

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
A3L17 (S4009)	NCT00831753	<ul style="list-style-type: none"> <li>con MMR<sub>S</sub> y varicela) después de una dosis de refuerzo.</li> <li>Describir la seguridad general</li> <li>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).</li> <li>Inmunogenicidad descriptiva (todos los antígenos) de la vacuna de prueba y de la vacuna de control un mes después de la tercera dosis</li> <li>Describir la seguridad general en cada grupo</li> </ul>	Estudio de fase III, aleatorizado, con observador ciego, controlado, monocéntrico, de 2 ramas	Lactantes: 2, 4, 6	Vacuna aP hexavalente combinada	Hexaxim o Infanrix hexa - Una dosis en D0, D60 y D120 - 0,5 mL/dosis - IM	Hispano	Total incluido: N = 266 Total aleatorizado: N = 263  Hexaxim: N = 132 Infanrix hexa: N = 131	Perú 23 de mayo de 2008 - 12 de mayo de 2009	Completado; CSR completo

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

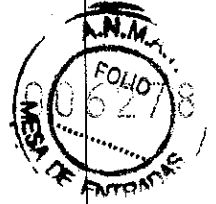
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

El número de referencia es el identificador de [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov). Se presentan los CSR completos en la sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta.

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

OPV: vacuna antipoliomielítica oral

MMR: sarampión, parotiditis, rubéola







# 1 Sinopsis del estudio A3L01

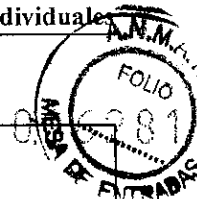
<b>Compañía:</b>	Aventis Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L01	
<b>Producto terminado:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T			
<b>Sustancia/s activa/s:</b>	Vacunas contra difteria, tétanos, pertussis (acelular de dos componentes), hepatitis B recombinante Hansenula, poliomielitis adsorbida y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada a proteína tetánica			
	Estudio fase I de seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna combinada DTaP-IPV-HB-PRP~T en investigación o bien de HEXAVAC®, en niños argentinos sanos de 16 a 19 meses de edad			
<b>Investigadores</b>	<b>Investigador principal:</b> Dr. M. W. Tregnaghi <b>Investigadores:</b> Dra. M. Graña, Dr. M. Calvari, Dr. M. Tregnaghi, Dra. P. Vanadia, Dra. A.M. Baudagna, Dr M. Lépoire, y C. Llugdar, Bioq.			
<b>Centros del estudio</b>	Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados Roma 1465, 5000 Córdoba – Argentina			
<b>Publicaciones</b>	Ninguna			
<b>Período del estudio</b>	Primera visita del primer sujeto:	19 de enero de 2004		
	Última visita del último sujeto:	04 de marzo de 2004		
<b>Fase de desarrollo</b>	I			
<b>Objetivos</b>	<b>Objetivo primario:</b> Describir la seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T en investigación o bien de la vacuna HEXAVAC® en niños entre 16 y 19 meses de edad.  <b>Objetivo secundario:</b> Documentar la respuesta inmunológica de un refuerzo a las vacunas contra difteria (D), tétanos (T), pertussis acelular (aP), hepatitis B (HB), poliomielitis (vacuna IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (PRP~T).			
<b>Metodología</b>	Estudio con observador ciego, con dos grupos, monocéntrico, randomizado y controlado, realizado en 60 niños primovacunados contra difteria (D), tétanos (T), pertussis (vacuna de célula entera, wP), hepatitis B (HB), poliomielitis (vacuna IPV u OPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib)			
<b>Tamaño de la muestra</b>		<b>Total</b>	<b>Vacuna en investigación</b>	<b>HEXAVAC®</b>
	Sujetos planificados	60	30	30
	Inscritos y que completaron el estudio:	60	30	30
	Que interrumpieron el estudio:	0	0	0
	Conjunto de análisis completo (FAS):	60	30	30
	Conjunto de análisis de seguridad (SAS):	60	30	30
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de inclusión que se verificaron en la visita de preselección (SC) y la visita de inclusión (V01 [D0]):</b> 1) Niño sano, de sexo masculino o femenino			





<p><b>Compañía:</b> <b>Producto terminado:</b> <b>Sustancia/s activa/s:</b></p>	<p>Aventis Pasteur Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T Vacunas contra difteria, tétanos, pertussis (acelular de dos componentes), hepatitis B recombinante Hansenula, poliomielitis adsorbida y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada a proteína tetánica</p>	<p><b>Código del estudio:</b></p>	<p>A3L01</p>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>2) Edad de entre 16 y 19 meses (inclusive)</li> <li>3) Aplicación previa de tres dosis de vacuna contra difteria, tétanos, pertussis de célula entera, polio (OPV o IPV), Hib y Hepatitis B como serie primaria durante el primer año de vida y cuya última dosis haya sido administrada al menos 6 meses antes de que reciba la vacuna del estudio</li> <li>4) Consentimiento informado firmado por uno o ambos padres o por un representante legal, y por un testigo independiente</li> <li>5) Posibilidad de los padres/el representante legal de cumplir con el calendario de visitas, y comprender y completar el diario</li> </ol>		
	<p><b>Criterios de exclusión que se verificaron en la visita de preselección:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Enfermedad crónica grave</li> <li>2) Antecedentes personales y familiares conocidos de haber sufrido convulsiones</li> <li>3) Alergia conocida ante al menos uno de los componentes de las vacunas</li> <li>4) Coagulopatía conocida no controlada</li> <li>5) Inmunodeficiencia conocida, congénita o adquirida</li> <li>6) Aplicación de un tratamiento que pudiera alterar la respuesta inmunológica (administración de productos derivados de la sangre, inmunoglobulina intravenosa en los últimos tres meses, o corticosteroides sistémicos en las últimas cuatro semanas [<math>\geq 0,5</math> mg por kilogramo y por día de equivalente a prednisona durante más de 7 días])</li> <li>7) Antecedentes de infecciones por pertussis, tétanos, difteria, polio, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b o hepatitis B.</li> <li>8) Terapia previa de la madre con hormona humana del crecimiento derivada de pituitaria cadavérica</li> <li>9) Participación actual o programada del niño en otro estudio clínico durante el período del estudio.</li> <li>10) Contraindicaciones conocidas o sospechadas que desaconsejan seguir la inmunización con una vacuna basada en pertussis</li> <li>11) Administración de la vacuna BCG o una vacuna trivalente contra sarampión, parotiditis y rubéola en las últimas 4 semanas</li> </ol>		
<p><b>Criterios de exclusión</b></p>	<p><b>Criterios de exclusión que se verificaron en la visita de inclusión (V01):</b></p> <p>Los criterios de exclusión 1 a 9 también se revisaron en la visita 1.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>12) Administración de cualquier vacuna entre la visita de preselección y la visita de inclusión</li> <li>13) Enfermedad moderada o grave en evolución, en especial enfermedad infecciosa o fiebre (temperatura axilar <math>\geq 37,1^{\circ}\text{C}</math>) en los 2 días anteriores a la vacunación</li> </ol>		





<p><b>Compañía:</b> <b>Producto terminado:</b> <b>Sustancia/s activa/s:</b></p>	<p>Aventis Pasteur Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T Vacunas contra difteria, tétanos, pertussis (acelular de dos componentes), hepatitis B recombinante Hansenula, poliomielitis adsorbida y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada a proteína tetánica</p>	<p><b>Código del estudio:</b></p>	<p>A3L01</p>
	<p>14) Resultados de laboratorio anormales (aspartato aminotransferasa (ASAT), alanina aminotransferasa (ALAT) y creatinina en suero, recuento de plaquetas y glóbulos sanguíneos):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivel de creatinina &gt; 1,5 x ULN (límite superior del rango normal)</li> <li>• Nivel de ASAT y/o ALAT en suero &gt; 2,5 x ULN</li> <li>• Hemoglobina &lt; 10 g/dL</li> <li>• Glóbulos blancos &lt; 5.000 o &gt; 15.000/mm<sup>3</sup></li> <li>• Plaquetas &lt; 125.000/mm<sup>3</sup></li> </ul>		
<p><b>Producto en investigación</b></p>	<p><b>DTaP-IPV-HB-PRP~T</b> elaborado por Aventis Pasteur S.A.  <b>Presentación:</b> líquida, suministrada en una jeringa prellenada de 0,5 ml.  <b>Dosis:</b> Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica: 12 µg (expresado como cantidad de polisacárido).                  Antígeno de HBs recombinante purificado: 10 µg                  Toxoide diftérico purificado: ≥ 20 UI (Unidades Internacionales)                  Toxoide tetánico purificado: ≥ 40 UI                  Toxoide pertúsico: 25 µg                  Hemaglutinina filamentosa: 25 µg                  Poliovirus inactivado tipo 1, antígeno D: 40 unidades                  Poliovirus inactivado tipo 2, antígeno D: 8 unidades                  Poliovirus inactivado tipo 3, antígeno D: 32 unidades    <b>Vía:</b> inyección intramuscular (IM) en el lado anterolateral del muslo <i>derecho</i>.  <b>Número de lote:</b> PFAGI002-02</p>		
<p><b>Producto de control</b></p>	<p>Vacuna combinada <b>DTaP-IPV-HB-PRP~T: HEXAVAC®</b>, comercializada por Aventis Pasteur S.A.  <b>Presentación:</b> líquida, suministrada en una jeringa prellenada de 0,5 mL.  <b>Dosis:</b>                  Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica: 12 µg (expresado como cantidad de polisacárido).                  Toxoide diftérico purificado: ≥ 20 UI                  Toxoide tetánico purificado: ≥ 40 UI                  Toxoide pertúsico: 25 µg                  Hemaglutinina filamentosa purificada: 25 µg                  Poliovirus inactivado tipo 1, antígeno D: 40 unidades</p>		





<b>Compañía:</b>	Aventis Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L01
<b>Producto terminado:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Sustancia/s activa/s:</b>	Vacunas contra difteria, tétanos, pertussis (acelular de dos componentes), hepatitis B recombinante Hansenula, poliomielitis adsorbida y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada a proteína tetánica		
	Poliovirus inactivado tipo 2, antígeno D:	8 unidades	
	Poliovirus inactivado tipo 3, antígeno D:	32 unidades	
	Antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg)	5,0 µg	
	<b>Vía:</b> inyección intramuscular (IM) en el lado anterolateral del muslo <i>derecho</i> .		
	<b>Número de lote:</b> lote comercial		
<b>Duración del tratamiento (Calendario de vacunación)</b>	<b>Vacunación:</b> <b>Grupo 1:</b> 1 dosis de DTaP-IPV-HB-PRP~T en el D0 (visita de inclusión V01). <b>Grupo 2:</b> 1 dosis de HEXAVAC® en el D0 (visita de inclusión V01). <b>Muestras:</b> Se realizaron dos extracciones de sangre: en la visita de preselección (BS1-SC) y a los 30 a 37 días después de la vacunación (BS2-V03).		
<b>Período de seguimiento:</b>	De 30 a 37 días		
<b>Criterios para evaluación</b>	<b>Criterio primario: seguridad</b> <u>Seguridad clínica</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocurrencia de cualquier reacción inmediata (0 a 30 min. luego de la inyección)</li> <li>Ocurrencia de cualquier reacción local solicitada desde D0 hasta D7</li> <li>Ocurrencia de cualquier reacción/evento local no solicitado desde D0 hasta V03</li> <li>Ocurrencia de cualquier evento sistémico solicitado desde D0 hasta D7</li> <li>Ocurrencia de cualquier evento sistémico no solicitado desde D0 hasta V03</li> <li>Ocurrencia de cualquier Evento Adverso Grave (SAE) desde SC hasta V03</li> </ul> <u>Seguridad biológica</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocurrencia de anomalías biológicas a la visita V03 (D30 a D37).</li> </ul> <b>Criterio secundario: inmunogenicidad</b> Resultados descriptivos pre-vacunación (visita de preselección) y a los 30 a 37 días luego de la inyección (V03): <ul style="list-style-type: none"> <li>Títulos de anticuerpos (Ac) anti-tétanos y anti-difteria <math>\geq 0,01</math> UI/mL, <math>\geq 0,1</math> UI/mL, <math>\geq 1</math> UI/mL, título medio geométrico (GMT) y media geométrica del índice de los títulos individuales (GMTR) (V03/SC)</li> <li>Títulos de Ac anti-PT y anti-FHA: aumento de orden cuatro en los títulos desde la SC hasta la V03, GMT, y GMTR (V03/SC)</li> <li>Títulos de Ac anti-HBs <math>\geq 1</math> mUI/mL, <math>\geq 10</math> mUI/mL, GMT y GMTR (V03/SC)</li> <li>Títulos de Ac anti-PRP <math>\geq 0,15</math> µg/mL, <math>\geq 1,0</math> µg/mL, GMT y GMTR (V03/SC)</li> <li>Títulos de Ac anti-polio 1, 2 y 3 <math>\geq 8</math> (1/dil)</li> </ul>		

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.

  
 CHRISTIAN DOMINGUEZ  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.



<b>Compañía:</b>	Aventis Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L01
<b>Producto terminado:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Sustancia/s activa/s:</b>	Vacunas contra difteria, tétanos, pertussis (acelular de dos componentes), hepatitis B recombinante Hansenula, poliomielitis adsorbida y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada a proteína tetánica		
<b>Métodos estadísticos</b>	<p>Las estadísticas descriptivas se presentan por grupo en cada momento de medición en lo referente a los datos de inmunogenicidad y seguridad clínica y biológica.</p> <p>Tamaño de la muestra: El tamaño de la muestra se fijó arbitrariamente en 30 sujetos por grupo. Con esta cantidad de sujetos por grupo (30), existía más del 95% de probabilidades de observar un evento que tuviese una probabilidad de ocurrencia del 10%.</p>		

**RESUMEN – RESULTADOS**

Se inscribieron sesenta sujetos y se randomizaron en partes iguales entre el grupo DTaP-IPV-HB-PRP~T y el grupo HEXAVAC® (de 30 sujetos cada uno). Los 60 sujetos incluidos fueron vacunados correctamente en la V01 y completaron el estudio hasta la visita final del estudio, V03. Ningún sujeto interrumpió el estudio. Diez sujetos presentaron desvíos del protocolo: 6 en el grupo DTaP-IPV-HB-PRP~T y 4 en el grupo HEXAVAC®.

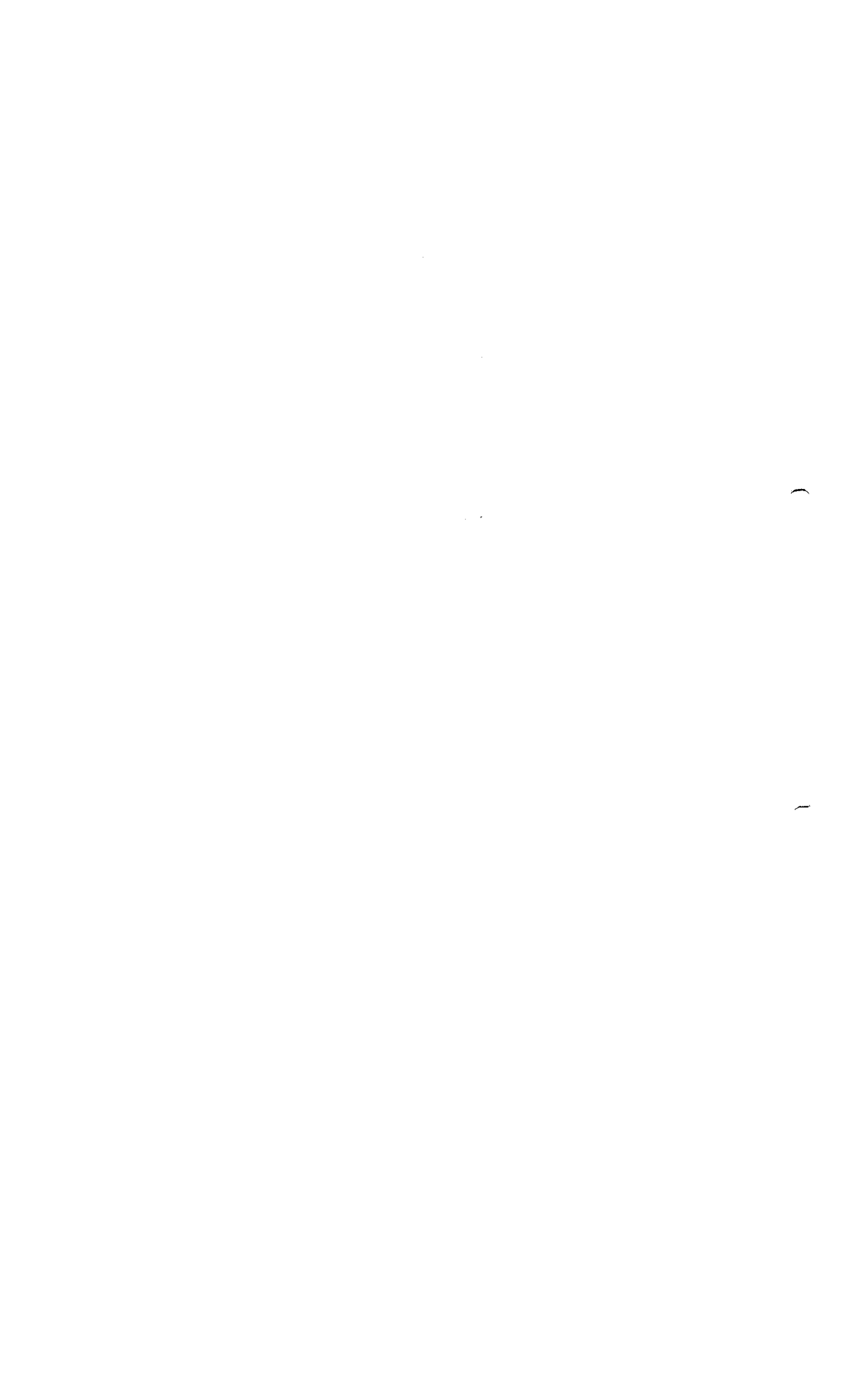
En el Conjunto de datos de análisis de seguridad (SAS) al igual que en el Conjunto de datos de análisis completo (FAS), en promedio, los sujetos tenían 17 meses de edad (rango: de 16 a 19 meses) en ambos grupos. Las otras características demográficas eran comparables, salvo la proporción entre ambos sexos (varones/mujeres). Los resultados de las pruebas de laboratorio en la preselección se encontraban en general dentro del rango normal en ambos grupos. No obstante, un sujeto del grupo DTaP-IPV-HB-PRP~T presentó un nivel de hemoglobina en la V01 inferior al valor de corte (<10 g/dL). Este sujeto se incluyó en el estudio (desvío del protocolo).

A continuación se presenta un resumen de los resultados de seguridad e inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de la vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T en investigación o bien de HEXAVAC® en niños en el SAS al igual que en el FAS.

**Seguridad Clínica (SAS)**

	DTaP-IPV-HB-PRP~T (N=30)			HEXAVAC® (N=30)		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Reacción adversa después de la inyección	22	73	[54; 88]	27	90	[73; 98]
Reacción inmediata (0 a 30 min. después de la inyección)	0	0	[0; 12]	0	0	[0; 12]
Reacción local solicitada entre D0 y D7	15	50	[31; 69]	20	67	[47; 83]
Reacción local no solicitada entre D0 y V03 (D30 a D37)	2	7	[1; 22]	1	3	[0; 17]
Reacción sistémica solicitada entre D0 y D7	20	67	[47; 83]	26	87	[69; 96]
Reacción sistémica no solicitada entre D0 y V03 (D30 a D37)	1	3	[0; 17]	1	3	[0; 17]
Evento Adverso Grave entre SC y V03 (D30 a D37)	0	0	[0; 12]	0	0	[0; 12]
Sujetos retirados a raíz de un SAE	0	0	[0; 12]	0	0	[0; 12]

N: número de sujetos analizados de acuerdo con la definición del Conjunto de Análisis de Seguridad  
n: número de sujetos que presentaron al menos un evento





<b>Compañía:</b>	Aventis Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L01
<b>Producto terminado:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Sustancia/s activa/s:</b>	Vacunas contra difteria, tétanos, pertussis (acelular de dos componentes), hepatitis B recombinante Hansenula, poliomielitis adsorbida y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada a proteína tetánica		

#: porcentaje de sujetos que presentaron al menos un evento

En general, 22 sujetos (73%) presentaron eventos adversos considerados relacionados con DTaP-IPV-HB-PRP~T en contraste con los 27 sujetos (90%) que presentaron eventos adversos considerados relacionados con HEXAVAC®. No se observaron reacciones inmediatas en ninguno de los dos grupos. No se informaron SAEs ni muertes, ni se retiró a ningún sujeto a raíz de un evento adverso.

Reacciones locales:

Las reacciones locales solicitadas tendieron a manifestarse en más sujetos en el grupo HEXAVAC® que en el grupo DTaP-IPV-HB-PRP~T (67% y 50%, respectivamente). Dolor en el lugar de la inyección fue informada por algunos sujetos más en el grupo HEXAVAC® que en el grupo DTaP-IPV-HB-PRP~T (20 sujetos [67%] y 15 sujetos [50%], respectivamente). Tres sujetos (10%) del grupo DTaP-IPV-HB-PRP~T y siete sujetos (23%) del grupo HEXAVAC® sufrieron dolor en el lugar de la inyección considerado severo durante uno a dos días. El porcentaje de sujetos que presentaron otras reacciones locales solicitadas fue algo menor en el grupo DTaP-IPV-HB-PRP~T que en el grupo HEXAVAC®: enrojecimiento (7% vs. 13%, respectivamente), edema (7% vs. 17%, respectivamente) e induración (7% vs. 10%, respectivamente). Estas reacciones locales se extendieron dentro de los 3 días siguientes a la inyección.

- Dos sujetos del grupo DTaP-IPV-HB-PRP~T y un sujeto del grupo HEXAVAC® experimentaron reacciones locales no solicitadas desde el día 30 al 37 después de la dosis de refuerzo; en el primer grupo se trató de hematoma y prurito leve, y en el segundo grupo prurito leve.

Eventos/reacciones sistémicas/as:

Las reacciones sistémicas solicitadas en los 7 días siguientes a la dosis de refuerzo fueron menos frecuentes en el grupo DTaP-IPV-HB-PRP~T que en el grupo HEXAVAC® (20 sujetos [67%] y 26 sujetos [87%], respectivamente). La reacción sistémica más común fue fiebre de intensidad leve a moderada, seguida por irritabilidad y pérdida del apetito. En el grupo HEXAVAC® se informó un caso de fiebre severa. Las otras reacciones sistémicas severas fueron somnolencia (un caso en cada grupo), irritabilidad (un caso en el grupo HEXAVAC®) y pérdida del apetito (un caso en el grupo DTaP-IPV-HB-PRP~T, dos en el grupo HEXAVAC®). La mayoría de las reacciones sistémicas se manifestaron durante menos de 3 días después de la inyección.

Un sujeto por cada grupo experimentó reacciones sistémicas no solicitadas dentro de los 37 días siguientes a la vacunación (dolor abdominal leve en el grupo DTaP-IPV-HB-PRP~T y sed moderada en el grupo HEXAVAC®). Durante este período se produjeron otros eventos adversos no solicitados, pero en todos los casos el investigador los informó como no relacionados con la vacunación.

**Seguridad biológica**

En la visita de preselección, los parámetros biológicos se encontraban dentro del rango normal para todos los sujetos en ambos grupos, salvo un sujeto que recibió la vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T, cuyo nivel de hemoglobina era bajo (<10 g/dL).

En la V03 (D30 a D37) después de la dosis, seis sujetos presentaron valores de laboratorio anormales; no obstante, ninguno de estos valores fuera del rango fue clínicamente significativo en opinión del investigador.

- Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T: Dos sujetos tenían un nivel de hemoglobina <10 g/dL (uno de ellos el sujeto cuyo nivel de hemoglobina era <10 g/dL en la preselección). Otros dos sujetos tuvieron un recuento de glóbulos blancos >15.000/mm<sup>3</sup>.
- HEXAVAC®: Dos sujetos tenían un nivel de hemoglobina <10 g/dL.

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





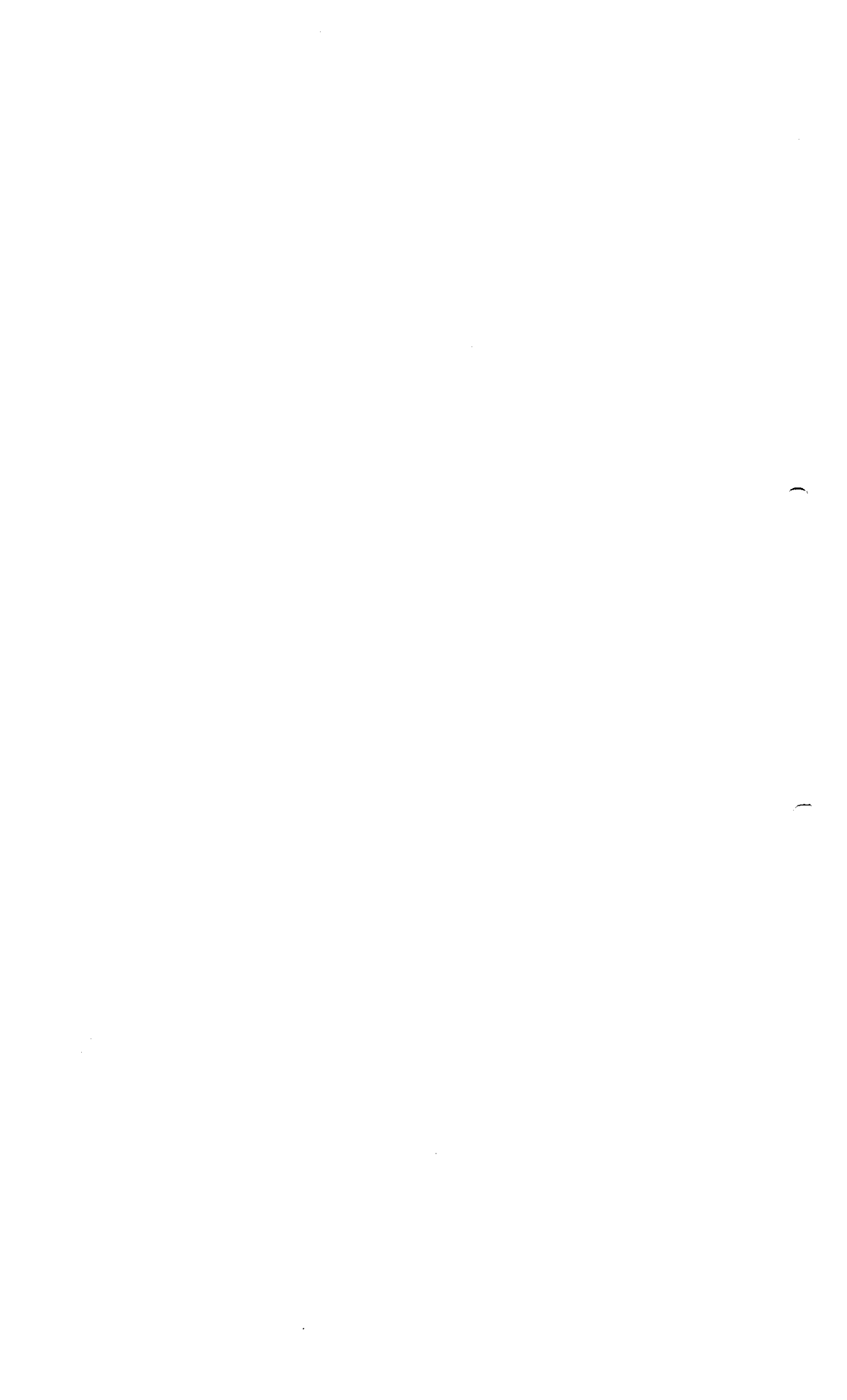
<b>Compañía:</b>	Aventis Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L01
<b>Producto terminado:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Sustancia/s activa/s:</b>	Vacunas contra difteria, tétanos, pertussis (acelular de dos componentes), hepatitis B recombinante Hansenula, poliomielitis adsorbida y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada a proteína tetánica		

**Inmunogenicidad**

- **Anti-tétanos y anti-difteria:** Los índices de seroprotección (títulos  $\geq 0,1$  UI/mL) fueron similares en ambos grupos antes de la dosis de refuerzo y entre los 30 y los 37 días siguientes a la dosis de refuerzo. En ambos grupos fue comparable el aumento de los GMT entre antes y después de la inyección de refuerzo.
- **Anti-PT y anti-FHA:** El aumento de orden cuatro y los GMTR (después de la vacunación/valores al inicio) fueron comparables en ambos grupos.
- **Anti-polio 1, 2 y 3:** Los títulos de todos los sujetos de ambos grupos fueron  $\geq 8$  (1/dil) 37 días después de la dosis de refuerzo para los anticuerpos anti-polio 1, 2 y 3. Los aumentos de los GMT después de la dosis de refuerzo anti-polio 3 tendieron a ser mayores en el grupo DTaP-IPV-HB-PRP~T que en el grupo HEXAVAC® (21.125 [1/dil] en comparación con 16.982 [1/dil], respectivamente).
- **Anti-HBs:** Los índices de seroprotección (títulos  $\geq 10$  mUI/mL) fueron comparables en ambos grupos antes de la dosis de refuerzo. El aumento de los GMT después de la dosis de refuerzo de anti-HBs fue mayor en el grupo DTaP-IPV-HB-PRP~T que en el grupo HEXAVAC® (7890 mUI/mL en comparación con 2629 mUI/mL, respectivamente).
- **Anti-PRP:** Los índices de seroprotección (títulos  $\geq 1,0$   $\mu$ g/mL) para anti-PRP fueron idénticos en ambos grupos entre los 30 y los 37 días siguientes a la dosis de refuerzo. El aumento de los GMT después de la inyección de refuerzo tendió a ser mayor en el grupo DTaP-IPV-HB-PRP~T que en el grupo HEXAVAC®.

**CONCLUSIÓN**

- La dosis de refuerzo de la vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T administrada a niños previamente inmunizados contra D, T, wP, OPV o IPV, PRP~T y hepatitis B fue en general bien tolerada. Las reacciones locales tendieron a ser un poco menos frecuentes que con HEXAVAC®, y en general transitorias y de una intensidad leve a moderada. Los perfiles de seguridad sistémica siguieron el mismo patrón.
- Los índices de seroprotección de antígenos de tétanos, difteria, PRP y polio 1, 2 y 3, y el aumento de orden cuatro relacionado con los anti-PT y anti-FHA fueron comparables en ambos grupos de 30 a 37 días después de la dosis de refuerzo. Los antígenos de Hib y HBs que contiene la vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T causaron como resultado favorable mayores GMT que la vacuna HEXAVAC®.
- Sobre la base de estos resultados de seguridad e inmunogenicidad en niños deambuladores, la vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T puede estudiarse en niños pequeños.

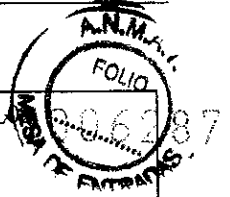




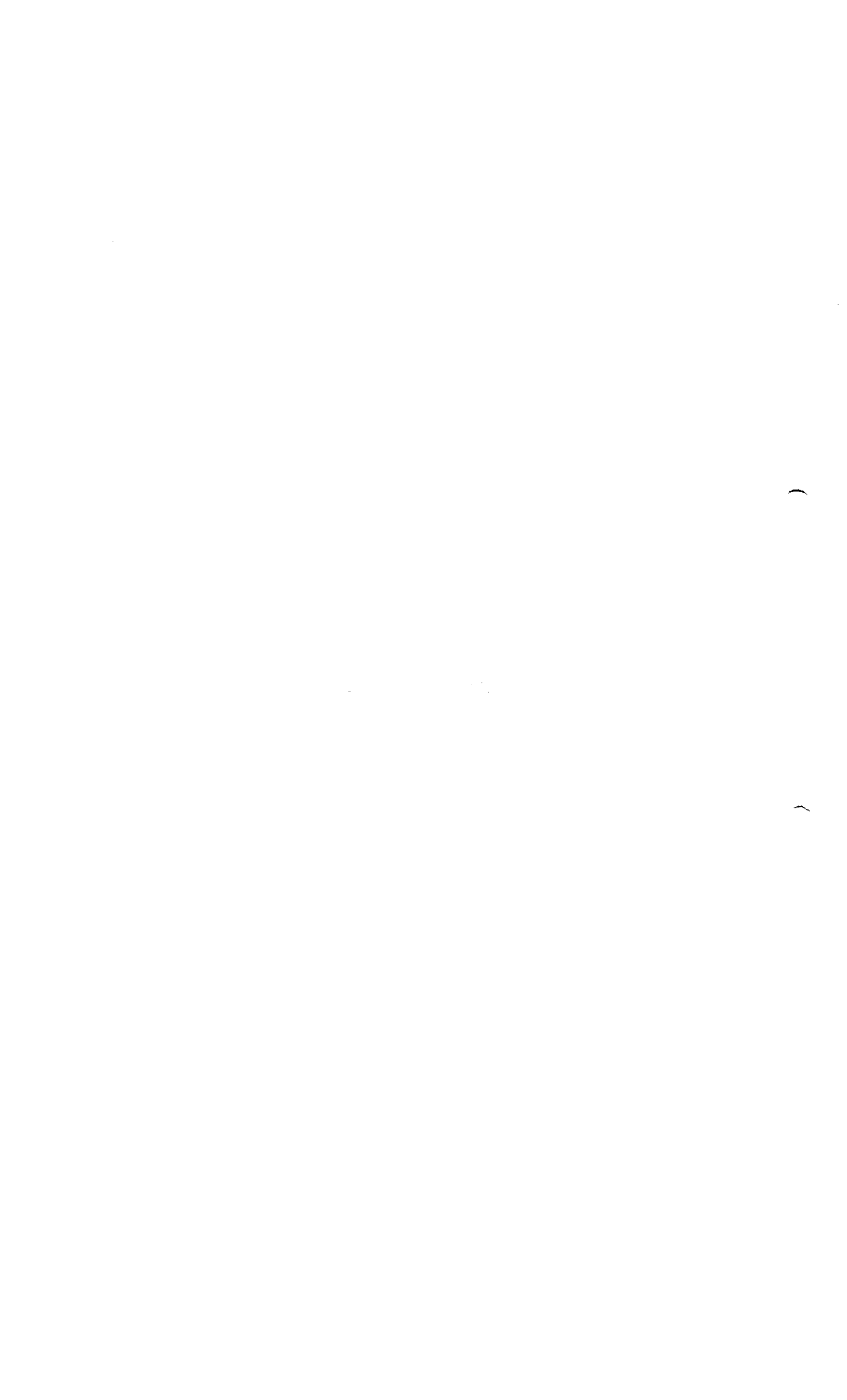
## 2 Sinopsis del estudio A3L02

<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L02
<b>Producto terminado:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Sustancias activas:</b>	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), pertussis (acelular de 2 componentes)(aP), hepatitis B recombinante Hansenula (HB), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
<b>Título del estudio:</b>	Estudio fase II de inmunogenicidad de una vacuna combinada DTaP-IPV-HB-PRP~T comparada con PENTAXIM™ y Engerix B® PEDIATRICO a los 2, 4, y 6 meses de edad en niños argentinos sanos		
<b>Investigador principal</b>	Dr. Miguel W. TREGNAGHI		
<b>Centro del ensayo</b>	Hospital Materno Neonatal, Córdoba.		
<b>Publicaciones</b>	Ninguna		
<b>Periodo del ensayo</b>	Del 26 de octubre de 2004 al 10 de noviembre de 2005		
<b>Fase de desarrollo</b>	II		
<b>Objetivos</b>	<p><u>Objetivo primario:</u> Demostrar que la respuesta inmunológica a la vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T es no inferior para todas las valencias (D, T, polio tipos 1, 2 y 3, HBs, PRP, PT y FHA) a la inducida por la asociación de PENTAXIM™ y ENGERIX B® PEDIATRICO un mes después de una serie primaria de tres dosis (2, 4 y 6 meses).</p> <p><u>Objetivos secundarios:</u> Inmunogenicidad: Describir en cada grupo los parámetros de inmunogenicidad un mes después de la serie primaria de tres dosis. Seguridad: Describir el perfil de seguridad después de cada vacunación en ambos grupos.</p>		
<b>Metodología</b>	Ensayo de fase II, monocéntrico, abierto, randomizado, activo y controlado llevado a cabo para evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T en 624 lactantes nacidos de madres seronegativas al antígeno de superficie de HB (HBsAg).		
<b>Tamaño de la muestra</b>	<p>Total: Se inscribieron 624 lactantes elegibles según lo planificado.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1: 312 sujetos que recibieron tres dosis de la vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T a los 2, 4 y 6 meses de edad.</li> <li>Grupo 2: 312 sujetos que recibieron tres dosis de PENTAXIM™ (DTaP-IPV//PRP~T) y ENGERIX B® PEDIÁTRICO a los 2, 4 y 6 meses de edad.</li> </ol>		
<b>Criterios de inclusión</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Niños pequeños de ambos sexos, de 50 a 70 días de edad inclusive</li> <li>Madre negativa al antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)*</li> <li>Nacidos de embarazos a término (<math>\geq 37</math> semanas) y con un peso al nacer <math>\geq 2,5</math> kg.</li> <li>Formulario de consentimiento informado escrito firmado por al menos uno de los padres o por otro representante legal y un testigo independiente</li> <li>Capacidad de los padres/el representante legal para asistir a las visitas</li> </ol>		






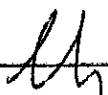
<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L
<b>Producto terminado:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T		
<b>Sustancias activas:</b>	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), pertussis (acelular de 2 componentes)(aP), hepatitis B recombinante Hansenula (HB), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
	programadas y cumplir los procedimientos del ensayo durante toda la extensión del ensayo *evaluado durante el último trimestre de embarazo ( $\geq 29$ semanas desde la última menstruación)		
<b>Criterios de exclusión</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Temperatura axilar <math>\geq 37,1^{\circ}\text{C}</math> al día de inclusión</li> <li>2) Participación actual o programada en otro ensayo clínico durante el periodo del ensayo clínico</li> <li>3) Historia conocida de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) de la madre</li> <li>4) Inmunodeficiencia conocida (congénita o adquirida) o inducida por terapias inmunosupresoras tales como quimioterapia anticancerosa o terapia de radiación desde el nacimiento, o corticosteroides sistémicos en las 4 semanas anteriores (<math>\geq 0,5</math> mg por kilogramo y por día de equivalente a prednisolona, que se extienda durante más de 7 días)</li> <li>5) Administración de productos derivados de la sangre desde el nacimiento</li> <li>6) Síntomas agudos o enfermedad crónica grave (p.ej. enfermedades cardíacas, insuficiencia renal, diabetes, trastornos autoinmunes, defectos congénitos) que puedan interferir con la realización o la finalización del ensayo</li> <li>7) Ocurrencia de convulsiones desde el nacimiento</li> <li>8) Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna.</li> <li>9) Coagulopatía por la cual quede contraindicada una inyección intramuscular</li> <li>10) Historia de infecciones confirmadas clínicas o serológicas/microbiológicas (documentadas) por enfermedades de pertussis, tétanos, difteria, polio, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) o hepatitis B (HB).</li> <li>11) Historia de vacunación contra infecciones por HB, pertussis, tétanos, difteria, polio o Hib</li> <li>12) Vacunación dentro de las 4 semanas anteriores</li> </ol>		

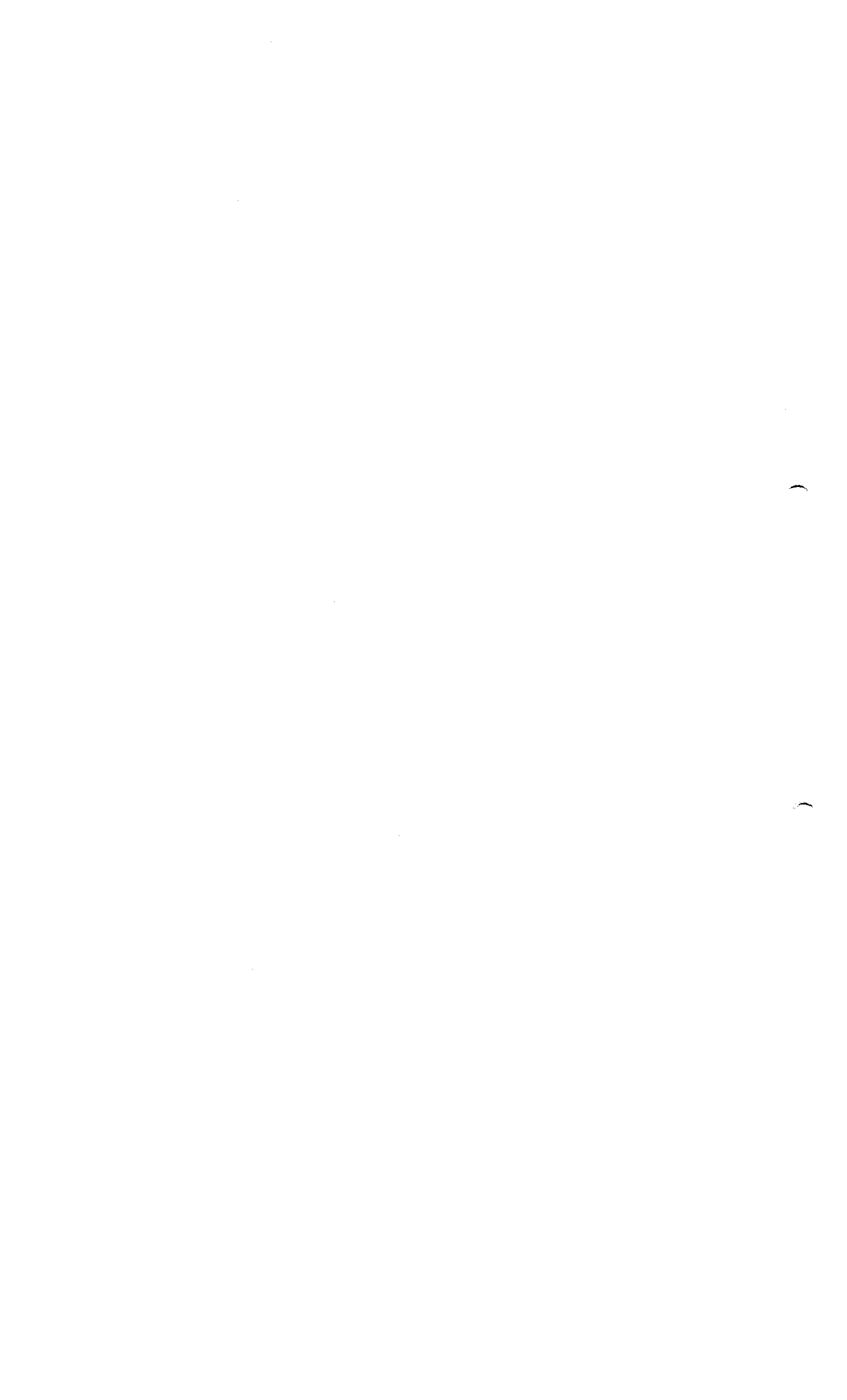




<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L02
<b>Producto terminado:</b>	<b>Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T</b>		
<b>Sustancias activas:</b>	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), pertussis (acelular de 2 componentes)(aP), hepatitis B recombinante Hansenula (HB), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
<b>Producto DTaP-IPV-HB-PRP~T</b>	DTaP-IPV-HB-PRP~T, elaborada por Sanofi Pasteur S.A.		
<b>Presentación:</b>	Líquida, suministrada en una jeringa prellenada de 0,5 ml.		
<b>Dosis:</b>	<p>Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica: 12 µg (expresado como cantidad de polisacárido)</p> <p>Antígeno de HBs recombinante purificado 10 µg/dosis</p> <p>Toxoide diftérico (D) purificado: ≥ 20 UI*</p> <p>Toxoide tetánico (T) purificado: ≥ 40 UI</p> <p>Toxoide pertúsico (PT): 25 µg</p> <p>Hemaglutinina filamentosa (FHA): 25 µg</p> <p>Poliovirus inactivado tipo 1, antígeno D: 40 unidades</p> <p>Poliovirus inactivado tipo 2, antígeno D: 8 unidades</p> <p>Poliovirus inactivado tipo 3, antígeno D: 32 unidades</p> <p>*Unidades internacionales</p>		
<b>Vía de administración:</b>	Inyección intramuscular (IM) en la región anterolateral del muslo <i>derecho</i> .		
<b>Números de lote:</b>	<p>PFAGI003-02-A (fecha de vencimiento: 11 de junio de 2005)</p> <p>PFAGI003-03-A (fecha de vencimiento: 11 de agosto de 2005)</p> <p>PFAGI003-03-B (fecha de vencimiento: 11 de diciembre de 2005)</p>		

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.

  
 CHRISTIAN DOMINGUEZ  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.



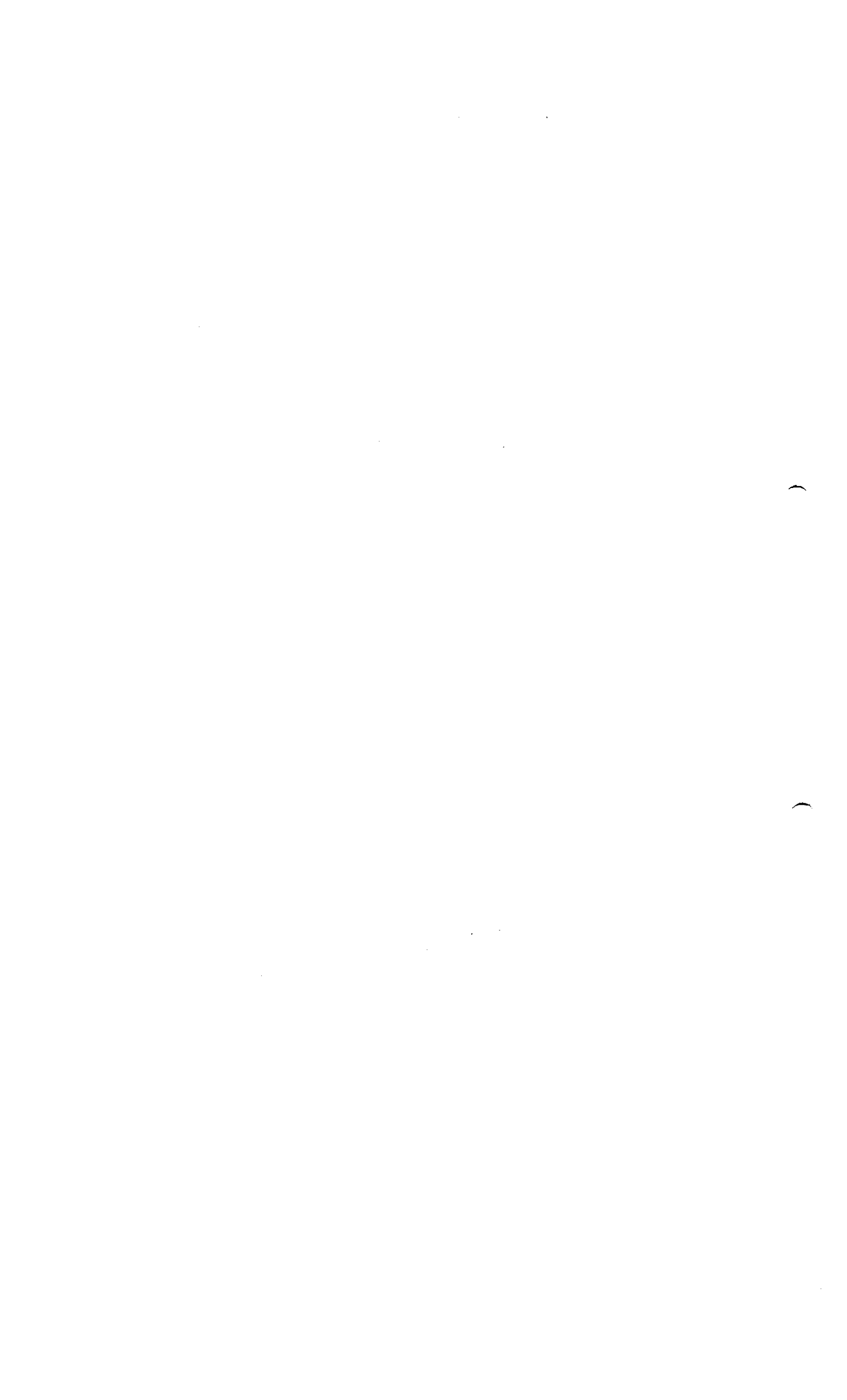


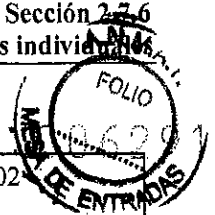
<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L02
<b>Producto terminado:</b>	<b>Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T</b>		
<b>Sustancias activas:</b>	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), pertussis (acelular de 2 componentes)(aP), hepatitis B recombinante Hansenula (HB), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
<b>Producto de control 1</b>	Vacuna combinada DTaP-IPV//PRP~T (PENTAXIM™) elaborada por Sanofi Pasteur S.A.		
<b>Presentación:</b>	PRP~T liofilizado reconstituido con la suspensión inyectable de DTaP-IPV (0,5 ml).		
<b>Dosis:</b>	Producto liofilizado: Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica: 10 µg (expresado como cantidad de polisacárido) Suspensión: Toxoide diftérico (D) purificado: ≥ 30 UI Toxoide tetánico (T) purificado: ≥ 40 UI Toxoide pertúsico (PT): 25 µg Hemaglutinina filamentosa (FHA): 25 µg Poliovirus inactivado tipo 1, antígeno D: 40 unidades Poliovirus inactivado tipo 2, antígeno D: 8 unidades Poliovirus inactivado tipo 3, antígeno D: 32 unidades		
<b>Vía de administración:</b>	Inyección IM en la región anterolateral del muslo <i>derecho</i> .		
<b>Número de lote:</b>	X0961-1 (fecha de vencimiento: marzo de 2006)		
<b>Producto de control 2</b>	Vacuna recombinante contra la hepatitis B ( <b>Engerix B® PEDIÁTRICO</b> ) elaborada por GlaxoSmithkline.		
<b>Presentación:</b>	Líquida, suministrada en una jeringa prellenada de 0,5 ml.		
<b>Dosis:</b>	Antígeno de HBs recombinante purificado = 10 µg/dosis		
<b>Vía de administración:</b>	Inyección IM en la región anterolateral del muslo <i>izquierdo</i> .		
<b>Números de lote:</b>	ENGS400D9 (fecha de vencimiento: enero de 2006) AHB VA098AB (fecha de vencimiento: octubre de 2006)		
<b>Calendario de vacunación/Tratamiento y recolección de muestras:</b>	Grupo 1: una dosis de la vacuna combinada DTaP-HB-IPV-PRP~T a los 2, 4 y 6 meses de edad (en D0, D60 y D120). Grupo 2: una dosis de la vacuna combinada DTaP-IPV//PRP~T (PENTAXIM™) y de ENGERIX B® PEDIÁTRICO a los 2, 4 y 6 meses de edad (en D0, D60 y D120). Se planificó una visita de seguridad 30 días después de cada inyección (en D30, D90 y D150). Se realizaron dos extracciones de sangre: una en la visita de inclusión (BS1-V01) y otra de 30 a 37 días después de la tercera vacunación (BS2-V06). Durante el último trimestre del embarazo, se analizó la condición de las madres respecto del HBsAg. Los niños nacidos de madres seropositivas al HBsAg o de madres seronegativas al HBsAg que se negaron a participar en el ensayo no fueron incluidos en el		





<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L0
<b>Producto terminado:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Sustancias activas:</b>	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), pertussis (acelular de 2 componentes)(aP), hepatitis B recombinante Hansenula (HB), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
	ensayo y recibieron la vacunación contra HB antes de salir de la maternidad, siguiendo los procedimientos habituales del hospital. Luego completaron su primovacunación contra HB según el calendario oficial de vacunación.		
<b>Duración del seguimiento</b>	Un mínimo de 5 meses.		
<b>Criterios de evaluación</b>	<p><b>Inmunogenicidad</b> Se evaluaron todos los criterios de valoración serológicos en V01 y de 30 a 37 días después de la tercera inyección en V06.</p> <p>Con el objeto de evaluar el objetivo primario, se utilizaron los siguientes criterios de valoración serológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de Ac antitetánicos y antidiftéricos <math>\geq 0,01</math> UI/ml</li> <li>• Títulos de Ac anti-PT y anti-FHA (UE/ml, unidades ELISA por mililitro), aumento de orden <math>\geq 4</math> en los títulos respecto del valor inicial</li> <li>• Títulos de Ac anti-HBs <math>\geq 10</math> mUI/ml</li> <li>• Títulos de Ac anti-PRP <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/ml</li> <li>• Títulos de Ac anti-polio 1, 2 y 3 <math>\geq 8</math> (1/dil).</li> </ul> <p><b>Otros parámetros de inmunogenicidad (secundarios)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de Ac antitetánicos y antidiftéricos <math>\geq 0,1</math> UI/ml y <math>&gt; 1</math> UI/ml</li> <li>• Títulos de Ac anti-PT y anti-FHA <math>\geq 4</math> UE/ml</li> <li>• Títulos de Ac anti-HBs</li> <li>• Títulos de Ac anti-PRP <math>\geq 1,0</math> <math>\mu</math>g/ml</li> <li>• Títulos de Ac anti-polio 1, 2 y 3</li> </ul> <p><b>Seguridad</b> El análisis de la seguridad clínica se concentró en la ocurrencia de eventos adversos (AE) dentro de los 30 minutos siguientes a las inyecciones, eventos solicitados (locales y sistémicos) ocurridos cada uno de los 7 días siguientes a cada inyección, eventos no solicitados hasta los 30 días siguientes a las inyecciones y eventos adversos serios (SAE) durante el período del ensayo.</p>		
<b>Métodos estadísticos</b>	<p><b>Criterio primario</b></p> <p><b>Comprobación de las hipótesis (Inmunogenicidad)</b></p> <p><i>Hipótesis individuales: Hipótesis para cada valencia</i> <u>Hipótesis nula:</u> La diferencia en términos del porcentaje de sujetos seroprotegidos/seroconvertidos entre el Grupo 1 (de ensayo) (DTaP-IPV-HB-PRP~T) y el Grupo 2 (referencia) (PENTAXIM™ y ENGERIX B® PEDIATRICO) es menor o igual que el límite clínicamente relevante de no inferioridad (<math>-\delta</math>).</p> <p>La no inferioridad se demostraba si se rechazaba la hipótesis nula con un nivel</p>		





<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L02
<b>Producto terminado:</b>	<b>Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T</b>		
<b>Sustancias activas:</b>	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), pertussis (acelular de 2 componentes)(aP), hepatitis B recombinante Hansenula (HB), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
	<p>de significancia del 2,5% (error tipo 1).</p> <p>Las hipótesis individuales analizadas para la valencia <math>i</math> eran las siguientes:</p> $H_0^i : P_{\text{Tested}}^i - P_{\text{Reference}}^i \leq -\delta^i$ $H_1^i : P_{\text{Tested}}^i - P_{\text{Reference}}^i > -\delta^i$ <p>Se demostraba la no inferioridad de la valencia <math>i</math> si el límite inferior del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95% era mayor que <math>-\delta^i</math>.</p> <p><b>Hipótesis global: Hipótesis para el ensayo</b>  <b>Hipótesis global nula:</b> Para al menos una valencia <math>i</math>, la diferencia en términos del porcentaje de sujetos seroprottegidos/seroconvertidos entre el Grupo 1 (de ensayo) (vacuna combinada DTaP-IPV-HB-PRP~T) y el Grupo 2 (referencia) (vacunas PENTAXIM™ y ENGERIX B® PEDIATRICO) es menor o igual que el límite clínicamente relevante de no inferioridad (<math>-\delta^i</math>).</p> <p>La no inferioridad de la vacuna del ensayo quedaba demostrada si se rechazaba la hipótesis nula global, es decir, si se rechazaban las hipótesis nulas individuales de las 9 valencias (D, T, polio tipos 1, 2 y 3, HB, PRP, PT y FHA).</p> $H_0^G : \text{at least one } H_0^i \text{ not rejected}$ $H_1^G : \text{all } H_0^i \text{ are rejected}$ <p><b>Poblaciones</b> La hipótesis primaria se analizó en la población per-protocol. El análisis también se llevó a cabo en el conjunto de análisis completo.</p> <p><b>Criterios secundarios:</b> Los criterios secundarios se describieron por grupo de vacuna, usando las estadísticas descriptivas habituales.</p> <p><b>Tamaño de la muestra</b> Se calculó el tamaño de la muestra aplicando la fórmula de Farrington y Manning a fin de obtener una potencia total del 90%. Se inscribieron 624 sujetos para obtener 530 sujetos evaluables (índice de deserción del 15%). Los sujetos se asignaron al azar a uno de los dos grupos.</p> <p><b>Análisis intermedio:</b> A fin de suministrar datos de inmunogenicidad antes del inicio del siguiente ensayo con la vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T, se realizó un análisis descriptivo intermedio sobre los índices de seroprotección correspondientes a D, T, polio tipos 1, 2 y 3, HBs y PRP y sobre los índices de seroconversión referidos a PT y FHA en D150 (después de la dosis 3), y sobre los datos de seguridad de los primeros 100 sujetos incluidos.</p>		





<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L02
<b>Producto terminado:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Sustancias activas:</b>	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), pertussis (acelular de 2 componentes)(aP), hepatitis B recombinante Hansenula (HB), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		

**Resumen**

**Disposición de los sujetos**

Se incluyó un total de 624 sujetos en el ensayo, y se asignó 312 sujetos por randomización a cada grupo de tratamiento según lo planificado. De estos sujetos, 300 y 304, respectivamente, completaron el ensayo en los grupos de DTaP-IPV-HB-PRP~T y de PENTAXIM™ y ENGERIX®. Se incluyó a todos los sujetos en el conjunto de análisis de seguridad (SafAS) y en el conjunto de análisis de intención de tratamiento (ITT).

**Demografía de los sujetos**

Se incluyó un total de 531 sujetos en el conjunto de análisis per protocolo (PP) (260 y 271 sujetos en los grupos DTaP-IPV-HB-PRP~T, y PENTAXIM™ ENGERIX® respectivamente).

La siguiente tabla resume los datos demográficos para los dos grupos en la D0 para el conjunto de análisis ITT.

		DTaP-IPV-HB-PRP~T (N=312)	PENTAXIM™ y ENGERIX B® (N=312)
Edad (meses)	Media ± SD	1,76 ± 0,12	1,77 ± 0,11
Sexo (%)	Masculino: n	164 (52,6)	165 (52,9)
	Femenino: n	148 (47,4)	147 (47,1)
Peso (kg)	Media ± SD	5,16 ± 0,64	5,18 ± 0,65
Altura (cm)	Media ± SD	57,2 ± 2,3	57,0 ± 2,1

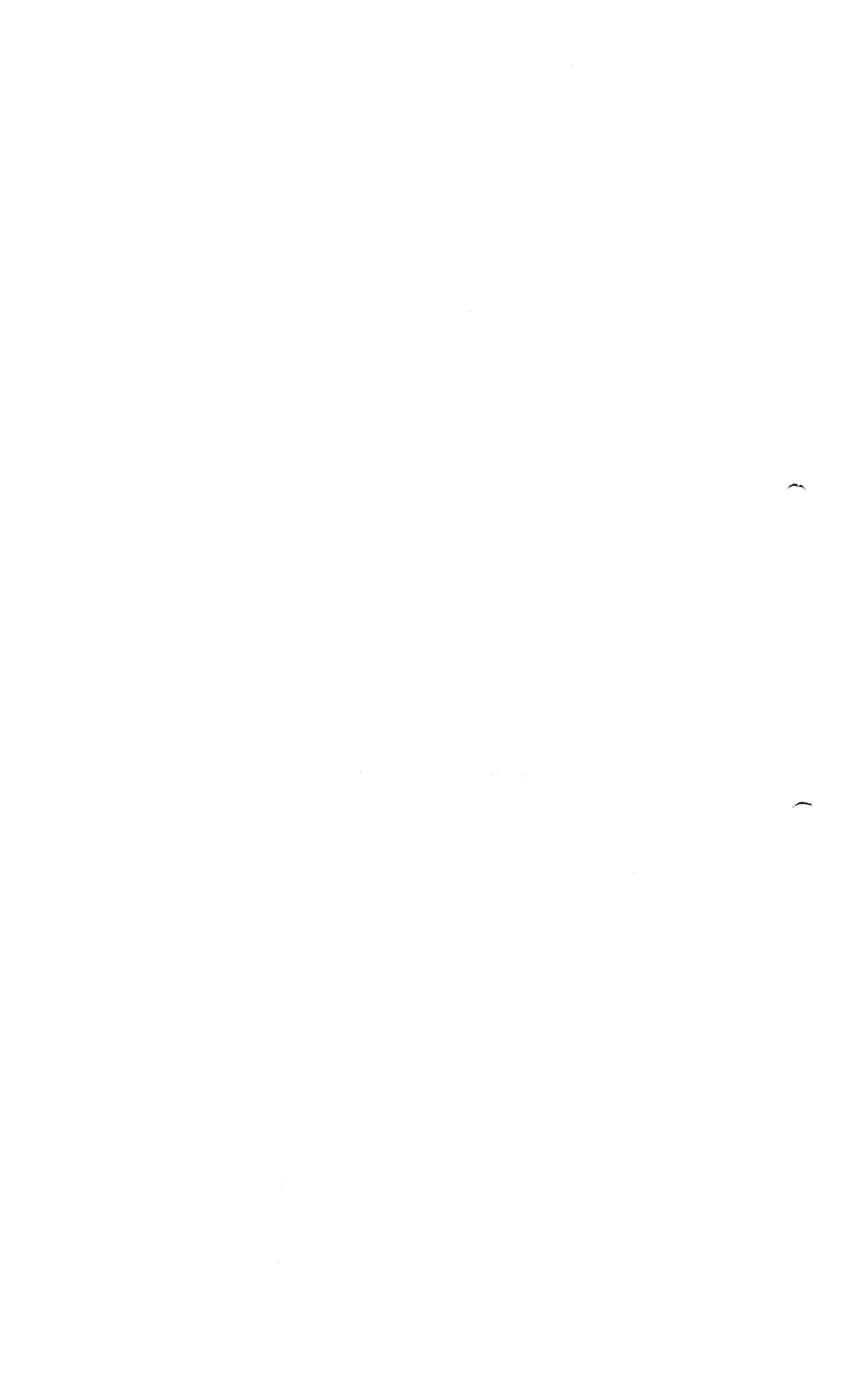
N = número de sujetos en el conjunto de análisis ITT; n = número de sujetos; SD = desviación estándar

Las medias de edad, peso y altura de ambos grupos eran similares, y en cada grupo había una cantidad similar de niños y niñas.

**Inmunogenicidad**

La tabla siguiente presenta los resultados de inmunogenicidad primarios para la población per protocolo 1 mes después de la vacunación final.

Anticuerpo	Criterio de respuesta	DTaP-IPV-HB-PRP~T % (n/N)	PENTAXIM™ y ENGERIX B® % (n/N)	DTaP-IPV-HB-PRP~T-PENTAXIM™ y ENGERIX B® (IC del 95%)	Diferencia máxima clínicamente aceptable (δi)
Anti-HBs (RIA)	% ≥ 10 mUI/ml	99,2 (256/258)	100 (271/271)	-0,8 (-2,8;0,73)	10%
Anti-PRP (RIA)	% ≥ 0,15 µg/ml	94,6 (246/260)	97,4 (263/270)	-2,8 (-6,5;0,63)	10%
Anti-tétanos (EIA)	% ≥ 0,01 UI/ml	100 (260/260)	100 (271/271)	0 (-1,5;1,4)	10%
Anti-difteria (SN)	% ≥ 0,01 UI/ml	100 (260/260)	99,6 (270/271)	0,4 (-1,1;2,06)	10%
Anti-polio tipo 1	% ≥ 8 l/dil	100 (259/259)	100 (268/268)	0 (-1,5;1,41)	5%





<b>Compañía:</b> sanofi pasteur		<b>Código del estudio:</b> A3L02			
<b>Producto terminado:</b> Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T					
<b>Sustancias activas:</b> Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), pertussis (acelular de 2 componentes)(aP), hepatitis B recombinante Hansenula (HB), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica					
Anti-polio tipo 2	%≥8 1/dil	100 (257/257)	100 (269/269)	0 (-1,5;1,41)	5%
Anti-polio tipo 3	%≥8 1/dil	100 (257/257)	100 (263/263)	0 (-1,5;1,44)	5%
Anti-PT (EIA)	%aumento de orden ≥4	91,8 (214/233)	92,9 (224/241)	-1,1 (-6,1;3,78)	10%
Anti-FHA (EIA)	%aumento de orden ≥4	93,2 (233/250)	90 (224/249)	3,2 (-1.7;8.27)	10%

N = número de sujetos por grupo; n = número de sujetos; IC = intervalo de confianza

La respuesta para cada valencia fue igual en cada grupo, y, sobre la base de los resultados estadísticos presentados anteriormente, se demostró la no inferioridad de la vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T comparada con PENTAXIM™ y ENGERIX B® para el criterio de valoración primario de cada valencia, y las respuestas de cada grupo fueron similares para el conjunto de análisis PP.

Según estos umbrales predefinidos como criterios de análisis secundarios, existieron importantes diferencias clínicas en la respuesta de anticuerpos a cada antígeno en el conjunto de análisis PP.

Se obtuvieron resultados similares en la población ITT.

**Seguridad**

La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección (D0 a D7: 90,0% y 83,3% para DTaP-IPV-HB-PRP~T y PENTAXIM™ ENGERIX B®, respectivamente), de reacciones graves en el lugar de la inyección (D0 hasta la visita siguiente: 35,0% y 17,3%, respectivamente) y de reacciones sistémicas graves (D0 hasta la visita siguiente: 40,2% y 30,8%, respectivamente) después de la vacunación con DTaP-IPV-HB-PRP~T fue un poco más alta que con PENTAXIM™ y ENGERIX B®. Sin embargo, la incidencia de SAE (6,1% y 7,1%, respectivamente, de los cuales el investigador consideró que ninguno estaba relacionado con la vacunación) y de eventos adversos solicitados (D0 a D7: 24,8% y 22,2%; D0 hasta la visita siguiente: 35,4 % y 41,0 % respectivamente) fue similar para los dos grupos, y la incidencia total de eventos adversos (D0 hasta la visita siguiente: 98,1% y 98,4%, respectivamente) fue comparable en ambos grupos.

**Conclusiones**

- Se cumplió el objetivo primario del ensayo: la respuesta inmunológica (en términos de los índices de seroprotección relativos a D, T, HB, PRP y polio, y los índices de seroconversión a PT y FHA) a la vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T es no inferior para todas las valencias a la inducida tras la administración de PENTAXIM™ y ENGERIX B® un mes después de una serie de primovacuna de tres dosis (2, 4 y 6 meses).
- No se observaron diferencias de importancia clínica en la respuesta de anticuerpos a cualquier antígeno tras la administración de la vacuna hexavalente DTaP-IPV-HB-PRP~T en comparación con la vacuna PENTAXIM™ y ENGERIX B® un mes después de una serie primaria de tres dosis (2, 4 y 6 meses).
- La vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T se considera aceptable para continuar su desarrollo clínico en una mayor cohorte de sujetos, a pesar de los mayores índices de reacciones en el lugar de la inyección solicitadas y reacciones sistémicas graves en comparación con PENTAXIM™ y ENGERIX B®.

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.

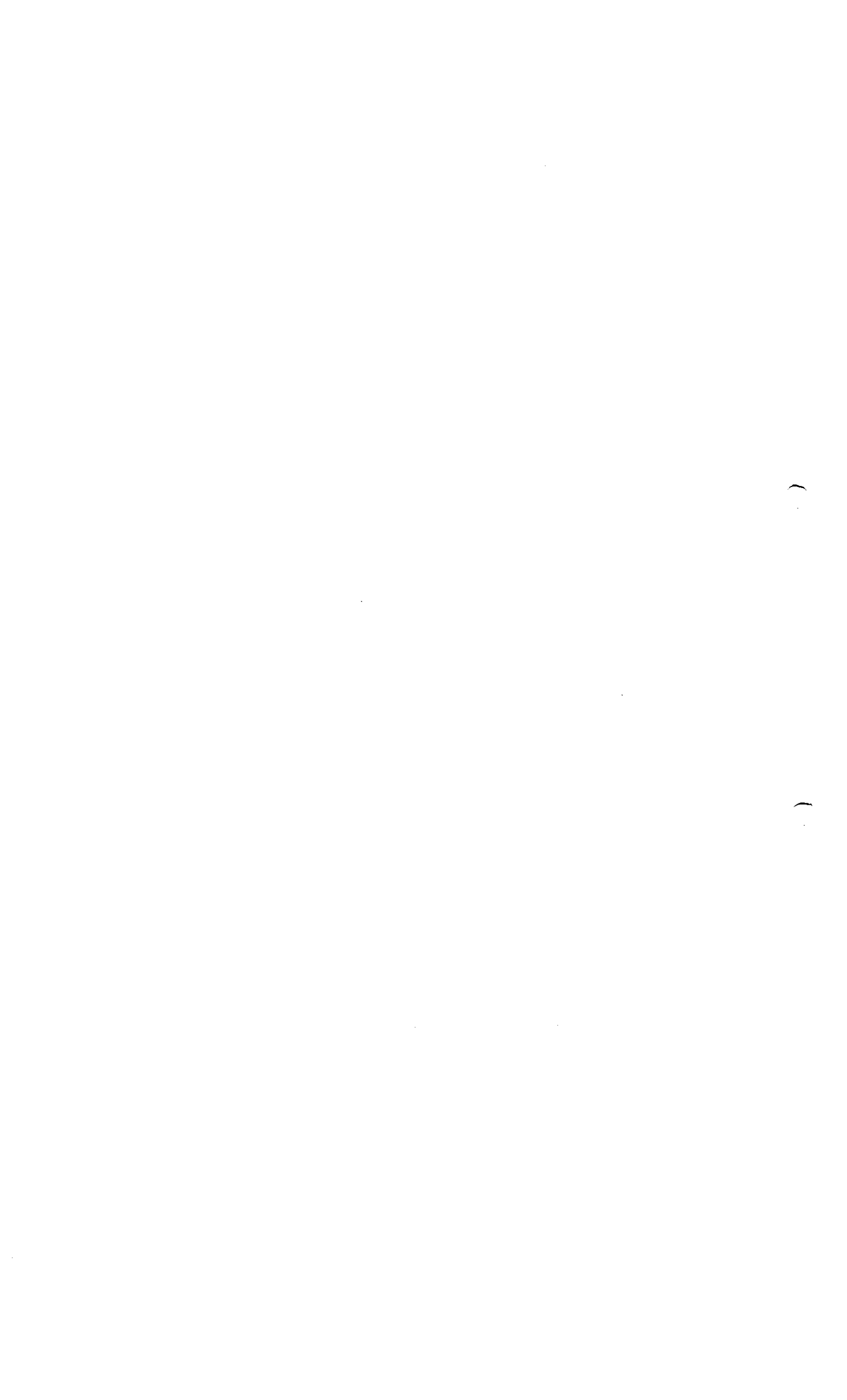
  
 CHRISTIAN DOMINGUEZ  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.

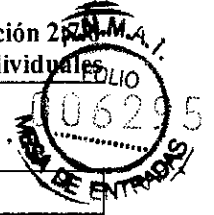




### 3 Sinopsis del estudio A3L16

<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L16
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		
<b>Título del estudio:</b>	Estudio de inmunogenicidad de la persistencia de anticuerpos y del efecto de refuerzo de PENTAXIM™ a los 18 meses de edad luego de una serie primaria con una vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP~T o con PENTAXIM™ y ENGERIX B® PEDIATRICO a los 2, 4 y 6 meses de edad en lactantes argentinos sanos		
<b>Fase de desarrollo:</b>	Fase III		
<b>Investigador principal:</b>	<b>Dr. Marcelo TREGNAGHI</b> Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados Roma 1465, 5000 Córdoba, Argentina.		
<b>Investigadores y centros del estudio:</b>	Este estudio lo llevó a cabo el Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados de Córdoba, Argentina, en el Hospital Pediátrico del Niño Jesús.		
<b>Publicaciones:</b>	Ninguna a la fecha de redacción del informe.		
<b>Período del estudio:</b>	15 de febrero de 2006 al 02 de noviembre de 2006		
<b>Metodología/Diseño del estudio:</b>	Estudio de fase III, monocéntrico, de etiqueta abierta. Se administró una dosis de refuerzo de PENTAXIM™ a los 18 meses de edad a 458 niños/as que habían recibido tres dosis de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T (grupo de serie primaria de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) o bien tres dosis de PENTAXIM™ y ENGERIX B® PEDIATRICO (grupo de serie primaria de PENTAXIM™ y ENGERIX B®) en el estudio de la serie primaria (A3L02).		
<b>Objetivo primario:</b>	Describir la persistencia de anticuerpos (Ac) a la edad de 18 meses luego de la administración de la serie primaria de tres dosis de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o bien de PENTAXIM™ y ENGERIX B® PEDIATRICO aplicadas a los 2, 4 y 6 meses de edad.  Describir el efecto de una dosis de refuerzo de PENTAXIM™ sobre la inmunogenicidad a los 18 meses de edad.		
<b>Criterios de valoración primarios:</b>	La persistencia de Ac se evaluó antes de aplicar la dosis de refuerzo de PENTAXIM™ en el Día 0 (Visita [V] 01) con los siguientes criterios de valoración: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de Ac anti-T y anti-D <math>\geq 0,01</math> unidad internacional (UI)/mL, <math>\geq 0,1</math> UI/mL y <math>\geq 1</math> UI/mL</li> <li>• Ac contra antígeno de superficie de la hepatitis B (Ac HBs) <math>\geq 10</math> mUI/mL</li> <li>• Ac contra fosfato de polirribosil ribitol (PRP) <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/mL y <math>\geq 1,0</math> <math>\mu</math>g/mL</li> <li>• Ac contra toxoide pertúsico (PT) y contra hemaglutinina filamentosa (FHA) <math>\geq 4</math> UE/mL</li> <li>• Ac contra polio 1, 2 y 3 <math>\geq 8</math> (1/dil)</li> </ul> Se utilizaron los siguientes criterios de valoración a fin de evaluar la respuesta inmunológica un mes después de la dosis de refuerzo, el Día 30 (V02): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de Ac anti-T y anti-D <math>\geq 0,01</math> UI/mL, <math>\geq 0,1</math> UI/mL, <math>\geq 1,0</math> UI/mL y proporción</li> </ul>		





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L16
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansemula</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		
	de títulos individuales (V02/V01) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de Ac anti-PRP <math>\geq 0,15 \mu\text{g/mL}</math>, <math>\geq 1,0 \mu\text{g/mL}</math> y proporción de títulos individuales (V02/V01)</li> <li>• Títulos de Ac anti-PT y anti-FHA <math>\geq 4 \text{ UE/mL}</math>, aumento de 4 veces y proporción de títulos individuales (V02/V01)</li> <li>• Títulos de Ac antipolio 1, 2 y 3 <math>\geq 8 (1/\text{dil})</math> y proporción de títulos individuales (V02/V01)</li> </ul>		
<b>Métodos estadísticos para el objetivo primario</b>	El análisis fue descriptivo y se calcularon los intervalos de confianza (IC) del 95 % para los parámetros principales empleando la distribución binómica exacta (método de Clopper-Pearson) para las proporciones y utilizando el método de aproximación normal para los GMT y la media geométrica del índice de títulos de Ac individuales (GMTR).		
<b>Objetivo secundario:</b>	<u>Seguridad</u> Describir el perfil de seguridad de la dosis de refuerzo de PENTAXIM™.		
<b>Criterios de valoración secundarios:</b>	<u>Seguridad/Reactogenicidad</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocurrencia, tiempo hasta el inicio, duración y gravedad de las reacciones en el lugar de la inyección y sistémicas solicitadas (enumeradas en el cuaderno de recolección de datos) manifestadas hasta 7 días después de la vacunación de refuerzo.</li> <li>• Ocurrencia, naturaleza (término preferido del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [MedDRA]), tiempo hasta el inicio, duración, gravedad y relación con la vacunación (sólo para eventos sistémicos no solicitados) y seriedad de eventos adversos (AE) no solicitados (informados espontáneamente) ocurridos hasta 30 días después de la vacunación de refuerzo.</li> <li>• Ocurrencia, naturaleza (término preferido de MedDRA), tiempo hasta el inicio, duración, gravedad y relación con la vacunación de eventos adversos serios (SAE) ocurridos durante todo el estudio (V01) hasta un mes después de la dosis de refuerzo en el día 30 (V02).</li> </ul>		

