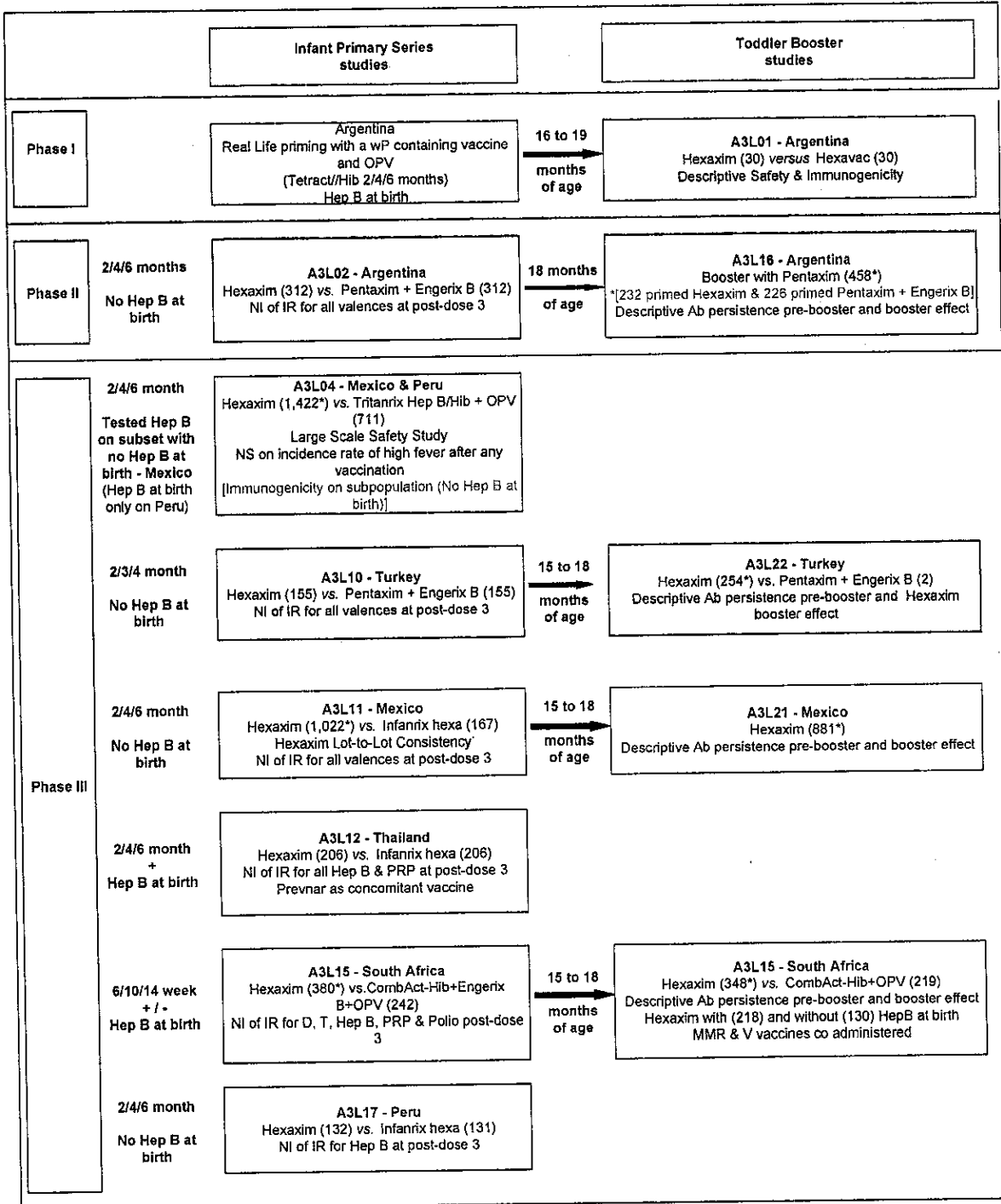


Figura 1.1: Resumen de los estudios del plan de desarrollo clínico de Hexaxim incluidos en el CTD

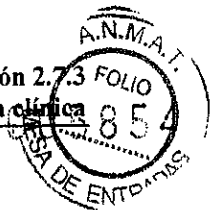


Nb of subjects are presented on ITT

NI : Non inferiority
NS : Non superiority
IR : Immunoresponses

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





1.1.3 Correlatos de protección

En esta sección se resumen los criterios de valoración utilizados como correlatos inmunológicos de protección contra las 6 enfermedades contra las que actúa Hexaxim.

En el actual documento de solicitud se han tomado en consideración las siguientes definiciones: "Un correlato es el nivel de un marcador inmunológico en la población inmunizada que permite predecir la eficacia de la vacuna. Un indicador indirecto es el nivel de un marcador inmunológico en la población inmunizada que sustituye al verdadero correlato (desconocido o no establecido)" (2). Para todos los antígenos, salvo el pertúsico, se han establecido correlatos de protección definidos y se aceptan como indicadores de protección contra la enfermedad:

- Para la difteria y el tétanos, los niveles de anticuerpos (Ac) $\geq 0,01$ UI/mL y $\geq 0,1$ UI/mL se asocian con los niveles seroprotectores mínimo y óptimo reconocidos, respectivamente, tras la vacunación de la serie primaria. Para el refuerzo, un nivel de Ac $\geq 1,0$ UI/mL se asocia con la persistencia a largo plazo de los Ac (3) (4).
- Para cada tipo de poliomielitis, los títulos de Ac neutralizantes ≥ 8 (1/dil) se consideran protectores contra las 3 cepas de poliovirus correspondientes (5).
- Para la hepatitis B, un nivel de Ac de 10 mUI/mL se acepta como el nivel mínimo correlacionado con la protección a corto y a largo plazo (6).
- Para *Haemophilus influenzae* tipo b, unos niveles de anticuerpos $\geq 0,15$ μ g/mL y $\geq 1,0$ μ g/mL se asocian con la protección a corto y a largo plazo, respectivamente (7).
- No existen correlatos de protección establecidos para la tos ferina. La efectividad de los antígenos de toxina pertúsica (PT) y de FHA contenidos en Hexaxim para controlar las enfermedades causadas por *Bordetella pertussis* ha sido demostrada en un programa nacional de vigilancia de la tos ferina de 10 años de duración que se realizó en Suecia con la vacuna predecesora Pentavac/Pentaxim (8), (9), (10). Además, la efectividad de los antígenos de PT y de FHA contenidos en Hexaxim ha sido demostrada también en un programa nacional de vigilancia de la tos ferina en Francia (11) y en Austria (12). Más aún, la eficacia protectora de los componentes antigénicos P de PT y de FHA de Hexaxim, contra la tos ferina típica más grave definida por la OMS (≥ 21 días de tos paroxística) está documentada en un estudio aleatorizado y doble ciego de la eficacia relativa de la vacuna DTaP con respecto a la vacuna DTwP en lactantes con una serie primaria de 3 dosis en un área endémica rural de Senegal (Niakhar) (13). En los estudios incluidos en el PDC para Hexaxim, se evaluó la inmunogenicidad del componente pertúsico de Hexaxim utilizando el indicador indirecto de seroprotección que representan los índices de seroconversión^a y los índices de respuesta a la vacuna^b para la serie primaria, y utilizando los índices de respuesta de refuerzo^a para el refuerzo.

^a Los índices de seroconversión se definen como el porcentaje de sujetos con un aumento ≥ 4 veces, tanto para la serie primaria como para los estudios de refuerzo

^b Los índices de respuesta a la vacuna para la serie primaria se definen como: anti-PT o anti-FHA \geq límite inferior de cuantificación (LLOQ) (o título ≥ 4 en el estudio A3L11) en sujetos inicialmente seronegativos, o al menos persistencia (título posterior \geq título anterior) del título de anticuerpos en sujetos inicialmente seropositivos (título \geq LLOQ o título ≥ 4 en el estudio A3L11).

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Aquí también se describen los correlatos de protección para las vacunas pediátricas administradas conjuntamente con Hexaxim o con la vacuna de control en el estudio A3L15 bo:

- Para el sarampión, el nivel protector de anticuerpos neutralizantes se estima en 120 mUI/mL cuando se basa en el suero de la segunda referencia internacional (14).
- Para la parotiditis, aunque no existe ningún estándar de referencia internacional ni se ha definido un nivel seroprotector, se acepta generalmente que la presencia medible del anticuerpo inmunoglobulina G (IgG) en un análisis serológico es prueba de inmunidad (15).
- Para la rubéola, hay anticuerpos específicos implicados en la inmunidad protectora, pero no ha sido posible identificar un tipo específico ni el nivel de anticuerpos que están invariablemente relacionados con una protección absoluta. No obstante, se considera que un nivel de anticuerpos IgG contra la rubéola > 10 UI/mL confiere protección a la mayoría de las personas (16).
- Para la varicela, un título de anticuerpo fluorescente contra antígeno de membrana (FAMA) de > 1:4 se ha relacionado con la protección, mientras que para el enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA), el nivel depende del método utilizado (17).

A lo largo de este documento, los correlatos e indicadores indirectos de protección antes descritos se utilizan en los resúmenes de los resultados del estudio para evaluar las respuestas inmunitarias de Hexaxim. Durante la realización de los estudios clínicos se describieron otros criterios de valoración no relacionados directamente con la seroprotección.

1.1.4 Márgenes para la no inferioridad y criterios de valoración de equivalencia

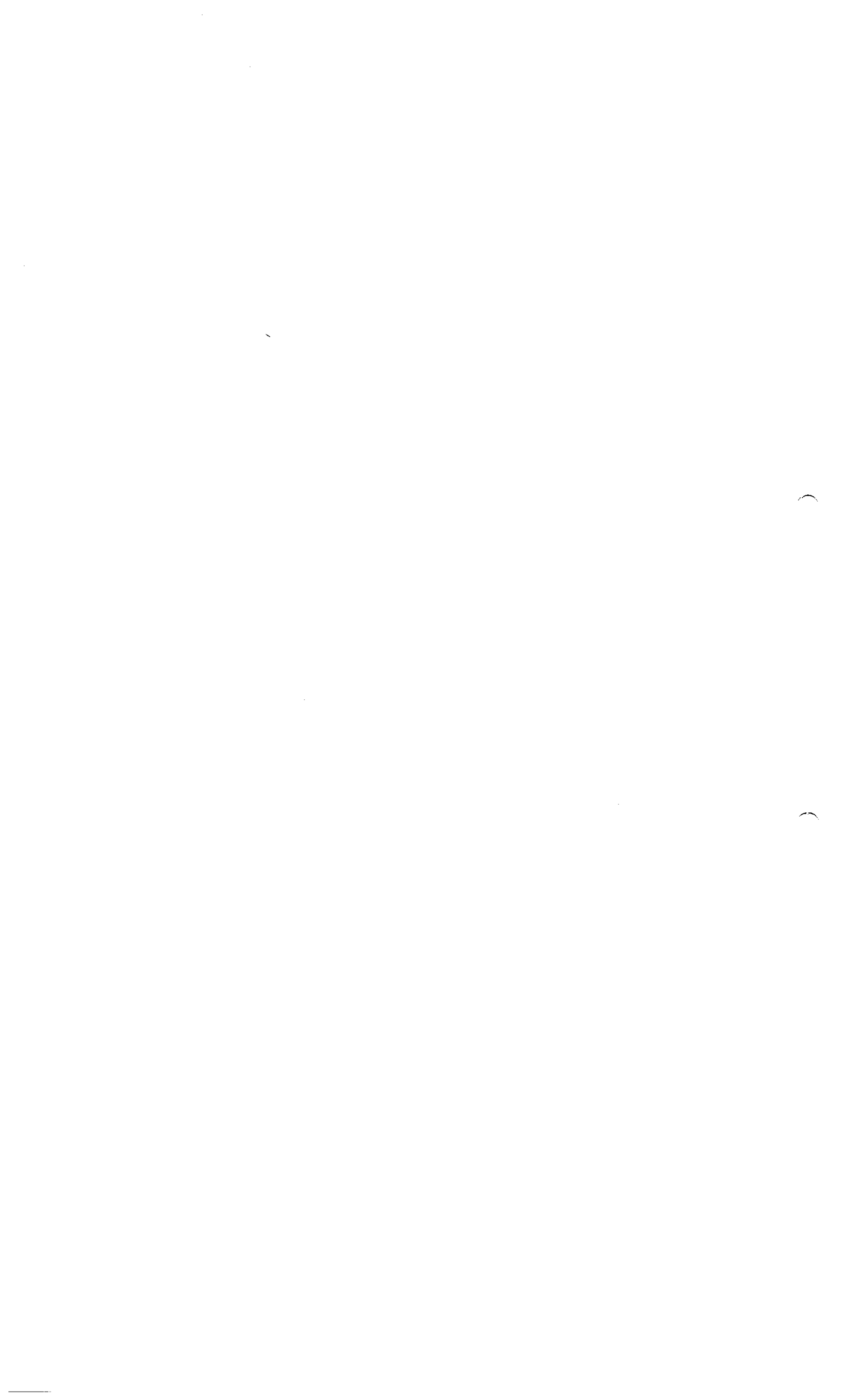
En los estudios individuales, los márgenes de inmunogenicidad (diferencias entre las vacunas de prueba y de control) fueron los límites clásicos que se utilizan para este tipo de vacunas experimentales. Los márgenes se establecieron en un límite δ de no inferioridad del 10 % para todos los antígenos salvo el del poliovirus, que se estableció en el 5 %, como requiere la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. para otras vacunas combinadas de sanofi pasteur, y con el fin de armonizar las comparaciones con los estudios internos (18).

El límite δ de equivalencia entre 2 lotes pareados fue: a) 10 % para Hep B, D, T, PRP, PT y FHA, y b) 5 % para poliovirus (los mismos límites utilizados para los márgenes de no inferioridad de la inmunogenicidad entre Hexaxim y los controles comercializados).

Los mismos márgenes utilizados en los estudios individuales se utilizan también en el análisis integrado.

^a Los índices de respuesta de refuerzo se definen como sigue:

- Los sujetos cuyas concentraciones de Ac previas a la vacunación son menores que el LLOQ manifiestan una respuesta de refuerzo si presentan niveles posteriores a la vacunación ≥ 4 veces el LLOQ.
- Los sujetos cuyas concentraciones de Ac previas a la vacunación son \geq LLOQ pero < 4 veces el LLOQ manifiestan una respuesta de refuerzo si presentan una respuesta ≥ 4 veces (esto es, niveles posteriores/niveles anteriores a la vacunación ≥ 4).
- Los sujetos cuyas concentraciones de Ac previas a la vacunación son ≥ 4 veces el LLOQ manifiestan una respuesta de refuerzo si presentan una respuesta ≥ 2 veces (niveles posteriores/niveles anteriores a la vacunación ≥ 2).





1.1.5 Descripción del diseño del estudio

En la tabla 1.1 se presenta una lista de los estudios incluidos en el PDC de Hexaxim. Todos los informes de estudios se encuentran en la sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, de este documento de solicitud.

En la tabla 1.2 se muestran los calendarios de vacunación y los comparadores de inmunogenicidad de cada estudio.

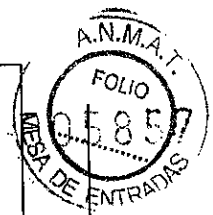

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Tabla 1.1: Listado tabular de los estudios clínicos presentados en el resumen de inmunogenicidad clínica

Identificador del estudio	Objetivo(s) de inmunogenicidad	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	Sujetos por estudio; sujetos por grupo (conjunto de análisis ITT)	País/es; período de estudio (FV/FS - LV/LS*)	Número de referencia†
A3L01 (PFAGI002-02)	Inmunogenicidad descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de la vacuna de control un mes después de una dosis de refuerzo.	Estudio de fase I, con observador ciego, con dos ramas, monocéntrico, aleatorizado y controlado.	Niños pequeños: 16 a 19	Vacuna hexavalente combinada acelular contra la tos ferina (aP).	Hexaxim vs. Hexavac: una dosis en el día 0 (D0) 0,5 mL/dosis, intramuscular (IM)	Hispano	Total incluido: N = 60 Total aleatorizado: N = 60 Hexaxim: N = 30 Hexavac N = 30	Argentina 19 enero 2004 - 4 marzo 2004	No comunicado
A3L02 (PFAGI003-02 PFAGI003-03)	Inmunogenicidad comparativa (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de las vacunas de control un mes después de una serie primaria de 3 dosis (2, 4, 6 meses). Inmunogenicidad descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de la vacuna de control un mes después de la tercera dosis	Estudio de fase II, aleatorizado, monocéntrico, de control activo, abierto (en lactantes nacidos de madres seronegativas para HBsAg).	Lactantes: 2, 4, 6	Vacuna pentavalente combinada aP + 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	NCT 00831311
ROXANA MONTENEGRO DIRECTORA SANOFI PASTEUR S.A. 6 (b07A3L02)	Persistencia (todos los antígenos) a los 18 meses de edad después de una serie primaria de 3 dosis de la vacuna de prueba y de las vacunas de control administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad. Inmunogenicidad	Estudio monocéntrico, abierto de fase III	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 Primovacunados con Pentaxim + Engerix B: =226	Argentina 15 febrero 2006 - 2 noviembre 2006	NCT 00303316



CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Sección 2.7.3
Resumen de eficacia clínica

sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Objetivo(s) de inmunogenicidad	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	Sujetos por estudio; sujetos por grupo (conjunto de análisis ITT)	País/es; período de estudio (FVFS - LVLS*)	Número de referencias†
	descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de las vacunas de control un mes después de una dosis de refuerzo.								

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 1.1: Listado tabular de los estudios clínicos presentados en el resumen de inmunogenicidad clínica (cont.)

Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Objetivo(s) de inmunogenicidad	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	Sujetos por estudio; sujetos por grupo (conjunto de análisis ITT)	País/es; período de estudio (FV/FS - LVLS*)	Número de referencia†
A3L04 (PFAGI006-01 PFAGI007-01 PFAGI008-01)	Inmunogenicidad descriptiva (antígeno de Hep B) de 3 lotes de la vacuna de prueba y de las vacunas de control un mes después de la tercera dosis	Estudio de fase III, aleatorizado, controlado, con observador ciego, multicéntrico, de 4 ramas, con grupos paralelos. Hexaxim 3 lotes	Lactantes: 2, 4, 6	Vacuna pentavalente combinada de célula entera 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 OPV+ placebo 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 = 192 Tritanrix-HepB/Hib + OPV: N = 95	Perú, México 17 julio 2006 - 02 enero 2008	NCT 00313911
A3L10 (PFAGI007-01)	Inmunogenicidad comparativa (antígeno de Hep B) de la vacuna de prueba y de las vacunas de control un mes después de una serie primaria de 3 dosis (2, 3 y 4 meses de edad). Inmunogenicidad descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de las vacunas de control un mes después de la tercera dosis.	Estudio de fase III, aleatorizado, abierto, controlado, monocéntrico, de 2 ramas.	Lactantes: 2, 3, 4	Vacuna pentavalente combinada aP+ 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	NCT 00315055

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

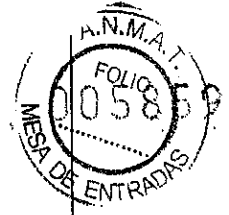


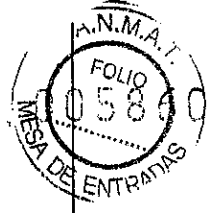


Tabla 1.1: Listado tabular de los estudios clínicos presentados en el resumen de inmunogenicidad clínica (cont.)

Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Objetivo(s) de inmunogenicidad	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	Sujetos por estudio; sujetos por grupo (conjunto de análisis ITT)	País/es; período de estudio (FVFS - LVLS*)	Número de referencia†
A3L22 (bo A3L10) (S4009)	Persistencia (todos los antígenos) entre los 15 y los 18 meses de edad después de una serie primaria de 3 dosis de la vacuna de prueba o de las vacunas de control administradas a los 2, 3 y 4 meses de edad. Inmunogenicidad descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de las vacunas de control un mes después de una dosis de refuerzo de la vacuna de prueba.	Estudio de fase III, monocéntrico, abierto.	Niños pequeños: 15 a 18	Sin control	Hexaxim: una dosis en D0, 0,5 mL/dosis, IM.	Caucásico	Total incluido: N = 254 Total aleatorizado: N = 254 Grupo primovacunado con Hexaxim: N = 130 Grupo primovacunado con Pentaxim + Engerix B: N = 124	Turquía 14 diciembre 2007 - 07 julio 2008	NCT00619502

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



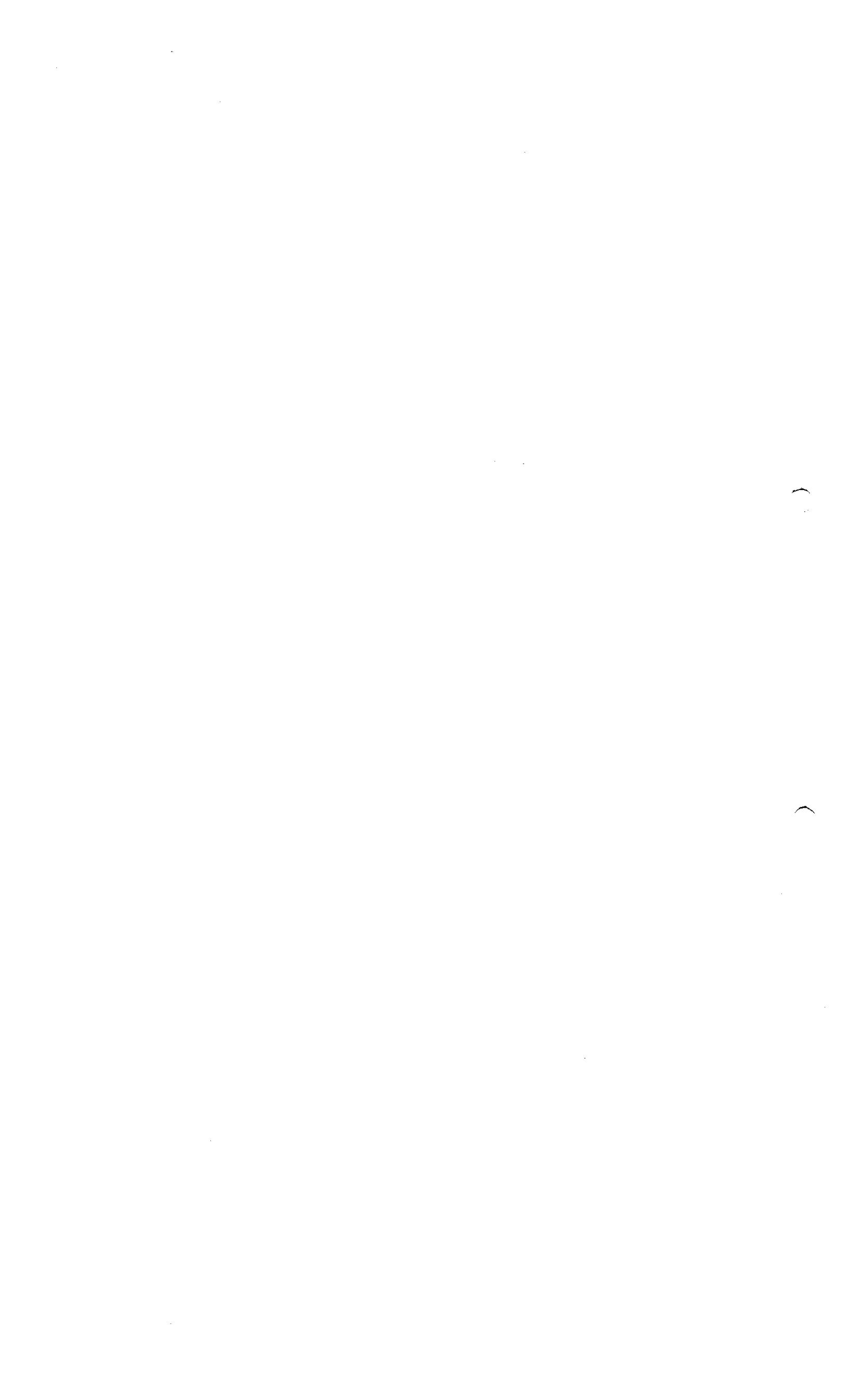


Tabla 1.1: Listado tabular de los estudios clínicos presentados en el resumen de inmunogenicidad clínica (cont.)

Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Objetivo(s) de inmunogenicidad	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	Sujetos por estudio; sujetos por grupo (conjunto de análisis ITT)	País/es; período de estudio (FVFS - LVLS*)	Número de referencia†
A3L11 (S4009 S4106 S4107)	Equivalencia (todos los antígenos) de tres lotes de la vacuna de prueba un mes después de la vacunación de la serie primaria de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. Inmunogenicidad comparativa (antígeno de D) de la vacuna de prueba y de la vacuna de control un mes después de una serie primaria de 3 dosis (2, 4, 6 meses de edad). Inmunogenicidad descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de las vacunas de control un mes después de la tercera dosis.	Estudio de fase III, aleatorizado, con observador ciego, controlado, multicéntrico, de 4 ramas, con uniformidad lote a lote (doble ciego para los tres primeros lotes de la vacuna de estudio).	Lactantes: 2, 4, 6	Vacuna hexavalente combinada aP	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	NCT 00404651

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

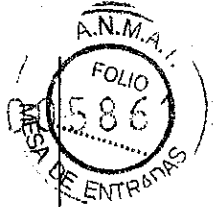


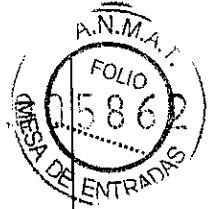


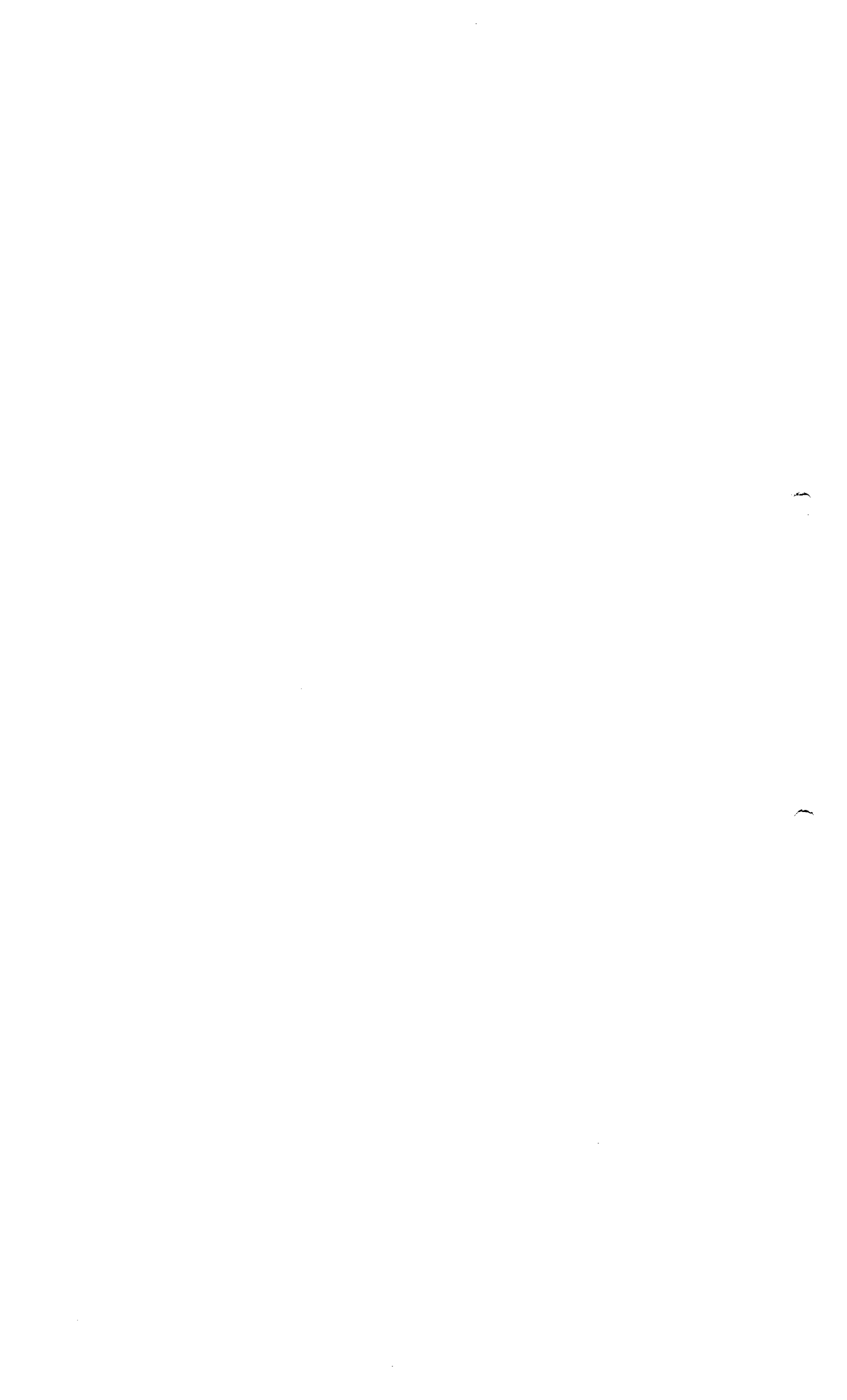
Tabla 1.1: Listado tabular de los estudios clínicos presentados en el resumen de inmunogenicidad clínica (cont.)

Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Objetivo(s) de inmunogenicidad	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	Sujetos por estudio; sujetos por grupo (Conjunto de análisis ITT)	Países; período de estudio (FVFS - LVLS*)	Número de referencia†
A3L21 (bo A3L11) (S4106)	Persistencia (todos los antígenos) entre los 15 y los 18 meses de edad después de una serie primaria de 4 dosis de la vacuna de prueba y de las vacunas de control administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad. Inmunogenicidad descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de la vacuna de control un mes después de una dosis de refuerzo de la vacuna de prueba.	Estudio de fase III, multicéntrico, abierto.	Niños pequeños: 15 a 18	Sin control	Hexaxim: una dosis en DO, 0,5 mL/dosis, IM.	Hispano	Total incluido: N = 881 Total aleatorizado: N = 310 Primovacunados con Hexaxim: N = 223 Primovacunados con Infanrix hexa: N = 87	México 26 marzo 2008 - 28 mayo 2009	NCT00654901

ROXANA MONTMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

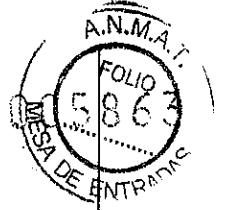




<p>A3L12 (S4106)</p>	<p>Immunogenicidad comparativa (antígeno de Hep B y PRP) de la vacuna de prueba y de la vacuna de control, cuando se administran conjuntamente con Prevenar, un mes después de una serie primaria de 3 dosis (2, 4 y 6 meses de edad).</p> <p>Immunogenicidad descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de las vacunas de control un mes después de la tercera dosis.</p>	<p>Estudio de fase III, aleatorizado, con observador ciego, controlado, multicéntrico.</p>	<p>Lactantes: 2, 4, 6</p>	<p>Vacuna hexavalente combinada aP.</p>	<p>Hexaxim vs. Infanrix hexa: una dosis en D0, D60 y D120. 0,5 mL/dosis, IM.</p>	<p>Asiático</p>	<p>Total incluido: N = 412 Total aleatorizado: N = 412 Hexaxim: N = 206 Infanrix hexa: N = 206</p>	<p>Tailandia 22 octubre 2006 – 19 noviembre 2007</p>	<p>NCT00401531</p>
--------------------------	--	--	---------------------------	---	--	-----------------	---	--	--------------------

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



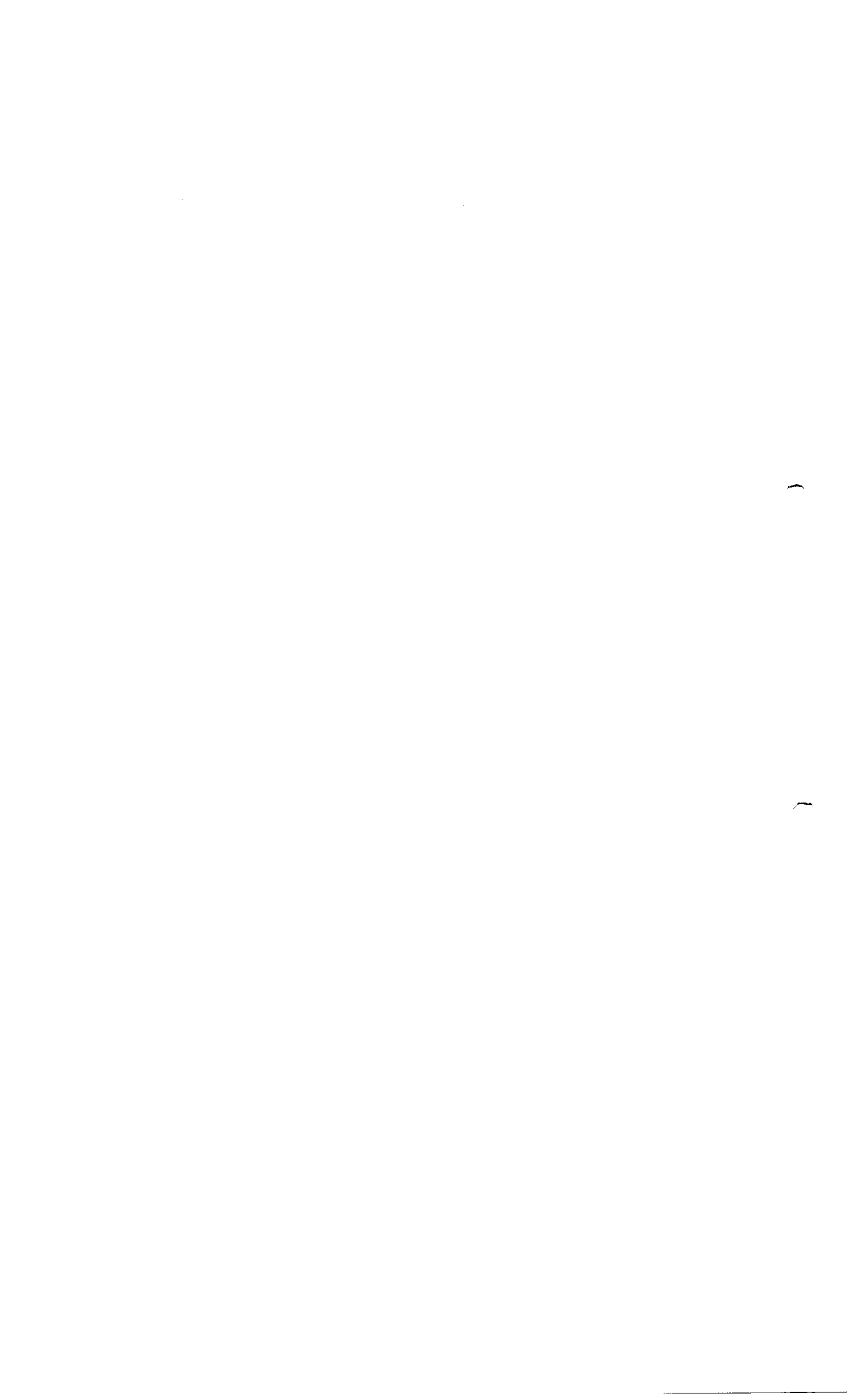
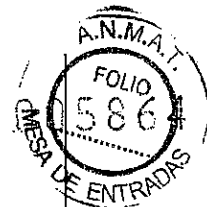


Tabla 1.1: Listado tabular de los estudios clínicos presentados en el resumen de inmunogenicidad clínica (cont.)

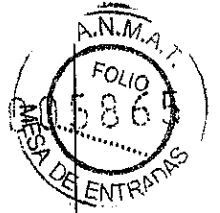
Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Objetivo(s) de inmunogenicidad	Diseño del estudio	Población sana objetivo (meses de edad)	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	Sujetos por estudio; sujetos por grupo (Conjunto de análisis ITT)	País/es; período de estudio (FVFS - LVLS*)	Número de referencia†
A3L15 ps (S4106)	Inmunogenicidad comparativa (antígenos de D, T, polio, Hep B y PRP) de la vacuna de prueba y de las vacunas de control un mes después de una serie primaria de 3 dosis (6, 10, 14 semanas de edad). Inmunogenicidad descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de la vacuna de control un mes después de la tercera dosis.	Fase III, aleatorizado, abierto, controlado, multicéntrico, de 3 ramas. Un subconjunto de sujetos vacunados contra la hepatitis B al nacer.	Lactantes: 6, 10, 14 semanas de edad	Vacuna tetravalente combinada wP + 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.



A3L15 bo (S4106)	Persistencia (todos los antígenos) entre los 15 y los 18 meses de edad después de una serie primaria de 10 dosis de la vacuna de prueba y de las vacunas de control administradas a los 6, 10, 14 semanas de edad. Inmunogenicidad descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de las vacunas de control (administradas conjuntamente con MMR§ y varicela) después de una dosis de refuerzo.	Estudio de fase III, controlado, multicéntrico, abierto, de 3 ramas.	Niños pequeños: 15 a 18	Vacuna tetravalente combinada WP + vacuna trivalente oral contra polio.	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. Trimovax. Varilrix	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	NCT00362336
---------------------	--	--	-------------------------	---	---	-------	--	---------------------------------------	-------------



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

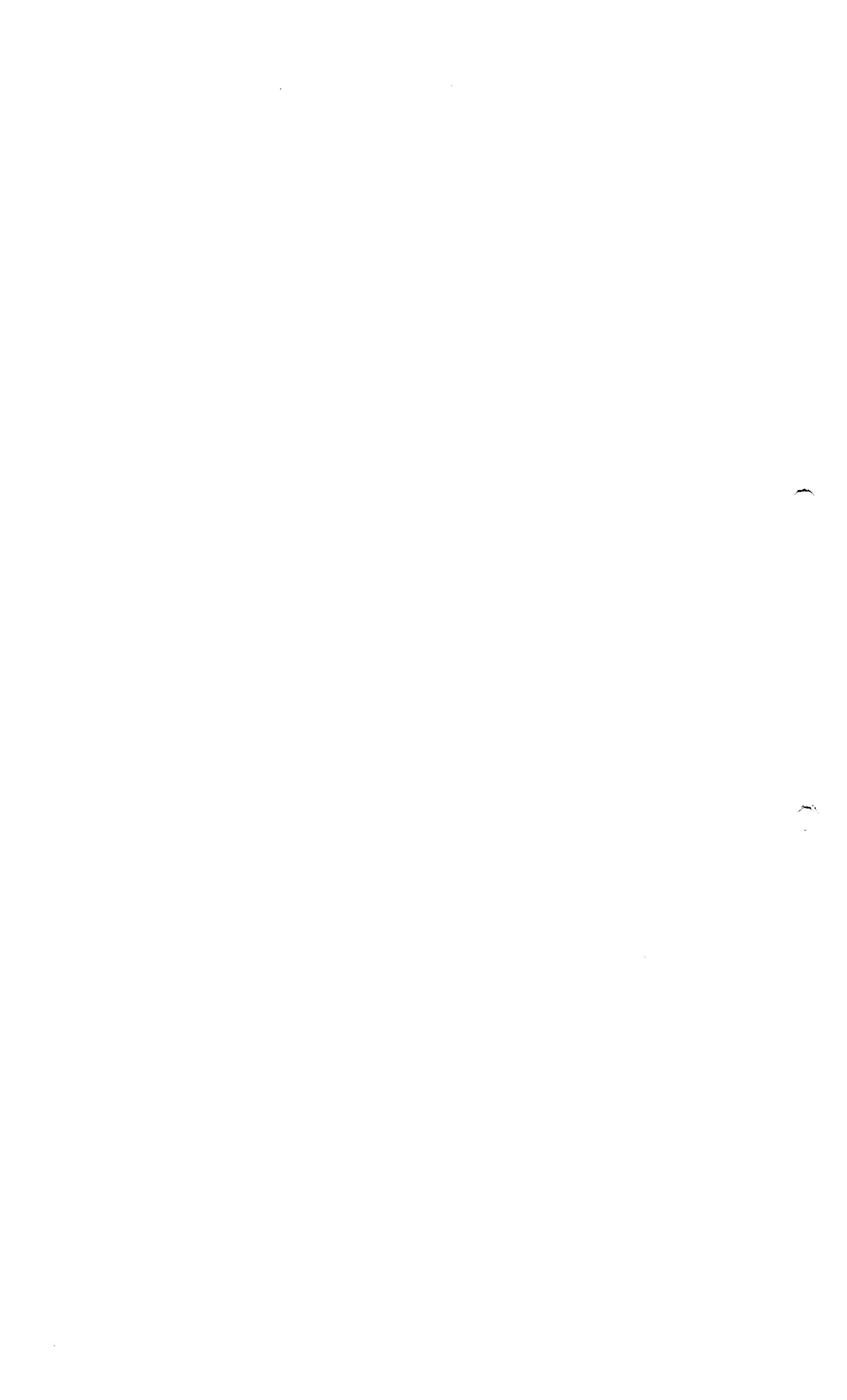


Tabla 1.1: Listado tabular de los estudios clínicos presentados en el resumen de inmunogenicidad clínica

Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Objetivo(s) de inmunogenicidad	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	Sujetos por estudio; sujetos por grupo (Conjunto de análisis ITT)	País/es; período de estudio (FVFS - LVLS*)	Número de referencia†
A3L17 (S4009)	Inmunogenicidad comparativa (antígeno de Hep B) de la vacuna de prueba y de la vacuna de control un mes después de una serie primaria de 3 dosis (2, 4 y 6 meses de edad). Inmunogenicidad descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de la vacuna de control un mes después de la tercera dosis.	Estudio de fase III, aleatorizado, con observador ciego, controlado, monocéntrico, de 2 ramas.	Lactantes: 2, 4, 6	Vacuna hexavalente combinada aP.	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

* LVLS: primera visita del primer sujeto - última visita del último sujeto.

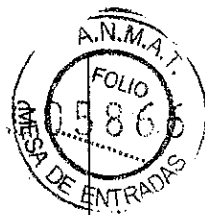
† PVFS: vacuna antipoliomielítica oral.

‡ FVFS: sarampión, parotiditis, rubéola.

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 MONTAÑE
DIRECTORA GENERAL
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



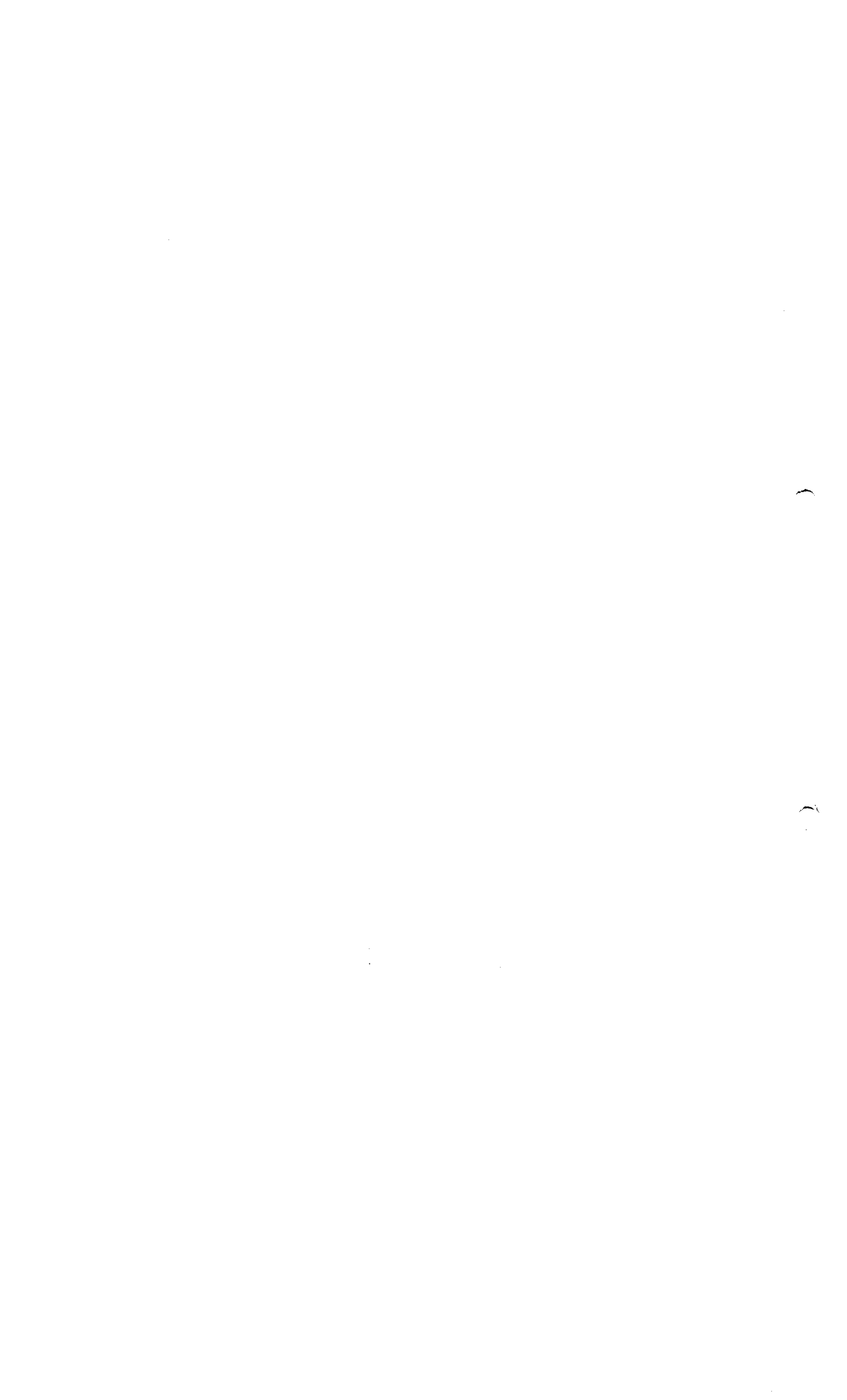


Tabla 1.2: Resumen de controles de inmunogenicidad en cada estudio y por calendario de vacunación

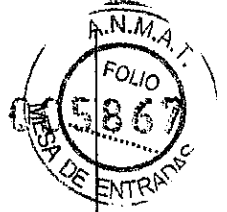
Estudio	Calendario	Vacuna en investigación	Pentaxim como vacuna de control	Vacuna de célula entera contra la tos ferina como vacuna de control	Vacuna acelular contra la tos ferina como vacuna de control
A3L01	16 a 19 meses	Hexaxim	N/A*	N/A	Hexavac
A3L02	2, 4 y 6 meses	Hexaxim	Pentaxim + Engerix B	N/A	N/A
A3L16 †	18 meses	N/A	N/A	N/A	N/A
A3L04	2, 4 y 6 meses	Hexaxim	N/A	Tritanrix-HepB/Hib+OPV	N/A
A3L10	2, 3 y 4 meses	Hexaxim	Pentaxim + Engerix B	N/A	N/A
A3L22	15 a 18 meses	Hexaxim	N/A	N/A	N/A
A3L11	2, 4 y 6 meses	Hexaxim	N/A	N/A	Infanrix hexa
A3L21	15 a 18 meses	Hexaxim	N/A	N/A	N/A
A3L12	2, 4 y 6 meses	Hexaxim	N/A	N/A	Infanrix hexa
A3L15 ps	6, 10, 14 semanas.	Hexaxim	N/A	CombAct-Hib+Engerix B+OPV	N/A
A3L15 bo	15 a 18 meses	Hexaxim	N/A	CombAct-Hib+OPV	N/A
A3L15	2, 4 y 6 meses	Hexaxim	N/A	N/A	Infanrix hexa

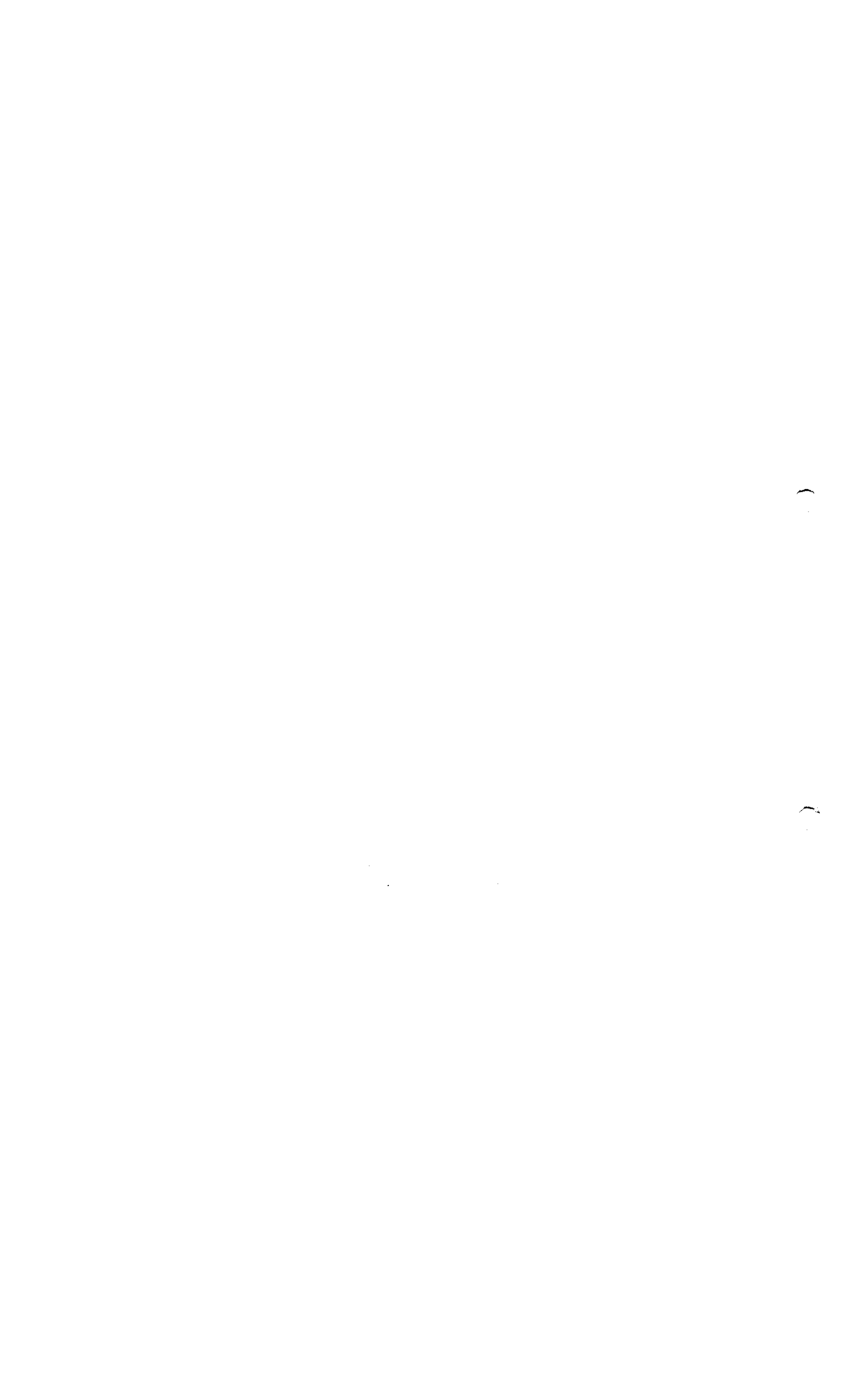
N/A: no se aplica.

Pentaxim se administró como dosis de refuerzo.

DIANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







1.2 Metodología del estudio

1.2.1 Poblaciones de los estudios clínicos

Los estudios se llevaron a cabo en Argentina, México, Perú, Turquía, Tailandia y Sudáfrica y por lo tanto abarcan poblaciones de diversos orígenes étnicos.

En los estudios de la serie primaria se inscribieron lactantes sanos con edades comprendidas entre 6 semanas y 2 meses. Los sujetos fueron vacunados siguiendo diferentes calendarios de vacunación, entre ellos el calendario menos condensado (2, 4 y 6 meses) y el más condensado (6, 10, 14 semanas), con diversas vacunas administradas conjuntamente. En su caso, los mismos sujetos fueron inscritos de nuevo en los correspondientes estudios de refuerzo en el 2º año de vida (entre los 15 y los 19 meses). Para A3L01, el único estudio de refuerzo que no estuvo precedido de un estudio correspondiente de la serie primaria, los antecedentes de inmunización necesarios para garantizar un historial de vacunación homogéneo se indicaron en los criterios de inclusión.

1.2.2 Aleatorización

Todos los estudios de la serie primaria fueron estudios controlados aleatorizados. Se crearon listas de aleatorización bajo la responsabilidad de la Plataforma de Bioestadística de sp. Las listas se crearon por el método de bloques permutados, que garantiza en todo momento una proporción aproximadamente similar de sujetos entre los grupos. Para los estudios multicéntricos, la lista de aleatorización de sujetos se estratificó por centro. Para el estudio A3L17 se utilizó un sistema interactivo de respuesta de voz (IVRS).

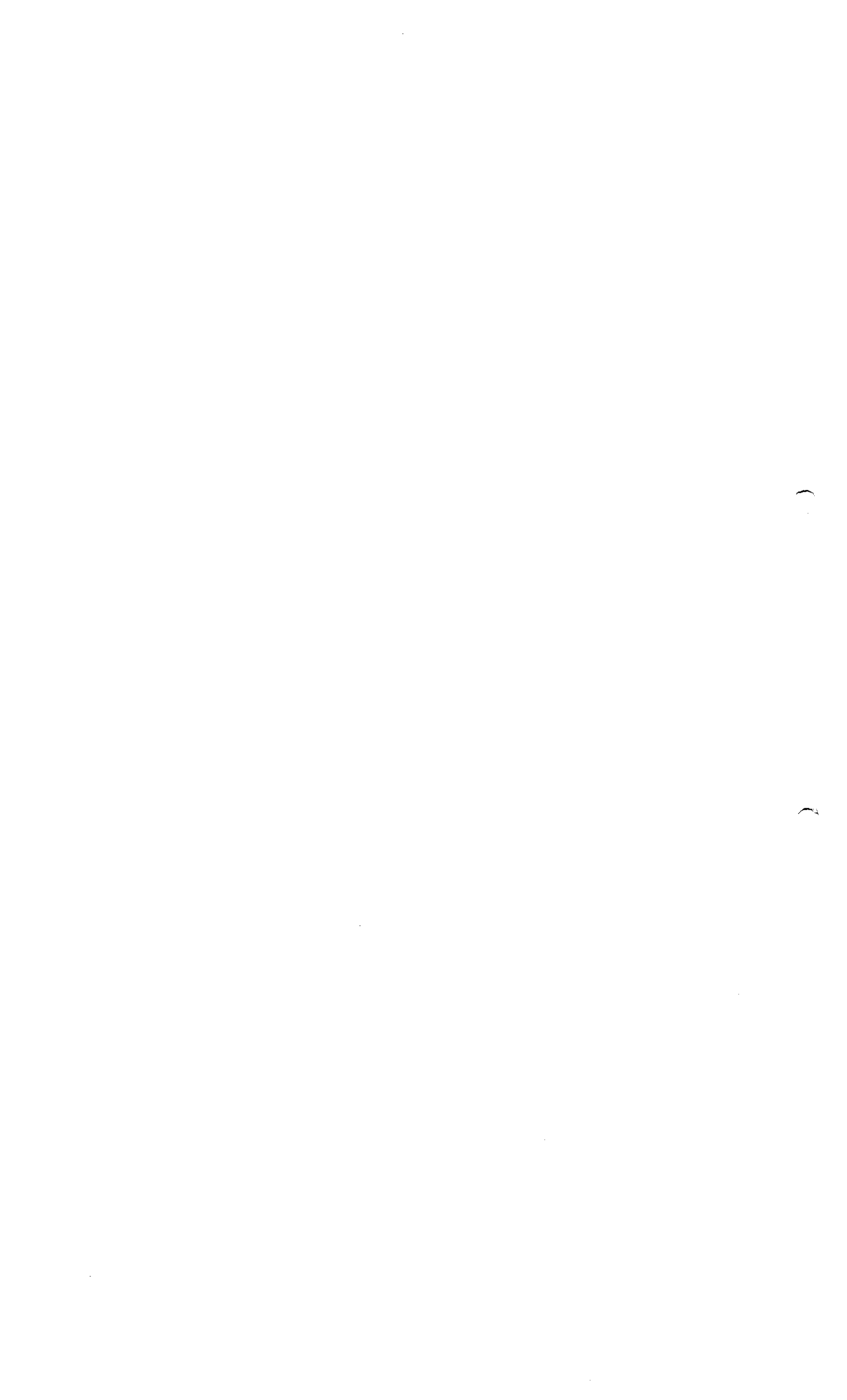
Para los estudios de refuerzo (salvo el A3L01 que no estuvo precedido de un estudio correspondiente de la serie primaria) no se aplicó aleatorización. Cada sujeto tenía el mismo número de inclusión que le fue asignado aleatoriamente en el estudio de la serie primaria.

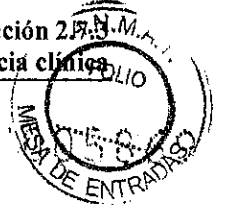
1.2.3 Ciego

Todos los estudios de refuerzo salvo uno (A3L01) fueron abiertos. Para los estudios de la serie primaria, solo 3 fueron abiertos (A3L02, A3L10 y A3L15 ps). En todos los demás, dado que la presentación de Hexaxim difería de la de las vacunas de control, se siguió un procedimiento de observador ciego por el cual ni el investigador ni los sujetos sabían qué producto se administraba. Una enfermera/persona a cargo de aplicar la vacuna sin ciego se encargó de la preparación y administración de las vacunas, y de asegurarse de que la lista de aleatorización se guardara en un lugar seguro al que sólo él/ella tuviera acceso. Esta persona no estaba autorizada para recoger datos de seguridad. El investigador (observador ciego) estuvo a cargo de las evaluaciones de seguridad, que se realizaron en una sala independiente de la sala en donde se preparaban y administraban las vacunas.

El investigador tenía autoridad para romper el código en cualquier momento, en caso de emergencia, para asegurar la seguridad del sujeto, y si el conocimiento de la vacuna inyectada resultaba necesario para la atención que se dispensara al sujeto. El presidente del Comité Independiente de Monitoreo de Datos (IDMC) también podía romper el código.

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





Es importante observar que no fue necesario romper el ciego para los estudios.

1.2.4 Elección de las vacunas de control

Se comparó Hexaxim con la vacuna de uso estándar o la de uso preferencial en los países objetivo en el momento del estudio clínico: Tritanrix-HepB/Hib y OPV en los países de América Latina, CombAct-Hib en Sudáfrica, Pentaxim y Engerix B en América Latina y Turquía e Infanrix hexa en Tailandia y América Latina.

1.2.5 Elección de las vacunas administradas concomitante

Las vacunas de administración concomitante se aplicaron de conformidad con el calendario nacional de inmunización o se comercializaban en el país objetivo como parte de las vacunas estándar utilizadas en esos países: 1) vacuna antineumocócica conjugada (Prevenar) en Tailandia y 2) sarampión, parotiditis, rubéola (Trimovax™) y varicela (Varilrix™) en Sudáfrica.

1.2.6 Duración del estudio

En los estudios de la serie primaria, la duración de la participación de cada sujeto fue de unos 10 meses, salvo en los estudios A3L02 (5 meses) y A3L10 (8 meses). Para los estudios de refuerzo, la duración fue de 30 días para los estudios A3L01 y A3L16, y de unos 180 días para los estudios que incluyen un seguimiento de seguridad de 6 meses.

1.2.7 Evaluaciones de inmunogenicidad

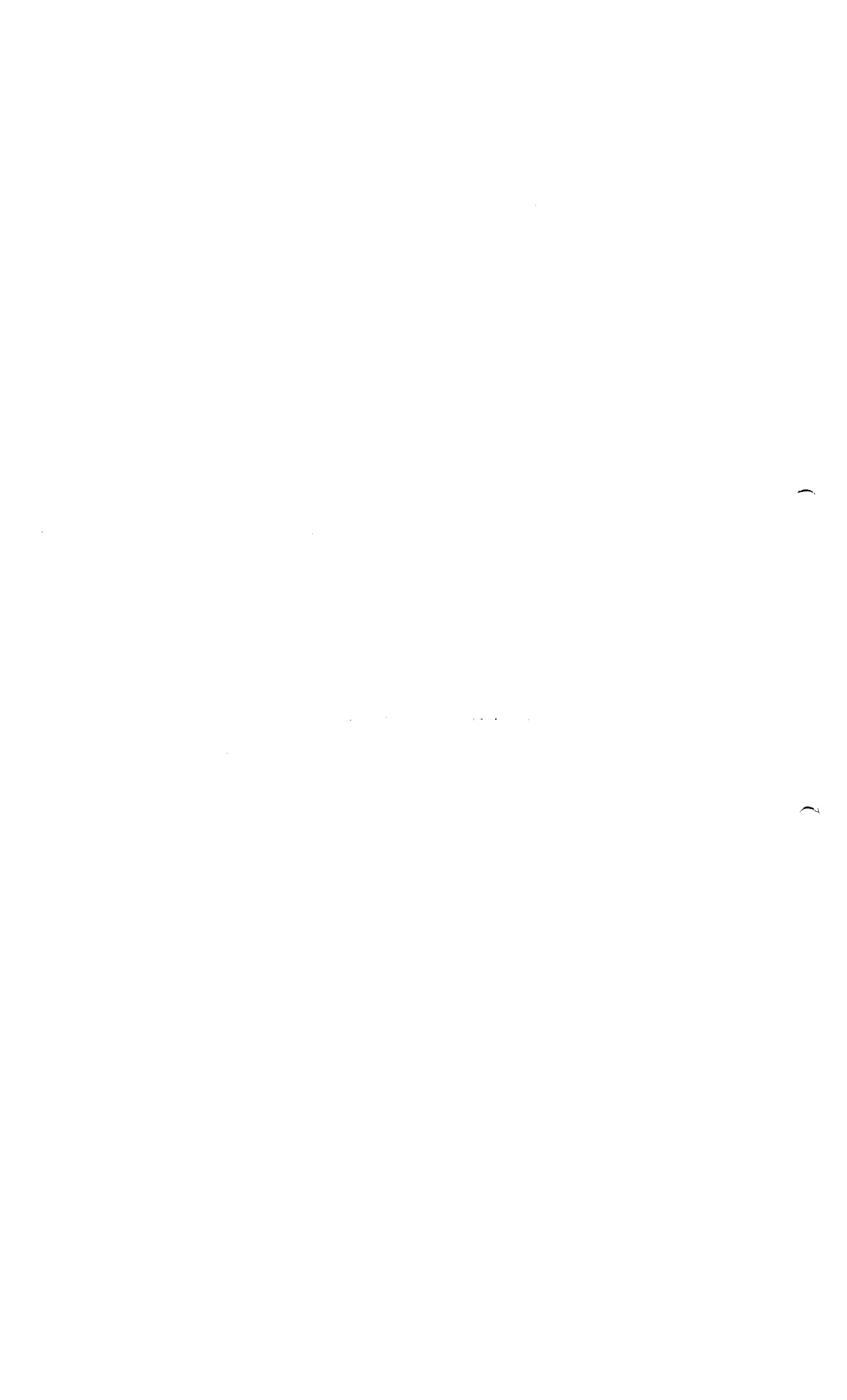
Las características y la metodología de todos los análisis serológicos utilizados en los estudios clínicos incluidos en esta solicitud se presentan en 5.3.5.4 Métodos de análisis inmunológico y virológico, y se resumen en 2.7.2 Resumen de estudios de farmacología clínica, en este documento de solicitud.

Los análisis se llevaron a cabo en el departamento de Inmunología Clínica Global (GCI) de sanofi pasteur en Swiftwater, Pensilvania, EE. UU., o en laboratorios contratados cualificados aprobados por sanofi pasteur: Agencia para la Protección de la Salud en Porton Down, Reino Unido, Focus Diagnostics, Inc. en Cypress, California, EE. UU., y en la Universidad de Columbia en Nueva York, EE. UU.

Durante el desarrollo clínico de Hexaxim se produjeron cambios en las metodologías y en las ubicaciones de los laboratorios, que se limitaron a los antígenos de difteria, Hep B, PRP y poliovirus. Los estudios de fase III utilizaron la misma metodología analítica (salvo para los antígenos de PRP y poliovirus, como se indica en la Tabla 1.3). El impacto de estos cambios se resume y describe a continuación:

- Entre los estudios A3L02 y A3L16 (serie primaria y refuerzo correspondiente, respectivamente), hubo un cambio de las metodologías de la difteria y la hepatitis B, y un cambio de la metodología de PRP y de la ubicación del laboratorio.
- Entre los estudios A3L10 y A3L22 (serie primaria y refuerzo correspondiente, respectivamente), hubo un cambio de las metodologías de PRP y poliovirus y de la ubicación de los laboratorios.

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO





En la Tabla 1.3 y en la Tabla 1.4 se describen los análisis realizados por antígeno y los cambios del método analítico por fase de desarrollo en los estudio de la serie primaria y en los de refuerzo. No se evaluó la inmunogenicidad de los antígenos de Prevenar en el estudio A3L12.

Tabla 1.3: Resumen de inmunoanálisis utilizados para los antígenos contenidos en Hexaxim y en las vacunas de control

Fase	Estudio	Análisis						
		Difteria	Tétanos	PT	FHA	Poliovirus	Hep B	PRP
I	A3L01	MIT-pH	ELISA	ELISA	ELISA	MIT-WT	AUSAB [®] RIA	RIA
II	A3L02	MIT-pH	ELISA	ELISA	ELISA	MIT-WT	AUSAB RIA	RIA
III	A3L16 (bo A3L02)	MIT-CV	ELISA	ELISA	ELISA	MIT-WT	Vitros [®] anti-HBs	ELISA
	A3L04	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Vitros anti-HBs	N/A
	A3L10	MIT-CV	ELISA	ELISA	ELISA	MIT-Sa	Vitros anti-HBs	ELISA
	A3L22 (bo A3L10)	MIT-CV	ELISA	ELISA	ELISA	MIT-WT	Vitros anti-HBs	RIA
	A3L11	MIT-CV	ELISA	ELISA	ELISA	MIT-WT	Vitros anti-HBs	RIA
	A3L21 (bo A3L11)	MIT-CV	ELISA	ELISA	ELISA	MIT-WT	Vitros anti-HBs	RIA
	A3L12	MIT-CV	ELISA	ELISA	ELISA	MIT-WT	Vitros anti-HBs	RIA
	A3L15 ps	MIT-CV	ELISA	ELISA	ELISA	MIT-WT	Vitros anti-HBs	RIA
	A3L15 bo	MIT-CV	ELISA	ELISA	ELISA	MIT-WT	Vitros anti-HBs	RIA
	A3L17	MIT-CV	N/A	N/A	N/A	N/A	Vitros anti-HBs	RIA

Difteria: MIT-pH: prueba de inhibición micrometabólica con indicador de desarrollo de pH, en GCI; MIT-CV: prueba de inhibición micrometabólica con cristal violeta, en GCI.

Tétanos: ELISA: enzimoimmunoanálisis de adsorción, en GCI.

PT y FHA: PT-ELISA y FHA-ELISA, en GCI.

Poliovirus: MIT-WT: prueba de inhibición micrometabólica con virus de tipo salvaje/células Vero, en GCI; MIT-Sa: prueba de inhibición micrometabólica con virus de la cepa Sabin/células HEp2, en Focus Diagnostics, Inc.

Hepatitis B: AUSAB RIA: AUSAB RIA de Abbott Laboratory, en GCI; Vitros anti-HBs: análisis Vitros ECi anti-HBs de Ortho Clinical Diagnostic, en GCI.

PRP: RIA: radioimmunoanálisis, en GCI; ELISA, en la Agencia para la Protección de la Salud de Porton Down, R. U.

N/A: no se aplica.

Tabla 1.4: Inmunoanálisis utilizados para los antígenos contenidos en las vacunas concomitantes Trimovax y Varilrix

Estudio	Parotiditis	Sarampión	Rubéola	Varicela
A3L15 bo	ELISA* y PRNT†	ELISA y PRNT	ELISA	ELISA y FAMA‡

Parotiditis, sarampión: ELISA (kits Enzygnost[®] de Dade Behring) y PRNT (prueba funcional) realizados en GCI.

Rubéola: ELISA (kits Enzygnost[®] de Dade Behring) en GCI.

Varicela: ELISA (kits Enzygnost[®] de Dade Behring) y FAMA (prueba funcional) realizados en la Universidad de Columbia, EE. UU.

* ELISA: enzimoimmunoanálisis de adsorción.

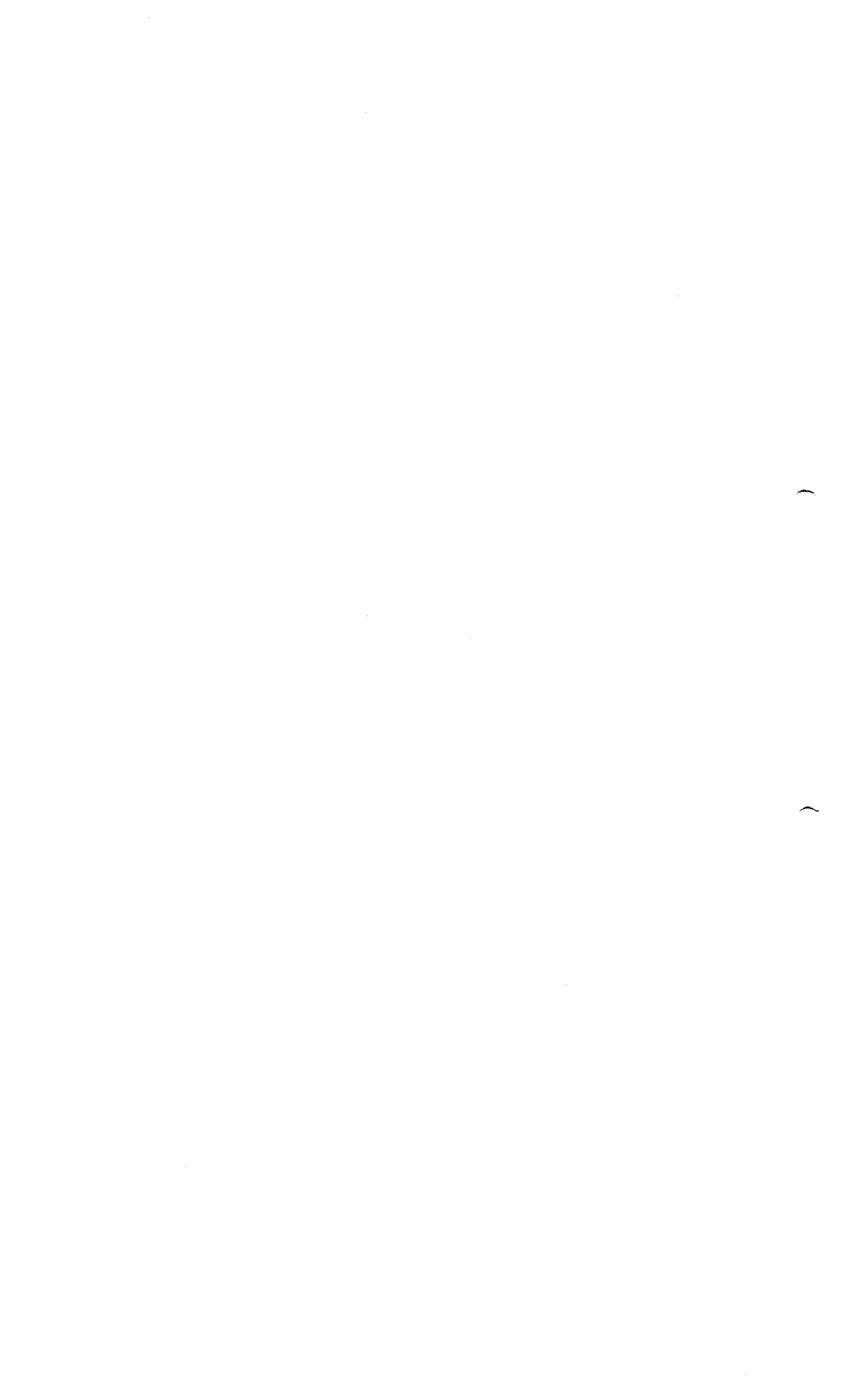
† PRNT: neutralización por reducción de placas.

‡ FAMA: anticuerpo fluorescente contra antígeno de membrana.

Página 33 de 219

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Siempre que se aplicaron cambios a los análisis serológicos (sustitución por un método diferente o nuevo), se llevaron a cabo estudios de concordancia para estos análisis para justificar el cambio y para evaluar la relación entre los dos métodos y los laboratorios. Se demostró la concordancia para los análisis de difteria, hepatitis B y Hib, pero no para los análisis de poliovirus. Los resultados de difteria, hepatitis B y Hib son, por lo tanto, comparables entre todos los estudios. En cuanto a los resultados de poliovirus, todos los estudios tienen resultados de poliovirus comparables entre ellos excepto el A3L10 (los resultados generados con la MIT-Sa en el estudio A3L10 son, por término medio, más de una dilución doble más bajos que los resultados generados con el análisis MIT-WT en otros estudios). Teniendo en cuenta los elevados índices de seroprotección contra poliovirus así como la elevada magnitud de las respuestas contra poliovirus revelada por los GMT en Hexaxim y en el grupo de control en el estudio A3L10, cualquier posible diferencia puede carecer de importancia clínica. El impacto sobre la comparabilidad de los resultados para cada antígeno individual y por estudios se desarrolla aún más en la sección 3. Para obtener más datos sobre los estudios de concordancia y su interpretación, consulte 5.3.5.4 Otros informes de estudios y 2.7.2 Resumen de estudios de farmacología clínica, sección 5.4.2.5. Un panorama resumido de los principales cambios se presenta en la tabla 1.5. No obstante, cualquier comparación crítica debe realizarse dentro de los límites de un estudio controlado donde se puedan evaluar objetivamente criterios de valoración predeterminados (compartidos entre grupos de tratamiento aleatorizados) utilizando los mismos criterios de análisis.

Tabla 1.5: Resumen de cambios de los análisis durante el desarrollo de Hexaxim

Metodología de prueba	Análisis utilizado para la detección de Ac			
	Difteria	Poliovirus 1, 2, 3	Hep B	PRP
Método n.º 1	MIT-pH	MIT-WT	AUSAB RIA	RIA
Laboratorio	GCI	GCI	GCI	GCI
LLOQ*	0,005 UI/ml†	4 (1/dil)	0,6 mUI/ml	0,06 µg/mL
Estándar de referencia	Estándar internacional	N/A	Kit calibrado para el estándar internacional‡	Estándar internacional
Método n.º 2	MIT-CV	MIT-Sa	Vitros anti-HBs	ELISA
Laboratorio	GCI	Focus	GCI	HPA-Porton Down
LLOQ	0,0025 UI/ml	Sin cambios	5 mUI/mL	0,065 µg/mL
Estándar de referencia	Estándar internacional	N/A	Estándar interno calibrado con el primer estándar internacional	Estándar internacional
Concordancia entre el método n.º 1 el n.º 2	sí	no	sí	sí

* LLOQ: límite inferior de cuantificación.

† Para Dip MIT-pH, este es el LOD. No se definió un LLOQ.

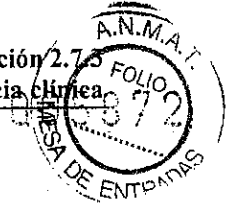
‡ Datos disponibles en 2.7.2 Resumen de estudios de farmacología clínica, sección 5.5.

Página 34 de 219

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.





1.2.7.1 Recolección de los datos

En la mayoría de los estudios, la extracción de muestras de sangre después de la vacunación se llevó a cabo entre 30 y 37 días después de la 3ª dosis de la serie primaria o después de la dosis de refuerzo. Las excepciones fueron el estudio A3L15, que permitía un intervalo de 28 a 35 días (ya que es un calendario a las 6, 10 y 14 semanas); el A3L17, que permitía un intervalo de 30 a 45 días, y el A3L21, que permitía un intervalo de 28 a 42 días.

Se realizó también una extracción de sangre antes de la primera dosis para permitir la evaluación de los parámetros de inmunogenicidad frente a la tos ferina (aumento de cuatro veces) en todos los estudios de series primarias (excepto el extenso estudio de seguridad A3L04). Además, se midieron los niveles de Ac antes de la primera dosis para el antígeno D cuando las madres habían recibido vacunación DT durante el embarazo (estudios A3L11 y A3L17). Para el estudio fundamental de fase II A3L02, se recogieron los niveles de Ac antes de la primera dosis para todos los antígenos.

1.2.7.2 Manejo de los datos

Los datos ausentes o incompletos y los atípicos se trataron de forma homogénea entre los estudios y se utilizó el mismo enfoque para los análisis integrados. Todos los datos presentados son según los informes individuales de los estudios, que se encuentran en la sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, de este documento de solicitud.

Los datos faltantes o incompletos no fueron reemplazados en los análisis estadísticos, con la excepción de los siguientes: los valores por debajo del límite inferior de detección, que fueron reemplazados por la mitad del límite inferior de detección, y los valores iguales o superiores al límite superior de detección, que fueron reemplazados por el límite superior de detección.

No se realizó una búsqueda de valores atípicos (se considera que los datos de inmunogenicidad están validados).

El control de calidad de los resultados de las pruebas y la administración de las muestras clínicas se llevó a cabo en GCI de forma ciega. El laboratorio estuvo siempre cegado para el grupo de vacuna ya que la documentación y los viales de suero no contenían ninguna identificación sobre el grupo de vacuna.

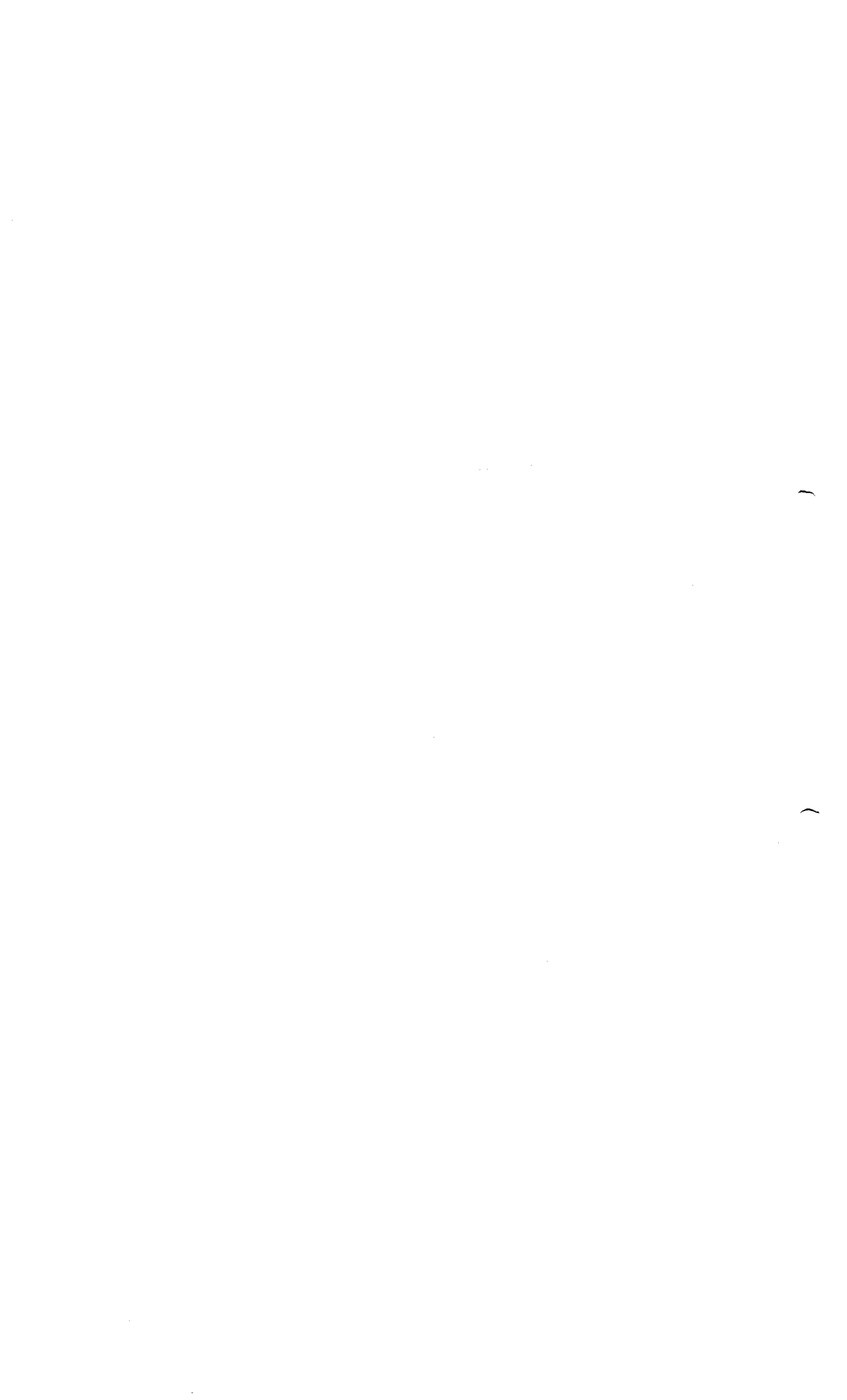
1.3 Métodos bioestadísticos generales de análisis

Los datos de la base de datos de administración de datos clínicos fueron analizados bajo la responsabilidad de la plataforma de bioestadística de sp, utilizando SAS versión 8.2 como mínimo para los estudios individuales y para el análisis integrado (SAS Institute, Cary, NC, EE. UU.).

1.3.1 Definición de las poblaciones de estudio

Para la mayoría de los estudios se utilizaron los conjuntos de análisis per-protocol (PP) y de intención de tratamiento (ITT). En los dos estudios para los que no se definió una población PP

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





(A3L01 y A3L16), se utilizó el conjunto de análisis ITT para presentar los resultados de inmunogenicidad.

En los CSR individuales se encuentran definiciones de la población utilizada para el análisis de inmunogenicidad de cada estudio (5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta). A continuación se presenta una definición más general.

1.3.1.1 Población del conjunto de análisis per-protocol

1.3.1.1.1 Estudios individuales

La definición general de la población PP es la siguiente:

Para los estudios de la serie primaria:

El conjunto de análisis PP se definió como el conjunto de sujetos que no cometieron ninguna violación del protocolo que pudiera haber interferido con la evaluación de los criterios primarios (esto es, que pudiera interferir con la evaluación de los objetivos primarios) y que cumplieron los siguientes criterios:

- Se satisficieron todos los criterios de inclusión.
- No hubo errores de aleatorización ni de administración.
- Se aplicaron todas las inyecciones.
- Se extrajeron muestras de sangre después de la vacunación dentro de los intervalos de visita especificados por el protocolo y con un resultado serológico válido para un antígeno por lo menos.
- Se respetaron los plazos entre vacunaciones establecidos en el protocolo.
- No se aplicaron vacunaciones durante la serie primaria que no fueran las planificadas.
- No se administraron medicamentos no autorizados.

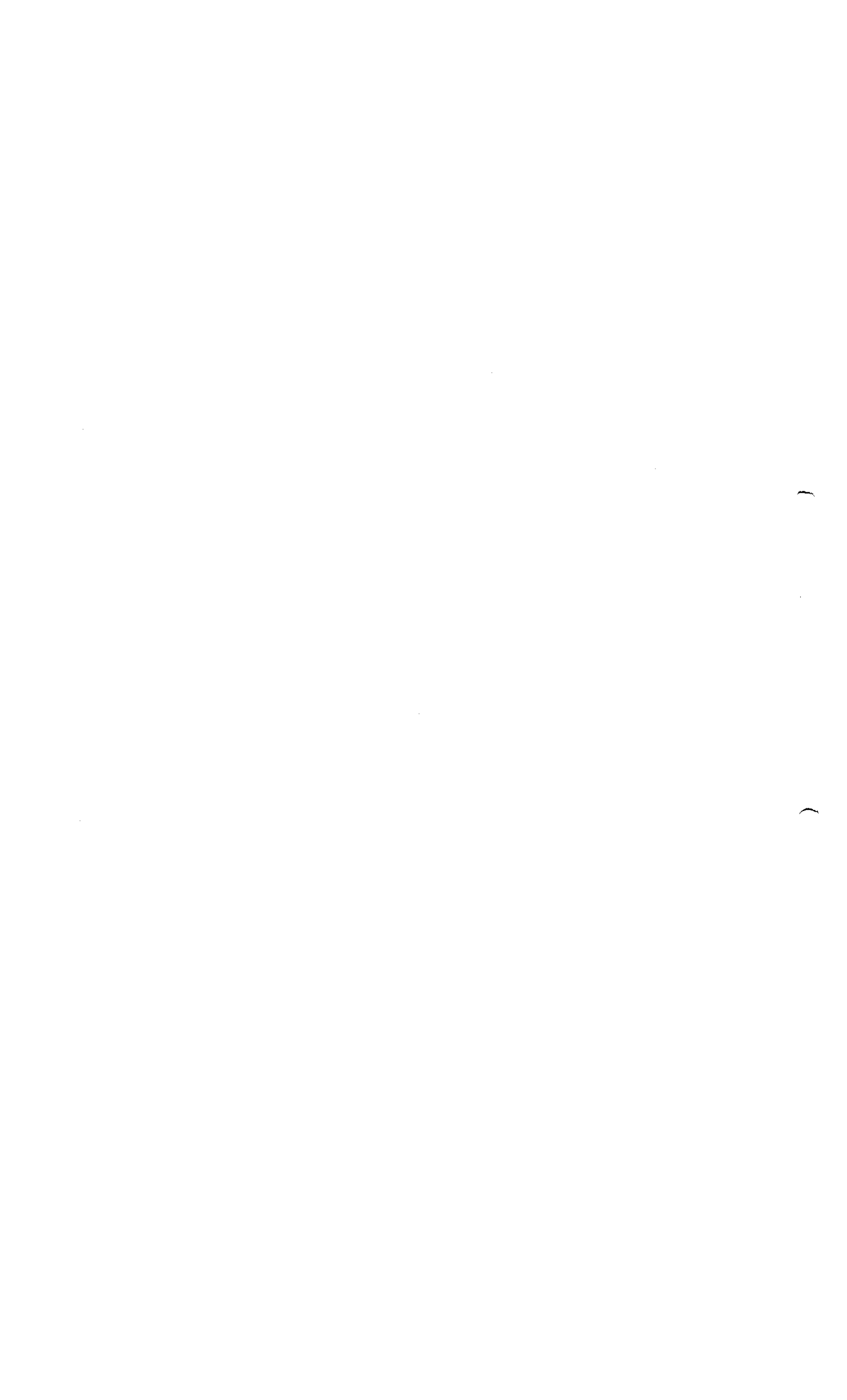
Para los estudios de refuerzo:

El conjunto de análisis PP se definió como todos los sujetos que cumplieran con los siguientes criterios:

- Se satisficieron todos los criterios de inclusión.
- Se aplicó la inyección de refuerzo.
- Se extrajeron muestras de sangre después de la vacunación dentro de los intervalos de visita especificados por el protocolo y con un resultado serológico válido para un antígeno por lo menos.
- No se aplicaron vacunaciones que no fueran las planificadas.
- No se administraron medicamentos no autorizados.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





1.3.1.1.2 Análisis integrados

El conjunto de análisis PP es la población preferente que se incluiría en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica y es la población principal para todos los análisis de inmunogenicidad (en su caso).

1.3.1.2 Población de los otros conjuntos de análisis

1.3.1.2.1 Estudios individuales

La población del conjunto de análisis ITT se define como todos los sujetos que fueron asignados aleatoriamente y que recibieron al menos una dosis de la vacuna del estudio. El análisis se llevó a cabo en función del grupo de vacuna asignado en la aleatorización.

El conjunto de análisis completo (FAS) se definió del mismo modo que el conjunto de análisis ITT.

Los resúmenes de distribución de los sujetos y de características demográficas se llevaron a cabo sobre el conjunto de análisis ITT.

1.3.1.2.2 Análisis integrados

Por coherencia, se utiliza solamente el término "ITT", no "FAS", que tenía la misma definición en los informes individuales del estudio.

El conjunto de análisis ITT se utilizó también para presentar los resultados de inmunogenicidad de A3L01 y A3L16 en la aplicación actual donde la población de análisis PP no está disponible en los informes individuales del estudio.

1.3.2 Criterios estadísticos para la valoración

1.3.2.1 Criterios de valoración y parámetros para los estudios de la serie primaria

Los criterios de valoración de inmunogenicidad para los objetivos primarios de los estudios de la serie primaria se enumeran en la tabla 1.6.

Tabla 1.6: Criterios de valoración primarios por antígeno para los estudios de la serie primaria

Antígeno	Criterios de valoración primarios de inmunogenicidad	A3L02	A3L10	A3L11	A3L12	A3L15	A3L17
Difteria	Título de Ac $\geq 0,01$ UI/mL*	•		•		•	
Tétanos	Título de Ac $\geq 0,01$ UI/mL*	•		•		•	
PT, FHA	Seroconversión: aumento ≥ 4 veces el título desde el inicio hasta después de la vacunación de la dosis 3.	•		•			
Poliovirus 1, 2 y 3	Títulos de Ac ≥ 8 (1/dil)*	•		•		•	
Hepatitis B	Título de Ac ≥ 10 mUI/mL*	•	•	•	•	•	•
PRP	Título de Ac $\geq 0,15$ μ g/mL*	•		•	•	•	

* Correlato de protección.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

