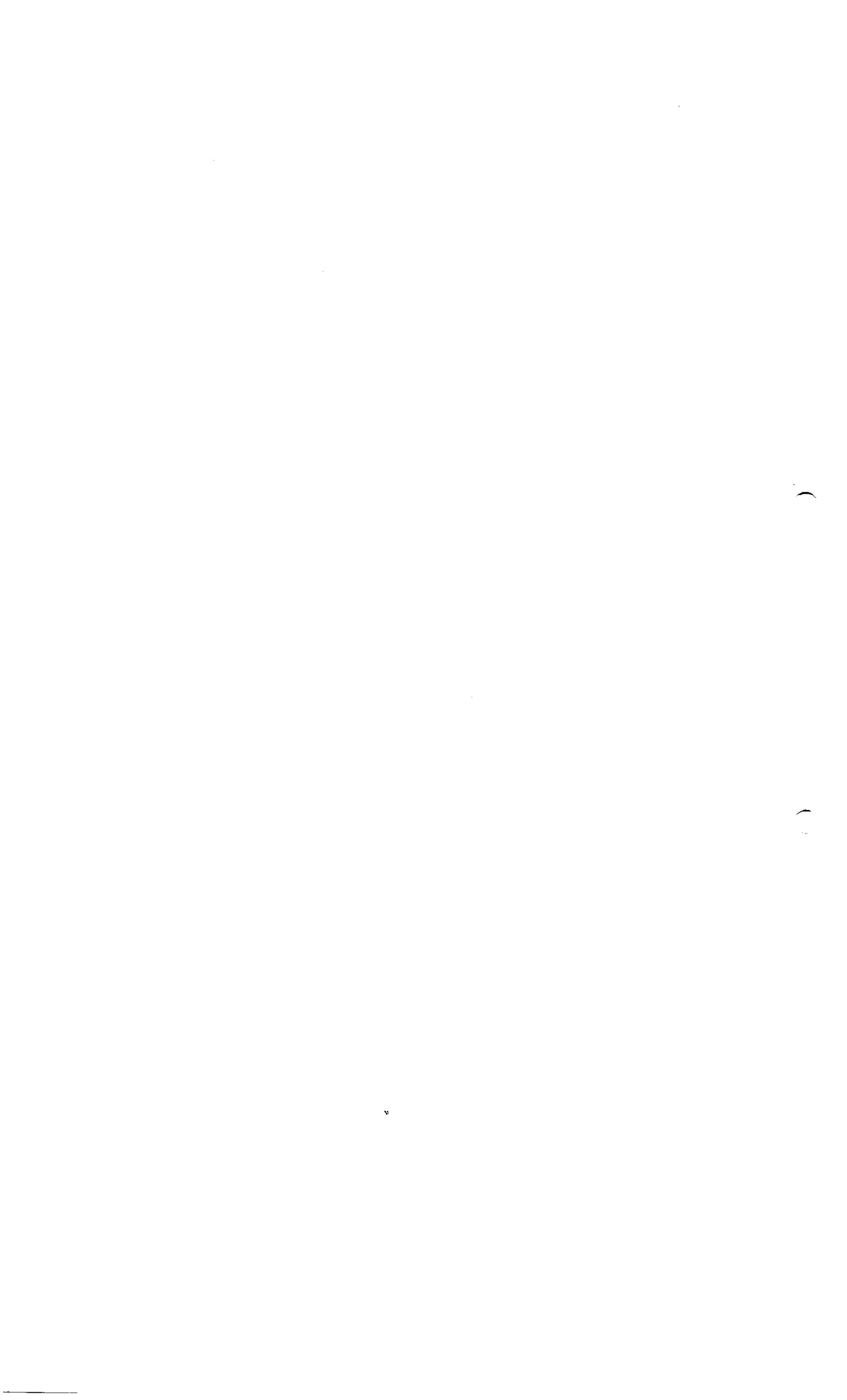
“•” indica que el parámetro se documentó en ese estudio en particular.

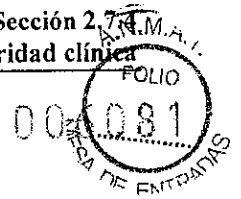
N/A: no se aplica (no recabado); MoA: meses de edad; WoA: semanas de edad.

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







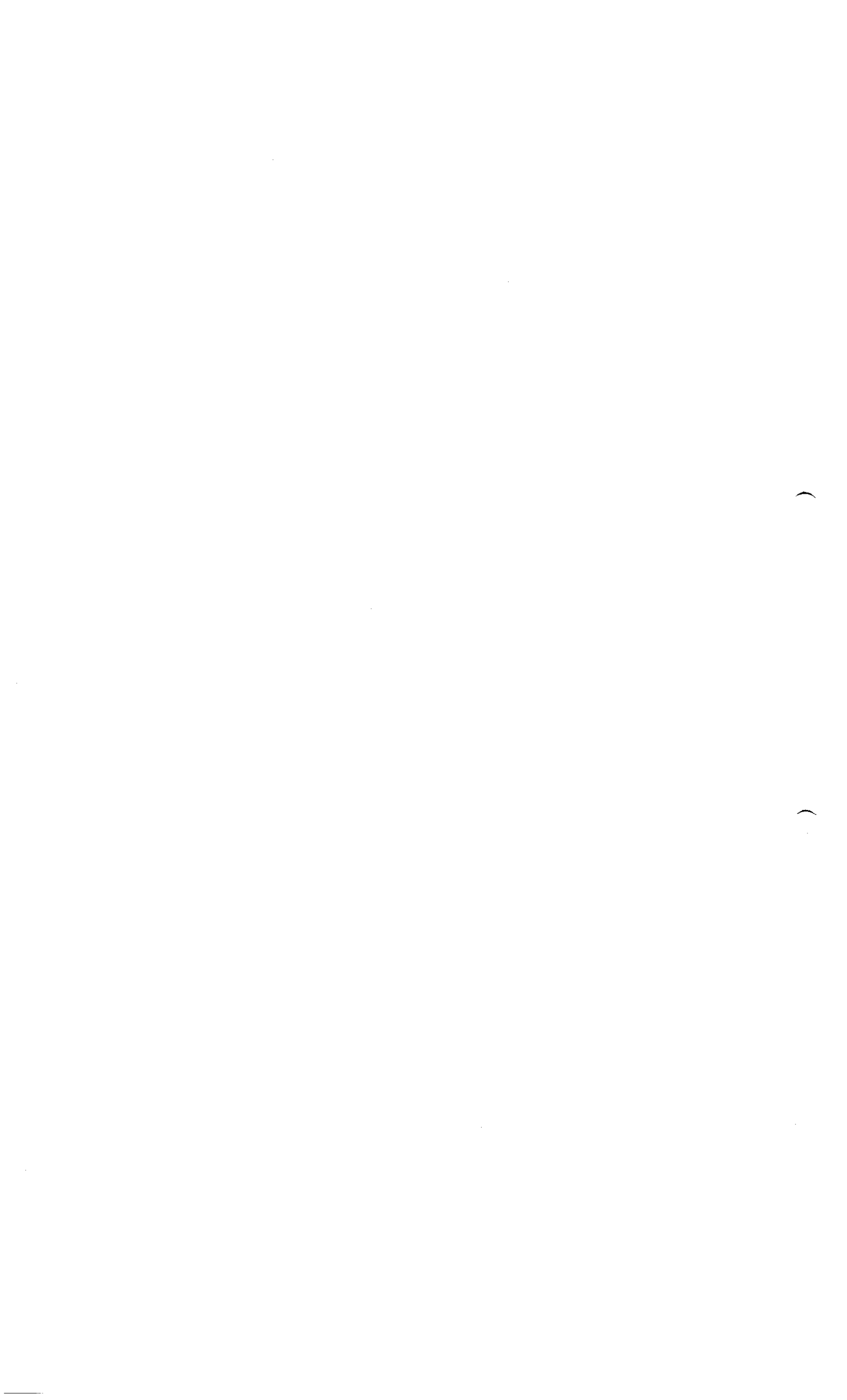
1.1.2.1 Eventos inmediatos (dentro unos 30 minutos)

Los sujetos se mantuvieron en observación durante 30 minutos después de cada vacunación a fin de garantizar su bienestar. En todos los estudios, con la excepción del A3L01 y del A3L02, los AE sistémicos no solicitados que tuvieron lugar durante el período de observación fueron identificados como eventos inmediatos. En los estudios A3L01 y A3L02, cualquier AE solicitado o no solicitado que tuvo lugar durante este período fue anotado en el documento original e identificado como un evento inmediato.

1.1.2.2 Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección (día 0 a día 7)

Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección se informaron desde el día 0 (D0) hasta D7 después de cada vacunación (vea la tabla 1.3) en todos los estudios. La codificación de las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección varió entre los estudios en función de la versión del código del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) utilizado en el momento del estudio. En la tabla 1.4 se presenta un resumen de las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección recopiladas en cada estudio.

En la tabla 1.5 y en la tabla 1.6 se presentan las escalas de intensidad y las definiciones específicas del estudio utilizadas en cada estudio para las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección.



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Tabla 1.4: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección recopiladas por estudio

| Estudio | Lactantes de 6 semanas a 2 meses al momento de la inclusión | | | | | | Serie primaria | | | | Estudios de refuerzo | | | |
|--------------------------------------|---|-------|-------|-------|-------|----------|----------------|-------|----------|-------|----------------------|-------------------------------------|---|--|
| | A3L02 | A3L04 | A3L10 | A3L11 | A3L12 | A3L15 ps | A3L17 | A3L01 | A3L15 b0 | A3L21 | A3L22 | Niños pequeños en su 2º año de vida | | |
| Reacción en el lugar de la inyección | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | |
| Dolor / sensibilidad | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | |
| Eritema / enrojecimiento | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | |
| Hinchazón / edema | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | |
| Induración | • | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | • | N/A | N/A | • | N/A | • | |
| ELS* | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | • | • | • | |

* La hinchazón extensa de una extremidad solo se recopiló como una reacción solicitada en los estudios de refuerzo (salvo en el A3L01).

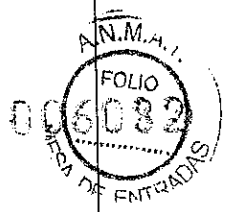
• indica que la información sobre la reacción se recopiló en ese estudio específico.

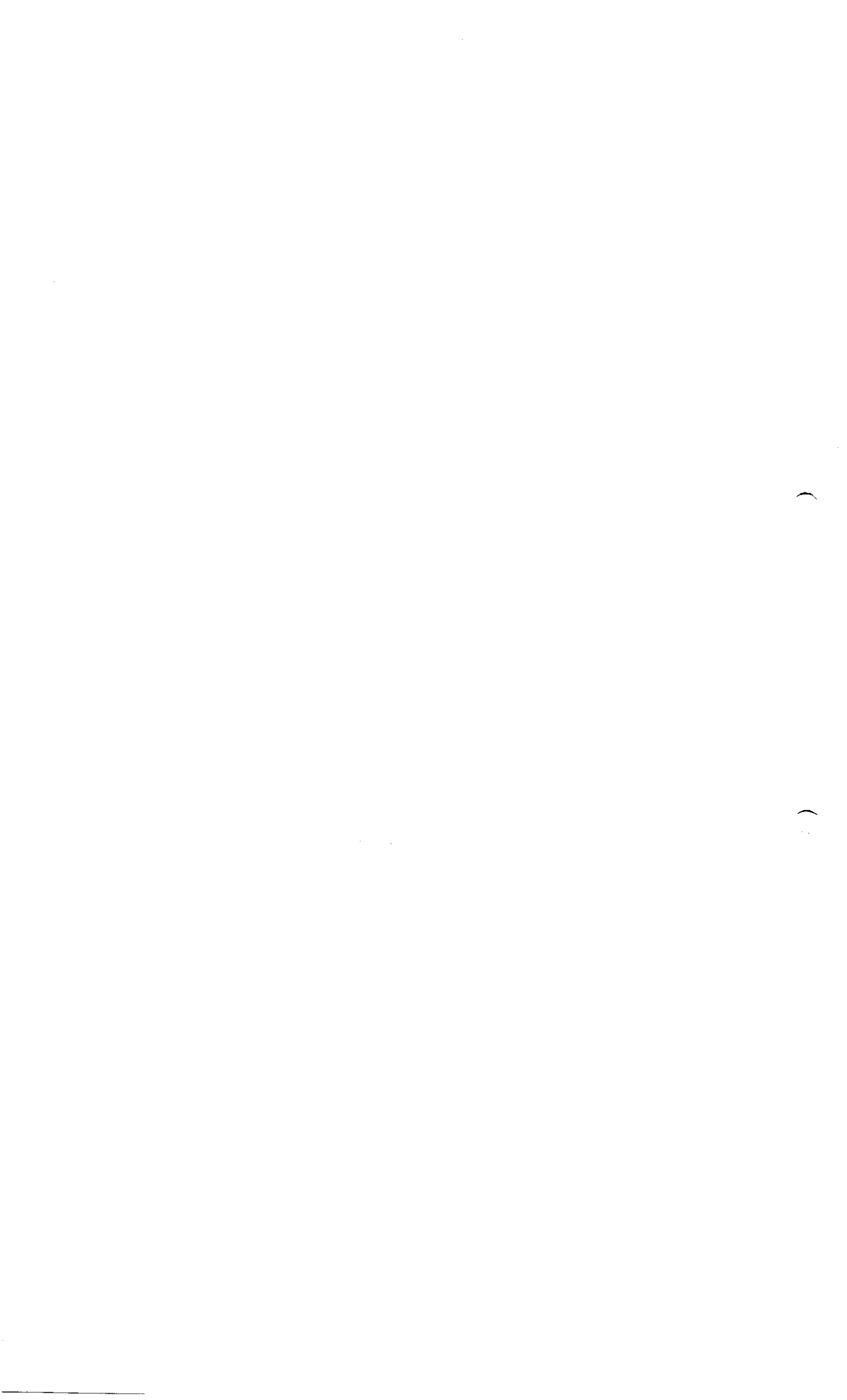
N/A = no se aplica (no se recopiló).

Nota: se utilizaron términos MedDRA diferentes en el momento del estudio; sin embargo, se definió la misma reacción en el lugar.

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Tabla 1.5: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección no medibles recopiladas por estudio: terminología, definiciones y escalas de intensidad

| Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección | Dolor en el lugar de la inyección | Sensibilidad en el lugar de la inyección |
|--|---|---|
| Estudios | A3L01, A3L02. Vea la escala de intensidad a continuación. | Todos excepto A3L01, A3L02. |
| Definición | Vea la escala de intensidad a continuación. | Vea la escala de intensidad a continuación. |
| Escala de intensidad* | Leve: se queja cuando se le toca el lugar de la inyección. Moderada: llora cuando se le toca el lugar de la inyección. Grave: llora cuando se le mueve la pierna. | Leve: reacción poco importante cuando se le toca el lugar de la inyección. Moderada: llora y se queja cuando se le toca el lugar de la inyección. Grave: llora cuando se le mueve el miembro que recibió la inyección o la movilidad de ese miembro se ve reducida. |

* Los padres/representantes legales registraron el nivel de intensidad (leve, moderado o grave) en el diario.

Nota: para todos los estudios salvo el A3L01, A3L02, A3L04 y A3L10, la información sobre la intensidad recopilada como leve, moderada o grave en el CRF fue codificada después como de grado 1, grado 2 o grado 3 en el momento del análisis estadístico, debido a un cambio de los estándares de seguridad del patrocinador. En los estudios restantes, la intensidad se registró ya como de grado 1, grado 2 o grado 3.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

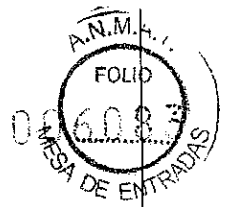




Tabla 1.6: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección medibles recopiladas por estudio: terminología, definiciones y escalas de intensidad

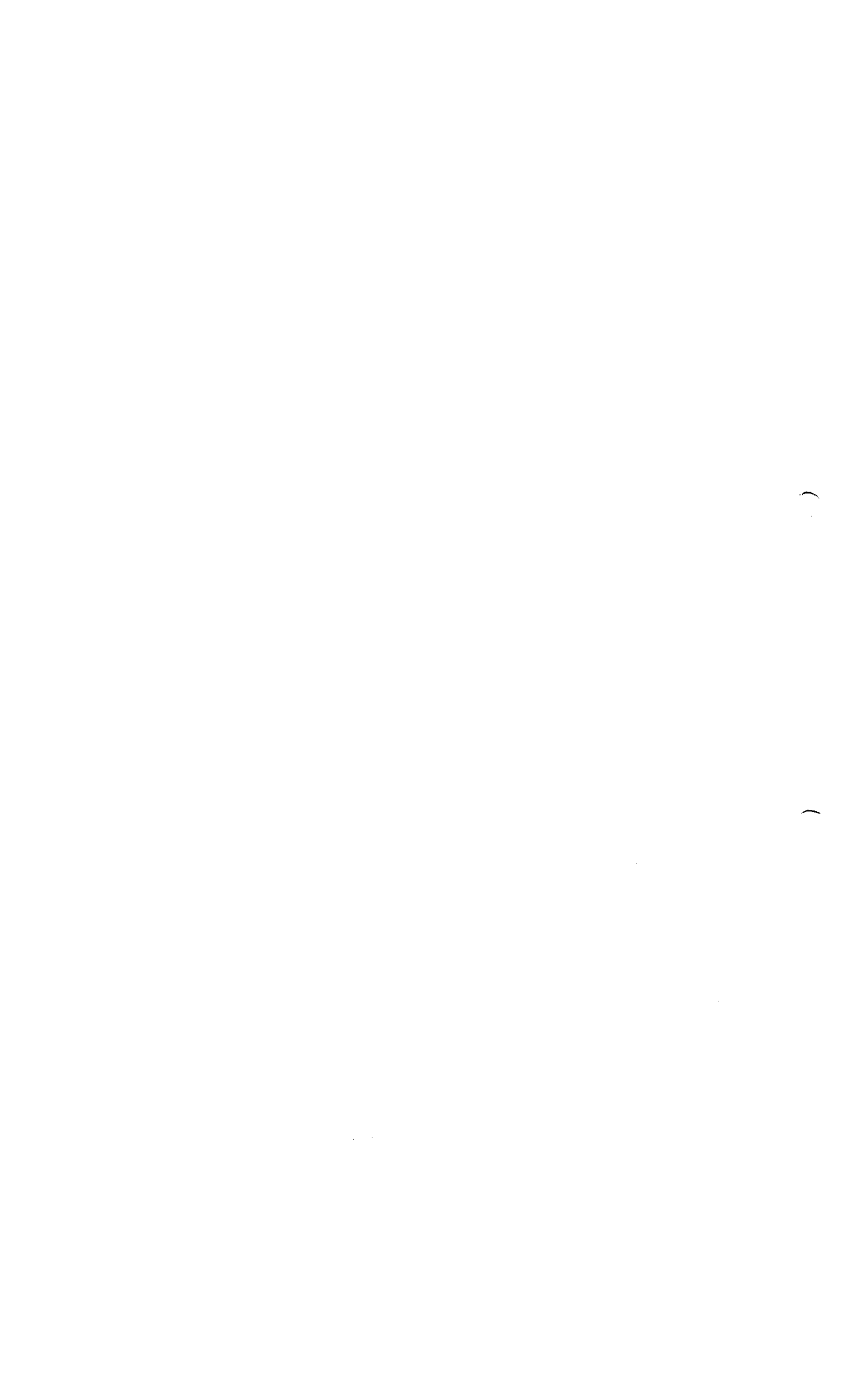
| Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección | Enrojecimiento en el lugar de la inyección | Eritema en el lugar de la inyección | Edema en el lugar de la inyección | Hinchazón en el lugar de la inyección | Induración en el lugar de la inyección | Hinchazón extensa en la extremidad vacunada* |
|--|--|---|--|--|---|---|
| Estudios | A3L01, A3L02. | Todos excepto A3L01, A3L02. | A3L01, A3L02. | Todos excepto A3L01, A3L02. Hinchazón en el lugar de la inyección o en el área circundante. La hinchazón o el edema es provocado por una infiltración de líquidos en un tejido o en una cavidad. Según el espacio disponible para que los líquidos se dispersen, la hinchazón puede ser blanda (más usual) o firme (menos usual) al tacto, por lo cual la mejor manera de describirla consiste en observar el tamaño de la hinchazón. | A3L01, A3L02. | A3L15bo, A3L21, A3L22. |
| Definición | No definido. | Presencia de enrojecimiento que incluye el punto aproximado en donde se insertó la aguja. | No definido. | No definido. | No definido. | El miembro inyectado tiene hinchazón extensa, que afecta al menos a una articulación adyacente (es decir, rodilla y/o cadera [A3L15 bo] o codo y/o hombro [A3L21 y A3L22]). |
| Escala de intensidad† | Para A3L01 Leve: $\geq 0,5$ a < 2 cm Moderada: ≥ 2 a < 5 cm Grave ≥ 5 cm Para A3L02 Leve: > 0 a < 2 cm Moderada: ≥ 2 a < 5 cm Grave: ≥ 5 cm | Leve / Grado 1: $> 0,0$ a $< 2,5$ cm Moderada / grado 2: $\geq 2,5$ a < 5 cm Grave / Grado 3: ≥ 5 cm | Para A3L01 Leve: $\geq 0,5$ a < 2 cm Moderada: ≥ 2 a < 5 cm Grave ≥ 5 cm Para A3L02 Leve: > 0 a < 2 cm Moderada: ≥ 2 a < 5 cm Grave: ≥ 5 cm | Leve / Grado 1: $> 0,0$ a $< 2,5$ cm Moderada / grado 2: $\geq 2,5$ a < 5 cm Grave / Grado 3: ≥ 5 cm | Para A3L01 Leve: $\geq 0,5$ a < 2 cm Moderada: ≥ 2 a < 5 cm Grave: ≥ 5 cm Para A3L02 Leve: > 0 a < 2 cm Moderada: ≥ 2 a < 5 cm Grave: ≥ 5 cm | No se aplica.‡ |

* En los casos de "hinchazón extensa en la extremidad vacunada", si estaba presente, la medición de la circunferencia de la extremidad que recibió la inyección y de la otra extremidad (en el mismo lugar anatómico) se registraron en el diario, y se pidió a los padres que llamaran de inmediato al centro.
 † Para las reacciones medibles, los padres/representantes legales registraron la medición de la reacción y se asignó la clasificación de leve / grado 1, moderada / grado 2 o grave / grado 3 en el momento del análisis estadístico. En los estudios A3L01, A3L02, A3L04 y A3L10, la terminología utilizada para la clasificación de la gravedad fue leve/moderada/grave, mientras que en todos los demás estudios fue de grado 1, 2 ó 3, debido a un cambio de los estándares de seguridad del patrocinador. La información sobre la intensidad recopilada como leve, moderada o grave en el CRF fue codificada después como de grado 1, grado 2 o grado 3 para esta aplicación.
 ‡ Por convención, se considera de grado 3.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



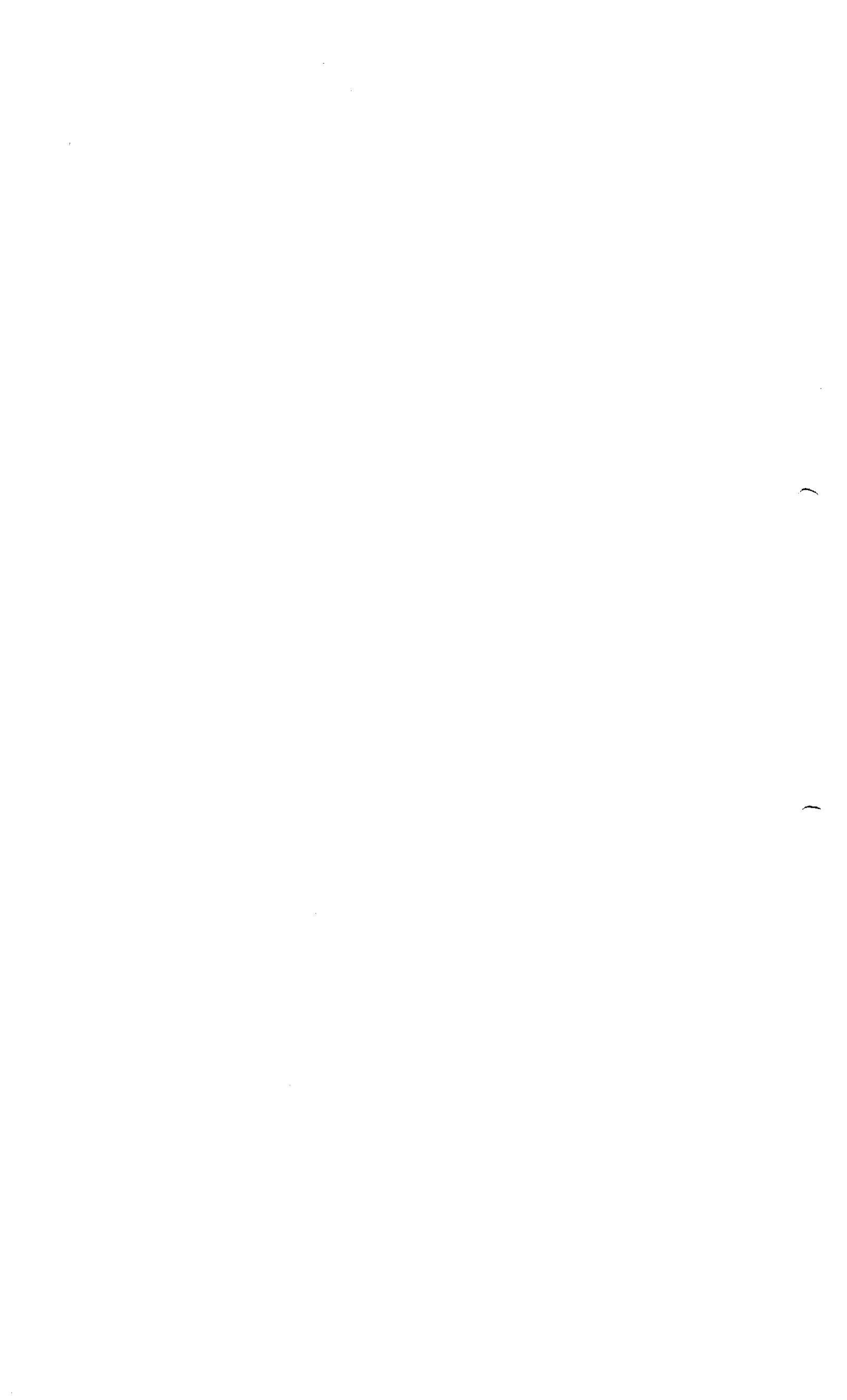




1.1.2.3 Reacciones sistémicas solicitadas (día 0 al día 7)

Las reacciones sistémicas solicitadas se informaron desde D0 hasta D7 después de cada vacunación. Los términos preferidos utilizados para definir las reacciones sistémicas solicitadas variaron entre algunos estudios en función de la versión del código de MedDRA utilizado en el momento del estudio. En la tabla 1.7 se presenta un resumen de las reacciones sistémicas solicitadas recopiladas en cada estudio.

En la tabla 1.8 y en la tabla 1.9 se presentan las escalas de intensidad y las definiciones específicas del estudio utilizadas en cada estudio para las reacciones sistémicas solicitadas informadas.



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Tabla 1.7: Reacciones sistémicas solicitadas recopiladas por estudio

| Estudio | Serie primaria Lactantes de 6 semanas a 2 meses al momento de la inclusión | | | | | | | Estudios de refuerzo Niños en su 2° año de vida | | | |
|--------------------------------|---|-------|-------|-------|-------|----------|-------|--|----------|-------|-------|
| | A3L02 | A3L04 | A3L10 | A3L11 | A3L12 | A3L15 ps | A3L17 | A3L01 | A3L15 bo | A3L21 | A3L22 |
| Reacción sistémica* | | | | | | | | | | | |
| Fiebre / pirexia | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Vómito | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Llanto anormal / llanto | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Sueño / somnolencia | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Anorexia / pérdida del apetito | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Irritabilidad | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Diarrea | • | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | • | N/A | N/A | N/A |

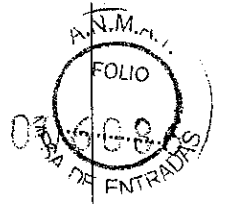
* Se utilizó un término MedDRA diferente en el momento del estudio; sin embargo, se definió la misma reacción en el lugar.

** indica que la información sobre la reacción se recopiló en ese estudio en particular.

N/A = no se aplica (ya que no se recopiló).

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



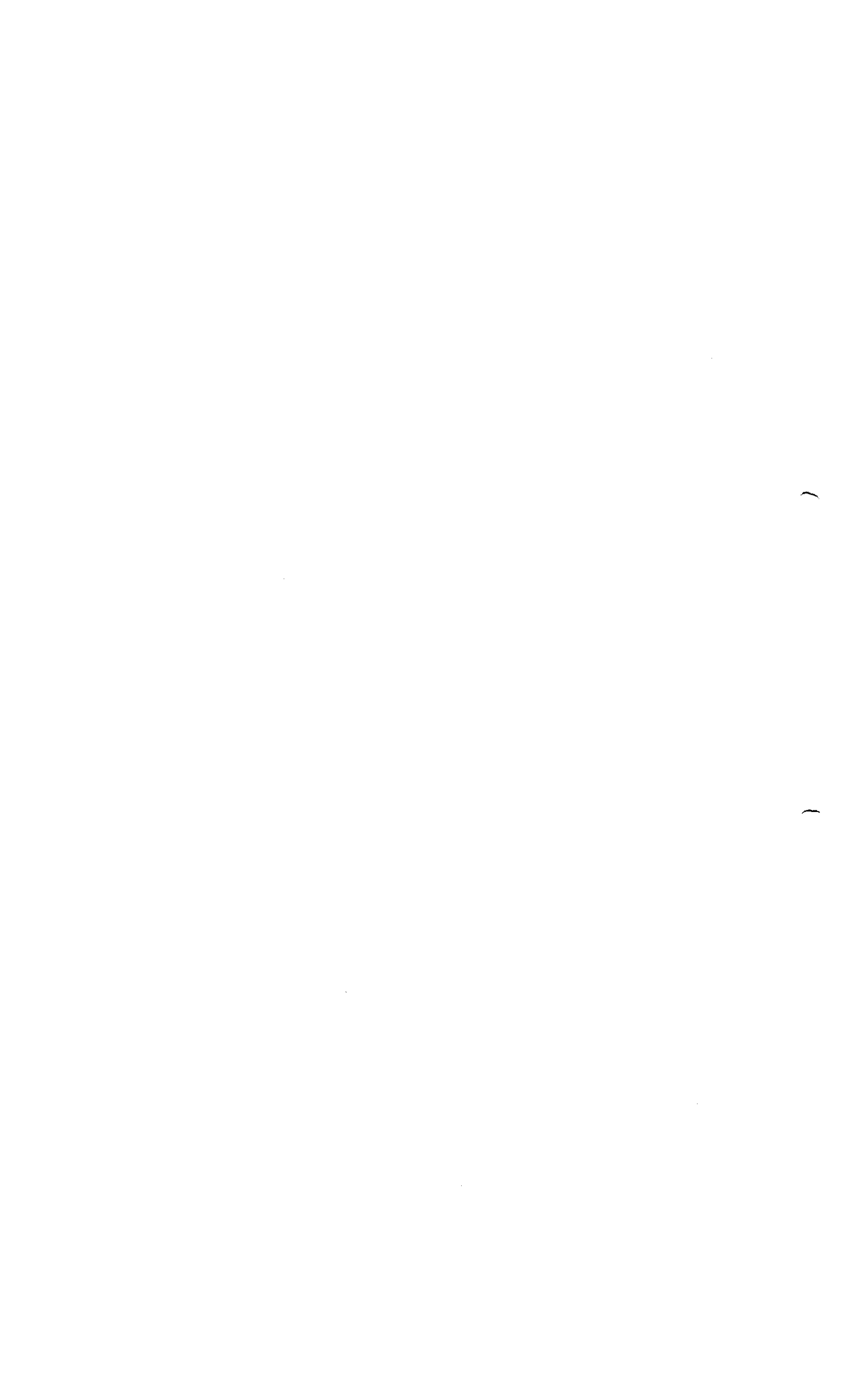


Tabla 1.8: Reacciones sistémicas solicitadas no medibles recopiladas por estudio: terminología, definiciones y escalas de intensidad

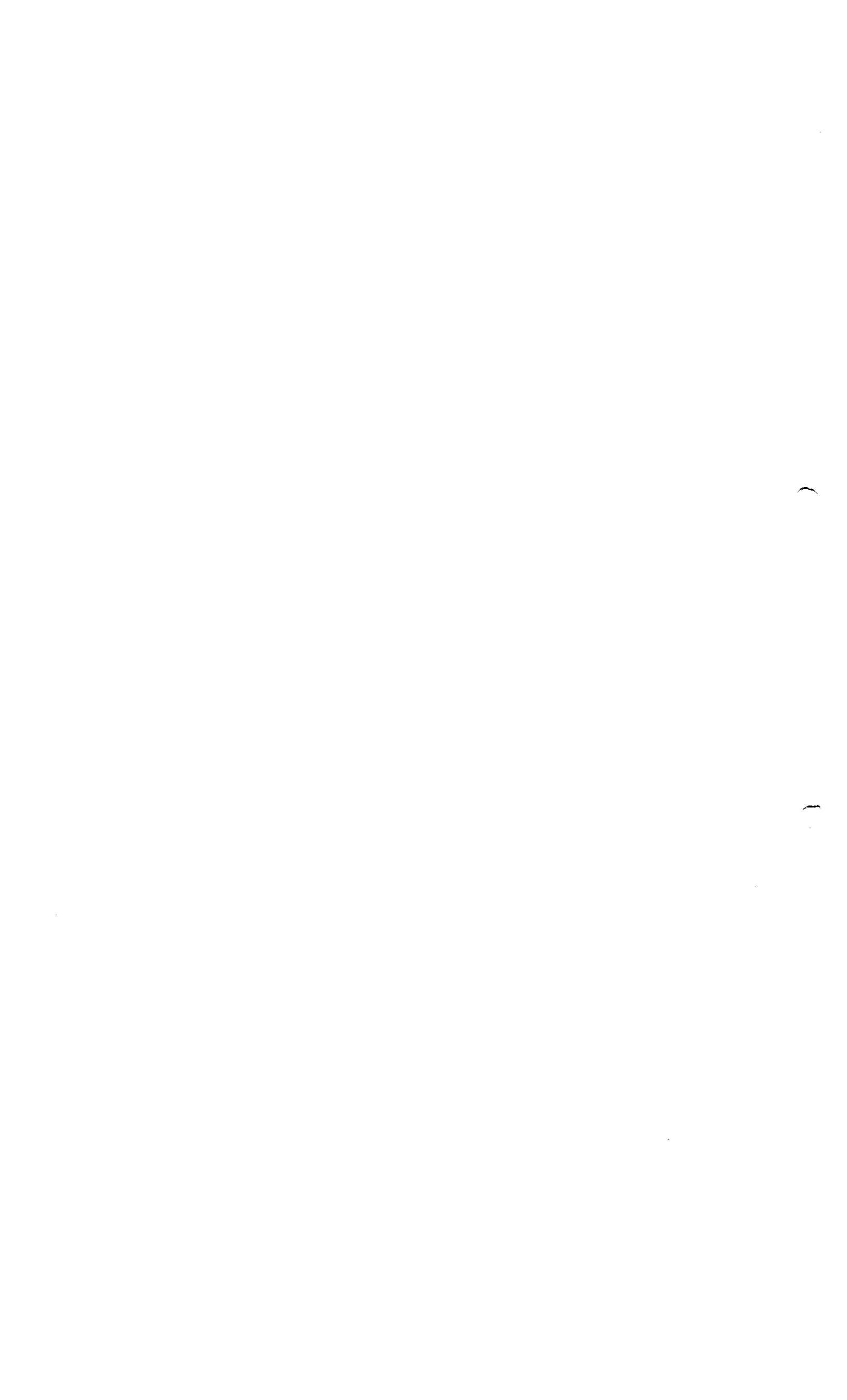
| Reacciones sistémicas solicitadas | Vómito | Llanto anormal/ llanto | Sueño / somnolencia | Pérdida del apetito / anorexia | Irritabilidad | Diarrea |
|-----------------------------------|---|--|---|---|--|--|
| Estudios | Todos | Todos | Todos | Todos | Todos | A3L01, A3L02. |
| Definición | El vómito no incluye regurgitación. | Llanto inconsolable sin motivo. | Menor interés en su entorno o aumento del sueño. | Vea la escala de intensidad. | Respuesta excesiva a los estímulos: más irritable de lo usual, lloriqueo y agitación a pesar de los intentos por calmar al lactante, y a pesar de las acciones que normalmente lo calmarían de las personas que lo atienden. | No se definió; vea la escala de intensidad. |
| Escala de intensidad* | A3L01, A3L02: Leve: 1 a 2 episodios que no interfieren con la rutina del niño. Moderada: varios episodios e incapacidad para retener la comida. Grave: vómitos frecuentes e incapacidad total de ingesta oral. Todos (excepto A3L01, A3L02): Leve: 1 episodio en 24 horas. Moderada: 2-5 episodios en 24 horas. Grave: ≥ 6 episodios en 24 horas, o requiere hidratación parenteral. | Leve: < 1 hora. Moderada: 1-3 horas. Grave: ≥ 3 horas. | Leve: con más sueño que lo habitual, o menos interesado en el entorno. Moderada: no se interesa por su entorno o no se despertó para una de sus comidas. Grave: duerme la mayor parte del tiempo o le cuesta despertarse. | Leve: come menos de lo normal. Moderada: rechazó 1 o 2 tomas/comidas. Grave: rechazó ≥ 3 tomas/comidas o rechazó la mayoría de las tomas/comidas. | A3L01, A3L02: Leve: < 1 hora. Moderada: 1-3 horas. Grave: ≥ 3 horas. Todos (excepto A3L01, A3L02): Leve: fácil de consolar. Moderada: requiere una mayor atención. Grave: inconsolable. | Leve: deposiciones menos consistentes que lo normal. Moderada: deposiciones semilíquidas frecuentes, sin mucho material sólido. Grave: deposiciones líquidas múltiples, sin material sólido. |

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

Para todas las reacciones no medibles, los padres/representantes legales registraron el nivel de intensidad (leve, moderada o grave) en el diario.
Nota: para todos los estudios salvo A3L01, A3L02, A3L04 y A3L10, la información sobre la intensidad recopilada como leve, moderada o grave en el CRF fue codificada después como de grado 1, grado 2 o grado 3 en el momento del análisis estadístico, debido a un cambio de los estándares de seguridad del patrocinador.





sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Tabla 1.9: Reacciones sistémicas solicitadas medibles (pirexia/ fiebre) recopiladas por estudio: definición, método de evaluación y escala de intensidad

| Estudio(s) | A3L01, A3L02. | A3L04 | A3L10, A3L11, A3L12 y A3L15 | A3L17, A3L21 y A3L22 |
|---|---|--|--|--|
| Definición de fiebre | Presencia cuando la temperatura axilar es $\geq 37,1$ °C. | Presencia cuando la temperatura rectal es $\geq 38,0$ °C. | Presencia cuando la temperatura axilar es $\geq 37,4$ °C. | Presencia cuando es $\geq 38,0$ °C, sin importar la vía utilizada. |
| Escala de intensidad* | <ul style="list-style-type: none"> Leve: 37,1 °C a 38,0 °C. Moderada: 38,1 °C a 39,0 °C. Grave: $\geq 39,1$ °C. | <ul style="list-style-type: none"> Leve: 38,0°C a 38,5°C. Moderada: 38,6°C a 39,5°C. Grave: $\geq 39,6$°C. | <ul style="list-style-type: none"> Leve / Grado 1: 37,4°C a 37,9°C. Moderada / grado 2: 38,0°C a 38,9°C. Grave / grado 3: $\geq 39,0$°C. | <ul style="list-style-type: none"> Grado 1: 38,0°C a 38,5°C. Grado 2: 38,6°C a 39,5°C. Grado 3: $\geq 39,6$°C. |
| Registro del método de evaluación en el CRF (rectal, oral o axilar) | No (únicamente axilar) | Sí | Sí | Sí |
| Factor de corrección aplicado en el momento del análisis estadístico | No se hizo ninguna conversión. | Conversión a equivalente rectal. RE = AX + 0,6 °C; RE = O + 0,5 °C | Conversión a equivalente rectal. RE = AX + 0,6 °C; RE = O + 0,5 °C | No se hizo ninguna conversión. |

Para la fiebre, los padres/representantes legales registraron la temperatura y se asignó la clasificación de leve / grado 1, moderada / grado 2 o grave / grado 3 en el momento del análisis estadístico. En los estudios A3L01, A3L02, A3L04 y A3L10, la terminología utilizada para la clasificación de la gravedad fue leve/moderada/grave, mientras que en todos los demás estudios fue de grado 1, 2 o 3, debido a un cambio de los estándares de seguridad del patrocinador. La información sobre la intensidad recopilada como leve, moderada o grave en el CRF fue codificada después como de grado 1, grado 2 o grado 3 para esta solicitud.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







1.1.2.4 Eventos adversos no graves no solicitados

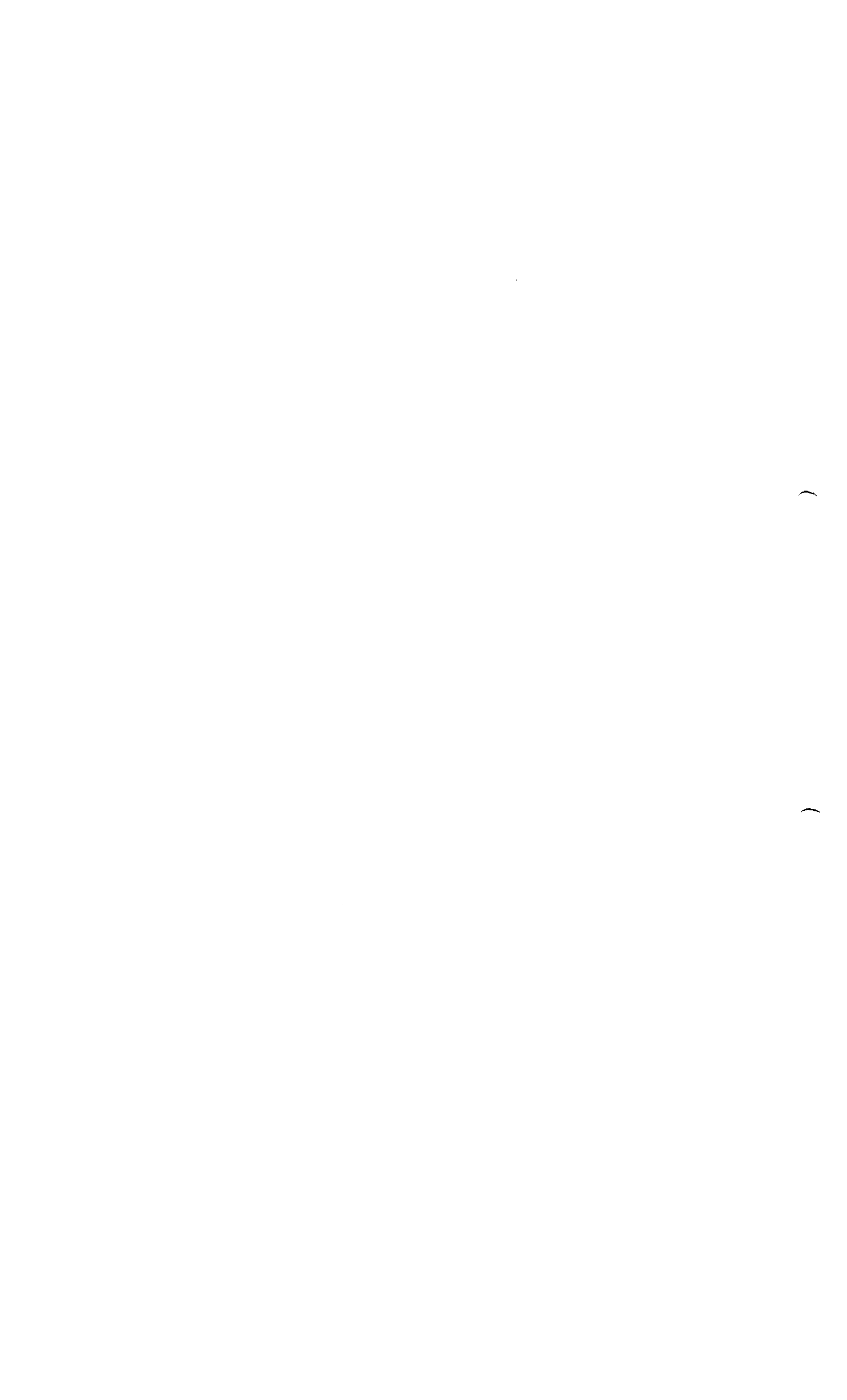
Además de registrar las reacciones solicitadas, se indicó a los padres/representantes de los sujetos que registraran en los diarios (DC) cualquier otro evento médico que pudiera haberse producido durante el período de 30 días (el período de 28 días para el estudio A3L15) después de cada vacunación. En los estudios de fase III con el calendario de inmunización a los 2, 4 y 6 meses (estudios A3L04, A3L11, A3L12 y A3L17), se recabaron también los AE no graves no solicitados que se produjeron desde D31 hasta D60 después de cada vacunación. Las escalas de intensidad no se definen, ya que sería imposible predecir los AE no solicitados que se debían informar. Más bien, en general, grado 1 es leve, grado 2 es moderado y grado 3 es grave en cuanto a la intensidad del AE informado.

Para todos los estudios, excepto el A3L01 y el A3L02, el investigador evaluó la relación causal como:

- No relacionado / sin relación: el AE se debe claramente/muy probablemente a otras etiologías, tales como el trastorno subyacente de un paciente, una intervención terapéutica o una terapia concomitante, o bien la demora entre la vacunación y el inicio del AE es incompatible con una relación causal, o el AE se inició antes de la vacunación.
- Relacionados: existe una posibilidad razonable de que el AE haya sido causado por la vacuna. La expresión “posibilidad razonable” indica que en general existen hechos (pruebas) o argumentos que sugieren una relación causal (directivas de la Conferencia Internacional de Armonización, Gestión de Datos de Seguridad Clínica E2A).

En los estudios A3L01 y A3L02, el investigador evaluó la relación causal entre cada AE no grave no solicitado y la vacunación con la siguiente escala:

- 0 = sin relación: relación temporal inconsistente (intervalo demasiado prolongado entre la inyección y el inicio del síntoma, o aparición del síntoma antes de la inyección) o pruebas de que el síntoma está definitivamente relacionado con una etiología distinta del fármaco del estudio.
- 1 = posible relación: existe una relación temporal con el fármaco del estudio; sin embargo, no se ha investigado una etiología alternativa potencial que pueda ser causante del síntoma.
- 2 = probable: existe una relación temporal relevante con el fármaco del estudio y una sintomatología sugerente, y no se encuentra una etiología alternativa potencial evidente.
- 3 = definitiva: existe una relación temporal relevante con el fármaco del estudio, y no se aprecia ninguna etiología alternativa evidente (luego de la investigación se descartaron otras etiologías).
o una reacción local en el lugar de la inyección,
o existe un nuevo desafío positivo con sintomatología sugerente (sólo para el estudio A3L02).





1.1.2.5 Eventos adversos de interés especial

Con la excepción de la hinchazón extensa de una extremidad (ELS), no se recabaron específicamente los eventos adversos de interés especial (AESI) en cada estudio individual; en cambio, se consultaron los AESI entre los eventos no graves no solicitados y los SAE recabados a lo largo de los estudios para este documento. Esto permitió un análisis médico de los AESI confirmados de conformidad con definiciones médicas precisas (p. ej., episodio hipotónico hiporreactivo [HHE]) y también para analizar AE posiblemente relacionados con AESI potenciales (p. ej., eventos posiblemente relacionados con reacciones alérgicas). Para conocer las definiciones de AESI, vea la sección 1.1.6.4.2.

La ELS fue recabada como una reacción solicitada en 3 estudios de refuerzo (A3L15 bo, A3L21 y A3L22, vea la tabla 1.4).

1.1.2.6 Eventos adversos graves

En general, se recabó y evaluó información sobre SAE todo a lo largo del ensayo, desde la inclusión de los sujetos hasta 6 meses después de la última vacunación, excepto en los estudios A3L01 y A3L02, para los que se recabó desde la inclusión hasta 30 (+ 7) días después de la última vacunación (vea la tabla 1.3). Además, en el estudio A3L01 se recabaron también los SAE mortales, potencialmente mortales y relacionados durante el período entre el final del seguimiento después de la serie primaria y la administración de la dosis de refuerzo.

Para los estudios A3L01, A3L02 y A3L04, la recolección de datos fue diferente que para los demás estudios de Hexaxim en que los SAE estaban relacionados con el concepto de evento solicitado y no solicitado. Para cada reacción solicitada o evento no solicitado informado, se pedía al investigador que especificara si el evento era o no un SAE (SAE = "sí" o SAE = "no"). Esto no se hizo en ningún otro estudio; en su lugar, los SAE se recabaron por separado.

1.1.3 Método y momento de las mediciones

En la sección 1.1.2 se presenta información sobre la presentación de los datos de seguridad, su definición y los métodos de recolección de datos por estudio para todos los parámetros de seguridad.

1.1.4 Objetivos del estudio e hipótesis estadísticas probadas

En la tabla 1.2 se presentan los objetivos e hipótesis de seguridad (en su caso) para cada estudio. Todos los resultados de seguridad de los CSR individuales están disponibles en 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, sección 5 del estudio A3L02 y sección 6 de los estudios A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15 (serie primaria y refuerzo) y A3L17 (serie primaria), sección 5 del estudio A3L01 y sección 6 de los estudios A3L21 y A3L22 (refuerzo).

1.1.5 Manejo de datos faltantes o incompletos

En todos los estudios, no se reemplazaron los datos faltantes e incompletos. No se realizaron búsquedas de valores atípicos.





1.1.6 Estrategia de integración de los datos de seguridad

1.1.6.1 Fundamento

La evaluación del perfil de seguridad de Hexaxim fue uno de los objetivos para todos los estudios del PDC de Hexaxim (sin incluir el estudio A3L16). Aunque la recolección de los datos de seguridad ha evolucionado a lo largo del desarrollo clínico, los momentos de medición y los criterios de valoración principales siguieron siendo lo bastante similares como para permitir la realización de un análisis integrado con todos los estudios terminados que forman parte del documento de solicitud y que utilizaron Hexaxim como vacuna de prueba.

Una de las ventajas de un perfil de seguridad integrado de los resultados para Hexaxim es que mejora la precisión de la frecuencia de AE informados, la detección de cualquier señal de seguridad y la evaluación de la seguridad en subgrupos ampliados de la población.

Los detalles de la estrategia de agrupamiento para los estudios del análisis integrado se describen con detalle en 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad.

1.1.6.2 Definición de la población de análisis

El análisis integrado de seguridad se llevó a cabo sobre el SafAS.

El SafAS se definió para cada dosis 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 analizaron de acuerdo con la primera vacuna recibida.

Esta población de seguridad es similar a la definida para cada estudio individual. Se pueden observar diferencias en el análisis después de cualquier inyección, para sujetos que recibieron equivocadamente diferentes productos durante la serie primaria. Aunque esos sujetos han sido excluidos del análisis en "cualquier inyección" en los estudios individuales, para este análisis integrado se incluyen en el SafAS y se analizan de acuerdo con la vacuna recibida después de la primera inyección.

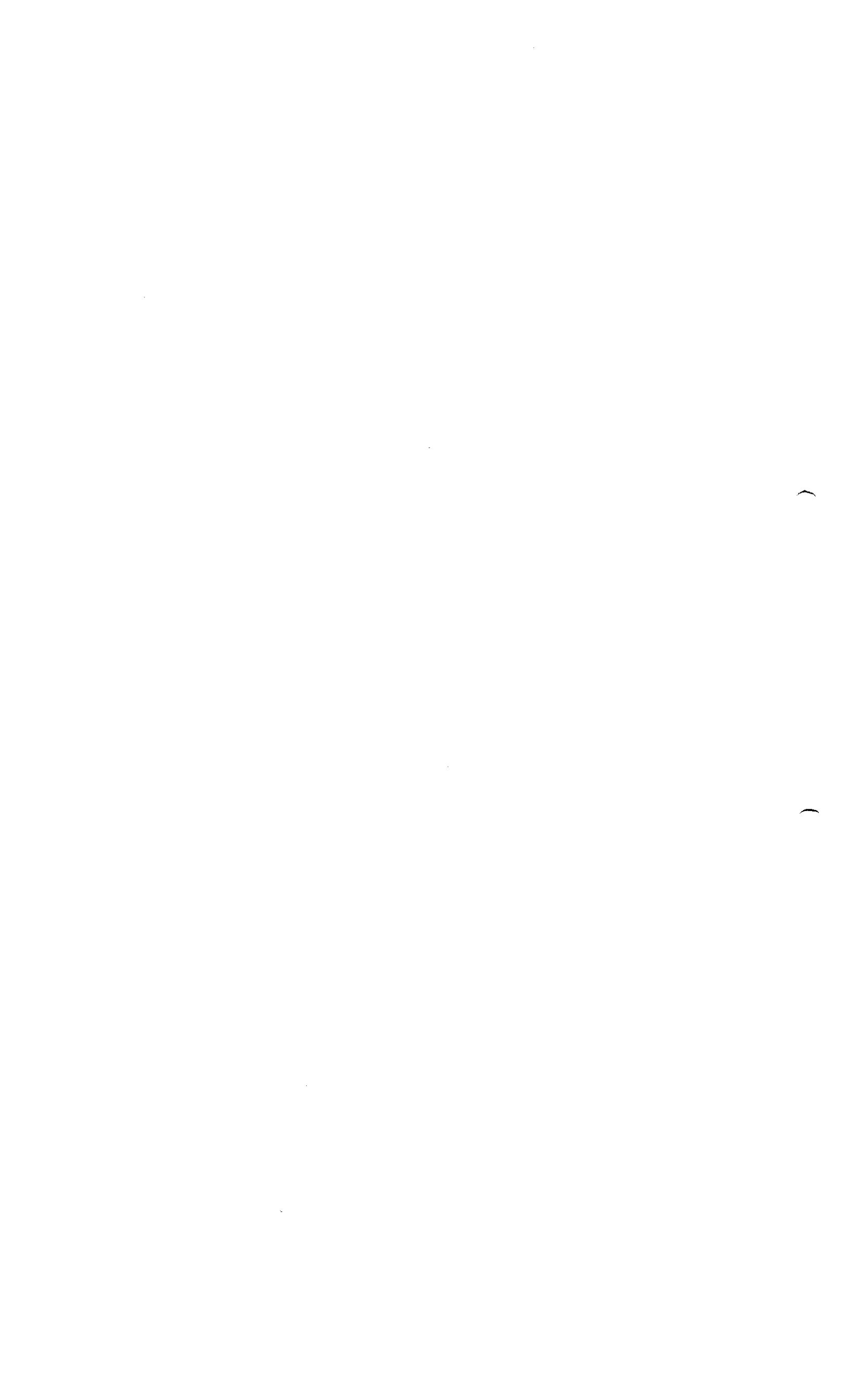
1.1.6.3 Objetivos

Objetivo 1: perfil de seguridad de Hexaxim.

- El primer objetivo del análisis integrado era evaluar el perfil de seguridad de Hexaxim después de cada vacunación y después de cualquiera de ellas.

Objetivo 2: Hexaxim en subgrupos de sujetos.

- El segundo objetivo del análisis integrado era proporcionar una descripción del perfil de seguridad de Hexaxim tras cualquier inyección en subgrupos de sujetos por:
 - Sexo.
 - Origen étnico.
 - El número acumulativo de dosis de Hep B recibidas (3, 4 ó 5) durante el 1^{er} y 2^o año después del nacimiento.





- La inclusión o no de vacunación concomitante (vacunación antineumocócica [Prevenar], vacunas MMR y V).

Objetivo 3: Hexaxim frente a control.

- El tercer objetivo del análisis integrado era presentar una comparación descriptiva del perfil de seguridad de Hexaxim con el perfil de seguridad de las vacunas de control.
- Los análisis del objetivo 3 se presentan para seguridad general, eventos inmediatos (incluidas las reacciones) no solicitados, reacciones no graves no solicitadas y solicitadas, AE que provocaron el retiro, AESI y muertes.

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

1.1.6.4 Resumen de la metodología de integración de datos

En 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, se presenta una descripción detallada de los métodos estadísticos para el análisis integrado de seguridad.

El análisis integrado es descriptivo para cada objetivo en cada subpoblación.

Como se utilizaron diferentes versiones del MedDRA durante el desarrollo clínico de Hexaxim, todos los AE fueron codificados de nuevo a partir de los diferentes estudios para esta aplicación utilizando la versión 12.0 del MedDRA.

1.1.6.4.1 Criterios de valoración de seguridad del análisis integrado

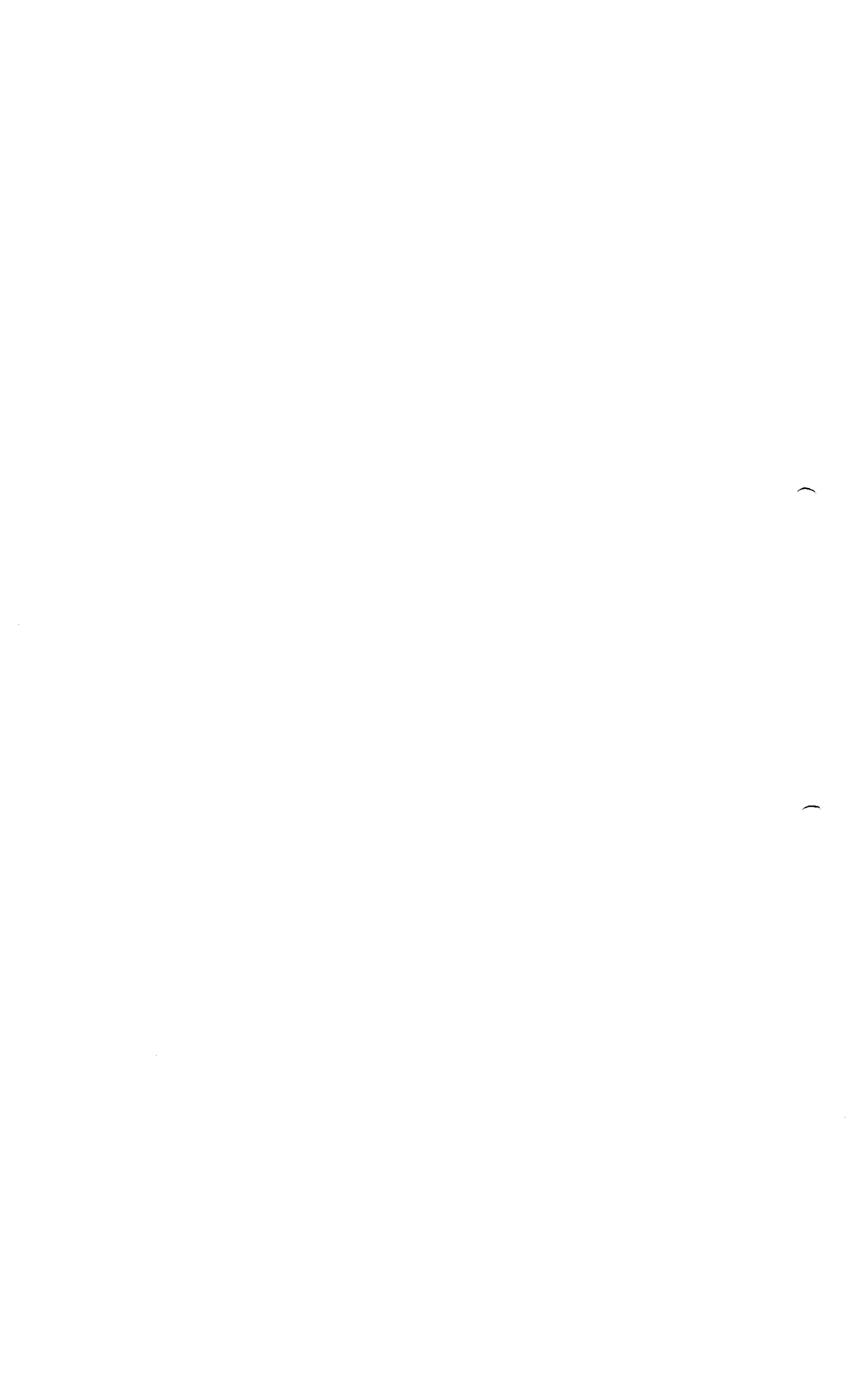
Los criterios de valoración de seguridad para el análisis integrado son los siguientes:

- Ocurrencia de AE sistémico inmediato no solicitado informado en los 30 minutos posteriores a cada/cualquier inyección de vacuna.
- Ocurrencia de reacciones en el lugar de la inyección solicitadas (enumeradas en el DC del sujeto y en el CRF/eCRF) y sistémicas en el plazo de 7 días después de cada inyección de vacuna.

Es importante entender que los eventos enumerados en el DC y en el CRF/eCRF del sujeto que se produjeron después del día 8 se consideran eventos no solicitados.

- Ocurrencia de AE^a no solicitados (comunicados espontáneamente) en el plazo de 7 días y de 30 días (28 días para el estudio A3L15) después de cada inyección de vacuna:
 - Ocurrencia de AE no graves no solicitados en el plazo de 7 días y de 30 días (28 días para el estudio A3L15) después de cada inyección de vacuna.
 - Ocurrencia de SAE a lo largo de los estudios.
- Ocurrencia de AESI a lo largo de los estudios.

^a Incluye SAE.





Para los estudios con calendario de vacunación a los 2, 4 y 6 meses (estudios A3L04, A3L12 y A3L17), se debían describir las reacciones no solicitadas que tuvieron lugar entre 30 días después de la inyección de vacuna. Como no se comunicó la ocurrencia de ninguna reacción no solicitada durante este plazo, el listado está vacío (no hay datos) y por consiguiente no hay resultados que presentar.

Para facilitar la comprensión, se ofrecen a continuación las definiciones de los términos utilizados para describir los eventos de seguridad en el análisis integrado.

1.1.6.4.2 Definiciones de los criterios de valoración utilizados en el análisis integrado

Eventos inmediatos

Para el análisis integrado, los eventos inmediatos se definen como cualquier evento sistémico no solicitado informado por el personal del estudio durante el período de observación de 30 minutos después de una inyección de vacuna. Por tanto, las reacciones inmediatas en el lugar de la inyección solicitadas y no solicitadas que fueron registradas en los estudios A3L01 y A3L02 no se consideran inmediatas, y se capturan como reacciones en el lugar de la inyección solicitadas y no solicitadas únicamente.

Reacciones solicitadas

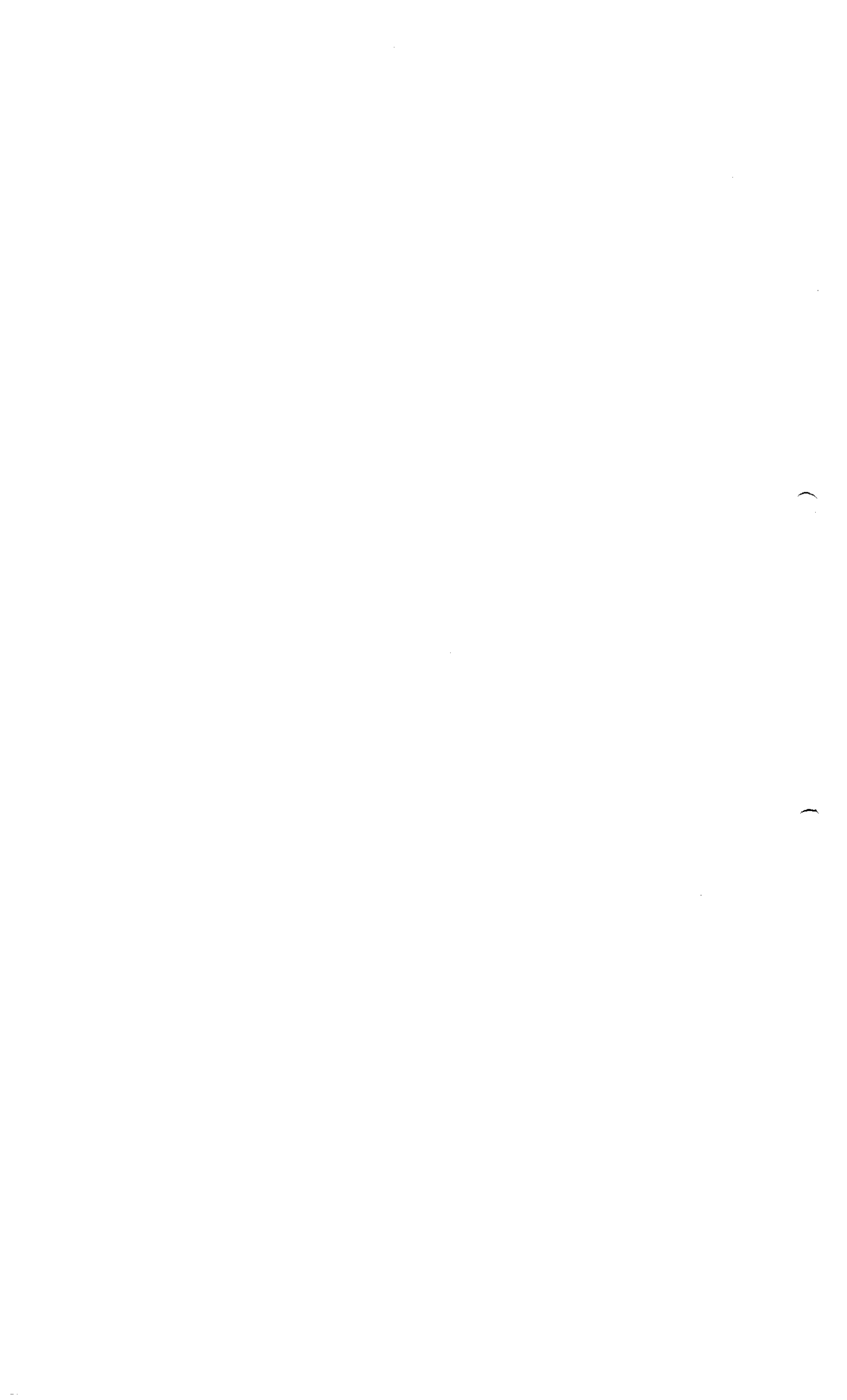
Para el análisis integrado, las siguientes reacciones solicitadas se consideran similares y se combinan:

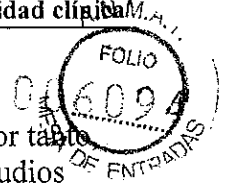
- Dolor en el lugar de la inyección (estudios A3L01 y A3L02) y sensibilidad en el lugar de la inyección (para todos los demás estudios): el término preferido (PT) de MedDRA utilizado en el análisis integrado es dolor en el lugar de la inyección.
- Enrojecimiento en el lugar de la inyección (estudios A3L01 y A3L02) y eritema en el lugar de la inyección (para todos los demás estudios): el PT de MedDRA utilizado en el análisis integrado es eritema en el lugar de la inyección.
- Edema en el lugar de la inyección (estudios A3L01 y A3L02) e hinchazón en el lugar de la inyección (para todos los demás estudios): el PT de MedDRA utilizado en el análisis integrado es hinchazón en el lugar de la inyección.
- Sopor y somnolencia: el PT de MedDRA en el análisis integrado es somnolencia.
- Anorexia y pérdida del apetito: el PT de MedDRA en el análisis integrado es anorexia.
- Llanto y llanto anormal: el PT de MedDRA en el análisis integrado es llanto.

Todos los eventos solicitados se consideran reacciones.

En cuanto a las escalas de intensidad, la terminología leve/moderado/grave fue sustituida por grado 1/grado 2/grado 3, respectivamente, y se utiliza la siguiente escala:

- Para reacciones solicitadas medibles (excepto pirexia)
 - Grado 1: 0,1 a < 2,5 cm
 - Grado 2: 2,5 a < 5 cm
 - Grado 3: \geq 5 cm





Es importante señalar que en el estudio A3L01 solo se recabaron reacciones $\geq 0,5$ cm. Por tanto las ocurrencias fueron subestimadas en este estudio concreto en comparación con los estudios posteriores (porque no se recabaron las reacciones solicitadas medibles $< 0,5$ cm).

- Para la pirexia, sin importar cuál fuera el método de evaluación (rectal, oral o axilar)
 - Grado 1: $38,0^{\circ}\text{C}$ a $38,5^{\circ}\text{C}$.
 - Grado 2: $38,6^{\circ}\text{C}$ a $39,5^{\circ}\text{C}$.
 - Grado 3: $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$.

No se aplicó ningún factor de corrección, según lo establece el lineamiento de colaboración de Brighton y las recomendaciones de las autoridades regulatorias (p. ej., Administración de Medicamentos y Alimentos [FDA]) (2).

Es importante señalar que una temperatura $< 38,0^{\circ}\text{C}$, cualquiera que sea el método de evaluación utilizado en los estudios individuales, no se considera pirexia para el análisis integrado.

- Para las reacciones solicitadas no medibles, no fue posible realizar una armonización de las escalas de intensidad. Por tanto, se consideran las escalas de intensidad de los estudios individuales.

En la tabla 1.10 se resume la terminología y las escalas de intensidad utilizadas en el análisis integrado para las reacciones solicitadas.

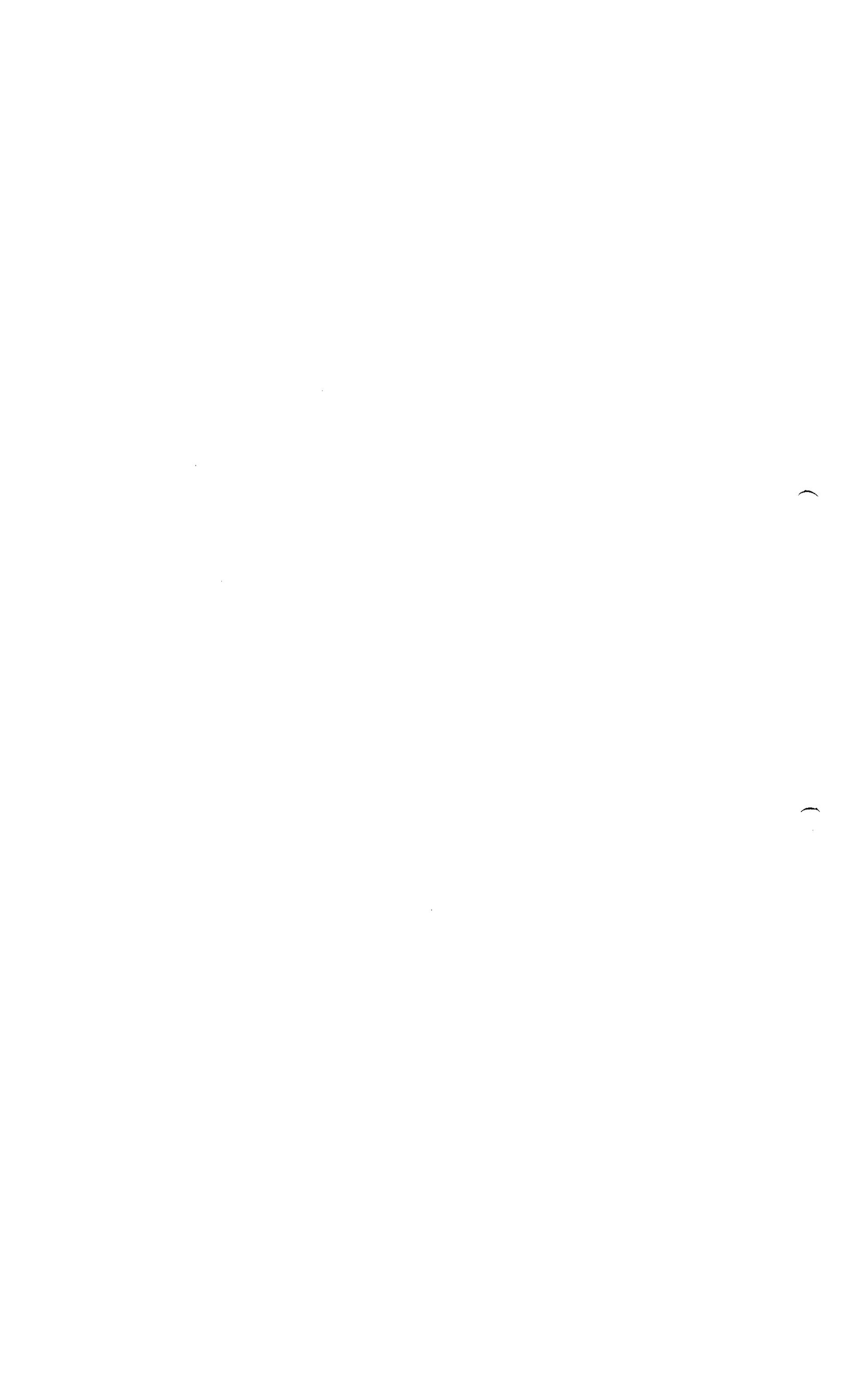


Tabla 1.10: Reacciones solicitadas para el análisis integrado: terminología y escalas de intensidad

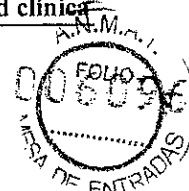
| Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección | | | | | | |
|--|--|-------------------------------------|---|--|---------------|---|
| Término preferido de MedDRA* utilizado en el análisis integrado | Dolor en el lugar de la inyección | Eritema en el lugar de la inyección | Hinchazón en el lugar de la inyección | Induración en el lugar de la inyección | | |
| Escala de intensidad | Escalas de intensidad de estudios individuales | | Grado 1: 0,1 a < 2,5 cm Grado 2: 2,5 a < 5 cm Grado 3: ≥ 5 cm | | | |
| Reacciones sistémicas solicitadas | | | | | | |
| Término preferido* PT de MedDRA utilizado en el análisis integrado | Vómito | Llanto | Somnolencia | Anorexia | Irritabilidad | Diarrea |
| Escala de intensidad | Escalas de intensidad de estudios individuales | | | | | |
| | | | | | | Pirexia Grado 1: 38,0°C a 38,5°C. Grado 2: 38,6°C a 39,5°C. Grado 3: ≥ 39,6°C. |

* MedDRA versión 12.0

HUXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Eventos no solicitados

En cuanto a las escalas de intensidad, se aplican las mismas reglas que para las reacciones solicitadas.

La relación causal entre cada AE no grave no solicitado y la vacunación se toma de cada estudio individual, excepto para los estudios A3L01 y A3L02. En esos estudios, los eventos con una relación codificada como 1, 2 ó 3 se consideran relacionados. Los eventos codificados como 0 se consideran no relacionados. Vea la tabla 1.11 a continuación y la sección 1.1.2.4.

Tabla 1.11: Estrategia de análisis integrado para las relaciones causales entre los AE no solicitados y la vacunación en los estudios A3L01 y A3L02

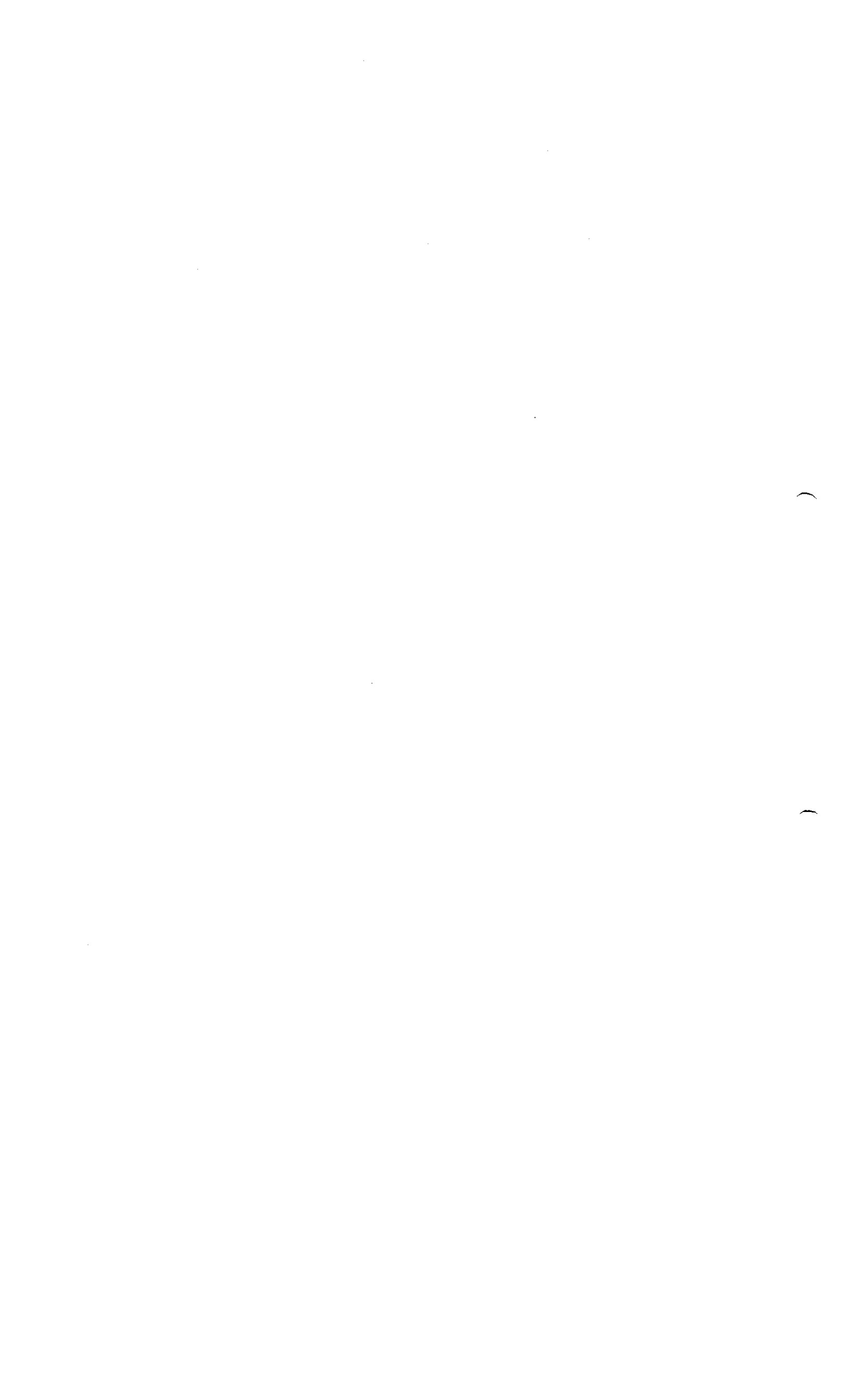
| | Relación causal en el análisis integrado | |
|---|--|--|
| | No relacionados | Relacionados |
| Códigos utilizados en los estudios A3L01 y A3L02 | Código 0 (sin relación) | Código 1 (posible) Código 2 (probable) Código 3 (definitiva) |
| Todos los estudios excepto A3L01, A3L02 | No relacionados | Relacionados |

AESI

Los AESI se definieron con referencia al perfil de seguridad conocido de vacunas pediátricas combinadas similares comercializadas por sanofi pasteur (p. ej., Tetravac/Tetraxim, Pentavac/Pentaxim). Se ofrecen más detalles en las secciones identificadas en el plan de administración de riesgos. Los términos preferidos de la base de datos del estudio clínico de Hexaxim se cruzaron con los criterios de la colaboración de Brighton y se buscaron en la base de datos. No se incluyeron en la estrategia de búsqueda algunos criterios menores de Brighton, como trastornos digestivos, nasofaringitis y tos, por estar informados con demasiada frecuencia en la base de datos sin ninguna relación con la anafilaxia; no obstante, se tomó en consideración su ocurrencia en los casos seleccionados para el análisis médico. La revisión médica se centró especialmente en los eventos informados en el plazo de 3 días después de la administración de Hexaxim y en los eventos relacionados que tuvieron lugar > 3 días después de la vacunación.

Los siguientes AE se consideraron AESI y se clasificaron como “importantes identificados” o “riesgos potenciales” debido al grupo de edades, a los datos específicos de morbilidad de la población vacunada y a los datos históricos de vacunas combinadas similares:

- ELS: la ELS se definió como una inflamación que se extiende desde el lugar de la inyección hasta más allá de una o más articulaciones adyacentes (p. ej., rodilla y/o cadera, o codo y/u hombro). Este evento fue solicitado en los estudios de refuerzo A3L15, A3L21 y A3L22.





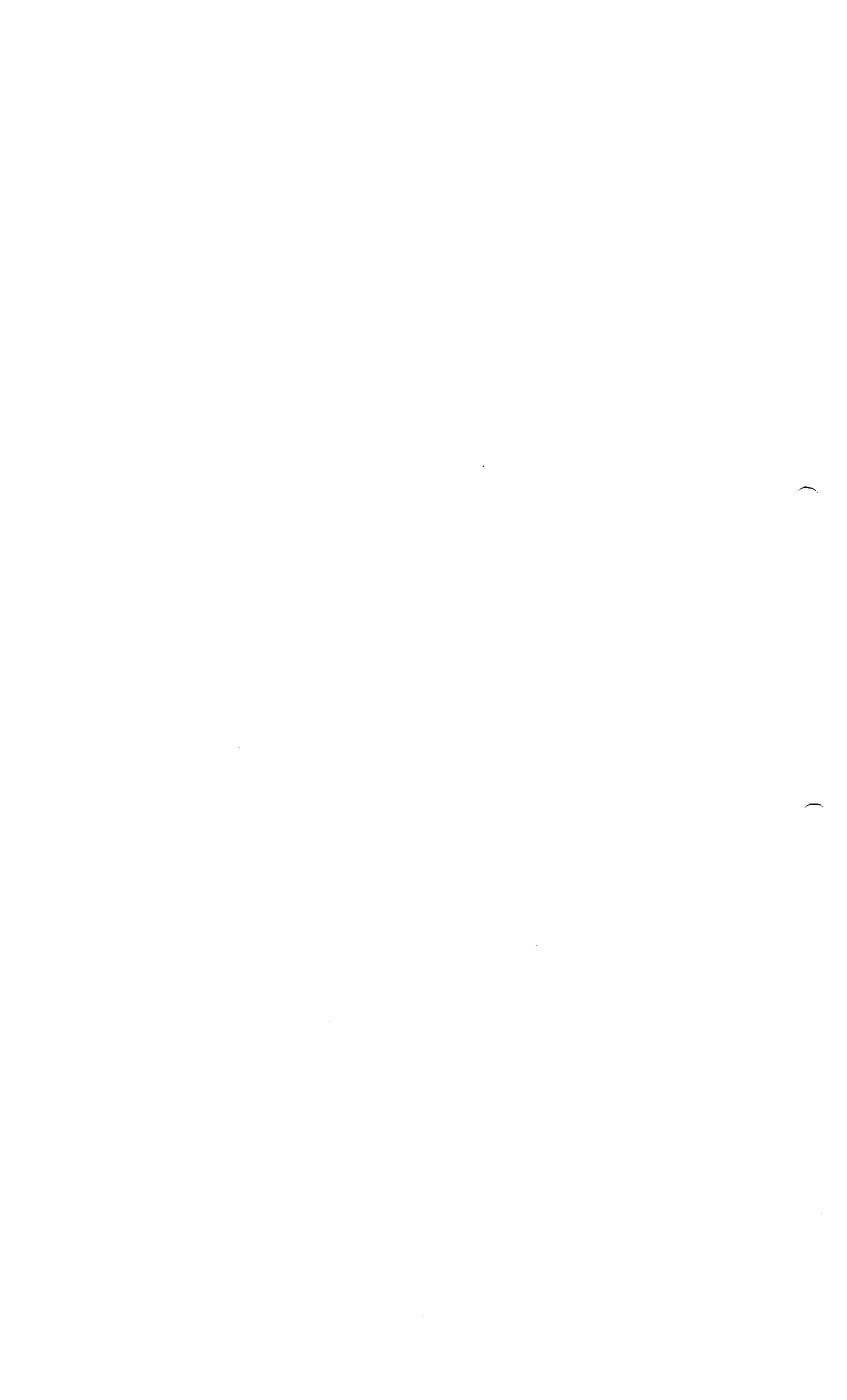
- HHE: según la colaboración de Brighton el HHE se identifica como un inicio repentino de tono muscular reducido, hiporreactividad y cambio de color de la piel, esto es, palidez o cianosis (3). Por convención interna, este evento se considera siempre grave. El HHE se observa con mayor frecuencia durante la primera vacunación, generalmente tras la primera dosis.(4) Por convención interna, este evento siempre se considera grave.
- Convulsiones febriles, convulsiones: las convulsiones se evaluaron utilizando la definición del grupo de trabajo correspondiente de la colaboración de Brighton (2).
- Reacciones anafilácticas: las reacciones anafilácticas se analizaron utilizando la publicación del grupo de trabajo de la colaboración de Brighton (5), que define la anafilaxia como una reacción aguda de hipersensibilidad con implicación orgánica multisistémica. El síndrome clínico se caracteriza por inicio súbito Y progresión rápida de los signos y síntomas Y afectación de ≥ 2 sistemas orgánicos, incluyendo como mínimo 1 criterio cardiovascular O 1 criterio respiratorio. En la publicación de la colaboración de Brighton se presenta una lista de criterios importantes y secundarios. La combinación de estos criterios proporciona un nivel de certeza diagnóstica, cuyo nivel más alto es el nivel 1.
- Apnea: se han comunicado en la literatura médica informes de casos de apnea después de la inmunización. Estos eventos se han informado principalmente en una población de lactantes prematuros nacidos antes de 28 semanas de gestación o con un peso al nacer muy bajo (6) (7) (8) (9), en el plazo de 2-3 días después de la inmunización.

En los estudios de Hexaxim no se incluyó a lactantes prematuros ni a lactantes con bajo peso al nacer ($< 2,5$ kg).

- Encefalopatía o afecciones neurológicas graves similares o encefalomiелitis desmielinizante aguda (ADEM): históricamente se ha informado encefalopatía después de la administración de vacunas que contenían wP (10). El cambio a las vacunas que contienen aP ha reducido de forma espectacular la incidencia de informes de encefalopatía después de la vacuna. Se han informado trastornos desmielinizantes como la ADEM tras la administración de vacunas que contienen tétanos y difteria; no obstante, no existen pruebas suficientes para establecer una relación causal. Se supone que el mecanismo es de naturaleza inmunoalérgica.

Aunque no se ha asociado ningún aumento del riesgo de SIDS o SUD con las vacunas pediátricas pentavalentes o hexavalentes disponibles actualmente en el mercado, estos eventos se consideran otros AESI:

- Síndrome de muerte súbita infantil (SIDS) / muerte súbita inexplicable (SUD): las vacunas hexavalentes han estado disponibles en Europa desde el año 2000. Entre 2000 y 2004, varias notificaciones espontáneas informaron la ocurrencia de muerte súbita e inesperada en lactantes tras la administración de una vacuna hexavalente. Un análisis estadístico de estos casos no reveló un aumento estadísticamente significativo del índice de mortalidad estandarizado (SMR) para niños menores de 1 año. No obstante, durante el 2º año de vida, el SMR aumentó de forma estadísticamente significativa en el plazo de 2 días después de la vacunación con 1 de las 2 vacunas hexavalentes autorizadas (Hexavax). Por este motivo histórico, aunque no se ha asociado un aumento del riesgo de SIDS o SUD con las vacunas pediátricas pentavalentes o hexavalentes actualmente disponibles en el mercado, se ha decidido monitorear específicamente los casos mortales inexplicables para Hexaxim.





La ELS fue el único AESI recabado como reacción solicitada en 3 estudios de refuerzo (A3L15, A3L21 y A3L22). Se consultaron otros AESI en la base de datos del estudio clínico entre los AE inmediatos, AE no solicitados y SAE recabados durante todos los estudios, según sus respectivos momentos de recopilación.

Con la excepción de la encefalitis, que puede tener un tiempo retardado hasta el inicio, la mayoría de los AESI (ELS, HHE, convulsiones, reacciones anafilácticas o alérgicas y apnea) tienen un tiempo hasta el inicio sugestivo cuando se producen en el plazo de 3 días después de la vacunación. Por tanto, la revisión médica de estos eventos se centró más específicamente en el período de 3 días después de la vacunación. También se evaluaron médicamente los casos relacionados que tuvieron lugar > 3 días después de la inmunización.

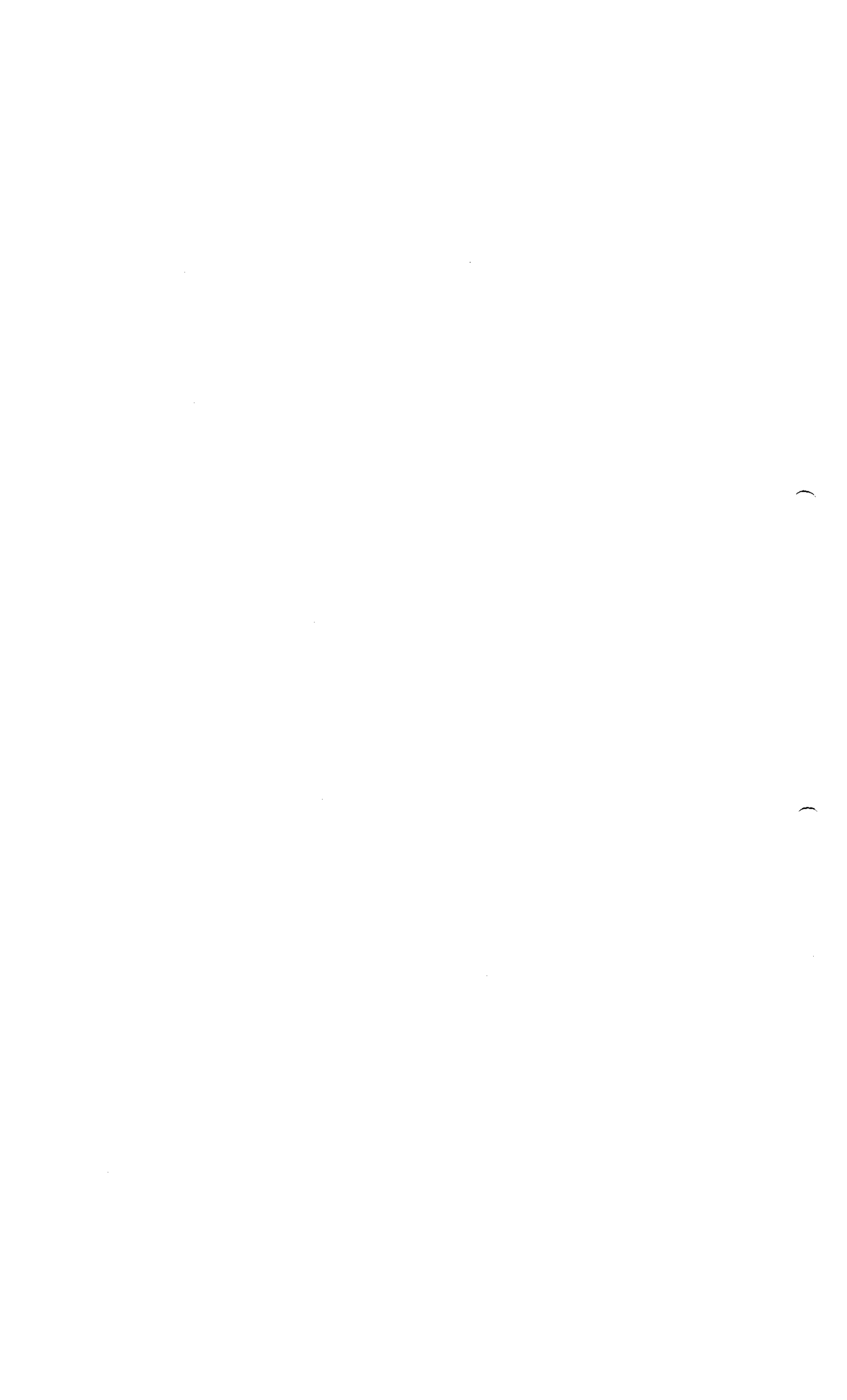
SAE

Para los estudios A3L01, A3L02 y A3L04, la recolección de datos de SAE fue diferente a la de los otros estudios de Hexaxim (vea la sección 1.1.2.6). Los SAE se informaron con diagnóstico y síntomas. Para el análisis integrado, las bases de datos originales de A3L01, A3L02 y A3L04 fueron formateadas de nuevo por el departamento de tratamiento de datos en colaboración con el representante de farmacovigilancia, y se creó una nueva base de datos con el actual estándar de sanofi pasteur y los representantes clínicos para fines de armonización. El análisis integrado se llevó a cabo utilizando las bases de datos actualizadas de A3L01, A3L02 y A3L04.

Otras variables

Para el objetivo 2 (seguridad de Hexaxim en subgrupos de sujetos) se crearon subgrupos de datos de seguridad en función del:

- Sexo
- Origen étnico
- Número acumulativo de dosis de Hep B recibidas:
 - Serie primaria:
 - 3 dosis de vacuna Hep B: sujetos que han recibido 3 dosis de Hexaxim en los estudios A3L02, A3L04 (subpoblación inscrita en México solamente), A3L10, A3L15 (grupo 1 sin vacunación contra Hep B al nacer) y A3L17.
 - 4 dosis de vacuna Hep B: sujetos que han recibido una dosis de Hep B al nacer y después 3 series primarias de Hexaxim en A3L04 (subpoblación inscrita en Perú solamente = vacunación contra Hep B al nacer), A3L12 y A3L15 ps (grupo 3 = vacunación contra Hep B al nacer).
 - Refuerzo:
 - 4 dosis de vacuna Hep B: sujetos de A3L21 (solamente sujetos primovacunados con Hexaxim y que también la recibieron como refuerzo), A3L22 (solamente sujetos primovacunados con Hexaxim y que también la recibieron como refuerzo) y A3L15 bo (grupo 1 = sujetos primovacunados con Hexaxim y que también la recibieron como refuerzo, sin Hep B al nacer).





- 5 dosis de vacuna Hep B: sujetos de A3L15 bo (grupo 3 = sujetos primovacunados con Hexaxim y que también la recibieron como refuerzo, y Hep B al nacer).

Como no se recabaron datos de la vacunación de lactantes contra Hep B al nacer en el estudio A3L01, los sujetos que recibieron Hexaxim en este estudio no están incluidos en el análisis para el número de dosis de Hep B.

- Vacunación concomitante: se consideran A3L12 para la serie primaria (grupo 1 [Hexaxim + Prevenar]) y para la serie de refuerzo, A3L15 bo (grupos 1 y 3 [Hexaxim + vacunas MMR y varicela])

Para el objetivo 3 (comparación descriptiva del perfil de seguridad de Hexaxim con el perfil de seguridad de las vacunas de control):

- Para el análisis de la serie primaria se crean 3 grupos de vacunas de control:
 - Infanrix hexa: estudios A3L11, A3L12, A3L17.
 - Pentaxim + Engerix B: estudios A3L02, A3L10.
 - Vacunas de células enteras: Tritanrix-HepB/Hib (+ OPV) o CombAct-Hib (+ Engerix B + OPV): estudios A3L04, A3L15.
- Para el análisis de refuerzo, los sujetos que habían sido primovacunados con Hexaxim y que también la recibieron como refuerzo (estudios A3L15, A3L21 y A3L22) se comparan con sujetos que habían sido primovacunados con una vacuna de control y que recibieron Hexaxim como refuerzo (estudios A3L01, A3L21, A3L22).

Se excluyó de este análisis a los siguientes estudios/grupos:

- Estudio A3L16 (refuerzo con Pentaxim solamente).
- Grupo 2 del estudio A3L15 (refuerzo con CombAct-Hib + OPV).

Manejo de datos faltantes y valores atípicos

Los datos faltantes no se reemplazaron.

Métodos estadísticos

El análisis es descriptivo (no es un análisis estadístico formal) para cada objetivo y en cada subpoblación.

Para cada objetivo y en cada subpoblación se resumen los criterios de valoración de seguridad enumerados más arriba (estimaciones puntuales e intervalos de confianza [IC] del 95 % de los principales criterios de valoración) tras cualquier inyección.

1.2 Alcance general de la exposición

En la tabla 1.12 se presenta un resumen del número de dosis de Hexaxim administradas en los estudios incluidos en el análisis integrado de seguridad.



Tabla 1.12: Resumen de las dosis de Hexaxim y de las vacunas de control; conjunto de análisis de seguridad

| | Serie primaria | | | | | | Refuerzo | | | | | |
|-------------------------------|----------------|-------|----------------|-------|-----------------------|-------|---|-------|--|-------|--|-------|
| | Hexaxim* | | Infanrix hexa† | | Pentaxim + Engerix B‡ | | Tritanrix-HepB/Hib o CombAct-Hib + Engerix B§ | | Hexaxim** (cuando los sujetos fueron primovacunados con Hexaxim) | | Hexaxim†† (cuando los sujetos fueron primovacunados con una vacuna de control) | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Número de dosis administradas | 12057 | 100,0 | 1465 | 100,0 | 1383 | 100,0 | 2782 | 100,0 | 1243 | 100,0 | 265 | 100,0 |
| Durante la serie primaria | 10546 | 87,5 | 1465 | 100,0 | 1381 | 99,9 | 2782 | 100,0 | N/A | N/A | N/A | N/A |
| Como refuerzo | 1511 | 12,5 | N/A | N/A | 2‡‡ | 0,1 | N/A | N/A | 1243 | 100,0 | 265 | 100 |

Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, tabla 1.

n: número de dosis. Para la dosis de refuerzo n es el número de dosis, una dosis por sujeto: el número de dosis es igual al número de sujetos.
%: los porcentajes se calculan en función del número total de dosis de Hexaxim o vacuna de control administradas.

* Serie primaria: A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15, A3L17, refuerzo: A3L01, A3L15, A3L21, A3L22.

† A3L11, A3L12, A3L17.

‡ A3L02, A3L10, A3L22.

§ A3L04, A3L15.

** A3L15, A3L21, A3L22.

‡‡ A3L01, A3L21, A3L22.

‡‡‡ Los sujetos recibieron un refuerzo de Pentaxim + Engerix B en el estudio A3L22.

N/A: no se aplica.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

