



<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L04
<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		

Anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (análisis con quimioluminiscencia mejorada), mUI/mL	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV
	(Todos = 192)	(Todos = 95)
V05 (D150)	184	95
N (=Todos los faltantes)		
N(%)<LLOQ (<5 mUI/mL)	0 (0,0)	0 (0,0)
GMT (IC del 95 %)	1075 (891; 1298)	3376 (2627; 4338)
≥ 10 mUI/mL		
n/N	184/184	95/95
% (IC del 95 %)	100,0 (98,0; 100,0)	100,0 (96,2; 100,0)
≥ 100 mUI/mL		
n/N	177/184	94/95
% (IC del 95 %)	96,2 (92,3; 98,5)	98,9 (94,3; 100,0)

En el conjunto de análisis ITT, todos los sujetos de los grupos DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV alcanzaron el umbral de seroprotección contra el antígeno de superficie de la hepatitis B ≥10 mUI/mL. Un número similar de sujetos de cada grupo también alcanzó el umbral de seroprotección contra el antígeno de superficie de la hepatitis B ≥100 mUI/mL (96,2 % y 98,9 %, respectivamente). Sin embargo, los títulos GMT del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T fueron menores que en el grupo Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV.

Las GMT y la proporción de sujetos que alcanzaron los umbrales de seroprotección contra el antígeno de superficie de la hepatitis B ≥10 mUI/mL y ≥100 mUI/mL fueron similares para los tres lotes de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T.

Se observó el mismo patrón de resultados en el conjunto de análisis de inmunogenicidad PP.

**Seguridad:**

Un sujeto (del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) experimentó reacciones sistémicas no solicitadas en los primeros 30 minutos siguientes a la inyección.

La proporción de sujetos que experimentaron reacciones adversas solicitadas en los primeros 7 días después de la inyección fue menor en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en el grupo Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV luego de cada una de las tres inyecciones. Sin embargo, en todas las inyecciones combinadas, los índices de reacciones adversas solicitadas fueron similares (98,6 % en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T frente a 99,9 % en el grupo Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV).

La proporción de sujetos que experimentaron eventos adversos en los primeros 30 días después de cualquier inyección fue similar entre los grupos DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV (87,3 % frente a 87,9 %, respectivamente). Una proporción similar de sujetos de cada grupo informó eventos adversos en los 30 días posteriores a cada una de las tres inyecciones.





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L04
<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		

La proporción de sujetos que experimentaron eventos adversos en los primeros 30 días después de cualquier inyección fue similar entre los grupos DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV (10,8 % frente a 23,2 %, respectivamente). Se observaron asimismo índices menores en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T después de cada vacunación individual.

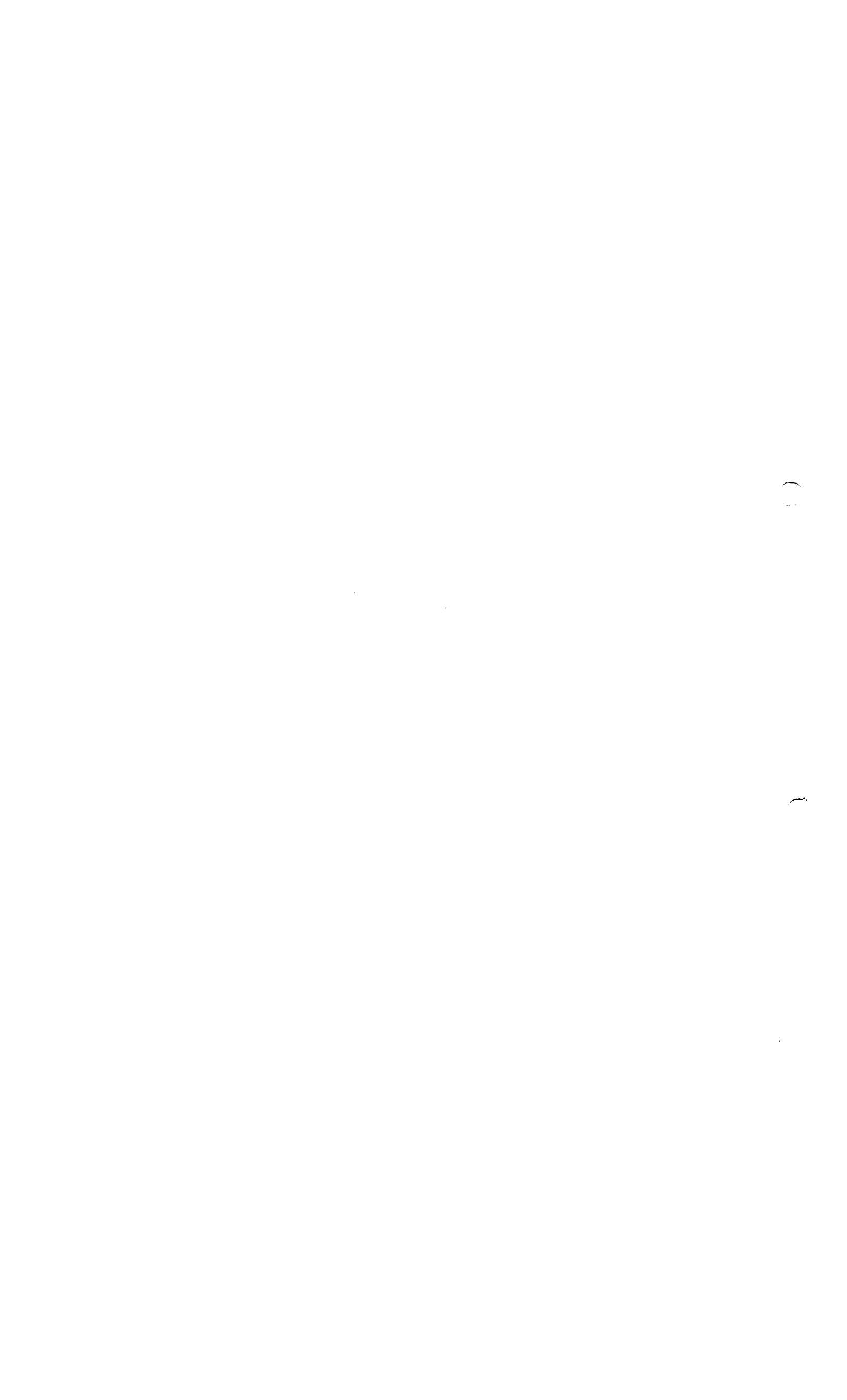
Los índices de SAE informados entre V0 y V06 en cada grupo fueron similares en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (3,4 %) y en el grupo que recibió Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV (3,7 %). Se informaron además índices similares de SAE en ambos grupos después de la V06 (3,0 % y 2,8 %, respectivamente).

La proporción de sujetos que interrumpieron el estudio debido a un SAE fue la misma en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y en el grupo Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV (0,6 % en ambos grupos). Sólo uno de estos SAE se consideró como relacionado con el medicamento del estudio: un sujeto del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que experimentó un episodio hipotónico hiporreactivo 7 horas después de la vacunación, del cual se recuperó sin secuelas. Los índices de interrupción del estudio por causa de eventos adversos no graves también fueron similares entre los grupos.

Se produjeron cuatro muertes en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T entre la V01 y la V06, y una muerte en el período de seguimiento. Se produjo una muerte en el grupo Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV entre la V01 y la V06, y no hubo ninguna en el período de seguimiento. En opinión del investigador, ninguna de las muertes estuvo relacionada con las vacunas del estudio.

**Conclusiones:**

- La vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y el placebo de OPV no indujeron una tasa de incidencia de fiebre elevada mayor que Tritanrix-Hep B/Hib™ y OPV después de cualquiera de las tres vacunaciones aplicadas a los 2, 4 y 6 meses de edad.
- El perfil de seguridad de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T fue descriptivamente similar o mejor que el perfil de Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV en la población estudiada.
- El grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T tuvo índices de seroprotección elevados y descriptivamente similares a los correspondientes al grupo Tritanrix-Hep B/Hib™ + OPV en el conjunto de análisis ITT, con base en los umbrales de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B de 10 mUI/mL y 100 mUI/mL.





## 5 Sinopsis del estudio A3L10

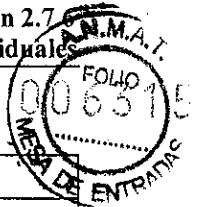
<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L10
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Toxoides diftérico (D) y tetánico (T), <i>B. pertussis</i> (acelular, de dos componentes) (aP), antígeno recombinante de superficie de hepatitis B (HBsAg), virus inactivado de la poliomielitis (IPV) y polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugado a proteína tetánica		
<b>Título del estudio:</b>	Inmunogenicidad de la vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T en comparación con PENTAXIM™ y ENGERIX B® a los 2, 3 y 4 meses del esquema de vacunación primaria en lactantes turcos sanos		
<b>Fase de desarrollo:</b>	III		
<b>Investigador principal:</b>	Prof. Mehmet CEYHAN Departamento de Pediatría, Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas Facultad de Medicina de la Universidad de Hacettepe, Ankara, Turquía		
<b>Investigadores y centros del estudio:</b>	Este estudio se llevó a cabo en la Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas y en la Unidad de Pediatría Social de la Facultad de Medicina de la Universidad de Hacettepe, en Ankara.		
<b>Publicaciones:</b>	No se han realizado publicaciones a la fecha de redacción del informe.		
<b>Período del estudio:</b>	01 de junio de 2006 al 18 de junio de 2007 Último seguimiento a los 6 meses: 18 de junio de 2007.		
<b>Metodología/Diseño del estudio:</b>	Se llevó a cabo un estudio de fase III, monocéntrico, de etiqueta abierta, aleatorizado y controlado para evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T en 310 lactantes turcos que no habían sido vacunados previamente contra las infecciones por tos ferina, tétanos, difteria, polio, Hib ni hepatitis B (Hep B).		
<b>Objetivo primario:</b>	Demostrar que la respuesta inmunitaria de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T al antígeno de Hep B no es inferior a la de la asociación de PENTAXIM™ + ENGERIX B® 1 mes después de una serie primaria de 3 dosis a los 2, 3 y 4 meses de edad.		
<b>Criterio de valoración primario:</b>	Se evaluaron los títulos de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B $\geq 10$ mUI/mL como criterio de valoración inmunitario primario 1 mes después de la tercera dosis de la serie primaria (visita 04 [V04], día 90 [D90]).		
<b>Métodos estadísticos para el objetivo primario</b>	Diferencia del índice de seroprotección del HBsAg entre el grupo 1 (vacuna de prueba [DTaP-IPV-Hep B-PRP-T]) y el grupo 2 (vacuna de control [PENTAXIM™ + ENGERIX B®]). El límite de relevancia clínica para la no inferioridad fue del 10 %. El método estadístico se basó en el límite inferior del intervalo de confianza bilateral del 95 % (IC) de la diferencia de los índices de seroprotección entre ambos grupos.		
<b>Objetivos secundarios:</b>	<b>Inmunogenicidad:</b> Describir en cada grupo los parámetros de inmunogenicidad un mes después de la serie		





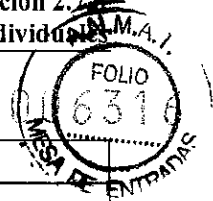
<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L10
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Toxoides diftérico (D) y tetánico (T), <i>B. pertussis</i> (acelular, de dos componentes) (aP), antígeno recombinante de superficie de hepatitis B (HBsAg), virus inactivado de la poliomielitis (IPV) y polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugado a proteína tetánica		
	<p>primaria de tres dosis a los 2, 3 y 4 meses de edad.</p> <p><b>Seguridad</b> Describir el perfil de seguridad (en general y después de cada inyección de la vacuna) en los 2 grupos, en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier evento adverso (AE) no solicitado ocurrido en los 30 minutos siguientes a cada vacunación</li> <li>• Cualquier AE y reacción adversa (AR) ocurridos en los 7 días siguientes a cada vacunación</li> <li>• Cualquier evento y reacción adversos ocurridos en los primeros 30 días siguientes a cada vacunación.</li> <li>• Cualquier evento adverso grave (SAE) que se presente durante el estudio (desde la V01 hasta 6 meses después de la última dosis de la serie primaria)</li> </ul>		
<b>Criterios de valoración secundarios:</b>	<p><b>Inmunogenicidad (en el D90 [V04]):</b> Se evaluaron los siguientes criterios de valoración serológicos un mes después de la tercera dosis de la serie primaria (V04, D90):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de anticuerpos (Ac) contra tétanos y contra difteria y seroprotección (definida mediante títulos <math>\geq 0,01</math> UI/mL y <math>\geq 0,1</math> UI/mL)</li> <li>• Títulos de Ac contra antígeno de superficie de la hepatitis B en el D90 (V04) y seroprotección (definida por títulos <math>\geq 100</math> mUI/mL)</li> <li>• Títulos de Ac contra el fosfato de polirribosil ribitol (PRP) y seroprotección (definida por títulos <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/mL y <math>\geq 1,0</math> <math>\mu</math>g/mL)</li> <li>• Títulos de Ac contra el toxoide pertúsico (PT) y contra la hemaglutinina filamentosa (FHA) y seroconversión (definida como un incremento de 4 veces en el título desde la V01 hasta la V04), y proporción individual entre los títulos V04/V01.</li> <li>• Títulos de Ac contra la polio 1, 2 y 3 y seroprotección (definida por títulos <math>\geq 8</math> [1/dil]).</li> </ul> <p><b>Seguridad/Reactogenicidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocurrencia, naturaleza (término preferido del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [MedDRA]), gravedad (leve, moderado, grave) y relación con la vacunación de cualquier evento adverso (AE) sistémico informado en los 30 minutos siguientes a cada inyección de las vacunas en investigación o de control.</li> <li>• Ocurrencia, tiempo hasta el inicio, número de días de ocurrencia, gravedad de las reacciones en el lugar de la inyección solicitadas (enumeradas en el diario del sujeto)</li> </ul>		





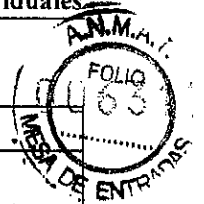
<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L10																												
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T																														
<b>Principio/s activo/s:</b>	Toxoides diftérico (D) y tetánico (T), <i>B. pertussis</i> (acelular, de dos componentes) (aP), antígeno recombinante de superficie de hepatitis B (HBsAg), virus inactivado de la poliomielitis (IPV) y polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugado a proteína tetánica																														
	<p>y en el CRF) y reacciones sistémicas que se produzcan hasta 7 días después de cada vacunación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocurrencia, naturaleza (término preferido de MedDRA), tiempo hasta el inicio, duración, intensidad y relación con la vacunación (para los AE sistémicos solamente) de los AE no solicitados (informados espontáneamente) hasta 30 días después de cada vacunación.</li> <li>Ocurrencia, naturaleza (término preferido de MedDRA), tiempo hasta el inicio, duración, gravedad y relación con la vacunación de los SAE informados a lo largo del estudio (desde la primera inyección de la vacuna [V01] hasta 6 meses después de la última inyección de la vacuna).</li> </ul>																														
<b>Objetivo de observación:</b> <i>Criterios de valoración de observación:</i>	<p>Describir la respuesta de refuerzo para los antígenos pertúsicos (PT y FHA)</p> <p>La respuesta vacunal a los antígenos pertúsicos (PT y FHA) se definió como anticuerpos contra PT o contra FHA <math>\geq</math> límite inferior de cuantificación (LLOQ) en unidades de enzimo inmunoensayo adsorbente (ELISA) (UE)/mL en lactantes inicialmente seronegativos, o por lo menos la persistencia (título posterior <math>\geq</math> título previo) del título de Ac en lactantes inicialmente seropositivos (título <math>\geq</math> LLOQ en UE/mL) 1 mes después de la tercera dosis (V06).</p>																														
<b>Tamaño de la muestra:</b>	<p>Tamaño planificado de la muestra: un máximo de 310 sujetos elegibles, incluyendo 155 sujetos en cada grupo.</p> <p><b>Inscritos realmente:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>No. of subjects</th> <th>DTaP-IPV-Hep B-PRP-T</th> <th>PENTAXIM™ + ENGERIX B®</th> <th>Total Randomized</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomized</td> <td>155</td> <td>155</td> <td>310</td> </tr> <tr> <td>Completed V04</td> <td>152</td> <td>150</td> <td>302</td> </tr> <tr> <td>Included in PP Analysis Set</td> <td>145</td> <td>141</td> <td>286</td> </tr> <tr> <td>FAS</td> <td>155</td> <td>155</td> <td>310</td> </tr> <tr> <td>SafAS</td> <td>153</td> <td>152</td> <td>305</td> </tr> <tr> <td>Completed 6-month safety follow-up</td> <td>136</td> <td>141</td> <td>277</td> </tr> </tbody> </table> <p>Donde: PP = conjunto per protocol; FAS = conjunto de análisis completo y SafAS = conjunto de análisis de seguridad Se incluyó a un total de 310 sujetos en el estudio, con 155 sujetos asignados de forma aleatoria a cada grupo de tratamiento.</p>			No. of subjects	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	PENTAXIM™ + ENGERIX B®	Total Randomized	Randomized	155	155	310	Completed V04	152	150	302	Included in PP Analysis Set	145	141	286	FAS	155	155	310	SafAS	153	152	305	Completed 6-month safety follow-up	136	141	277
No. of subjects	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	PENTAXIM™ + ENGERIX B®	Total Randomized																												
Randomized	155	155	310																												
Completed V04	152	150	302																												
Included in PP Analysis Set	145	141	286																												
FAS	155	155	310																												
SafAS	153	152	305																												
Completed 6-month safety follow-up	136	141	277																												
<b>Calendarios de</b>	Se administraron tres vacunaciones con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T para los sujetos del																														





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L10
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Toxoides diftérico (D) y tetánico (T), <i>B. pertussis</i> (acelular, de dos componentes) (aP), antígeno recombinante de superficie de hepatitis B (HBsAg), virus inactivado de la poliomielitis (IPV) y polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugado a proteína tetánica		
<b>vacunación y recolección de muestras, y duración de la participación en el estudio</b>	<p>grupo 1, o de PENTAXIM™ + ENGERIX B® para los sujetos del grupo 2, a los 2, 3 y 4 meses de edad (D0, D30 y D60).</p> <p>Dos muestras de sangre:</p> <p>Dos meses de edad (BS1-V01) (3 mL)</p> <p>Cinco meses de edad (BS2-V04) (5 mL)</p> <p>La duración total para cada sujeto fue de 240 días, incluyendo el primer seguimiento de seguridad 6 meses después de la tercera dosis.</p>		
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T elaborada por Sanofi Pasteur SA		
<b>Forma:</b>	Líquida, suministrada en una jeringa prellenada de 0,5 mL.		
<b>Composición:</b>	<p>Cada dosis de 0,5 mL contenía:</p> <p>Toxoide diftérico (D) purificado ≥20 UI</p> <p>Toxoide tetánico (T) purificado ≥40 UI</p> <p>Toxoide pertúsico (PT) purificado 25 µg</p> <p>Hemaglutinina filamentosa (FHA) 25 µg</p> <p>Virus inactivado de la poliomielitis:</p> <p>Tipo 1 (Mahoney), antígeno D 40 unidades</p> <p>Tipo 2 (MEF 1), antígeno D 8 unidades</p> <p>Tipo 3 (Saukett), antígeno D 32 unidades</p> <p>Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica: 12 µg (expresado como cantidad de polisacárido)</p> <p>Antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) 10 µg</p> <p>Hidróxido de aluminio 0,6 mg</p> <p>Solución tampón 80 µL</p> <p>Agua para inyectables cs 0,5 mL</p>		
<b>Vía:</b>	Inyección intramuscular (IM) en el lado anterolateral del muslo derecho.		
<b>Número de lote:</b>	PFAGI007-01-B		
<b>Producto de control 1:</b>	Vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (PENTAXIM™) elaborada por Sanofi Pasteur		
<b>Forma:</b>	PRP~T liofilizado reconstituido con la suspensión inyectable de DTaP-IPV (0,5 mL).		
<b>Composición:</b>	Cada dosis contenía:		





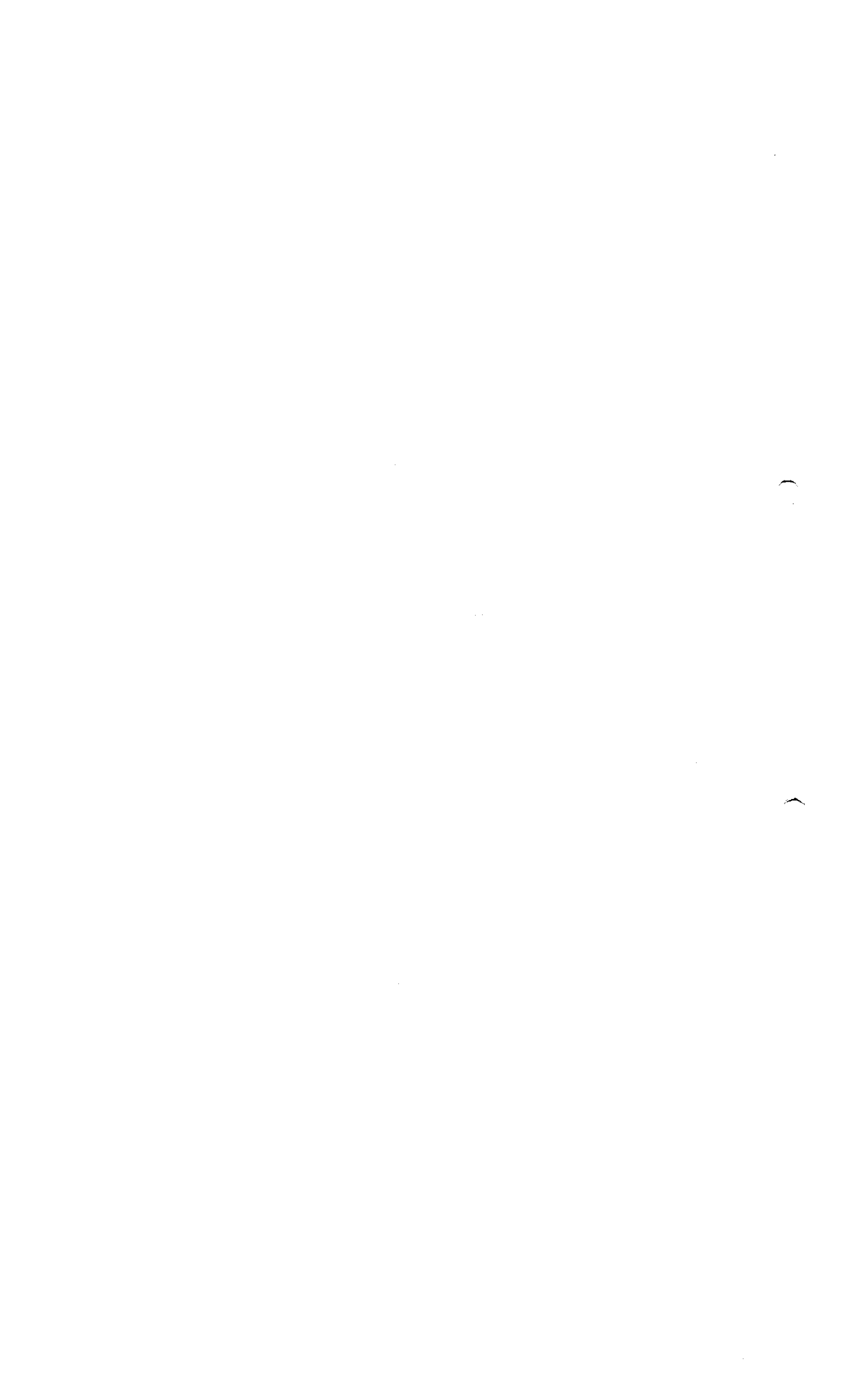
<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L10
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Toxoides diftérico (D) y tetánico (T), <i>B. pertussis</i> (acelular, de dos componentes) (aP), antígeno recombinante de superficie de hepatitis B (HBsAg), virus inactivado de la poliomielitis (IPV) y polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugado a proteína tetánica		
<b>Vía:</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 purificado: ≥30 UI Toxoide tetánico purificado: ≥40 UI PT: 25 µg FHA: 25 µg Poliovirus tipo 1 inactivado, antígeno D: 40 unidades Poliovirus tipo 2 inactivado, antígeno D: 8 unidades Poliovirus tipo 3 inactivado, antígeno D: 32 unidades		
<b>Número de lote:</b>	Z2127-1		
<b>Producto de control 2:</b>	Vacuna recombinante contra la hepatitis B (ENGERIX B®) elaborada por GlaxoSmithKline.		
<b>Forma:</b>	Líquida, suministrada en una jeringa prellenada de 0,5 mL.		
<b>Composición:</b>	Cada dosis de 0,5 mL contenía 10 µg de antígeno de HBsAg recombinante purificado.		
<b>Vía:</b>	Inyección intramuscular en el lado anterolateral del muslo izquierdo.		
<b>Número de lote:</b>	AHBVB045DC		
<b>Criterios de inclusión:</b>	1) Lactantes de dos meses de edad (del día 50 al 71, inclusive) de cualquier sexo al día de la inclusión. 2) Nacidos de embarazos a término (≥37 semanas) y con un peso al nacer ≥2,5 kg. 3) Formulario de consentimiento informado firmado por al menos uno de los padres o por otro representante legal y por un funcionario de la institución que no sea el investigador. 4) Posibilidad de asistir a todas las visitas programadas y cumplir todos los procedimientos del estudio		
<b>Criterios de exclusión:</b>	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		





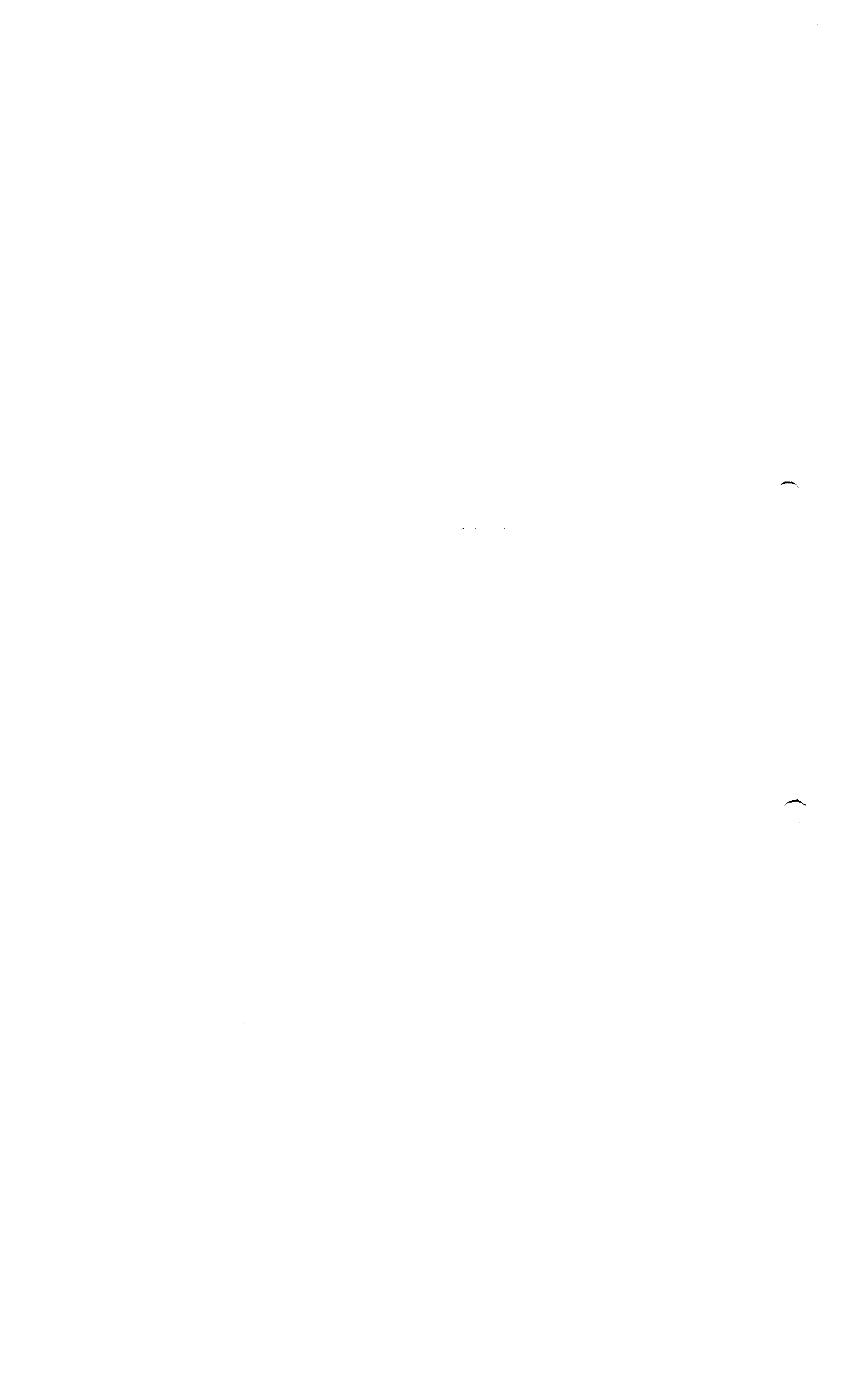
<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L10
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Toxoides diftérico (D) y tetánico (T), <i>B. pertussis</i> (acelular, de dos componentes) (aP), antígeno recombinante de superficie de hepatitis B (HBsAg), virus inactivado de la poliomielitis (IPV) y polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugado a proteína tetánica		

	<p>terapia con corticoesteroides sistémicos de largo plazo.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4) Hipersensibilidad sistémica a cualquiera de los componentes de la vacuna o antecedentes de reacciones que pongan en peligro la vida por la administración de una vacuna que contenga las mismas sustancias</li> <li>5) Enfermedad crónica en una etapa que pudiese interferir con la realización o la finalización del estudio.</li> <li>6) Administración de sangre o de productos derivados de la sangre desde el nacimiento.</li> <li>7) Cualquier vacunación (excepto la vacuna contra bacilo Calmette-Guerin [BCG]) aplicada en las 4 semanas anteriores a la primera vacunación del estudio</li> <li>8) Vacunación planificada en las 4 semanas siguientes a la vacunación del estudio.</li> <li>9) Antecedentes documentados de infecciones por tos ferina, T, D, polio, Hib o Hep B (confirmadas de forma clínica, serológica o microbiológica).</li> <li>10) Antecedentes conocidos, personales o de la madre, de condición seropositiva al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), HBsAg o hepatitis C.</li> <li>11) Vacunación previa contra infecciones por tos ferina, T, D, polio, Hib y hepatitis B.</li> <li>12) Coagulopatía, trombocitopenia o trastorno hemorrágico por los cuales quede contraindicada una aplicación IM</li> <li>13) Antecedentes de convulsiones.</li> <li>14) Enfermedad febril (temperatura axilar <math>\geq 37,4</math> °C [equivalente en temperatura rectal <math>\geq 38,0</math> °C]) o aguda el día de la inclusión</li> </ol>
<b>Métodos estadísticos:</b>	<p><b>Análisis primario: Inmunogenicidad</b></p> <p>El parámetro primario fue la diferencia en el porcentaje de seroprotección entre el grupo 1 (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) y el grupo 2 (PENTAXIM™ + ENGERIX B®): Pprueba-Pcontrol, donde Pprueba fue el índice de seroprotección del grupo de la vacuna en investigación y Pcontrol fue el índice de seroprotección del grupo de la vacuna de control. Se utilizó un enfoque de pruebas de no inferioridad en la siguiente hipótesis unilateral estadística con un valor alfa del 2,5 %:</p> <p>H0: Pprueba-Pcontrol <math>\leq -10\%</math></p> <p>H1: Pprueba-Pcontrol <math>\leq -10\%</math></p> <p>La metodología estadística se basó en el uso del IC bilateral del 95 % de la diferencia entre los índices de seroprotección. Se utilizó el método de puntaje de Wilson para calcular el IC bilateral de 95 % de Pprueba-Pcontrol. Se demostró la no inferioridad si el límite inferior del IC bilateral del 95 % era mayor que el 10 %.</p> <p>La hipótesis primaria se probó en el conjunto de análisis PP. El análisis también se tenía</p>

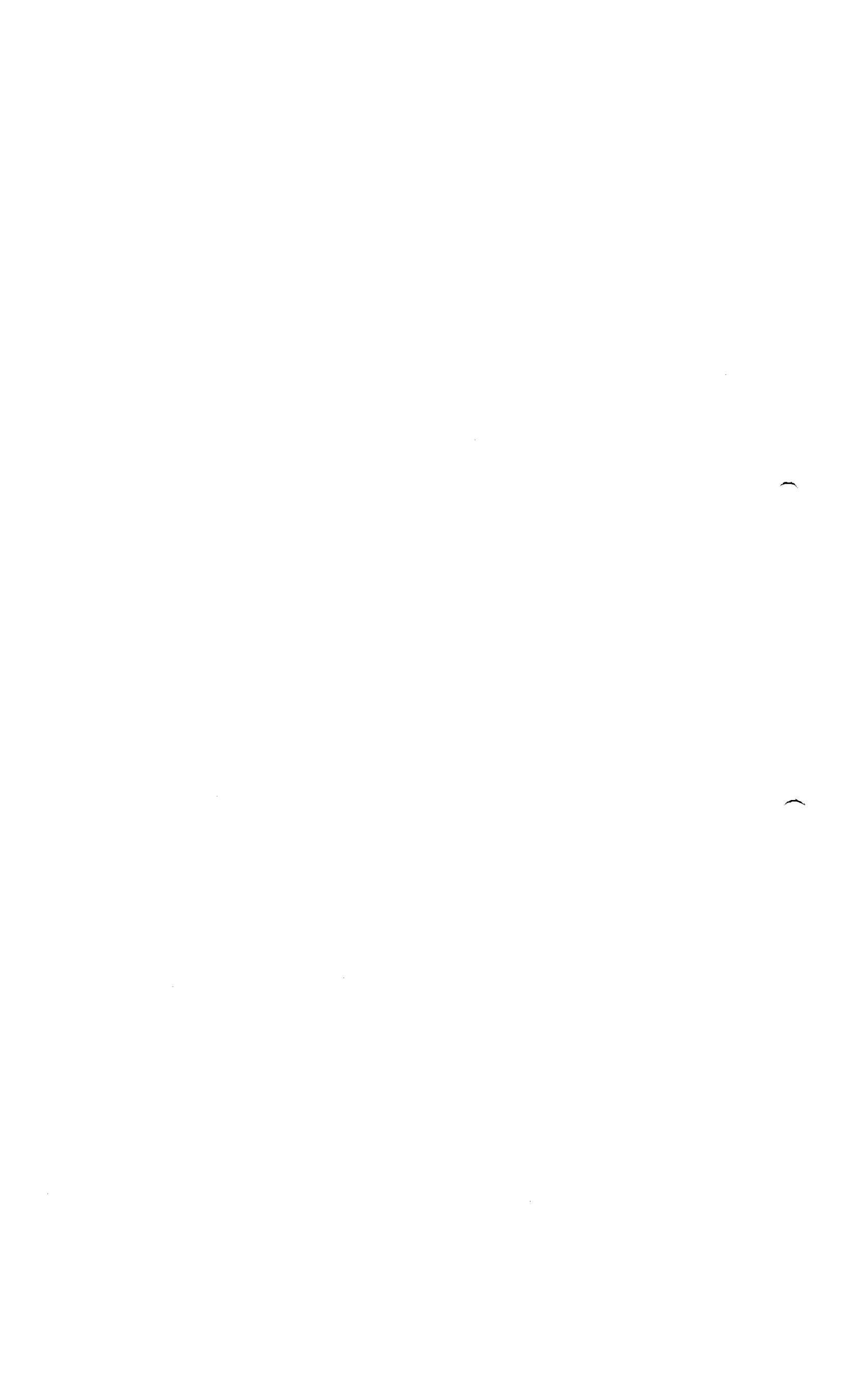


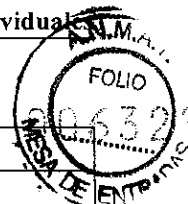


<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L10
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Toxoides diftérico (D) y tetánico (T), <i>B. pertussis</i> (acelular, de dos componentes) (aP), antígeno recombinante de superficie de hepatitis B (HBsAg), virus inactivado de la poliomielitis (IPV) y polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugado a proteína tetánica		
	<p>que realizar en el FAS.</p> <p><b><u>Análisis secundarios</u></b></p> <p><b>Inmunogenicidad</b> Criterios de valoración de inmunogenicidad (con IC del 95 %) por grupo: se utilizaron los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Índices de seroprotección definidos como el porcentaje de sujetos seroprotectados</li> <li>• Media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT).</li> <li>• Media geométrica del índice de títulos de anticuerpos individuales (GMTR)</li> </ul> <p><b>Seguridad</b> Se describieron estadísticas descriptivas de acuerdo con el grupo de vacuna</p> <p><b><u>Tamaño de la muestra</u></b> El tamaño de la muestra se calculó aplicando la fórmula de Farrington y Manning y se basó en un error tipo 1 del 2,5 % (hipótesis unilateral) para obtener una potencia general del 90 %. Suponiendo un índice de seroprotección del 95 % para los dos grupos, se tenía que inscribir un total de 310 sujetos a fin de obtener 258 sujetos evaluables (índice de deserción del 15 % aproximadamente). Los sujetos se asignaron de forma aleatoria a uno de los dos grupos.</p> <p><b><u>Análisis estadísticos</u></b> No se realizó ningún análisis intermedio formal. El análisis estadístico se realizó en dos pasos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis al final de la serie primaria: el análisis estadístico se llevó a cabo con base en los datos de inmunogenicidad y en los datos de seguridad obtenidos del D0 al D90.</li> <li>• Después del período de seguimiento de 6 meses, se realizó un análisis estadístico sobre los datos de seguridad obtenidos hasta el D240 para todos los sujetos que hayan completado el seguimiento de 6 meses.</li> </ul>		









<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L10
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Toxoides diftérico (D) y tetánico (T), <i>B. pertussis</i> (acelular, de dos componentes) (aP), antígeno recombinante de superficie de hepatitis B (HBsAg), virus inactivado de la poliomielitis (IPV) y polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugado a proteína tetánica		

	Group 1: DTaP-IPV-HepB-P RP-T (All=145)		Group 2: PENTAXIM™ + ENGERIX B® (All=141)		Group 1 minus Group 2 (i.e. Test – Control)			
	n/M (%)	(95% CI)	n/M (%)	(95% CI)	% observed	2-sided (95% CI)*	Clinical delta (%)	Conclusion †
<b>Anti-Hep Bs ≥10 mIU/mL (Ortho-EC)</b>	126/134 (94.0)	(88.6; 97.4)	123/128 (96.1)	(91.1; 98.7)	-2.06	(-7.88; 3.65)	10	Reject H0

\* The 95% CI was calculated based on the Wilson score method without continuity correction as described by Newcombe (10)

† If the lower bound of the 95% CI was greater than -10, then the null hypothesis H0 was to be rejected, and non-inferiority to be concluded

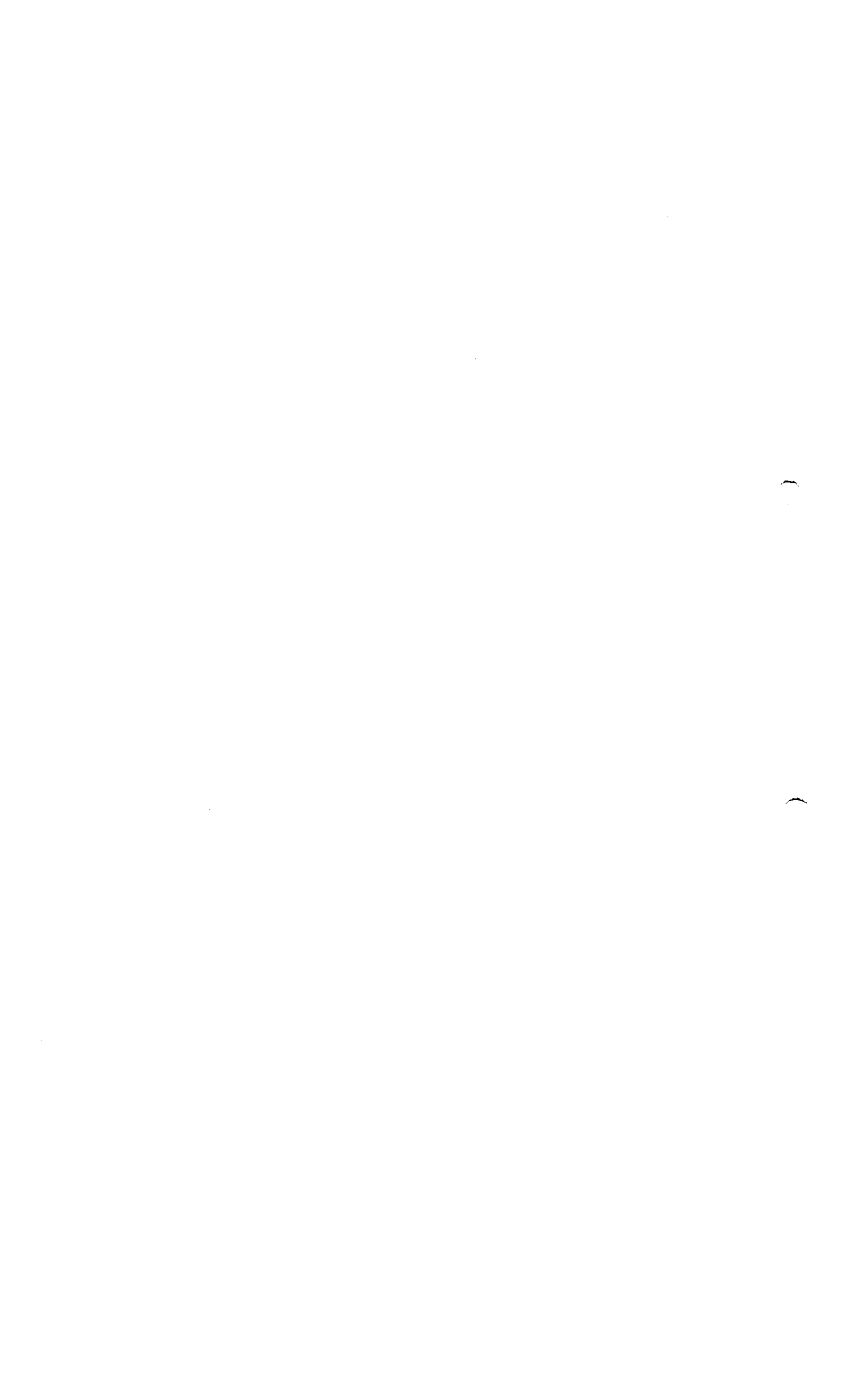
En el conjunto de análisis PP, la diferencia observada en el índice de seroprotección contra el antígeno de superficie de la hepatitis B un mes después de la tercera vacunación entre el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y el grupo que recibió PENTAXIM™ + ENGERIX B® fue de -2,06 % (IC bilateral del 95 %: -7,88; 3,65). Se cumplió el criterio de no inferioridad, puesto que el límite inferior del IC del 95 % era mayor que -10. Se obtuvieron resultados similares en el FAS.

**Objetivos secundarios:**

En la siguiente tabla se presenta un resumen de los sujetos que cumplen con los índices de seroprotección o los niveles de anticuerpos anti-PT definidos en la V04 para el conjunto de análisis PP:

  
 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>	A3L10
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Toxoides diftérico (D) y tetánico (T), <i>B. pertussis</i> (acelular, de dos componentes) (aP), antígeno recombinante de superficie de hepatitis B (HBsAg), virus inactivado de la poliomielitis (IPV) y polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugado a proteína tetánica		

Component	Criteria	Group 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (All=145)			Group 2: PENTAXIM™ and ENGERIX B® PEDIATRIC (All=141)		
		n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Anti-HBs	≥10 mIU/mL	126/134	94.0	(88.6; 97.4)	123/128	96.1	(91.1; 98.7)
	≥ 100 mIU/mL	87/134	64.9	(56.2; 73.0)	100/128	78.1	(70.0; 84.9)
Anti-PRP	≥ 0.15 ug/mL	127/140	90.7	(84.6; 95.0)	135/138	97.8	(93.8; 99.5)
	≥ 1 ug/mL	102/140	72.9	(64.7; 80.0)	106/138	76.8	(68.9; 83.6)
Anti-Diphtheria	≥ 0.01 IU/ml	143/144	99.3	(96.2; 100.0)	134/138	97.1	(92.7; 99.2)
	≥ 0.1 IU/mL	49/144	34.0	(26.3; 42.4)	61/138	44.2	(35.8; 52.9)
	≥ 1.0 IU/mL	0/144	0.0	(0.0; 2.5)	1/138	0.7	(0.0; 4.0)
Anti-Tetanus	≥ 0.01 IU/mL	145/145	100.0	(97.5; 100.0)	139/139	100.0	(97.4; 100.0)
	≥ 0.1 IU/mL	145/145	100.0	(97.5; 100.0)	137/139	98.6	(94.9; 99.8)
	≥ 1.0 IU/mL	63/145	43.4	(35.2; 51.9)	45/139	32.4	(24.7; 40.8)
Anti-Polio 1	≥ 8 1/dil	85/87	97.7	(91.9; 99.7)	92/94	97.9	(92.5; 99.7)
Anti-Polio 2	≥ 8 1/dil	71/75	94.7	(86.9; 98.5)	78/83	94.0	(86.5; 98.0)
Anti-Polio 3	≥ 8 1/dil	74/76	97.4	(90.8; 99.7)	78/78	100.0	(95.4; 100.0)
Anti-PT	Pre ≥ 4 EU/mL	79/143	55.2	(46.7; 63.6)	67/140	47.9	(39.3; 56.5)
	Post ≥ 4 EU/mL	143/143	100.0	(97.5; 100.0)	140/140	100.0	(97.4; 100.0)
Anti-FHA	Pre ≥ 4 EU/mL	94/145	64.8	(56.5; 72.6)	87/140	62.1	(53.6; 70.2)
	Post ≥ 4 EU/mL	144/144	100.0	(97.5; 100.0)	137/137	100.0	(97.3; 100.0)

Todos: Número de sujetos analizados según el conjunto de análisis per protocol.

n: Número de sujetos

M: Número de sujetos disponibles para el criterio de valoración.

%; los porcentajes y los IC del 95 % se calculan de acuerdo con los sujetos disponibles para el criterio de valoración.

Más del 90 % de los sujetos de los grupos DTaP-IPV-Hep B-PRP-T PENTAXIM™ + ENGERIX B® cumplió con los umbrales definidos en el protocolo para la seroprotección contra Hep B, PRP, D, T y polio tipos 1, 2 y 3. Proporciones semejantes de sujetos de cada grupo alcanzaron cada umbral de seroprotección.

**Resultados de seguridad**

En el SafAS, el número observado de sujetos que experimentaron por lo menos una reacción solicitada tendió a ser más alto en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en el grupo PENTAXIM™ + ENGERIX B®, mientras que el número de sujetos que experimentaron por lo menos un evento no solicitado fue más alto en el grupo que recibió PENTAXIM™ + ENGERIX B® que en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T.

No se informaron eventos o reacciones inmediatos no solicitados dentro de los 30 minutos siguientes a cualquier inyección de la vacuna. En general, 69,9 % de los sujetos del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 58,6 %

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

