

Compañía:	Sanofi Pasteur
Código del estudio	A3L16
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T
Principios activos/:	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hanseniella recombinante</i> , poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica

Tamaño de la muestra: Tamaño planificado de la muestra: un máximo de 624 sujetos elegibles (312 sujetos en cada grupo, grupo de serie primaria de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y un grupo de serie primaria de PENTAXIM™ y ENGERIX B®) inscritos realmente:

Conjuntos agrupados	Grupo de vacuna en la serie primaria		Número de sujetos	Inscritos	Completado	Retirados antes de V02	Incluidos en el conjunto de análisis completo	Incluidos en el conjunto SAFAS
	PENTAXIM™ y ENGERIX B®	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T						
			232	226	230	2	232	231
				458	453	5	458	454

Se incluyó a un total de 458 sujetos en el estudio. De estos sujetos, 232 habían recibido como primovacunación 3 dosis de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 226 habían recibido 3 dosis de PENTAXIM™ y ENGERIX B®. De los 458 sujetos, 453 (98,9%) completaron el estudio.

Calendarios de vacunación y recolección de muestras, y duración de la participación en el estudio

Se administró una dosis de refuerzo de PENTAXIM™ a los 18 meses de edad (Día 0, V01) a sujetos que habían recibido tres dosis de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y a sujetos que habían recibido tres dosis de PENTAXIM™ y ENGERIX B® PEDIASTRICO en el estudio de la serie primaria (A3L02). Se realizaron extracciones de sangre antes de la dosis de refuerzo (Día 0) y 1 mes (Día 30) después de la dosis de refuerzo. La duración mínima planificada de participación en el estudio fue de 30 días por sujeto.

Producto en investigación: Vacuna combinada DTaP-IPV//PRP-T (PENTAXIM™) elaborada por Sanofi Pasteur S.A.
Forma: PRP-T liofilizado reconstituido con la suspensión inyectable de DTaP-IPV (0,5 mL).
Composición: Cada dosis de 0,5 mL contiene:
 Producto liofilizado: Polisacárido de *H. influenzae* tipo b (Hib) conjugado a proteína tetánica (PRP-T): 10 µg (expresado como cantidad de polisacárido)
 Suspensión:
 Toxide diftérico purificado: ≥30 UI
 Toxide tetánico purificado: ≥40 UI
 Toxide pertúsico acelular: 25 µg

(

)



Compañía:	Sanofi Pasteur
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T
Principios activos:	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hanseniella recombinante</i> , poliomiéltis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica

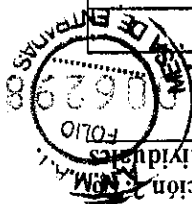
Vía:	Inyección intramuscular (IM) en la región anterolateral del muslo izquierdo o derecho.
Número de lote:	Y2213-1
Producto de control:	No se aplica
Otros productos:	No se aplica

Criterios de inclusión:	<p>1) Niño/a de 18 meses de edad (rango: de 510 días a 578 días de edad inclusive).</p> <p>2) Participante del estudio A3L02 que haya completado la serie primaria de tres dosis con la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o bien con PENTAXIM™ y ENGERIX B® PEDIATRICO a los 2, 4 y 6 meses de edad.</p> <p>3) Formulario de consentimiento informado escrito firmado por al menos uno de los padres o por un representante legal y un testigo independiente.</p> <p>4) Posibilidad de asistir a todas las visitas programadas y cumplir con todos los procedimientos del estudio.</p>
--------------------------------	--

Criterios de exclusión:	<p>5) Participación en otro estudio clínico en las cuatro semanas anteriores a la vacunación del estudio.</p> <p>6) Participación planificada en otro estudio clínico durante el periodo del presente estudio.</p> <p>7) Inmunodeficiencia congénita o adquirida, terapias inmunosupresoras tales como quimioterapia anticancerosa o radioterapia dentro de los 6 meses anteriores, o terapia con corticosteroides sistémicos de largo plazo.</p> <p>8) Hipersensibilidad sistémica a cualquiera de los componentes de la vacuna o antecedentes de reacciones que pongan en peligro la vida por administración de una vacuna que contenga las mismas sustancias.</p> <p>9) Enfermedad crónica en una etapa que pudiese interferir con la realización o la finalización del estudio.</p> <p>10) Administración de sangre o derivados sanguíneos en los 6 meses anteriores</p> <p>11) Cualquier vacunación en las cuatro semanas anteriores al estudio.</p> <p>12) Aplicación de una vacuna que contenga antígenos de difteria, tétanos, B. pertussis, Hib, polio o hepatitis B desde el final de la serie primaria.</p> <p>13) Antecedentes documentados de infecciones por difteria, tétanos, tos ferina, Hib, polio o hepatitis B (confirmadas de forma clínica, serológica o microbiológica).</p> <p>14) Trombocitopenia o trastorno hemorrágico por los cuales quede contraindicada una</p>
--------------------------------	--

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





Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio	A3L16
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T		
Principio/s activo/s:	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenuia</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		

Métodos estadísticos:	vacunación intramuscular.
	<p>(15) Antecedentes de convulsiones.</p> <p>(16) Enfermedad febril (temperatura axilar $\geq 37,4^{\circ}\text{C}$ o equivalente en temperatura rectal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) o aguda en el día de la inclusión.</p> <p>(17) Contraindicaciones conocidas que desaconsejan seguir la inmunización con una vacuna antipertúsica, tales como:</p> <p>a) encefalopatía</p> <p>b) Llanto inconsolable durante >3 horas dentro de las 48 horas siguientes a la inyección de la vacuna.</p> <p>c) Episodio hipotónico hiporreactivo dentro de las 48 horas siguientes a la inyección de la vacuna.</p> <p>d) Convulsiones con o sin fiebre en los tres días siguientes a la inyección de la vacuna.</p> <p>e) Temperatura axilar $>39,4^{\circ}\text{C}$ o equivalente en temperatura rectal $>40,0^{\circ}\text{C}$ dentro de las 48 horas siguientes a la inyección de la vacuna.</p>
Resultados:	<p>Demografía de los sujetos</p> <p>Los datos demográficos referidos al conjunto de análisis de intención de tratamiento (ITT) se resumen en la tabla siguiente.</p>
Resultados:	<p>Grupo de vacuna en la serie primaria</p> <p>DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N=232)</p> <p>PENTAXIM™ y ENGERIX B® (N=226)</p> <p>Conjunto agrupado (N=458)</p>
Sexo Masculino, n (%)	125 (53,9)
Sexo Femenino, n (%)	107 (46,1)
Edad en meses en la V01	17,6 (0,436)
Peso (kg)	11,1 (1,37)

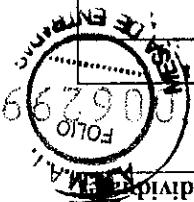
Media (DE)	11,1 (1,43)	11,1 (1,40)
Edad en meses en la V01	17,7 (0,492)	17,6 (0,465)
Femenino, n (%)	107 (47,3)	214 (46,7)
Sexo Masculino, n (%)	119 (52,7)	244 (53,3)
Conjunto agrupado	(N=458)	

N: número de sujetos analizados de acuerdo con el conjunto de análisis ITT; n: número de sujetos DE: desviación estándar

La demografía de los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y los primovacunados con PENTAXIM™ y ENGERIX B® fue similar.

10

11



Compañía:	Sanofi Pasteur
Código del estudio	A3L16
Producto en Investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T
Principio/s activo/s:	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenuia</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica

Immunogenicidad
La siguiente tabla presenta los resultados primarios de inmunogenicidad correspondientes al conjunto de análisis ITT (es decir, todos los sujetos que recibieron la vacuna de refuerzo)

Momento de medicación	Criterios	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (Todos = 232)		PENTAXIM™ y ENGERIX B® (Todos=226)	
		%	IC del 95%	%	IC del 95%
Anti-HBs	V01 ≥ 10 mIU/mL	85,5	80,3; 89,8	99,5	97,5; 100,0
	V01 $\geq 0,15$ μ g/mL	76,3	70,2; 81,7	75,6	69,3; 81,1
Anti-PRP	V02 $\geq 1,0$ μ g/mL	98,7	96,1; 99,7	99,5	97,4; 100,0
	V01 $\geq 0,01$ UI/mL	74,1	67,9; 79,7	74,7	68,4; 80,3
Anti-diférica	V02 $\geq 0,1$ UI/mL	96,0	92,5; 98,2	96,8	93,6; 98,7
	V01 $\geq 0,01$ UI/mL	98,4; 100,0	98,4; 100,0	100,0	98,3; 100,0
Antitetánica	V02 $\geq 0,1$ UI/mL	100,0	98,4; 100,0	100,0	98,3; 100,0
	V01 $\geq 0,1$ UI/mL	98,4; 100,0	98,4; 100,0	100,0	98,3; 100,0
Antipolio 1	V01 ≥ 8 I/dII	99,5	97,4; 100,0	100,0	98,2; 100,0
	V02 ≥ 8 I/dII	100,0	98,3; 100,0	100,0	98,3; 100,0
Antipolio 2	V01 ≥ 8 I/dII	99,1	96,7; 99,9	99,5	97,3; 100,0
	V02 ≥ 8 I/dII	100,0	98,2; 100,0	100,0	98,3; 100,0
Antipolio 3	V01 ≥ 8 I/dII	95,8	92,2; 98,1	98,0	95,0; 99,5
	V02 ≥ 8 I/dII	100,0	98,2; 100,0	100,0	98,2; 100,0
Anti-PT	V01 ≥ 4 veces aumento	95,7	92,1; 98,0	95,7	91,9; 98,0
	V02 ≥ 4 veces aumento	88,0	83,0; 91,9	94,0	89,9; 96,7
Anti-FHA	V01 ≥ 4 veces aumento	88,0	83,0; 91,9	94,0	89,9; 96,7
	V02 ≥ 4 veces aumento	88,0	83,0; 91,9	94,0	89,9; 96,7



Compañía:	Sanofi Pasteur
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T
Principios/ activos/s:	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenuia</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica

Antes de la vacunación de refuerzo con PENTAXIM™ (V01), la mayoría de los sujetos seguían protegidos contra D, T, Hep B, polio y enfermedades invasivas por Hib. A excepción de los Ac contra el antígeno de superficie de la hepatitis B, el nivel de persistencia de los anticuerpos era independiente de la vacuna aplicada en la serie primaria. La proporción de sujetos que contaban con seroprotección contra el antígeno de superficie de la hepatitis B ≥ 10 mU/mL fue mayor en los sujetos primovacunados con PENTAXIM™ y ENGERIX B® que en los primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T.

Un mes después de la vacunación de refuerzo, la mayoría de los sujetos había alcanzado el umbral de Ac predefinido para la protección a corto y largo plazo contra D, T, polio y enfermedades invasivas por Hib, independientemente de la vacuna aplicada en la serie primaria. Un mes después del refuerzo, se detectaron incrementos en los GMT con respecto a los niveles anteriores al refuerzo, para todas las valencias de PENTAXIM™.

(Incrementos aproximados: anti-PRP, de 90 veces; anti-D, de 100 veces; anti-T, de 20 veces; antipolio 1 y 2, de 30 veces; antipolio 3, de 50 veces; anti-PT y anti-FHA, de 15 veces).

Seguridad

En el grupo unificado, la incidencia de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas ocurridas en los primeros 7 días después de la vacunación de refuerzo fue del 59,7% y del 55,3%, respectivamente.

No se apreciaron diferencias significativas entre los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y los primovacunados con PENTAXIM™ y ENGERIX B® en cuanto a la incidencia de reacciones solicitadas, con excepción de las reacciones en el lugar de la inyección graves (6,9% frente a 17,0%, respectivamente), eritema en el lugar de la inyección (28,6% frente a 41,7%, respectivamente), e hinchazón en el lugar de la inyección (27,3% frente a 39,9%, respectivamente), que fueron más bajas en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en los primovacunados con PENTAXIM™ y ENGERIX B®.

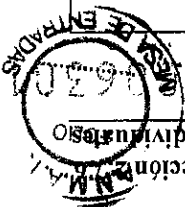
La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección solicitadas ocurridas en los primeros 7 días posteriores a la vacunación de refuerzo fue del 59,7%. La incidencia fue similar entre el grupo de serie primaria de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y el grupo de serie primaria de PENTAXIM™ y ENGERIX B® combinadas (58,0% y 61,4%, respectivamente). La incidencia de reacciones graves en el lugar de la inyección fue menor en el grupo de serie primaria de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en el grupo de serie primaria de PENTAXIM™ y ENGERIX B® combinadas (dolor intenso en el lugar de la inyección, 3,5% frente a 5,4%, respectivamente; eritema intenso en el lugar de la inyección, 3,0% y 8,5%, respectivamente, e hinchazón intensa en el lugar de la inyección, 2,2% y 9,0%, respectivamente).

La incidencia de reacciones sistémicas solicitadas ocurridas en los primeros 7 días posteriores a la vacunación de refuerzo fue del 55,3%. La reacción sistémica manifestada con mayor frecuencia fue irritabilidad (incidencia total, 35,9%). La incidencia de reacciones sistémicas graves en el grupo unificado fue baja, siendo piroxia grave (2,9%) y anorexia grave (2,6%) las reacciones sistémicas graves que ocurrieron con mayor frecuencia.

Se presentaron tres AE graves no solicitados dentro de los primeros 7 días posteriores a la vacunación de refuerzo que el investigador consideró relacionados con la vacuna de refuerzo (grupo de la serie primaria con PENTAXIM™ y ENGERIX B®: hemorragia local en el lugar de la inyección e induración en el lugar de la inyección; grupo de la serie primaria con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T: convulsión afebril sistémica grave).

No se registraron diferencias notables entre los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y los primovacunados con PENTAXIM™ y ENGERIX B® en relación con la incidencia de AE no solicitados en los 30 días posteriores a la vacunación de refuerzo (22,5% y 25,1%, respectivamente). Los AE manifestados con mayor frecuencia fueron rinitis y bronquitis (incidencia total: 6,4% y 5,3%, respectivamente). Ningún sujeto fue retirado del estudio debido a un AE.

22767-11-1



Compañía:	Sanofi Pasteur
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T
Principios activos/:	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenuia</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica

No se produjeron muertes durante este estudio. En total, cuatro sujetos informaron un total de cuatro SAE luego de recibir la vacunación de refuerzo con PENTAXIM™; tres sujetos del grupo de serie primaria de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y un sujeto del grupo de serie primaria de PENTAXIM™ y ENGERIX B® combinadas. De estos SAE, el investigador informó un caso de convulsión afebril en el grupo de serie primaria de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T como relacionado con PENTAXIM™.

Conclusiones:

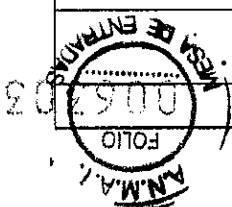
- La mayoría de los sujetos contaba con niveles seroprotectores de anticuerpos entre los 16 y los 18 meses de edad después de la primovacunación con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T.
- La mayoría de los sujetos desarrolló respuestas anamnésticas similares y fuertes a las valencias de la vacuna PENTAXIM™, independientemente de sus antecedentes de inmunización (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o PENTAXIM™ y ENGERIX B®).
- La dosis de refuerzo de la vacuna PENTAXIM™ fue, en general, bien tolerada, independientemente de los antecedentes de inmunización de los sujetos. Su perfil de seguridad concordó con los conocimientos actuales sobre la vacuna y no se informó ninguna reacción adversa no esperada en los sujetos que recibieron la vacunación de refuerzo.

(

(



Compañía:	Sanofi Pasteur
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T
Principios activos/s:	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hanseniella</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica



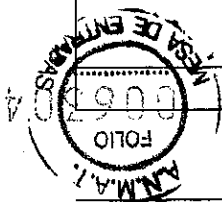
Criterio de valoración primario:	Ocurriencia de al menos un episodio de fiebre elevada (equivalente a cualquiera de las tres inyecciones en $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$) observado dentro de los 7 días siguientes a cualquiera de las tres inyecciones en cada sujeto.
----------------------------------	---

Métodos estadísticos para el objetivo primario:	Los índices de fiebre elevada durante los primeros 7 días siguientes a cada vacunación se compararon entre los grupos mediante una prueba de no superioridad, utilizando el intervalo de confianza bilateral (IC) del 95 % de la proporción de riesgo (RRprueba/control). El límite de no superioridad para la proporción RRprueba/control fue de 3. Se debía llevar a cabo una prueba de inferioridad si la incidencia de fiebre elevada de la vacuna en investigación y el placebo de OPV era no superior a la vacuna de control.
---	---

Objetivos secundarios:	<p>Seguridad</p> <p>Evaluar el perfil de seguridad general de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T en cuanto a lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier reacción adversa (AR) solicitada ocurrida en los primeros 7 días siguientes a cada inyección • Cualquier evento adverso (AE) y reacción adversa ocurridos en los primeros 30 días siguientes a cada inyección* • Cualquier SAE ocurrido durante el estudio * incluye cualquier evento adverso no solicitado ocurrido en los primeros 30 minutos siguientes a cada vacunación <p>Inmunogenicidad</p> <p>Documentar la respuesta inmunitaria al antígeno de Hep B de los tres lotes de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T en investigación y la vacuna de control Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV.</p>
------------------------	---

Criterios de valoración secundarios:	<p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocurriencia, tiempo hasta el inicio, duración y gravedad de cualquier evento adverso no solicitado informado en los 30 minutos siguientes a cada vacunación. • Ocurriencia, tiempo hasta el inicio, número de días de ocurrencia, gravedad, acción tomada e intensidad de las reacciones en el lugar de la inyección solicitadas (enumeradas en el diario y el CRF del sujeto) (sensibilidad, eritema e hinchazón) y reacciones sistémicas (fiebre, vómito, llanto anormal, somnolencia, pérdida del apetito e irritabilidad) que se produzcan hasta 7 días después de cada vacunación. • Ocurriencia, naturaleza (término preferido del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [MedDRA]), sistema de clase de órganos, tiempo hasta el inicio, duración, gravedad, acción tomada, relación con la vacunación (solo para los eventos sistémicos no solicitados) y seriedad de eventos adversos no solicitados (informados espontáneamente) hasta 30 días después de cada vacunación y de los SAE a lo largo de todo el estudio hasta 6 meses después de la última vacunación.
--------------------------------------	---





Compañía:	Sanofi Pasteur
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T
Principio/s activo/s:	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acetular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenuia</i> recombinante, poliomiéltis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica

Imunogenicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Títulos de anticuerpos de superficie de hepatitis B (HBs) y seroprotección (anti-HBs) ≥ 10 mUI/mL y ≥ 100 mUI/mL el día 150 (30 días después de la última vacunación) • Análisis descriptivo de los tres lotes de vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y los títulos medios geométricos (GMT) en el día 150
-----------------------	---

Tamaño de la muestra:

Tamaño planificado de la muestra: 2133 sujetos, entre los que se encontraban 1422 en el grupo de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (Grupo 1) y 711 en el grupo Tritanrix-Hep B/HibTM + OPV (Grupo 2).

Tamaño planificado del subgrupo de análisis de inmunogenicidad: para el centro 001 (México) únicamente: a los primeros 306 sujetos (incluidos los 204 del grupo de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y los 102 del grupo de Tritanrix-Hep B/HibTM + OPV) se les tenía que tomar una muestra de sangre para la prueba de inmunogenicidad un mes después de la tercera vacunación (V06).

Se planificó que los sujetos inscritos en el grupo de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T se volverían a aleatorizar y se asignarían a uno de tres lotes de la vacuna (grupos IA, IB y IC) correspondientes a tres grupos de 68 sujetos cada uno.

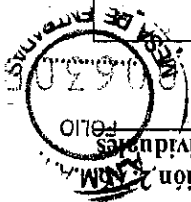
Inscritos realmente: 2133 sujetos

Número de sujetos:	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	Tritanrix-Hep B/Hib TM + OPV	Total aleatorizado
Conjunto de análisis ITT:	1422	711	2133
Completaron hasta V06	1328	670	1998
Retirados antes de V06	94	41	135
Completaron el seguimiento de 6 meses	1362	681	2043
Incluidos en el conjunto SaFAS*	1422	711	2133
Incluidos en el conjunto de análisis de inmunogenicidad ITT*	192	95	287
Incluidos en el conjunto de análisis de inmunogenicidad PP*	183	94	277

• PP: Per Protocol; SaFAS: conjunto de análisis de seguridad, ITT: Intención de tratamiento

Calendarios de
Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T elaborada por sanofi pasteur S.A Todos los sujetos debían



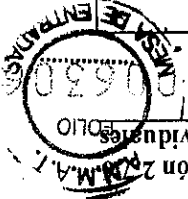


Compañía:	Sanofti Pasteur
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T
Principio/s activo/s:	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenuila</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica

vacunación y recolección de muestras, y duración de la participación en el estudio	<p>vacunarse a los 2, 4 y 6 meses de edad, es decir, el día 0, día 60 y día 120.</p> <p>En el centro 001 (México), se realizó una extracción de sangre (3 mL) 1 mes después de la tercera vacunación (visita [V] 06) a los sujetos que participaban en el subconjunto de análisis de inmunogenicidad (plamificados: 306, reales: 287). Se efectuó un seguimiento diario de la temperatura rectal (en la mañana y en la noche) durante 7 días después de cada vacunación. Se efectuó un seguimiento diario de la temperatura rectal (en la mañana y en la noche) durante 7 días después de cada vacunación.</p> <p>Se coordinó una llamada telefónica o una visita para recolectar información sobre cualquier evento adverso grave (SAE) que se produjera en los 6 meses siguientes a la última aplicación de la vacuna.</p> <p>La duración total de la participación fue de 300 días (incluido un seguimiento de SAE de 6 meses después de la dosis 3).</p>
--	--

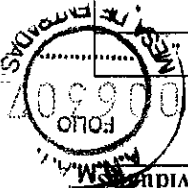
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T elaborada por sanofti pasteur S.A
Forma:	Líquida, suministrada en una jeringa prellenada de 0,5 mL.
Composición:	<p>Cada dosis de 0,5 mL de vacuna contenía los siguientes componentes:</p> <p>Polisacárido de H. influenzae tipo b conjugado a proteína tetánica: 12 µg*</p> <p>(*expresado como cantidad de polisacárido)</p> <p>Proteína de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg)</p> <p>recombinante purificado:</p> <p>Toxide diftérico purificado: 20 UI§</p> <p>Toxide tetánico purificado: ≥ 40 UI</p> <p>Toxide pertúsico purificado: 25 µg</p> <p>Hemaglutinina filamentosa: 25 µg</p> <p>Poliovirus (polio) 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>§ UI: Unidades internacionales</p> <p>Inyección intramuscular (IM) en el área anterolateral del muslo.</p> <p>Lote PFA006-01-A (fecha de vencimiento: 11 de noviembre de 2007)</p> <p>Lote PFA007-01-A (fecha de vencimiento: 25 de noviembre de 2007)</p> <p>Lote PFA008-01-A (fecha de vencimiento: 2 de diciembre de 2007)</p>
Vía:	
Números de lote:	
Producto en investigación 2:	Placebo de OPV





Compañía:	Sanofi Pasteur
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T
Principio/s activo/s:	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acetular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenuia</i> recombinante, poliomiélitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica

Forma:	Líquida
Composición:	Cada dosis contenía 0,1 mL de agua destilada, suministrada en un vial de vidrio.
Via:	Oral
Número de lote:	Cada dosis contenía 0,1 mL de agua destilada, suministrada en un vial de vidrio. Número de lote: Y0990 (fecha de vencimiento: 30 de septiembre de 2009)
Producto de control 1:	Tritanrix-Hep B/Hib™ elaborado por GlaxoSmithKline Biologicals
Forma:	Líquida, suministrada en forma de dos componentes de vacuna individuales: Tritanrix-Hep B como suspensión en un vial monodosis de vidrio e Hib como un microgránulo blanco en un vial de vidrio.
Composición:	Cada dosis de 0,5 mL de la vacuna Tritanrix-Hep B/Hib™ contenía los siguientes componentes: Suspensión Proteína de HBsAg recombinante purificado: 10 µg Toxide diftérico purificado: ≥30 UI Toxide tetánico purificado: ≥60 UI Cepa de <i>Bordetella pertussis</i> inactivada: ≥4 UI Producto liofilizado: Poliacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b unido de manera covalente a toxide tetánico: 10 µg* *Poliacárido capsular purificado
Via:	Inyección intramuscular en el área anterolateral del muslo.
Número de lote:	Pertu: Tritanrix-Hep B: Lote n.º AT15B169AA (fecha de vencimiento: febrero de 2008) Hiberix: Lote n.º AHIBB267BA (fecha de vencimiento: marzo de 2008) México: Tritanrix-Hep B: Lote n.º AT15B118AA (fecha de vencimiento: septiembre de 2007) Hiberix: Lote n.º AHIBB189EA (fecha de vencimiento: noviembre de 2007)
Producto de control 2:	Vacuna antipoliomielítica oral (OPV) elaborada por sanofi pasteur
Forma:	Líquida
Composición:	Cada dosis de 0,1 mL contenía:

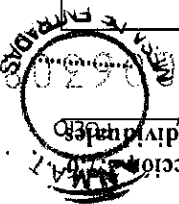


Compañía:	Sanofi Pasteur
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T
Principios activos/s:	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenuia</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica

Via:	Oral
Número de lote:	Poliovirus tipo 1§ (cepa LS-c2ab) Un mínimo de 106,0 DICC50 §§ Poliovirus tipo 2§ (cepa P712, Ch, 2ab) Un mínimo de 105,0 DICC50 §§ Poliovirus tipo 3 (cepa Leon 12a1b) Un mínimo de 105,0 DICC50 §§ §§ elaborado en células VERO §§ DICC50: dosis infecciosas de 50% de cultivo celular (unidades infecciosas virales)

Criterios de inclusión:	1) Lactantes de 2 meses de edad (50 a 71 días de edad inclusive) en el día de la inclusión 2) Nacidos de embarazos a término (≥ 37 semanas) y con un peso al nacer $\geq 2,5$ kg. 3) Formulario de consentimiento informado firmado por uno o ambos padres o por el representante legal y por uno o dos testigos independientes. (En Perú, se solicitó la impresión de la huella digital de los padres/el representante legal y la firma de un testigo independiente si los padres/el representante legal eran analfabetos). 4) Posibilidad de asistir a todas las visitas programadas y cumplir todos los procedimientos del estudio 5) Cumplimiento del calendario nacional de inmunización (bacilo Calmette Guérin [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)
-------------------------	---

Criterios de exclusión:	1) Participación en otro estudio clínico en las 4 semanas anteriores a la primera vacunación del estudio. 2) Participación planificada en otro estudio clínico durante el periodo del presente estudio. 3) Inmunodeficiencia congénita o adquirida, terapias inmunosupresoras tales como terapia con corticosteroides sistémicos de largo plazo 4) Individuos del entorno del niño que tengan inmunodeficiencia congénita o adquirida 5) Hipersensibilidad sistémica a cualquier componente de la vacuna o antecedentes de reacciones que pongan en peligro la vida a la vacuna del estudio o a una vacuna con las mismas sustancias. 6) Enfermedad crónica en una etapa que pudiese haber interferido con la realización o la finalización del estudio. 7) Administración de sangre o de productos derivados de la sangre desde el nacimiento. 8) Cualquier vacunación aplicada en las 4 semanas anteriores a la primera vacunación del estudio.
-------------------------	--



Compañía:	Sanofi Pasteur
Producto en Investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T
Principio/s activo/s:	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hanseniella</i> recombinante, poliomeilitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica

Métodos estadísticos:	<p>Análisis primarios: Seguridad</p> <p>Pruebas de no superioridad:</p> <p>La comparación se llevó a cabo comprobando la no superioridad de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T respecto de Tritanix-Hep B/Hib™ + OPV en términos de la existencia de al menos un episodio de fiebre elevada observado en el periodo de 7 días siguiente a cualquiera de las tres inyecciones. La comparación se basó en RRprueba/control:</p> <p>H0: RRprueba/control ≥ 3</p> <p>H1: RRprueba/control < 3</p> <p>La prueba de no superioridad se llevó a cabo utilizando el IC bilateral del 95 % de RRprueba/control. Si el límite superior del IC era estrictamente menor que tres, la hipótesis H0 era rechazada, y se consideraba que la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T era no superior a Tritanix-Hep B/Hib™ + OPV por una proporción de tres.</p> <p>La hipótesis primaria de no superioridad fue puesta a prueba en el conjunto de análisis de intención de tratamiento (ITT) y confirmada por el conjunto de seguridad (SAFAS). Prueba de inferioridad:</p> <p>Si se demostraba la no superioridad, se debía realizar posteriormente una prueba de inferioridad, utilizando el mismo método basado en el empleo del intervalo de confianza para comprobar las siguientes hipótesis:</p> <p>H0: RRprueba/control ≥ 1</p> <p>H1: RRprueba/control < 1</p> <p>La hipótesis primaria de inferioridad se puso a prueba en el conjunto ITT, y se confirmó en el conjunto SAFAS.</p> <p>Análisis secundarios</p> <p>Se utilizaron estadísticas descriptivas.</p>
	<p>9) Vacunación planificada en las 4 semanas siguientes a la vacunación del estudio.</p> <p>10) Antecedentes documentados de infecciones por difteria, tétanos, tos ferina, poliomeilitis (polio), Hib o Hep B (confirmadas de forma clínica, serológica o microbiológica).</p> <p>11) Madre con resultado seropositivo conocido al virus de inmunodeficiencia humana o a la hepatitis C, o portadora conocida de HBsAg.</p> <p>12) Vacunación previa contra infecciones por tos ferina, tétanos, difteria, polio o Hib.</p> <p>13) Coagulopatía, trombocitopenia o trastorno hemorrágico por los cuales quede contraindicada una vacunación IM.</p> <p>14) Antecedentes de convulsiones.</p> <p>15) Enfermedad febril (equivalente en temperatura rectal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) o aguda al día de la inclusión.</p>



Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio	A3L04
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T		
Principio/s activo/s:	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, los ferina (acetular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenuia</i> recombinante, poliomieltitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		

En cada momento de medición, los datos de seguridad se resumieron por grupo de vacuna entre los sujetos evaluables por cada criterio de valoración. Los parámetros de seguridad principales se describieron con el IC del 95 %.

Para el grupo de la vacuna en investigación, los criterios de valoración de la inmunogenicidad correspondientes al antígeno de Hep B se resumieron para cada grupo de lote. Se presentan estadísticas descriptivas para el grupo de control en relación con los criterios de valoración de inmunogenicidad correspondientes al antígeno de Hep B.

Se utilizaron los siguientes parámetros:

- 1) Índices de seroprotección
- 2) Media geométrica del índice de títulos

Los parámetros de inmunogenicidad principales se describieron con el IC del 95 %.

Resultados:

Demografía de los sujetos:

Los datos demográficos correspondientes al conjunto de análisis ITT se resumen en la tabla siguiente:

Conjunto de análisis ITT	1422	711
Sexo		
Masculino: n (%)	716 (50,4)	367 (51,6)
Femenino: n (%)	706 (49,6)	344 (48,4)
Edad (meses) en la V01		
Media (DE)	1,89 (0,195)	1,88 (0,197)
Peso (kg) en la V01		
Media (DE)	5,10 (0,659)	5,14 (0,664)

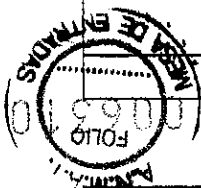
En el conjunto de análisis ITT y en el conjunto SaFAS, las características demográficas e iniciales de ambos grupos de vacuna eran similares en cuanto a edad promedio, peso y proporción hombres/mujeres. En el conjunto de análisis de inmunogenicidad per-protocolo (PP), los grupos eran similares en cuanto a la edad promedio, peso y sexo.

Objetivo primario: Seguridad

Los datos del criterio de valoración de seguridad primario, es decir, la ocurrencia de al menos un episodio de fiebre elevada observado en los 7 días siguientes a cualquiera de las tres inyecciones, se resumen para el conjunto SaFAS en la siguiente tabla.

0

0



Compañía:	Sanofi Pasteur
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T
Principios activos:	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenuia</i> recombinante, poliomiéltis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica

Sujetos con al menos un episodio de fiebre alta† observado durante el periodo de 7 días posterior a la inyección:	n/M	%	(IC del 95 %)	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N = 1423)		Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV (N=710)		Índice de riesgo†
				n/M	%	(IC del 95 %)	Observado (IC del 95 %)*	
Cualquier dosis	56/1411	4,0	(3,0; 5,1)	39/703	5,5	(4,0; 7,5)	0,715	(0,480; 1,066)
Dosis 1	5/1408	0,4	(0,1; 0,8)	4/703	0,6	(0,2; 1,5)	-	-
Dosis 2	25/1348	1,9	(1,2; 2,7)	15/681	2,2	(1,2; 3,6)	-	-
Dosis 3	26/1328	2,0	(1,3; 2,9)	23/672	3,4	(2,2; 5,1)	-	-

* El IC se calculó utilizando la aproximación normal de la transformación logarítmica de RR según lo describe Blackwelder.

† Proporción de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T / Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV
‡ Equivalente en temperatura rectal $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$

En el conjunto SaFAS, la proporción de sujetos que experimentaron al menos un episodio de fiebre elevada en el periodo de 7 días posterior a cualquiera de las inyecciones fue baja y similar en ambos grupos de tratamiento: 4,0 % en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 5,5 % en el grupo Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV (índice de riesgo observado: 0,715; IC bilateral del 95 %: 0,480; 1,066). Dado que el límite superior del IC del 95 % era menor que 3, se cumplió con el criterio de no superioridad. Luego, se realizó una prueba de inferioridad; como el límite superior del IC del 95 % era mayor que 1, no se cumplió con el criterio de inferioridad. Se obtuvieron resultados similares en el análisis de intención de tratamiento: 6,5 % en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 7,7 % en el grupo Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV (índice de riesgo observado: 0,841; IC bilateral del 95 %: 0,608; 1,164). Nuevamente, se cumplió con el criterio de no superioridad y no se cumplió con el de inferioridad. Por consiguiente, se llegó a la conclusión de que una proporción similar de sujetos del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y del grupo Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV experimentaron al menos un episodio de fiebre elevada en el periodo de 7 días siguiente a cualquiera de las tres inyecciones: 0,4 % frente a 0,6 %; 1,9 % frente a 2,2 %; y 2,0 % frente a 3,4 % para las vacunaciones 1, 2 y 3, respectivamente. Se confirmaron resultados similares en el análisis del conjunto de análisis ITT.

Objetivos secundarios
Inmunogenicidad:
Resultados descriptivos de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B por grupo, conjunto de análisis ITT

