

Tabla 7.1: Nomenclatura de las vacunas citadas en los estudios clínicos

Marca registrada/ Nombre registrado	Descripción	Estudio
Combinaciones hexavalentes de vacuna acelular contra tos ferina		
Hexaxim	1) DTaP-IPV-HB-PRP-T 2) DTaP-IPV-HepB-PRP-T.	1) A3L01, A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15, A3L17, A3L22. 2) A3L11, A3L21, A3L24.
Infanrix™-Hexa Infanrix® Hexa	DT3aP-IPV-Hib-Hepatitis B.	A3L12. A3L11, A3L17.
Combinaciones pentavalentes de vacuna acelular contra tos ferina		
Pentaxim™		A3L02, A3L10, A3L16.
Combinaciones de vacuna de célula completa contra tos ferina		
Tritanrix-HepB/Hib™		A3L04.
CombAct-HIB®		A3L15
Otras vacunas/combinaciones		
Prevnar® Prevenar®		A3L12 A3L24.
Engerix B® Pediatric Engerix B® Pediátrico		A3L10, A3L15. A3L02
Trimovax®		A3L15.
Varilrix®		A3L15.
OPV		A3L04, A3L15.

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



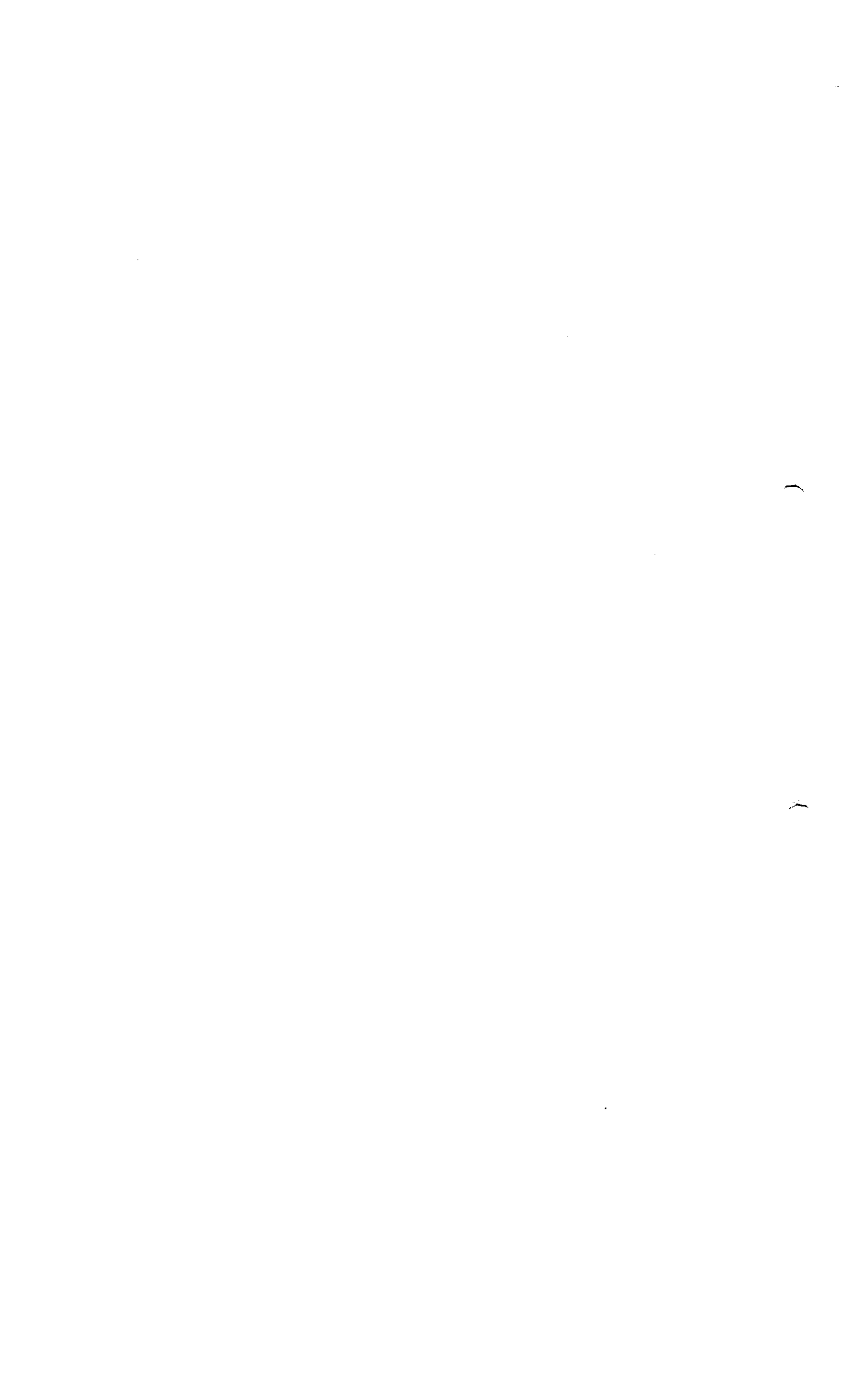


Tabla 7.2: Estudio clínico en curso, incluye evaluación descriptiva de seguridad

Identificador del estudio	Ubicación del informe del estudio	Objetivo de seguridad	Diseño del estudio	Población sana objetivo	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	País(es); período de estudio (FVFS - LVLS)	Estado del estudio; tipo de informe
A3L24	N/A	Evaluar el perfil de seguridad en cada grupo, para cada vacuna.	Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con observador ciego	Lactantes: 2, 4, 6 meses de edad.	Vacuna acelular hexavalente combinada contra tos ferina.	Hexaxim vs. Infanrix hexa - Una dosis en D0, D60 y D120. - 0,5 mL/dosis. - IM	Hispano	Total a incluir = 1376 Total aleatorizado = TBC Hexaxim (lote A): N = 344 Hexaxim (lote B): N = 344 Hexaxim (lote C): N = 344 Infanrix hexa: N = 344	Colombia Costa Rica (Junio 2010 - TBC)	En curso

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



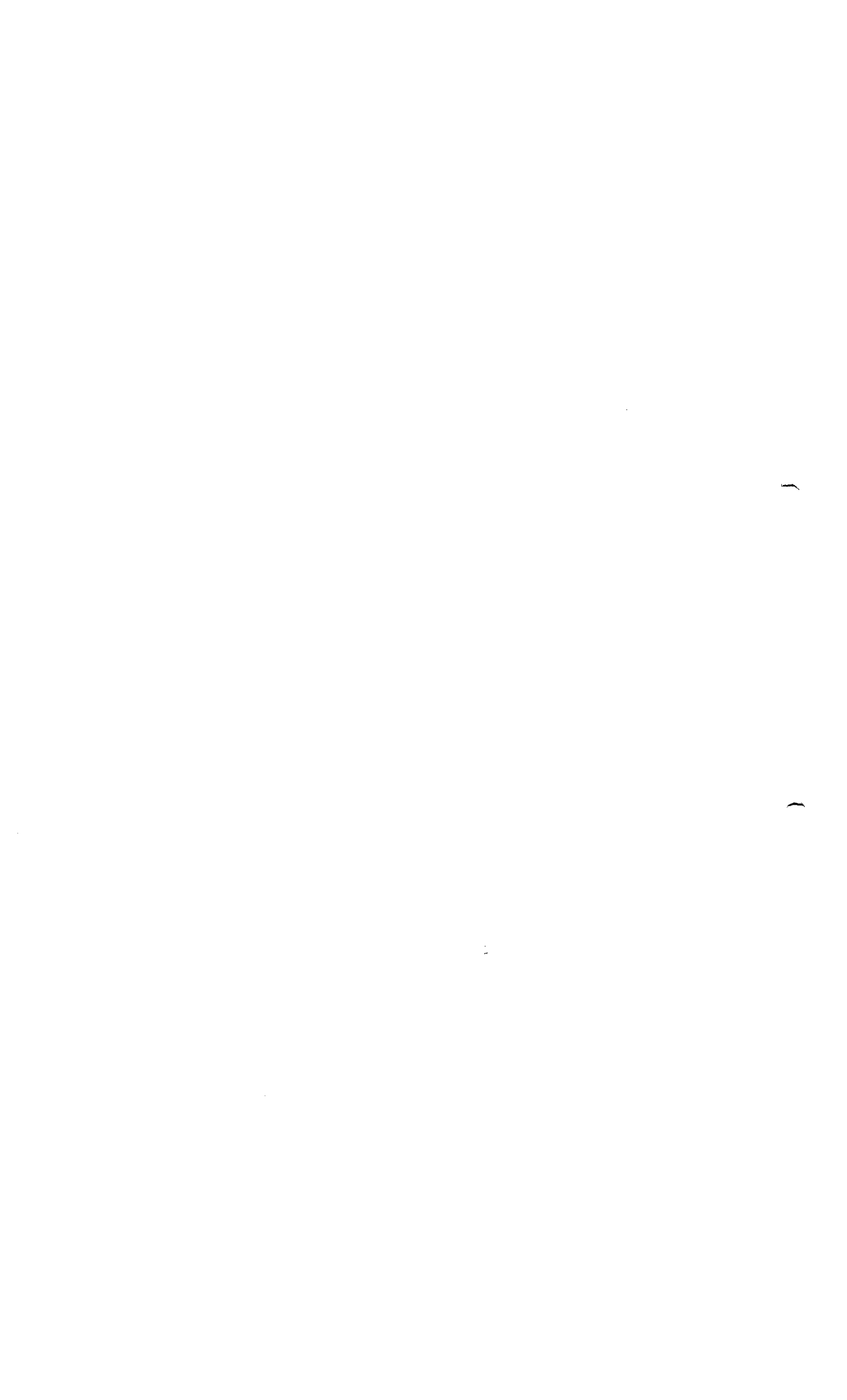
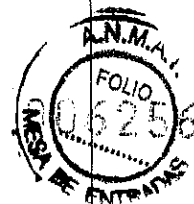


Tabla 7.3: Lista de criterios de inclusión utilizados en los estudios; serie primaria

Criterio de inclusión relacionado con:	Descripción del criterio	A3L02	A3L04	A3L10	A3L11	A3L12	A3L15 ps	A3L17
Edad de inclusión	Lactantes de ambos sexos, de 50 a 70 días de edad inclusive Lactantes de 2 meses de edad (50 a 71 días de edad inclusive) en el día de la inclusión Lactantes de 2 meses de edad de ambos sexos (del día 50 al día 71 inclusive) en el día de la inclusión Lactantes de 0 a 3 días de edad	X	X	X	X	X		X
Estado de seronegatividad de la madre para Hep B o virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	Madre con resultado negativo para HBsAg evaluado durante el último trimestre de embarazo (≥ 29 semanas desde la última menstruación) Madre con resultado negativo para HBsAg en el último trimestre del embarazo (≥ 29 semanas de amenorrea) o en las 4 semanas siguientes al parto	X						X
Estado de salud al nacer	Madre seronegativa para VIH después de 24 semanas de gestación Nacidos de embarazos a término (≥ 37 semanas) y con un peso al nacer $\geq 2,5$ kg Calificación de Apgar > 7 a los 5-10 minutos de vida	X	X	X	X	X	X	X
Vacuna contra Hep B y/o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) recibida	Cumplimiento del calendario nacional de inmunización (BCG en ambos países) para los 2 primeros meses de vida (ej.: México: ninguna dosis de vacuna contra Hep B desde el nacimiento; Perú: una dosis de vacuna contra Hep B al nacer)		X					
Procedimientos de consentimiento informado	Haber recibido la vacuna BCG entre el nacimiento y el mes de vida, de acuerdo con el calendario de inmunización nacional Vacunación contra hepatitis B desde el nacimiento ICF firmado por los padres y/o el representante legal y/o un testigo independiente	X	X	X	X	X	X	X
Cumplimiento de los procedimientos del estudio		X	X	X	X	X	X	X

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



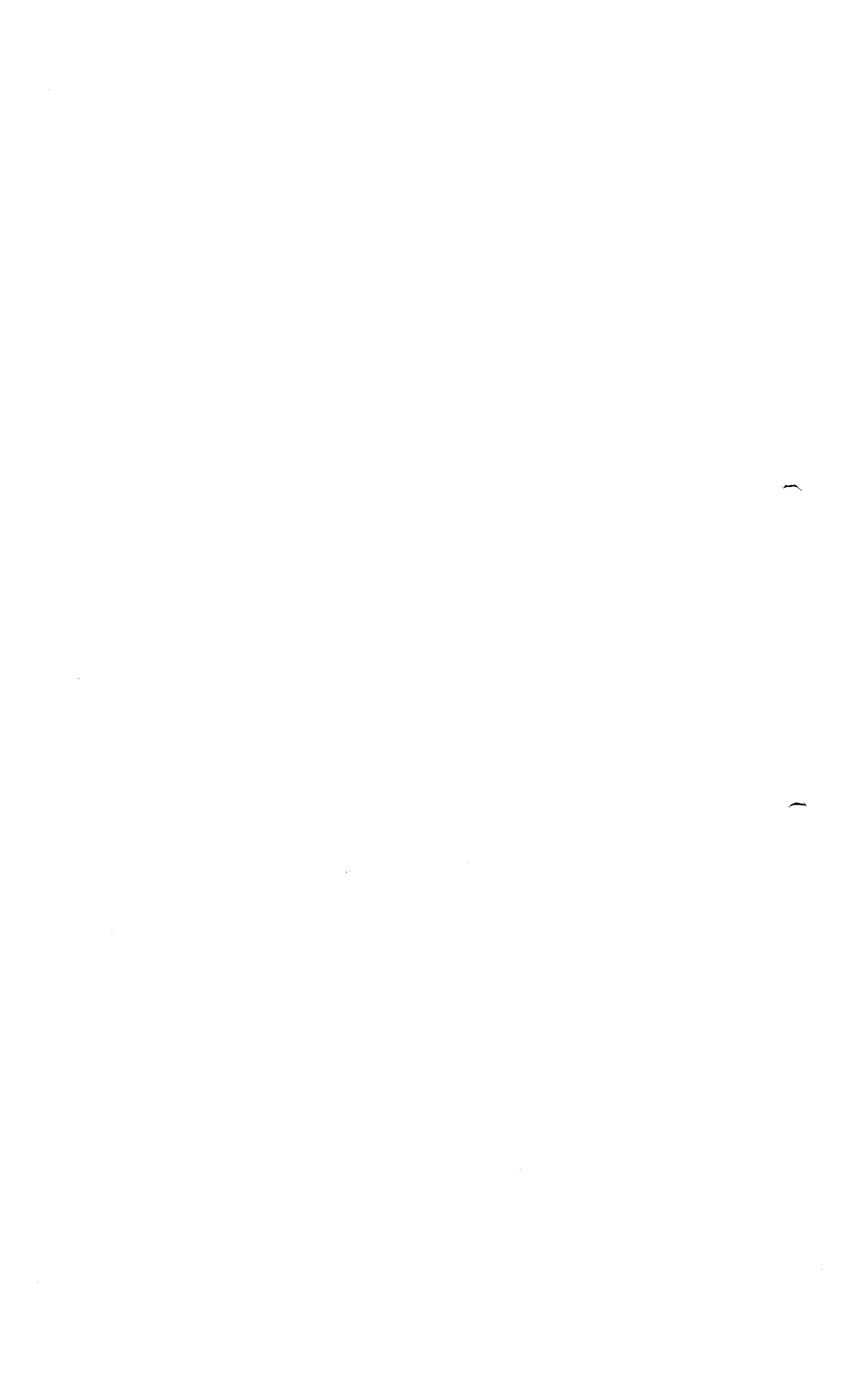
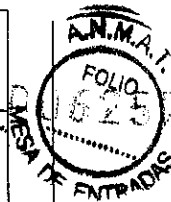


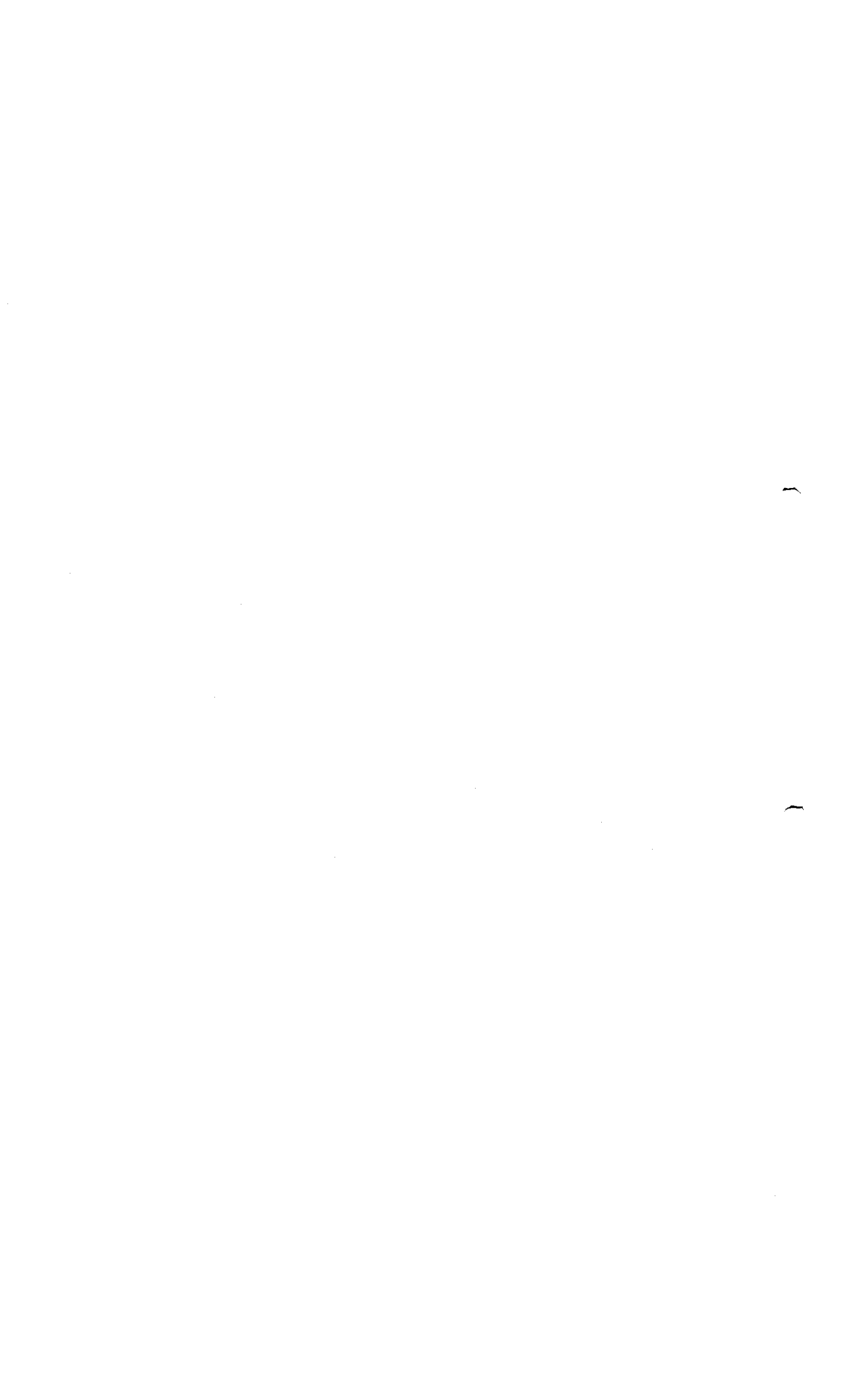
Tabla 7.4: Lista de criterios de exclusión utilizados en los estudios; serie primaria

Criterio de exclusión relacionado con:	Descripción del criterio	A3L02	A3L04	A3L10	A3L11	A3L12	A3L15 ps	A3L17	
	Temperatura axilar $\geq 37,1$ °C el día de inclusión	X							
Fiebre o enfermedad aguda el día de la inclusión	Enfermedad febril (equivalente en temperatura rectal $\geq 38,0$ °C) o aguda el día de la inclusión								
	Enfermedad febril (temperatura axilar $\geq 37,4$ °C [equivalente en temperatura rectal $\geq 38,0$ °C]) o aguda el día de la inclusión		X	X	X	X	X		
	Enfermedad febril (temperatura axilar $\geq 37,4$ °C) o aguda el día de la inclusión								
Participación en otro estudio (anterior, actual o futuro)	Enfermedad febril (temperatura $\geq 38,0$ °C) o aguda el día de la inclusión							X	
	Participación actual o programada en otro estudio clínico durante el período de este estudio clínico	X	X	X	X	X	X	X	
VIH, Hep B, Hep C personal o de la madre	Participación planificada en otro estudio clínico durante el presente estudio clínico		X	X	X	X	X	X	
	Participación en otro estudio clínico en las 4 semanas anteriores a la primera vacunación del estudio		X	X	X	X	X	X	
	Antecedentes conocidos de infección por VIH de la madre	X							
	Sospecha de síndrome agudo de seroconversión de la madre para VIH después de 24 semanas de gestación con base en la historia clínica						X		
	Madre con resultado seropositivo conocido de VIH o hepatitis C, o portadora conocida del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg)		X				X		
	Antecedentes maternos conocidos de seropositividad al VIH, a la hepatitis B (HBsAg) o a la hepatitis C			X	X	X	X	X	
	Antecedentes conocidos, personales o de la madre, de seropositividad para VIH, HBsAg o hepatitis C								
	Immunodeficiencia conocida (congénita o adquirida) o inducida por terapias inmunosupresoras tales como quimioterapia anticancerosa o terapia de radiación desde el nacimiento, o corticoesteroides sistémicos en las 4 semanas anteriores ($\geq 0,5$ mg por kilogramo y por día de prednisona equivalente, que se prolongue durante más de 7 días)	X							
	Immunodeficiencia congénita o adquirida, terapias inmunosupresoras tales como terapia con corticoesteroides sistémicos de largo plazo		X	X	X	X	X	X	
	Individuos del entorno del niño que tengan inmunodeficiencia congénita o adquirida		X						
Immunodeficiencia congénita o adquirida					X				

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



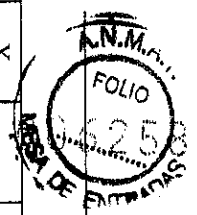


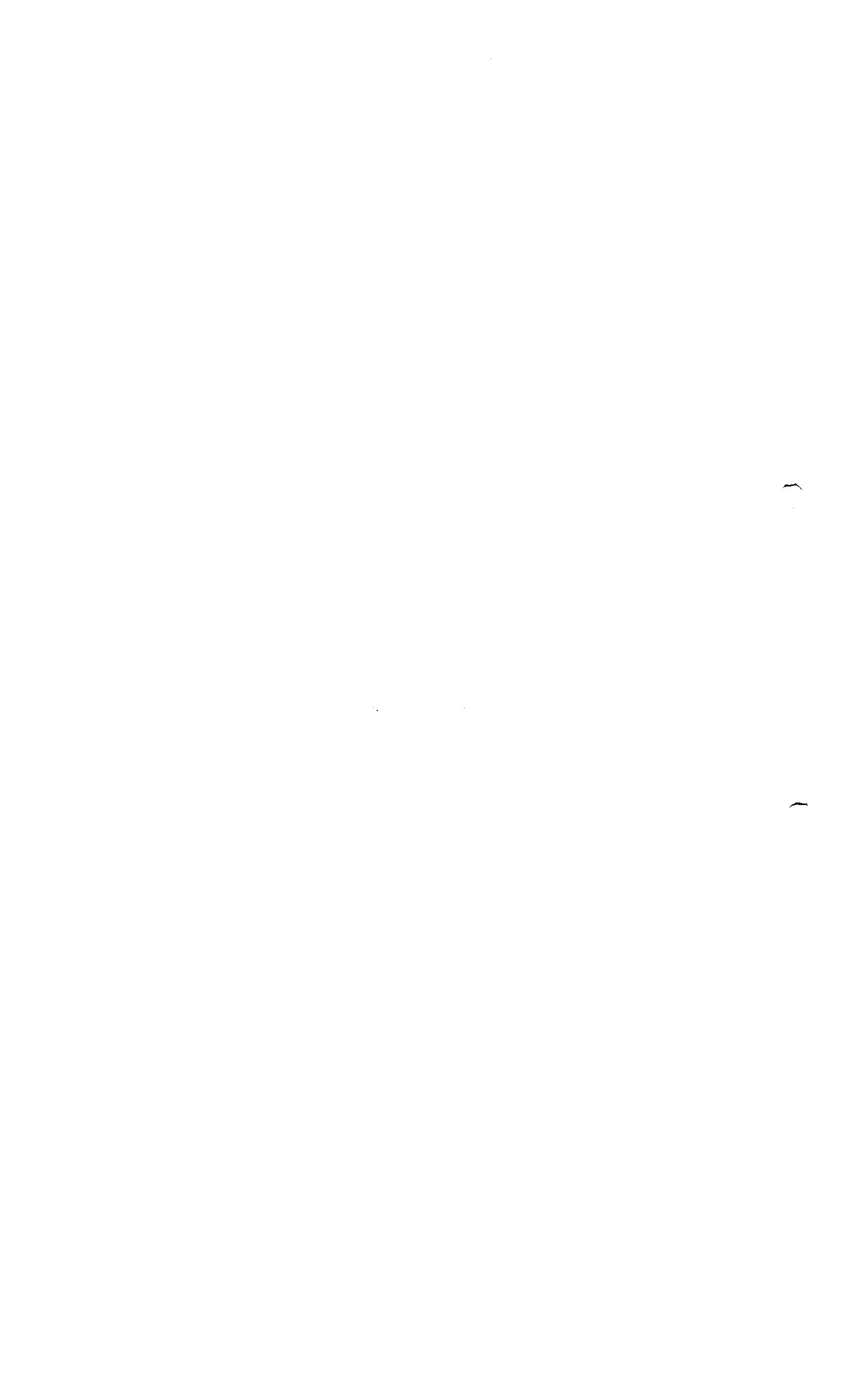
sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Criterio de exclusión relacionado con:	Descripción del criterio	A3L02	A3L04	A3L10	A3L11	A3L12	A3L15 ps	A3L17
	Sospecha de inmunodeficiencia congénita o adquirida						X	
	Inmunodeficiencia congénita o adquirida, o terapias inmunosupresoras tales como terapia con corticosteroides sistémicos de largo plazo (más de 2 semanas) en las últimas cuatro semanas							X
	Administración de productos derivados de la sangre desde el nacimiento Administración de sangre o de productos derivados de la sangre desde el nacimiento	X	X	X	X	X	X	X
	Síntomas agudos o enfermedad crónica grave (p. ej. enfermedades cardíacas, insuficiencia renal, diabetes, trastornos autoinmunitarios, defectos congénitos) que puedan interferir con la realización o la finalización del estudio	X						
Enfermedad crónica	Enfermedad crónica en una etapa que pudieran haber interferido con la realización o la finalización del estudio		X	X	X	X	X	X
Convulsiones	Ocurrencia de convulsiones desde el nacimiento Antecedente de convulsiones	X	X	X	X	X	X	X
	Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna	X						
Hipersensibilidad a los componentes de la vacuna	Hipersensibilidad sistémica a cualquiera de los componentes de la vacuna, o antecedentes de reacciones potencialmente mortales por administración de la vacuna del estudio o de una vacuna que contenga las mismas sustancias		X	X	X	X		X
	Coagulopatía por la cual quede contraindicada una inyección IM	X						
Contraindicaciones para la aplicación intramuscular (IM)	Coagulopatía, trombocitopenia o trastorno hemorrágico por los cuales quede contraindicada una vacunación IM		X	X				
	Trombocitopenia o trastorno hemorrágico por los cuales quede contraindicada una aplicación IM				X	X	X	X
	Antecedente de infecciones confirmadas de forma clínica o serológica/microbiológica (documentadas) por enfermedades de P, T, D, polio, Hib o Hep B	X	X	X	X	X		X
	Antecedentes documentados de infecciones por P, T, D, polio, Hib, Hep B o <i>Streptococcus pneumoniae</i> confirmadas de forma clínica, serológica o microbiológica					X		
	Antecedentes de vacunación contra infecciones por P, T, D, polio, Hib o Hep B	X		X	X			X

ROXANA MONTIEL
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Criterio de exclusión relacionado con:	Descripción del criterio	A3L02	A3L04	A3L10	A3L11	A3L12	A3L15 ps	A3L17
contra las enfermedades que previene la vacuna del estudio o las vacunas administradas conjuntamente	Vacunación previa contra infecciones por P, T, D, polio, Hib o Hep B		X					
	Vacunación previa contra infecciones por P, T, D, poliomielitis, Hib o <i>Streptococcus pneumoniae</i>					X		
Vacunación (previa o planificada durante el estudio)	Vacunación dentro de las 4 semanas anteriores Cualquier vacunación aplicada en las 4 semanas anteriores a la primera vacunación del estudio	X	X		X	X		X
	Cualquier vacunación (excepto la vacuna BCG) aplicada en las 4 semanas anteriores a la primera vacunación del estudio			X				
	Vacunación planificada en las 4 semanas siguientes a la vacunación del estudio		X	X				
	Cualquier vacunación planificada (excepto BCG, rotavirus y vacunas conjugadas neumocócicas) durante el estudio				X			
Vacunación (previa o planificada durante el estudio)	Cualquier vacunación planificada (excepto las vacunas del estudio) durante el estudio					X		
	Cualquier vacunación planificada (excepto BCG y las vacunas del estudio) desde el nacimiento hasta V05 (18 semanas de edad)						X	
	Cualquier vacunación planificada durante el estudio (hasta V06), salvo las vacunas del estudio, la vacuna contra rotavirus y vacunas antineumocócicas conjugadas							X
	OPV administrada al nacer						X	

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



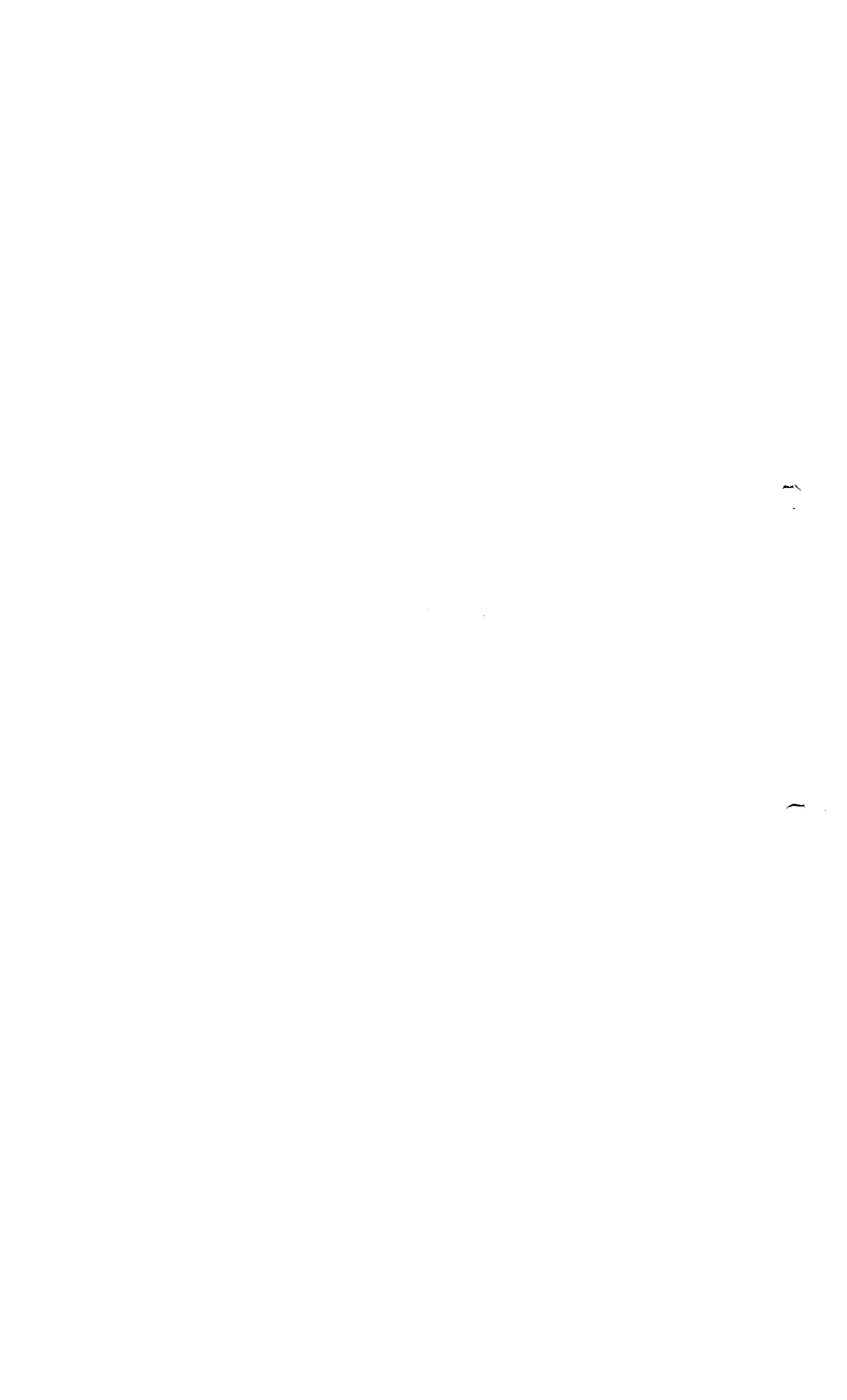


Tabla 7.5: Lista de criterios de inclusión utilizados en los estudios; refuerzo

Criterio de inclusión relacionado con:	Descripción del criterio	A3L01*	A3L15 bot†	A3L21	A3L22
Edad de inclusión	Niños/as de 15 a 18 meses de edad en el día de la inclusión (rango: 456 días a 578 días de edad inclusive)		X	X	X
Serie primaria	Niños/as sanos/as de ambos sexos, de 16 a 19 meses de edad (inclusive) Edad en el momento de la inclusión: desde el día en que cumple 16 meses hasta el día anterior a que cumpla 19 meses Niños pequeños incluidos previamente en el estudio A3L11 que hayan completado la serie de primovacunación de tres dosis con Hexaxim o con Infanrix hexa a los 2, 4 y 6 meses de edad Niños pequeños incluidos previamente en el estudio A3L10 que hayan completado la serie de primovacunación de tres dosis con Pentaxim + Egerix B a los 2, 3 y 4 meses de edad	X		X	
Vacunaciones previas	Administración previa de tres dosis de vacunas contra D, T, wP, polio (OPV o IPV), Hib y Hep B como serie primaria durante el primer año de vida y cuya última dosis haya sido administrada al menos 6 meses antes de recibir la vacuna del estudio	X			
Procedimientos de consentimiento informado	ICF firmado por los padres y/o el representante legal y/o un testigo independiente	X	X	X	X
Cumplimiento de los procedimientos del estudio		X		X	X

Los criterios de inclusión de A3L01 se verificaron en la visita de selección (D-7 a D0) y en la visita de inclusión (V01, D0).

La serie primaria de A3L15 y el refuerzo de A3L15 son parte de un solo estudio. En esta tabla solo se agregaron los criterios de inclusión específicos para el refuerzo. En la Tabla 7.3 se presenta la lista completa de los criterios de inclusión del estudio A3L15.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



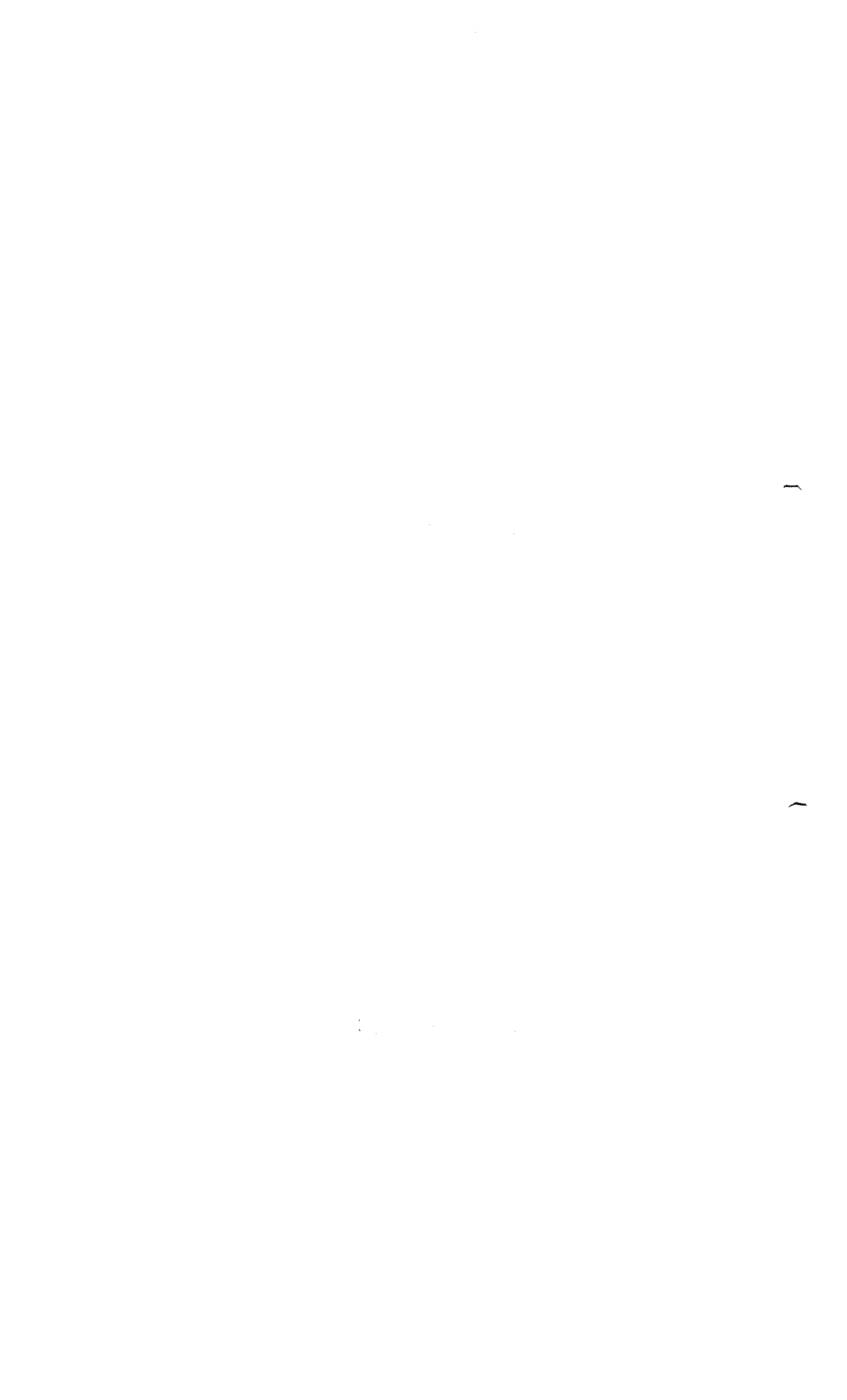


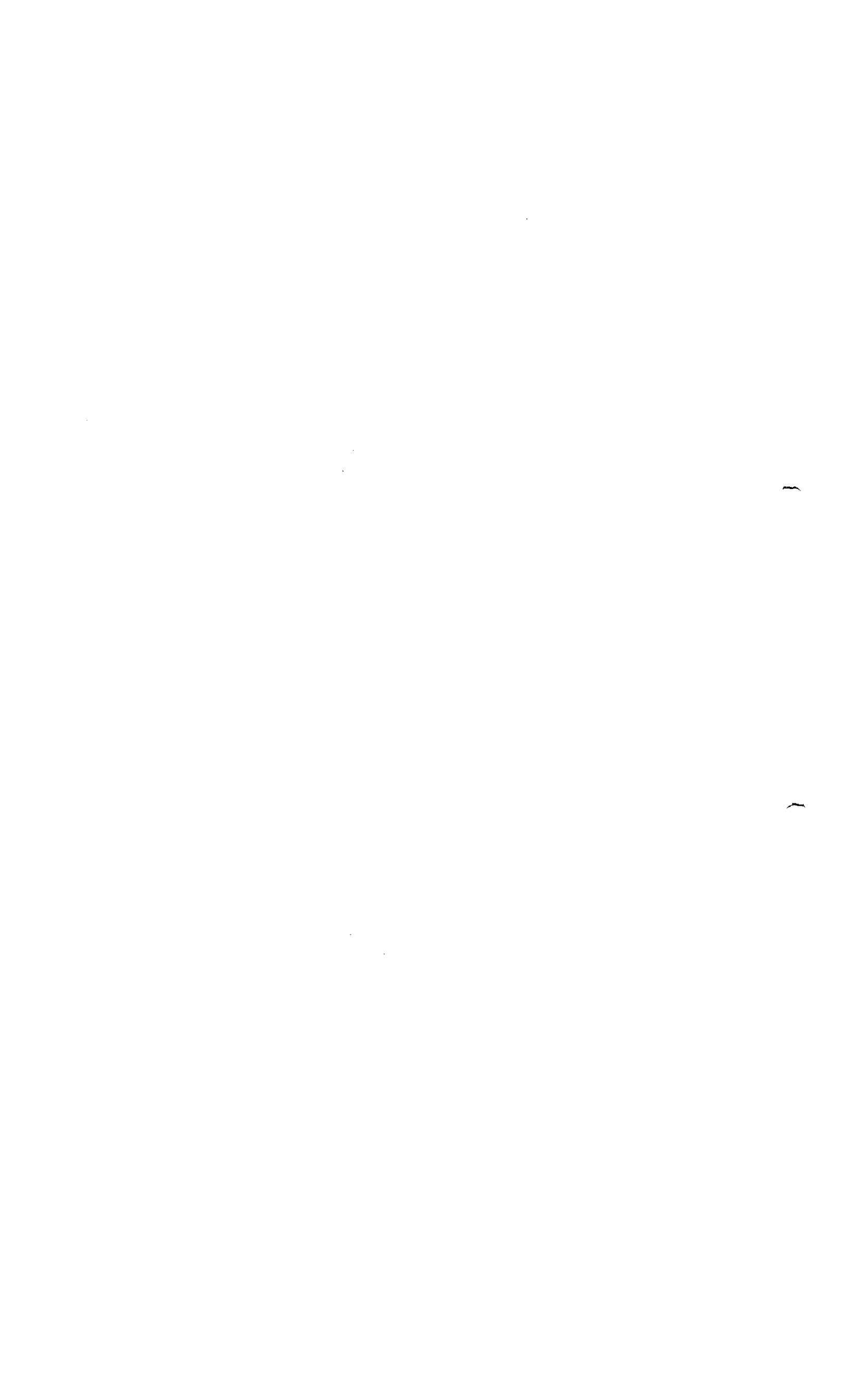
Tabla 7.6: Lista de criterios de inclusión utilizados en los estudios; refuerzo

Criterio de exclusión relacionado con	Descripción del criterio	A3L01*	A3L15 bot	A3L21	A3L22
Enfermedad febril (temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) o aguda el día de la inclusión				X	X
Fiebre o enfermedad aguda el día de la inclusión	Enfermedad moderada o grave en evolución, en especial enfermedad infecciosa o fiebre (temperatura axilar $\geq 37,1^{\circ}\text{C}$) en los 2 días anteriores a la vacunación	X			
Participación en otro estudio (anterior, actual o futuro)	Participación actual o programada del niño en otro estudio clínico durante el período del estudio	X			
	Participación planificada en otro estudio clínico durante el presente estudio clínico			X	X
	Participación en otro estudio clínico en las 4 semanas anteriores a la vacunación de refuerzo			X	X
VII, Hep B, Hep C personal o de la madre	Antecedentes maternos conocidos de seropositividad al VIH, a la hepatitis B (HBsAg) o a la hepatitis C			X	
	Inmunodeficiencia congénita o adquirida, terapias inmunosupresoras tales como terapia con corticosteroides sistémicos de largo plazo			X	X
	Inmunodeficiencia conocida, congénita o adquirida	X			
Terapia inmunomodificadora o para inmunodeficiencia	Aplicación de un tratamiento que pudiera alterar la respuesta inmunológica (administración de hemoderivados, inmunoglobulina intravenosa en los últimos tres meses, o corticosteroides sistémicos en las últimas cuatro semanas [$\geq 0,5$ mg por kilogramo y por día de equivalente a prednisona durante más de 7 días])	X			
	Administración de sangre o de hemoderivados en los 3 meses anteriores			X	X
Enfermedad crónica	Enfermedad crónica en una etapa que pudiera haber interferido con la realización o la finalización del estudio			X	X
	Enfermedad crónica grave	X			
	Antecedentes de convulsiones			X	
	Antecedentes personales y familiares conocidos de convulsiones	X			
	Hipersensibilidad sistémica a cualquiera de los componentes de la vacuna o antecedentes de reacciones potencialmente mortales por la administración de una vacuna que contenga las mismas sustancias			X	X
	Alergia conocida a al menos uno de los componentes de la vacuna	X			
	Coagulopatía, trombocitopenia o trastorno hemorrágico por los cuales quede contraindicada una vacunación IM			X	X
	Coagulopatía conocida no controlada	X			
	Antecedentes de infecciones por P, T, D, polio, Hib o Hep B			X	X
	Antecedentes documentados de infecciones por D, T, P, polio, Hib o Hep B (confirmadas de forma clínica, serológica o microbiológica)	X		X	X

ROXANA MONTIEL
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHESSANDOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

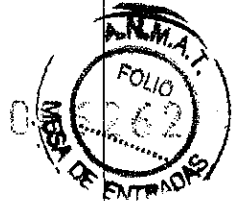


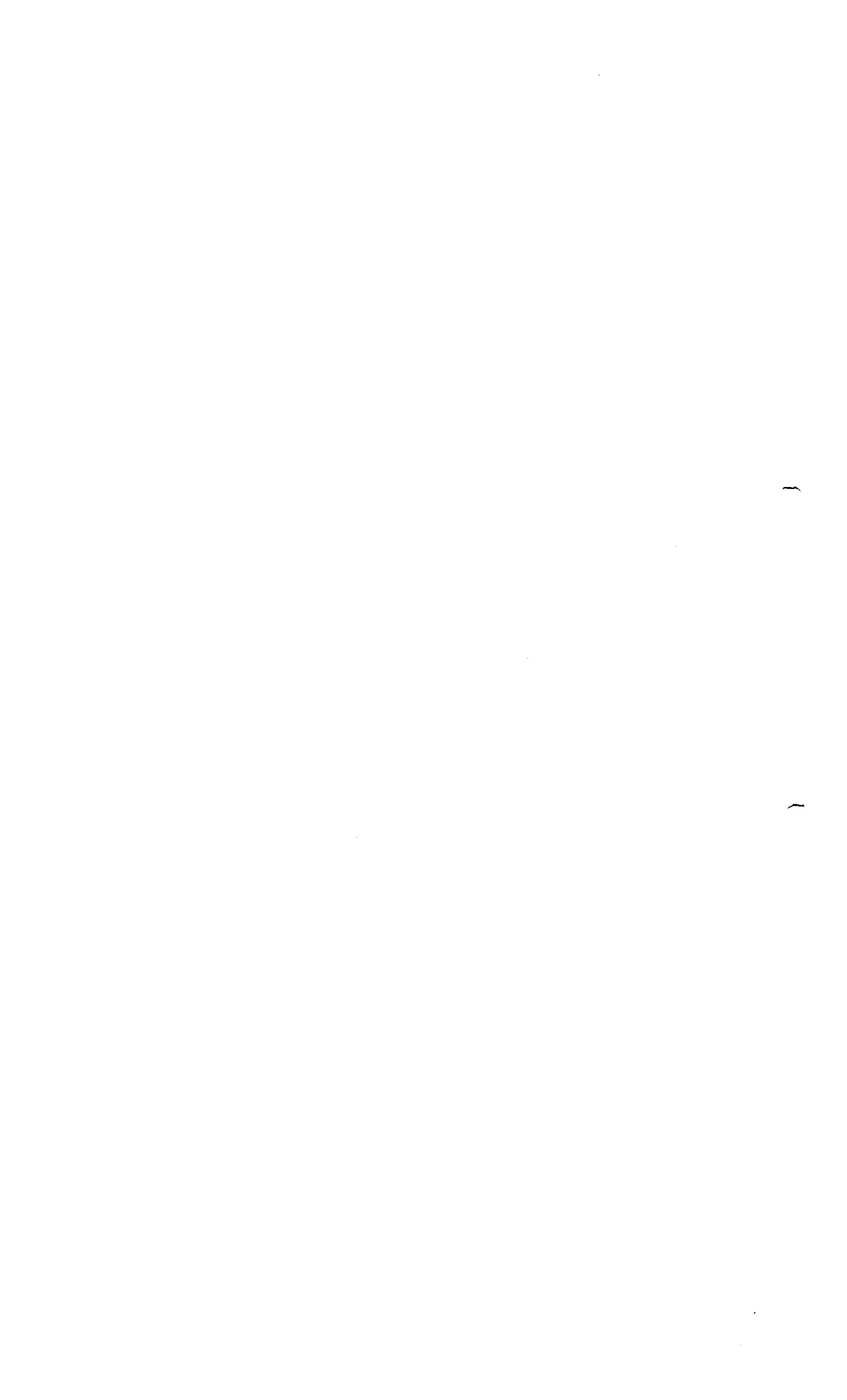


Criterio de exclusión relacionado con	Descripción del criterio	A3L01*	A3L15 bot	A3L21	A3L22
Vacunación previa contra la enfermedad que previene la vacuna del estudio	Aplicación de una vacuna contra infecciones por P, T, D, polio, Hib y/o Hep B desde el final de la participación en el estudio A3L11			X	
Vacunación (previa o planificada durante el estudio)	Vacunación de refuerzo previa contra infecciones por P, T, D, polio, Hib o Hep B				X
	Administración de cualquier vacuna entre la visita de preselección y la visita de inclusión (D-7 a D0)	X			
	Cualquier vacunación aplicada en las 4 semanas anteriores a la primera vacunación de refuerzo			X	X
	Cualquier vacunación planificada hasta la próxima visita (D30)			X	X
	Cualquier vacunación planificada hasta V02 (D30)			X	X
	Administración de la vacuna BCG o una vacuna trivalente contra sarampión, parotiditis y rubéola en las últimas 4 semanas	X			
	Contraindicaciones conocidas o supuestas que desaconsejan seguir la inmunización con una vacuna antipertúsica				
	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía • Temperatura rectal > 40,0 °C (o temperatura axilar > 39,1 °C) en los tres días siguientes a la vacunación • Llanto inconsolable durante más de tres horas en los tres días siguientes a la vacunación • Episodio hipotónico hiporreactivo en los tres días siguientes a la vacunación • Convulsiones con o sin fiebre en los siete días siguientes a la vacunación 	X			
Contraindicaciones para continuar la vacunación con una vacuna con base pertúsica	<p>Contraindicaciones conocidas que desaconsejan seguir la inmunización con una vacuna antipertúsica, p. ej.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía • Temperatura >40,0 °C dentro de las 48 horas siguientes a una inyección de vacuna, que no responda a otra causa identificable, durante la serie primaria • Llanto inconsolable que se haya manifestado >3 horas dentro de las 48 horas siguientes a una inyección de vacuna durante la serie primaria • Episodio hipotónico hiporreactivo ocurrido dentro de las 48 horas siguientes a una inyección de vacuna durante la serie primaria • Convulsiones con o sin fiebre en los tres días siguientes a la inyección de vacuna 			X	X

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Criterio de exclusión relacionado con	Descripción del criterio	A3L01*	A3L15 bot	A3L21	A3L22
Resultados analíticos anormales	Resultados de laboratorio anormales (ASAT, ALAT y creatinina sérica, recuentos de eritrocitos y plaquetas) • Resultados de laboratorio anormales (ASAT, ALAT y creatinina sérica, recuentos de eritrocitos y plaquetas) • Resultados de laboratorio anormales (ASAT, ALAT y creatinina sérica, recuentos de eritrocitos y plaquetas) • Hemoglobina < 10 g/d • Leucocitos < 5.000 o > 15.000/mm3 • Plaquetas < 125.000/mm3	X			
SAE tras la serie primaria	Sujetos que hayan manifestado cualquier SAE relacionado tras la administración de la serie primaria de tres dosis de la vacuna en investigación o de la vacuna de control en el estudio A3L11 Cualquier SAE relacionado que ocurriera tras la administración de la serie primaria de tres dosis de la vacuna en investigación o de la vacuna de control en el estudio A3L10			X	
Información de seguridad adicional	Tratamiento anterior de la madre con hormona del crecimiento humano derivada de hipofísis cadavérica	X			


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

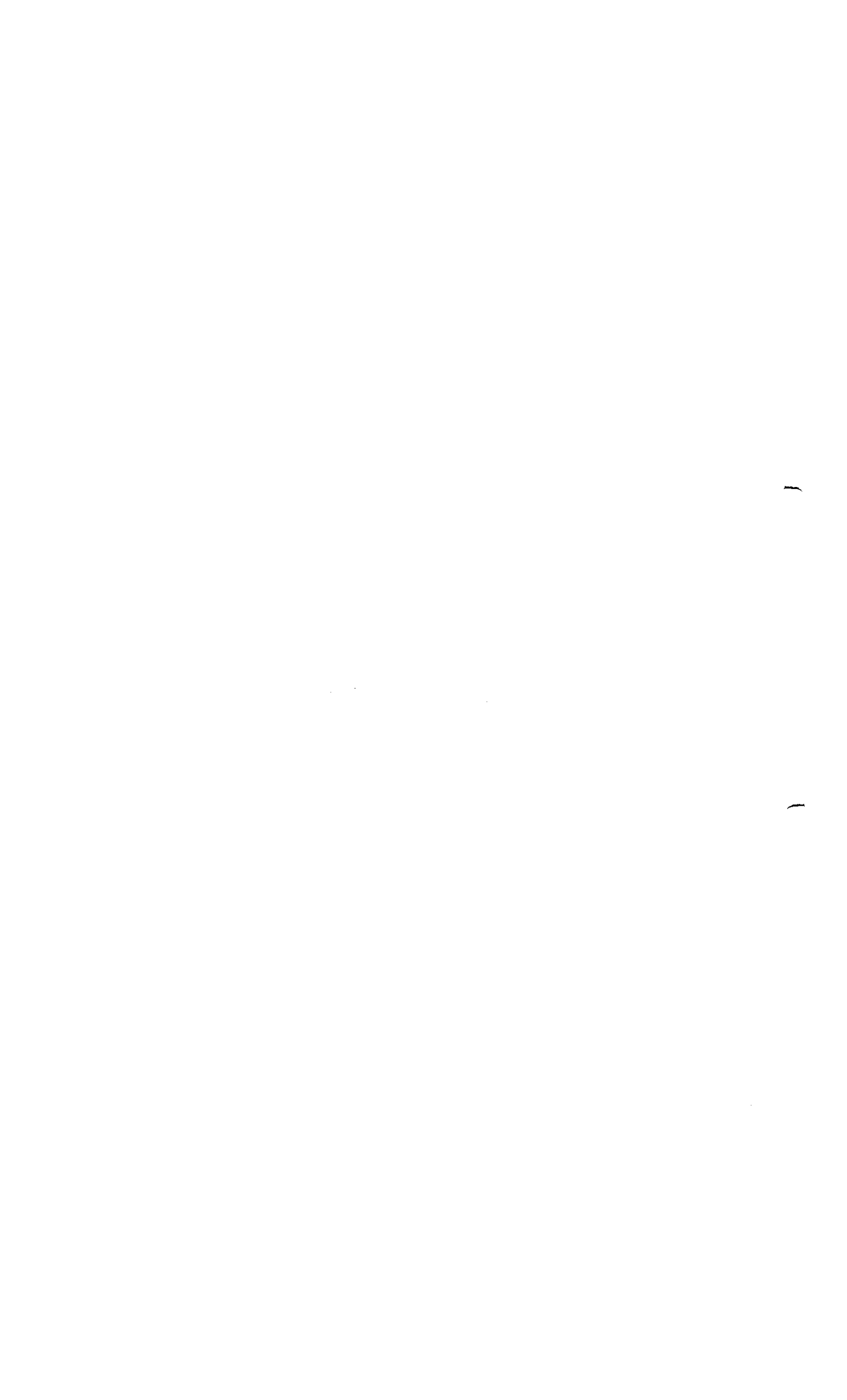

 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.

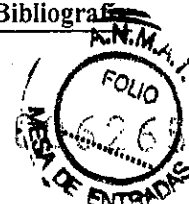




8 Lista de referencias

- 1 Tregnaghi MW, Voelker R, Santos-Lima E, Zambrano B. Immunogenicity and safety of a novel yeast *Hansenula polymorpha*-derived recombinant Hepatitis B candidate vaccine in healthy adolescents and adults aged 10-45 years. *Vaccine*. 2010 Apr 30;28(20):3595-601. Epub 2010 Feb 26.
- 2 US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials. September 2007
- 3 Buettcher M, Heininger U, Braun M, Bonhoeffer J, Halperin S, Heijbel H, de Menezes Martins R, Vermeer-de Bondt Pl. The Brighton collaboration HHE working group. Hypotonic Hyporesponsive Episode (HHE) as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation *Vaccine* 2007 25 5875-5881
- 4 Vermeer-de Bondt PE, van der Maas. The effect of age and dose number on the risk of collapse (HHE) after pertussis vaccination. *Ped Inf Dis J*. Apr 2008. 27(4):355-6
- 5 Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al, The Brighton collaboration working group Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007 (25) 5675-84
- 6 Finer NN, Higgins R, Kattwinkel J, Martin RJ. Summary proceedings from the apnea-of-prematurity group. *Pediatrics*. Mar 2006;117(3 Pt 2):S47-51
- 7 Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G, Alessandroni R. Safety of DTap-IPV-Hib-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine* 25 (2007) 1036-1042
- 8 Lee J, Robinson J L, Spady D W. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatrics* 2006, 6:20
- 9 Schultze S, Heiniger U. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunization with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr* (2005) 164: 432-435
- 10 Marcuse E, Wentz K R, The NCES reconsidered: summary of a 1989 workshop *Vaccine* 1990 (8) 531-5.
- 11 Blackwelder WC. Sample size and power for prospective analysis of relative risk. *Stat Med*. 1993; 12:691-8.





Sección 2.7.5 – Bibliografía

Las referencias se presentan de acuerdo con su respectiva sección.

Podrá encontrar copias de las publicaciones disponibles en la sección 5.4 Bibliografía.

Referencias utilizadas en la sección 2.7.1: Resumen de estudios biofarmacéuticos y métodos analíticos asociados

1	Tregnaghi MW, Voelker R, Santos-Lima E, Zambrano B. Immunogenicity and safety of a novel yeast Hansenula polymorpha-derived recombinant Hepatitis B candidate vaccine in healthy adolescents and adults aged 10-45 years. <i>Vaccine</i> . 2010;28(20):3595-601.
2	EMA Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines. EMA/CHMP/VWP/164653/2005 dated 18 October 2006.
3	Plotkin S, Liese J, Madhi S.A, Tapia-Conyer R, Ortiz E. A DTaP IPV//PRP~T vaccine (Pentaxim™): a review of 16 years' clinical experience; submitted.

Referencias utilizadas en la sección 2.7.2: Resumen de estudios de farmacología clínica

1	Tregnaghi MW, Voelker R, Santos-Lima E, Zambrano B. Immunogenicity and safety of a novel yeast Hansenula polymorpha-derived recombinant Hepatitis B candidate vaccine in healthy adolescents and adults aged 10-45 years. <i>Vaccine</i> . 2010;28(20):3595-601.
2	EMA Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines. EMA/CHMP/VWP/164653/2005 dated 18 October 2006.
3	Scheifele DW, Ochnio JJ. The immunological basis for immunization series; Module 2 : Diphtheria. Update 2009. World Health Organization, Geneva; 2009.
4	Wirsing von Konig CH. The immunological basis for immunization series; Module 4: Pertussis. World Health Organization, Geneva; 2009.
5	Robertson S. The immunological basis for immunization series. Module 6: Poliomyelitis. World Health Organization; 1993. No. WHO/EPI/GEN/93.16
6	WHO Expanded Programme on Immunization. Manual of laboratory methods: Titration of human sera for neutralizing antibodies to poliovirus. Geneva, 1997;p.65-71.WHO/VSQ/97.04.
7	Albrecht P, Enterline JC, Boone EJ, Klutch MJ. Poliovirus and polio antibody assay in HEp-2 and Vero cell cultures. <i>J Biol Stand</i> . 1983;11:91-7.
8	Hollinger FB, Adam E, Heiberg D, Melnick JL. Response to hepatitis B vaccine in a young adult population. In: Szmuness W, Alter HJ, Maynard JE, editors. <i>Viral Hepatitis and Liver Disease-Proceedings of the 1981 International Symposium</i> . Philadelphia, PA: Franklin Institute Press.1982;pp.451-66.
9	Gunter EW, Lewis BG, Koncikowski SM. Serum hepatitis B surface antigen. <i>Laboratory</i>



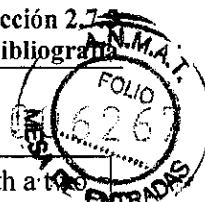


	Procedures used for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. HHS, PHS, CDC. 1996. p.VII-W1 - W9
10	U.S. Food and Drug Administration PMA - Premarket Approval P000014 [received 2000 Sep 29].
11	U.S. Food and Drug Administration. PMA - Premarket Approval P000014 Supplement 009 [received 2004 Sep 27].
12	Anderson P. Intrinsic tritium labeling of the capsular polysaccharide antigen of haemophilus influenzae type B. J Immunol. 1978;120(3):866-70.
13	Norden CW, Michaels RH, Melish M. Serologic responses of children with meningitis due to Haemophilus influenzae type b. J Infect Dis. 1976;134(5):495-9.
14	WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-Ninth Report. WHO Technical Report Series 897. Geneva: World Health Organization, 2000.
15	Krah DL. Assays for antibodies to varicella-zoster virus. Infect Dis Clin North Am. 1996;10(3):507-27.
16	Williams V, Gershon A, Brunell PA. Serologic response to varicella-zoster membrane antigens measured by indirect immunofluorescence. J Infect Dis. 1974;130(6):669-72.
17	Gershon AA, Chen J, LaRussa P, Steinberg SP. Varicella-zoster virus. In: Murray PR, Baron E, Jorgensen J, Landry M, Pfaller M, eds. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007. p.1537-1548.

Referencias utilizadas en la sección 2.7.3: Resumen de eficacia clínica

1	Tregnaghi MW, Voelker R, Santos-Lima E, Zambrano B. Immunogenicity and safety of a novel yeast Hansenula polymorpha-derived recombinant Hepatitis B candidate vaccine in healthy adolescents and adults aged 10-45 years. Vaccine. 2010;28(20):3595-601.
2	Vidor E. Evaluation of the persistence of vaccine-induced protection with human vaccines. J Comp Pathol. 2010;142 Suppl 1:S96-101.
3	Vitek CR, Wharton M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Editors. Vaccines. 5th Edition. USA: Saunders Elsevier Inc; 2008;10:139-156.
4	Wassilak SG, Roper MH, Kretsinger K, Orenstein WA. Tetanus toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Editors. Vaccines. 5th Edition. USA: Saunders Elsevier Inc. 2008;31:805-39.
5	Vidor E, Meschievitz C, Plotkin S. Fifteen Years of experience with vero-produced enhanced potency inactivated poliovirus vaccine. Pediatr Infect Dis J. 1997;16(3):312-22.
6	Mast E, Whard J. Hepatitis B vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, editors. Vaccines. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p. 205-257.
7	Chandran A, Watt JP, Santosham M. Haemophilus influenzae Vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, eds. Vaccines. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p.157-76.
8	Carlsson RM, Trollfors B. Control of pertussis-lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. Vaccine. 2009;27(42):5709-18.
9	Hallander HO, Gustafsson L. Efficacy and effectiveness of acellular pertussis vaccines: a 20-year Swedish experience. Expert Rev Vaccines. 2009;8(10):1303-7.







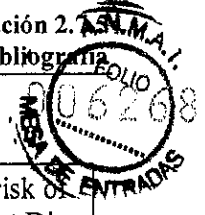
10	Tindberg Y, Blennow M, Granström M. A ten year follow-up after immunization with a two-component acellular pertussis vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 1999;18(4):361-5.
11	Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Baron S, Guiso N, Njamkepo E, Caro V, et al. Pertussis surveillance in French hospitals: results from a 10 year period. <i>Euro Surveill.</i> 2007;12 (1-3):34-38.
12	Rendi-Wagner P, Kundi M, Mikolasek A, Vécsei A, Frühwirth M, Kollaritsch H. Hospital-based active surveillance of childhood pertussis in Austria from 1996 to 2003: estimates of incidence and vaccine effectiveness of whole-cell and acellular vaccine. <i>Vaccine.</i> 2006;24(33-34):5960-5.
13	Simondon F, Preziosi MP, Yam A et al. A randomized, double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. <i>Vaccine.</i> 1997;15(15):1606-12.
14	Moss WJ, Scott S. The immunological basis for immunization series; Module 7: Measles. Update 2009. World Health Organization, Geneva; 2009.
15	Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps, and rubella - vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <i>MMWR.</i> 1998;47(Nº RR-8).
16	Best JM, Reef S. The immunological basis for immunization series; Module 11: Rubella. World Health Organization, Geneva; 2008.
17	Gershon AA. The immunological basis for immunization series; Module 10: Varicella-zoster virus. World Health Organization, Geneva; 2008.
18	U.S. Food and Drug Administration - Approved Products - Letter - Study-097-Hiberix
19	Newcombe R.G. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods, <i>Statistics in Medicine</i> , 1998; 17: 857-872.
20	Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. <i>Statistics in Medicine</i> (1998) 17, 873-890.
21	Pichichero ME. Booster vaccinations: can immunologic memory outpace disease pathogenesis? <i>Pediatrics.</i> 2009;124(6):1633-41.

Referencias utilizadas en la sección 2.7.4: Resumen de seguridad clínica

1	Aristegui J, Usonis V, Coovadia H, Riedemann S, Win KM, Gatchalian S, et al. Facilitating the WHO expanded program of immunization: the clinical profile of a combined diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae type b vaccine. <i>Int J Infect Dis.</i> 2003;7(2):143-51.
2	US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials. September 2007
3	Buettcher M, Heininger U, Braun M, Bonhoeffer J, Halperin S, Heijbel H, et al. The Brighton collaboration HHE working group. Hypotonic Hyporesponsive Episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood : case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. <i>Vaccine.</i> 2007;25:5875-81.


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.



4	Vermeer-de Bondt PE, van der Maas NA. The effect of age and dose number on the risk of collapse (hypotonic-hyporesponsive episode) after pertussis vaccination. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2008;27(4):355-71.
5	Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al, The Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. <i>Vaccine.</i> 2007;25: 5675-84.
6	Finer NN, Higgins R, Kattwinkel J, Martin RJ. Summary proceedings from the apnea-of-prematurity group. <i>Pediatrics.</i> 2006;117(3):S47-51.
7	Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G, Alessandroni R. Safety of DTaP-IPV-Hib-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. <i>Vaccine.</i> 2007;25(6):1036-42.
8	Lee J, Robinson JL, Spady DW. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. <i>BMC Pediatr.</i> 2006;6:20.
9	Schulzke S, Heininger U, Lücking-Famira M, Fahnenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. <i>Eur J Pediatr.</i> 2005;164(7):432-5.
10	Marcuse E, Wentz KR. The NCES reconsidered: summary of a 1989 workshop. <i>National Childhood Encephalopathy Study. Vaccine.</i> 1990;8: 531-5.
11	Blackwelder WC. Sample size and power for prospective analysis of relative risk. <i>Stat Med.</i> 1993;12:691-98.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Sección 2.7.6 Sinopsis de los estudios individuales



Índice

Tabla 1: Listado tabular de los estudios clínicos individuales	3
1 Sinopsis del estudio A3L01	12
2 Sinopsis del estudio A3L02	19
3 Sinopsis del estudio A3L16	27
4 Sinopsis del estudio A3L04	35
5 Sinopsis del estudio A3L10	39
6 Sinopsis del estudio A3L22	39
7 Sinopsis del estudio A3L11	39
8 Sinopsis del estudio A3L21	39
9 Sinopsis del estudio A3L12	39
10 Sinopsis del estudio A3L15 (serie primaria y refuerzo).....	39
11 Sinopsis del estudio A3L17	39

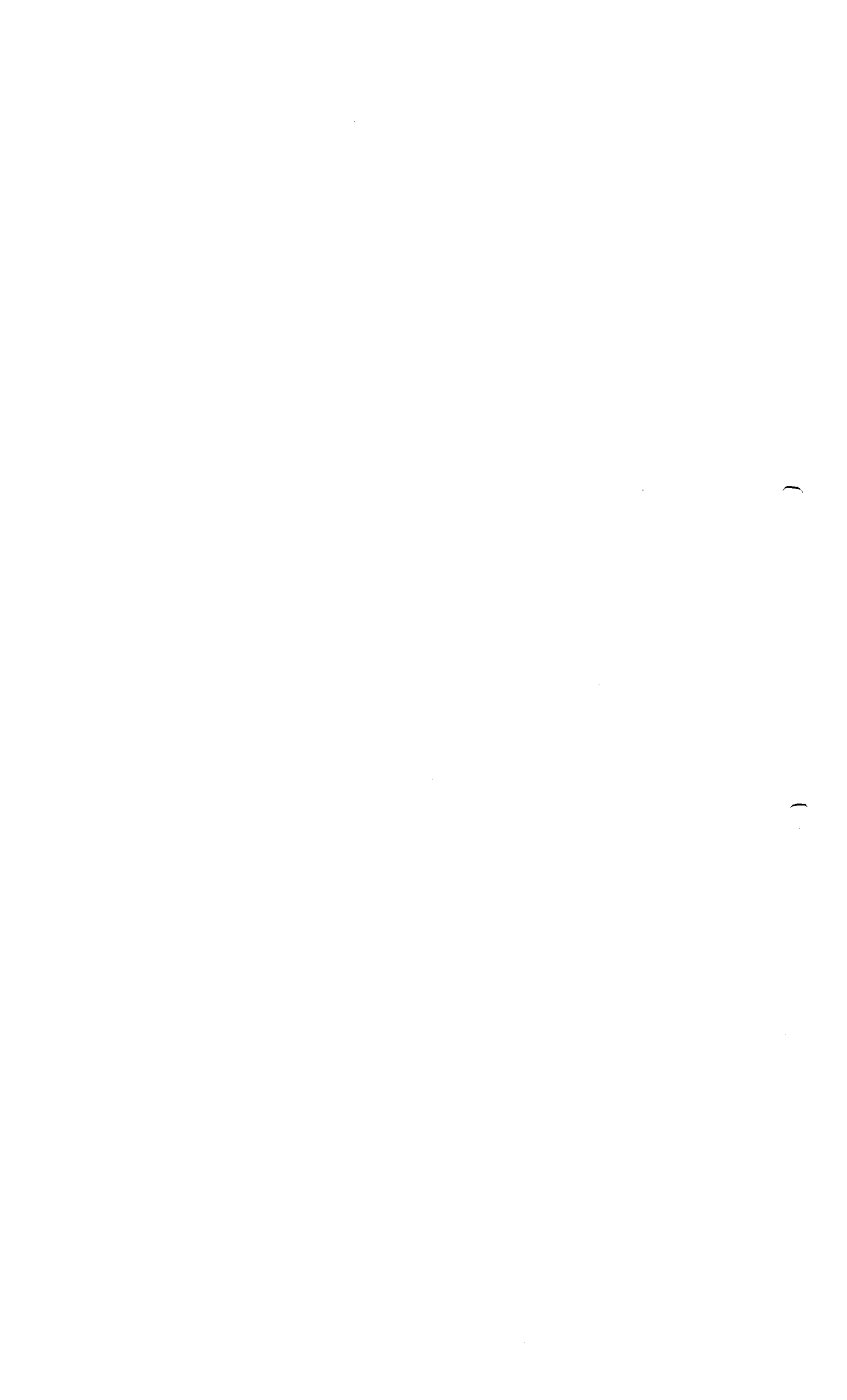
Tabla 1: Listado tabular de los estudios clínicos individuales

Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Número de referencia*	Objetivo(s) de inmunogenicidad y seguridad	Diseño del estudio	Población sana objetivo (meses de edad)	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	Sujetos por estudio; sujetos por grupo	Países; período de estudio (FVFS† - LVLS)	Estado del estudio; tipo de informe
A3L01 (PFAGI002-02)	No informado	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunogenicidad descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de la vacuna de control un mes después de una dosis de refuerzo • Describir la seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna Hexaxim, o bien de la vacuna Hexavac, en niños pequeños. 	Estudio de fase I con observador ciego, con dos grupos, monoétnico, aleatorizado y controlado.	Niños pequeños: 16 a 19	Vacuna contra la tos ferina de dos componentes acelulares (aP) hexavalente combinada	Hexaxim vs. Hexavac - Una dosis en D0 - 0,5 mL/dosis - intramuscular (IM)	Hispano	Total incluido: N = 60 Total aleatorizado: N = 60 Hexaxim: N = 30 Hexavac: N = 30	Argentina 19 de enero de 2004 - 04 de marzo de 2004	Completado; CSR completo
A3L02 (PFAGI003-03)	NCT00831311	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Describir el perfil de seguridad después de cada vacunación en ambos grupos 	Estudio de fase II aleatorizado, monocéntrico, de control activo, abierto (en lactantes nacidos de madres seronegativas para HBsAg).	Lactantes: 2, 4, 6	Vacuna aP pentavalente combinada + monovalente contra Hep B	Hexaxim vs. Pentaxim + Engerix B - Una dosis en D0, D60 y D120 - 0,5 mL/dosis - IM	Hispano	Total incluido: N = 624 Total aleatorizado: N = 624 Hexaxim: N = 312 Pentaxim + Engerix B: N = 312	Argentina 26 de octubre de 2004 - 10 de noviembre de 2005	Completado; CSR completo

ROXANA MONTI MILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



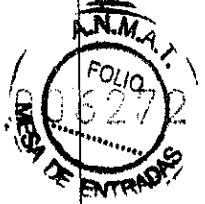


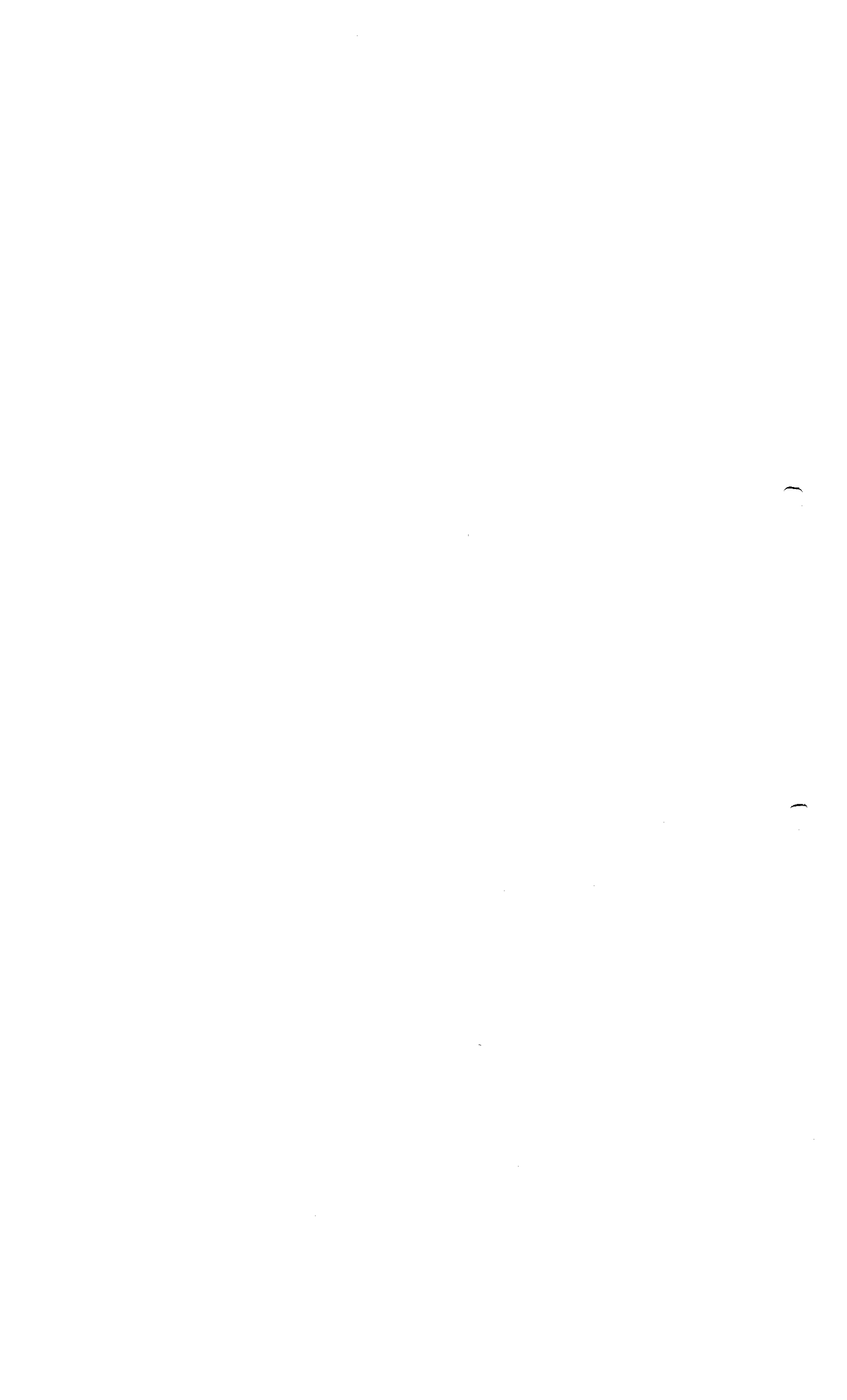
sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Número de referencia*	Objetivo(s) de inmunogenicidad y seguridad	Diseño del estudio	Población sana objetivo (meses de edad)	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	Sujetos por estudio; sujetos por grupo	País/es; período de estudio (FVFS† - LVLS)	Estado del estudio; tipo de informe
A3L16 (Refuerto de A3L02) (No se utiliza Hexaxim para el refuerzo)	NCT00303316	<ul style="list-style-type: none"> 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 descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de las vacunas de control un mes después de una dosis de refuerzo Describir el perfil de seguridad de la dosis de refuerzo de Pentaxim. 	Estudio de fase III, monocéntrico, de etiqueta abierta	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: N = 226	Argentina 15 de febrero de 2006 - 2 de noviembre de 2006	Completado; CSR completo



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.



CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

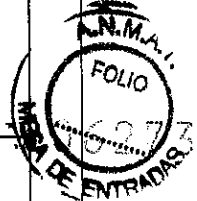


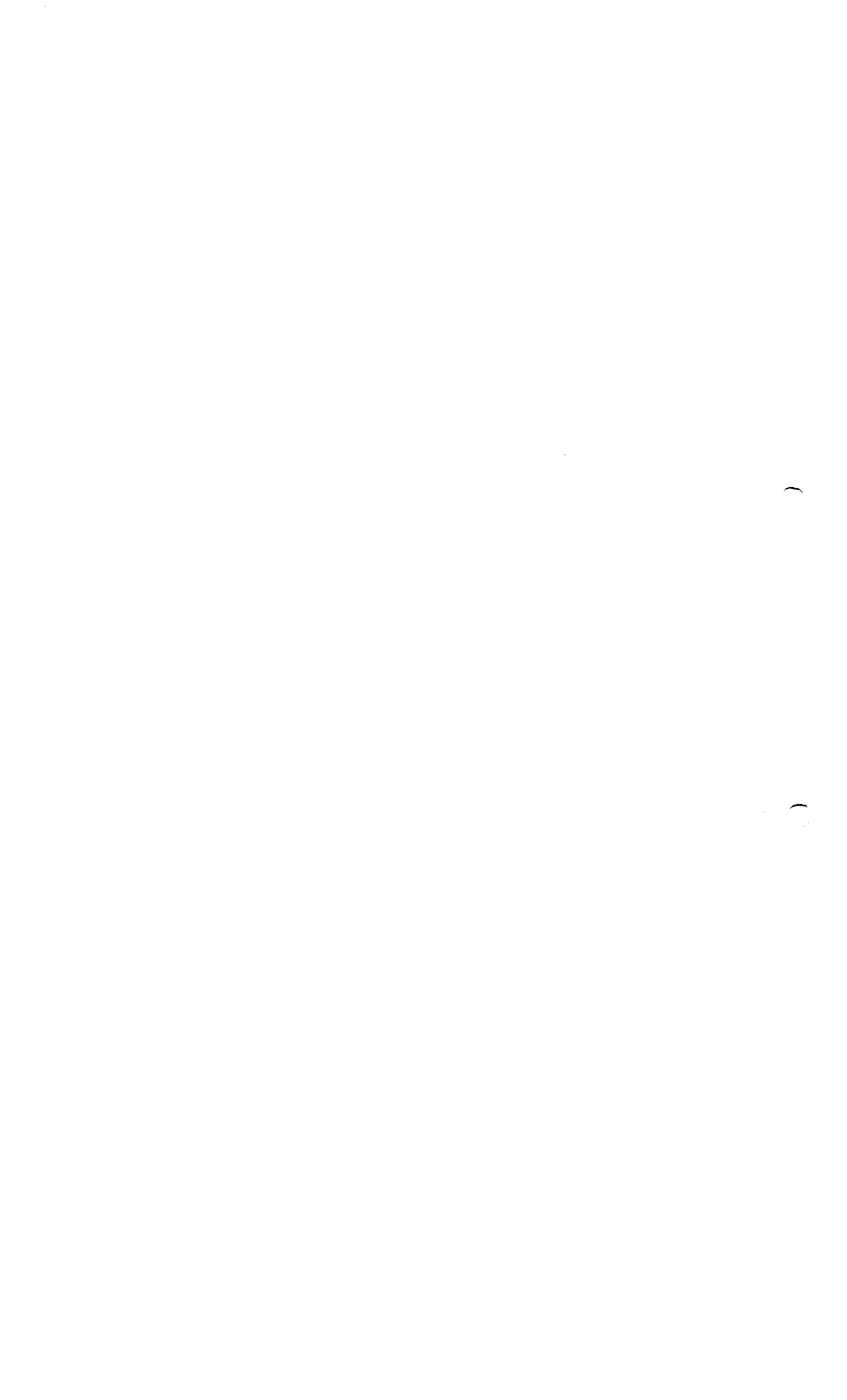


Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Número de referencia*	Objetivo(s) de inmunogenicidad y seguridad	Diseño del estudio	Población sana objetivo (meses de edad)	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	Sujetos por estudio; sujetos por grupo	País/es; período de estudio (FVFS† - LVLS)	Estado del estudio; tipo de informe
A3L04 (PFAGI006-01 PFAGI007-01 PFAGI008-01)	NCT00313911	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Demostrar que la vacuna combinada Hexaxim + el placebo de OPV no inducen una tasa de incidencia de fiebre elevada mayor que las vacunas Tritanrix-Hep B/Hib + OPV después de cualquiera de las tres vacunaciones aplicadas a los 2, 4 y 6 meses de edad a cada sujeto. • Evaluar el perfil de seguridad general de la vacuna Hexaxim. 	Estudio de fase III, aleatorizado, controlado, con observador ciego, multicéntrico, de 4 ramas, con grupos paralelos Hexaxim 3 lotes	Lactantes: 2, 4, 6	Vacuna pentavalente combinada de célula completa (wP) contra tos ferina, Hib + vacuna antipoliomielítica trivalente	Hexaxim vs. Tritanrix-Hep B/Hib: - Una dosis en D0, D60 y D120 - 0.5 mL/dosis - IM Placebo de OPV ‡ vs. OPV: - Una dosis en D0, D60 y D120 - 0,1 mL/dosis - oral	Hispano	Total incluido: N = 2133 Total aleatorizado: N = 2133 Conjunto de análisis ITT: Hexaxim (3 lotes): N = 192 Tritanrix-Hep B/Hib + OPV: N = 95 SaFAS: Hexaxim (3 lotes): N = 1422 Tritanrix-Hep B/Hib + OPV: N = 711	Perú, México 17 de julio de 2006 - 02 de enero de 2008	Completado; CSR completo


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.

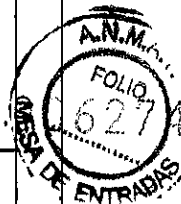


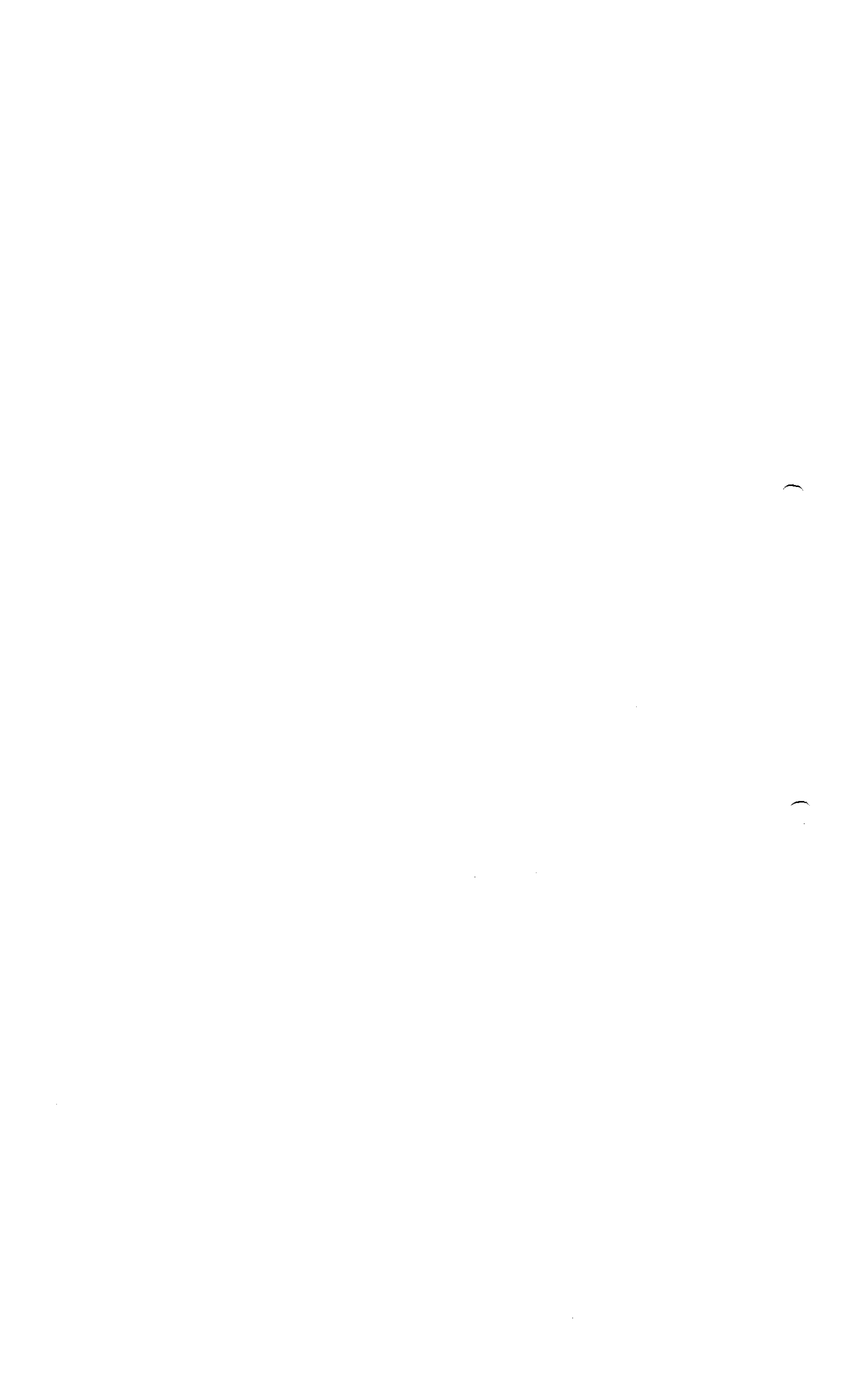


Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Número de referencia*	Objetivo(s) de inmunogenicidad y seguridad	Diseño del estudio	Población sana objetivo (meses de edad)	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	Sujetos por estudio; sujetos por grupo	País(es); período de estudio (FVFS† - LVLS)	Estado del estudio; tipo de informe
A3L10 (PFAG1007-01)	NCT00315055	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Describir el perfil de seguridad (en general y después de cada inyección de la vacuna) en los 2 grupos. 	Estudio de fase III, aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado, monocéntrico, de 2 ramas	Lactantes: 2, 3, 4	Vacuna aP pentavalente combinada + monovalente contra Hep B	Hexaxim vs. Pentaxim + Engerix B - Una dosis en D0, D30 y D60. - 0,5 mL/dosis - IM	Caucásico	Total incluido: N= 310 Total aleatorizado: N= 310 Hexaxim: N= 155 Pentaxim + Engerix B: N= 155	Turquía 01 de noviembre de 2006 - 18 de junio de 2007	Completado; CSR completo
A3L22 (Refuerzo de A3L10) (S4009)	NCT00619502	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	Estudio de fase III, monocéntrico, de etiqueta abierta	Niños pequeños: 15 a 18	Sin control	Hexaxim o Pentaxim + Engerix B - Una dosis en D0 - 0,5 mL/dosis - IM	Caucásico	Total incluido: N= 254 Total aleatorizado: N=254 Grupo primovacunado con Hexaxim: N= 130 Grupo primovacu-	Turquía 14 de diciembre de 2007 - 07 de julio de 2008	Completado; CSR completo

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



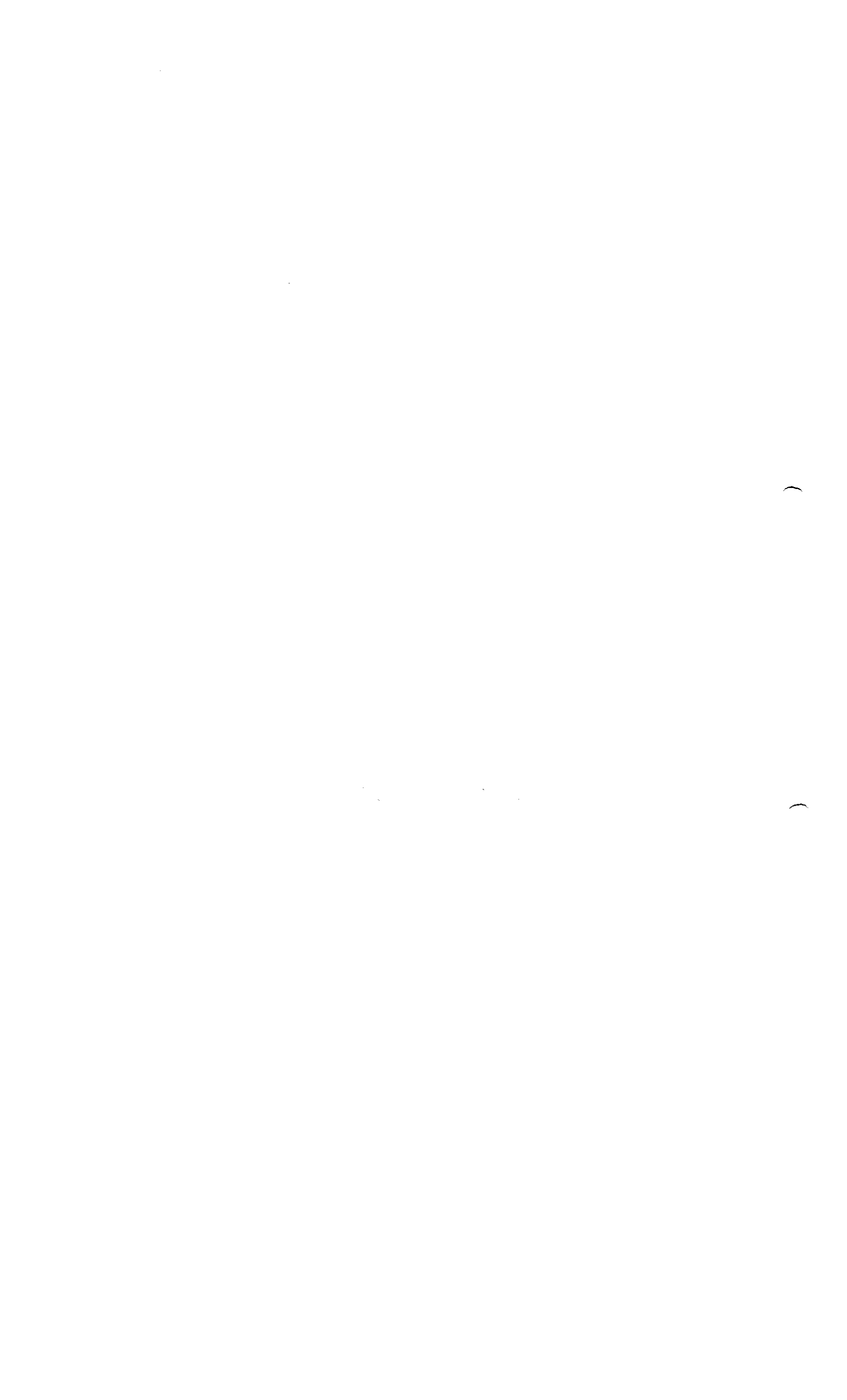


Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Número de referencia*	Objetivo(s) de inmunogenicidad y seguridad	Diseño del estudio	Población sana objetivo (meses de edad)	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	Sujetos por estudio; sujetos por grupo	Países; período de estudio (FVFS† - LVLS)	Estado del estudio; tipo de informe
A3L11	NCT00404651	<p>después de una dosis de refuerzo de la vacuna de prueba.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Describir el perfil de seguridad después de una dosis de refuerzo de Hexaxim (o Pentaxim) administrada entre los 15 y los 18 meses de edad. 	Estudio de fase III, aleatorizado, con observador ciego, controlado, multicéntrico, de 4 ramas, de uniformidad lote a lote (doble ciego para los 3 diferentes lotes de la vacuna de prueba)	Lactantes: 2, 4, 6	Vacuna aP hexavalente combinada	Hexaxim vs. Infanrix hexa - Una dosis en D0, D60 y D120 - 0.5 mL/dosis - IM	Hispano	nado con Pentaxim + Engerix B N = 124	México 14 de noviembre 2006 - 13 de junio 2008	Completado; CSR completo
RS4009 ROXANA 4106 #1107		<ul style="list-style-type: none"> • 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, 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 y 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. • Evaluar el perfil de seguridad (en general y después de cada 						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		



ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

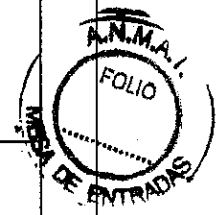
CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

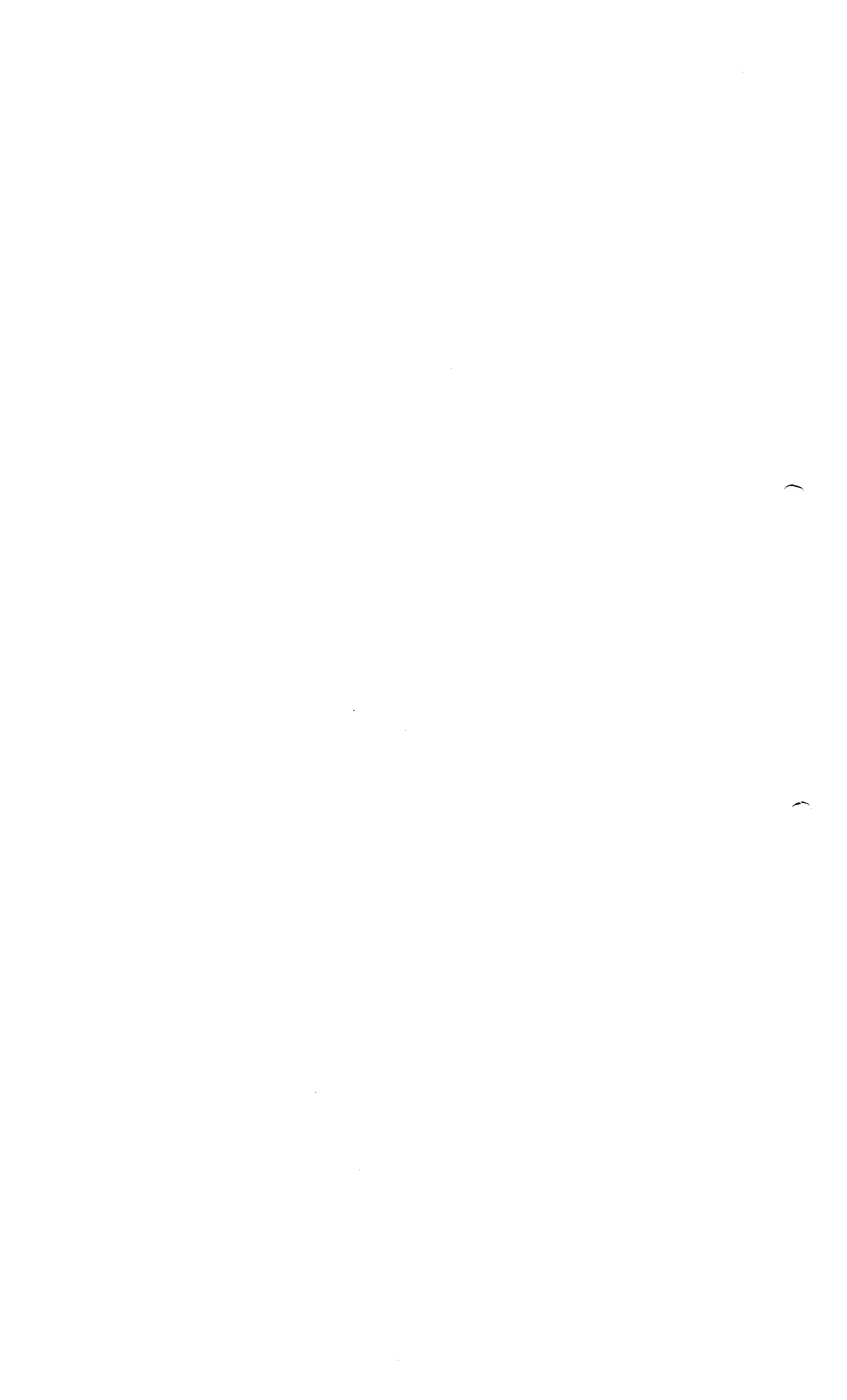


Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Número de referencia*	Objetivo(s) de inmunogenicidad y seguridad	Diseño del estudio	Población sana objetivo (meses de edad)	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	Sujetos por estudio; sujetos por grupo	Países; período de estudio (FVFS† - LVLS)	Estado del estudio; tipo de informe
A3L21 (Refuero de A3L11) (S4106)	NCT00654901	<p>inyección de la vacuna) en cada grupo.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 y de las vacunas de control administradas a los 2, 4, 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. Describir el perfil de seguridad después de una dosis de refuerzo de Hexaxim administrada entre los 15 y los 18 meses de edad. 	Estudio de fase III, multicéntrico, de etiqueta abierta	Niños pequeños: 15 a 18	Sin control	Hexaxim - Una dosis en D0 - 0,5 mL/dosis - IM	Hispano	Total incluido: N = 881 Total aleatorizado: N=310 (ITT) N=881 (SafAS) Conjunto de análisis ITT: Primovacunados con Hexaxim: N = 223 Primovacunados con Infanrix hexa: N = 87 SafAS: Primovacunados con Hexaxim (lote A): N = 254 Primovacunados con Hexaxim (lote B): N = 262	México 26 marzo 2008 - 28 mayo 2009	Completado: CSR completo


ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

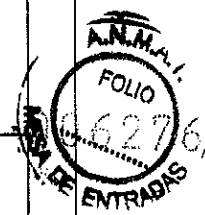




Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Número de referencia*	Objetivo(s) de inmunogenicidad y seguridad	Diseño del estudio	Población sana objetivo (meses de edad)	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	Sujetos por estudio; sujetos por grupo	Países; período de estudio (FVFS† - LVLS)	Estado del estudio; tipo de informe
A3L12 (S4106)	NCT00401531	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunogenicidad comparativa (antígenos 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). • Inmunogenicidad descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de las vacunas de control un mes después de la tercera dosis. • Describir la seguridad general después de cada inyección. 	Estudio de fase III, aleatorizado, con observador ciego, controlado, multicéntrico	Lactantes: 2, 4, 6	Vacuna aP hexavalente combinada	Hexaxim vs. Infanrix hexa - Una dosis en D0, D60 y D120 - 0,5 mL/dosis - IM	Asiático	Primovacunados con Hexaxim (lote C): N = 252 Primovacunados con Infanrix hexa: N = 113 Total incluido: N = 412 Total aleatorizado: N = 412 Hexaxim: N = 206 Infanrix hexa: N = 206	Tailandia 22 de octubre de 2006 - 19 de noviembre de 2007	Completado; CSR completo


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





Identificador del estudio (Número de lote de Hexaxim)	Número de referencia*	Objetivo(s) de inmunogenicidad y seguridad	Diseño del estudio	Población sana objetivo (meses de edad)	Tipo de control	Vacuna(s) de prueba vs. vacunas de control; régimen de dosificación; vía de administración	Origen étnico principal	Sujetos por estudio; sujetos por grupo	País/es; período de estudio (RVFST - LVLS)	Estado del estudio; tipo de informe
A3L15 (Serie primaria) (S4106)	NCT00362336	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Describir la seguridad general 	Estudio de fase III, aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado, multicéntrico, de 3 ramas Un subconjunto de sujetos vacunados con Hep B al nacer	Lactantes: 6, 10 y 14 semanas de edad	Vacuna wP tetravalente combinada + vacuna antipoliomielítica trivalente oral + 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 de agosto de 2006 - noviembre de 2007	Completado; CSR completo
A3L15 Refuerzo: (S4106)	NCT00362336	<ul style="list-style-type: none"> • 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 y de las vacunas de control administradas a las 6, 10, 14 semanas de edad. • Inmunogenicidad descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de las vacunas de control (administradas conjuntamente) 	Estudio de fase III, controlado, multicéntrico, de etiqueta abierta, 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	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	Completado; CSR completo

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



