

Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio	A3L10
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T		
Principio/s activo/s:	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		

de los sujetos del grupo que recibió PENTAXIM™ + ENGERIX B® tuvieron por lo menos una reacción solicitada en el lugar de la inyección dentro de los 7 días siguientes a cualquier inyección de la vacuna. El dolor en el lugar de la inyección fue la reacción en el lugar de la inyección más frecuente después de cualquier inyección, informado por el 62,1 % de los sujetos del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y por el 55,9 % de los sujetos del grupo que recibió PENTAXIM™ y ENGERIX B® (53,9 % de los sujetos de este grupo informó dolor en el lugar de la inyección de PENTAXIM™ y 49,3 % de los sujetos informó dolor en el lugar de la inyección de ENGERIX B® [cabe notar que los sujetos del grupo que recibió PENTAXIM™ y ENGERIX B® recibieron dos inyecciones en miembros opuestos])

Los porcentajes de sujetos que informaron eritema en el lugar de la inyección fueron similares en ambos grupos de tratamiento, informado por 34,0 % de los sujetos del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y por 27,6 % de los sujetos del grupo que recibió PENTAXIM™ y ENGERIX B® (25,0 % de los sujetos informaron eritema en el lugar de la inyección de PENTAXIM™ y 15,8 % de los sujetos informaron eritema en el lugar de la inyección de ENGERIX B®).

Los porcentajes de sujetos que informaron hinchazón también fueron similares en ambos grupos de tratamiento: 23,5 % en el grupo que DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 25,0% en el grupo que recibió PENTAXIM™ y ENGERIX B® (20,4 % de los sujetos informaron hinchazón en el lugar de la inyección de PENTAXIM™ y 17,1 % de los sujetos en el de ENGERIX B®).

Dentro de cada grupo vacunal, el porcentaje de sujetos que informaron dolor, eritema o hinchazón se mantuvo similar en las inyecciones sucesivas.

La mayor parte de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves o moderadas, iniciaron dentro de los primeros 3 días y pocos pacientes informaron eritema o hinchazón intensos en el lugar de la inyección.

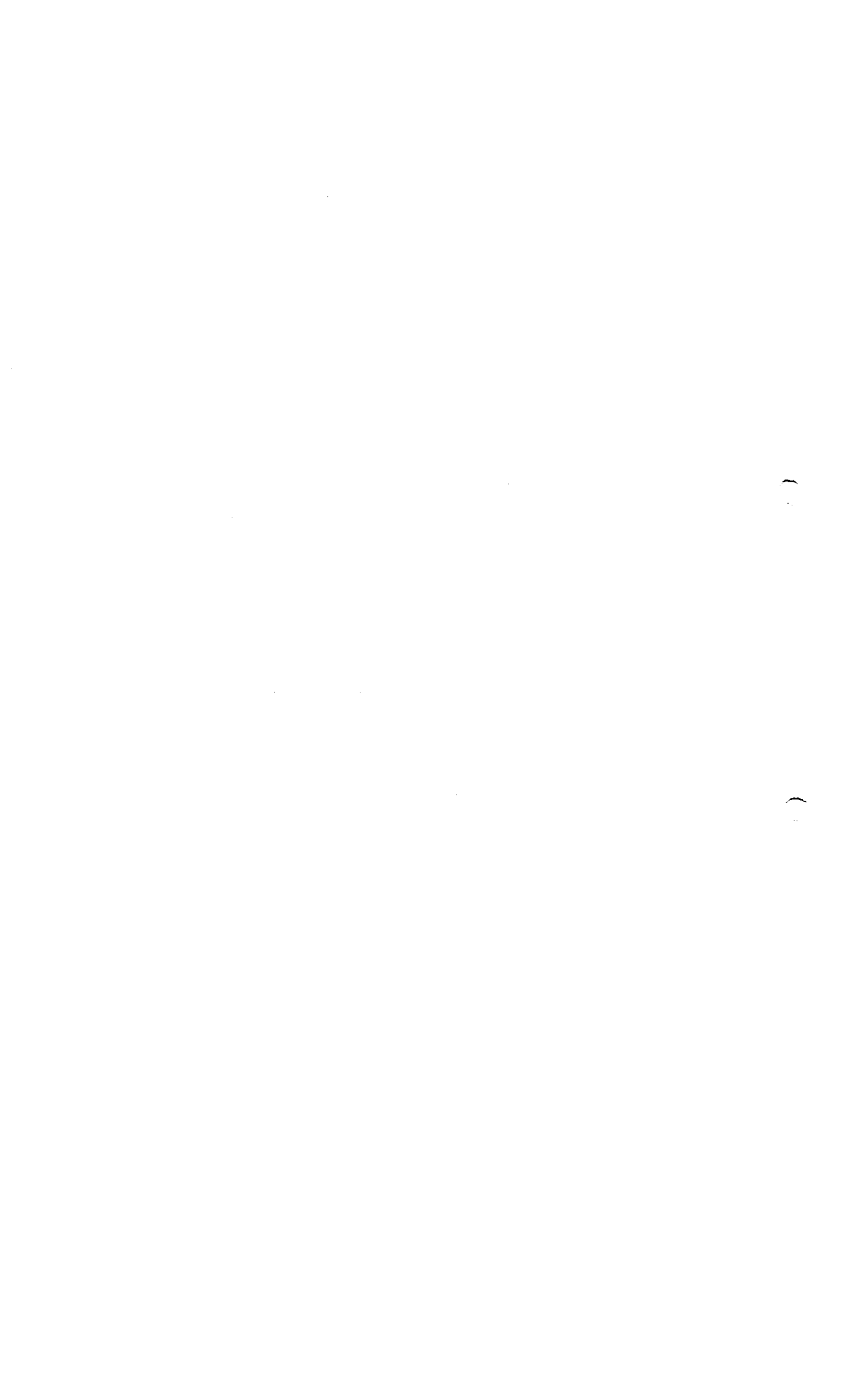
En general, el 81,7 % de los sujetos del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 76,3 % de los sujetos del grupo que recibió PENTAXIM™ + ENGERIX B® tuvieron por lo menos una reacción sistémica solicitada dentro de los 7 días siguientes a cualquier vacunación. El número de sujetos que experimentaron reacciones sistémicas solicitadas tendió a ser más alto después de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que de las vacunas PENTAXIM™ + ENGERIX B®, aunque en cada caso los IC coinciden en gran parte entre ambos grupos. No hay una tendencia sobresaliente en la incidencia de reacciones sistémicas solicitadas con excepción de la pirexia, que se incrementó con cada vacunación subsiguiente. La incidencia de reacciones sistémicas solicitadas intensas fue similar después de la vacunación con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, PENTAXIM™ o ENGERIX B®. La mayoría fueron leves o moderadas, se iniciaron en los primeros 3 días posteriores a la vacunación y se resolvieron en un lapso de 3 días.

La proporción de sujetos que informaron algún AE durante los 7 días siguientes a cada vacunación fue muy baja en ambos grupos (menos del 6 %). Los únicos AE que afectaron a por lo menos dos sujetos ya sea del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o del de PENTAXIM™ + ENGERIX B® fueron nasofaringitis, diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y sibilancia. La proporción de sujetos que experimentaron algún AE durante los 30 días siguientes a cada vacunación también fue baja en ambos grupos (menos del 19 %). Los únicos términos preferidos que se presentaron en más de dos sujetos, ya sea en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o en el de PENTAXIM™ + ENGERIX B® fueron infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, pirexia, infección de las vías urinarias, diarrea, dermatitis atópica, sibilancia y tos. La mayoría de los AE fueron leves. Sólo se informó un AE moderado (pirexia después de la dosis 3 de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T), y no hubo eventos graves. No hubo ningún AE que causara el retiro de ningún sujeto del estudio.

El 12,4 % de los sujetos del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y el 18,4 % de los sujetos del grupo que recibió PENTAXIM™ + ENGERIX B® informaron AE no solicitados que ocurrieron durante los 30 días siguientes de cualquier vacunación.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio	A3L10
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
Principio/s activo/s:	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		

De los AE informados dentro de los 30 días siguientes a cualquier inyección de vacuna, los términos preferidos informados con mayor frecuencia (por al menos dos sujetos de cada grupo) fueron tos (3,9 % en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 3,9% en el grupo que recibió PENTAXIM™ + ENGERIX B®), nasofaringitis (2,0 % y 2,6 %, respectivamente), infección de las vías respiratorias superiores (2,0 % y 9,2 %, respectivamente), pirexia (1,3 % y 1,3 %, respectivamente), infección de las vías urinarias (1,3 % y 0,7 %, respectivamente), diarrea (0,7 % y 1,3 %, respectivamente), dermatitis atópica (0,7 % y 1,3%, respectivamente) y sibilancia (0 % y 2,0 %, respectivamente).

Todos los AE fueron de intensidad leve, excepto un caso de pirexia intensa (que se presentó durante los 30 días posteriores a la aplicación de la segunda dosis de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) y un caso de pirexia moderada (que se presentó durante los 30 días posteriores a la aplicación de la tercera inyección de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T).

En general, no hubo diferencias importantes entre los perfiles de AE del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y del grupo PENTAXIM™ + ENGERIX B®. Hubo una diferencia evidente en el índice de infecciones de las vías respiratorias superiores entre los dos grupos de tratamiento, pero los IC coincidieron. (El 2 % [4,0, 5,6] del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y el 9,2 % [4,1; 13,4] del grupo que recibió PENTAXIM™ + ENGERIX B®).

Hubo únicamente un informe de una reacción adversa al fármaco (ADR) en el estudio: un caso de diarrea leve, informado en un sujeto del grupo que recibió PENTAXIM™ + ENGERIX B® en la V03.

Los índices de SAE informados entre la V0 y la V06 en cada grupo fueron similares en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (1,3%) y en el grupo que recibió PENTAXIM™ + ENGERIX B® (2,0%). Dos sujetos del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T informaron eventos adversos serios (bronconeumonía e infección de las vías respiratorias superiores), y tres sujetos del grupo que recibió PENTAXIM™ + ENGERIX B® también informaron este tipo de eventos (bronquiolitis, bronconeumonía y accidente vial). Todos estos eventos se presentaron entre la V01 y la V04. En opinión del investigador, ningún SAE estuvo relacionado con las vacunas del estudio. No se registraron SAE durante el período de seguimiento de seguridad de seis meses.

No hubo muertes, ni otros AE importantes, durante el período de primovacunación (V01 a V04) ni durante el período de seguimiento de seguridad de 6 meses.


Conclusiones:


Los índices de seroprotección contra el antígeno de superficie de la hepatitis B que genera la vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T fueron no inferiores a los que generaron las vacunas PENTAXIM™ + ENGERIX B® 1 mes después de un esquema de vacunación de la serie primaria de 2, 3 y 4 meses.

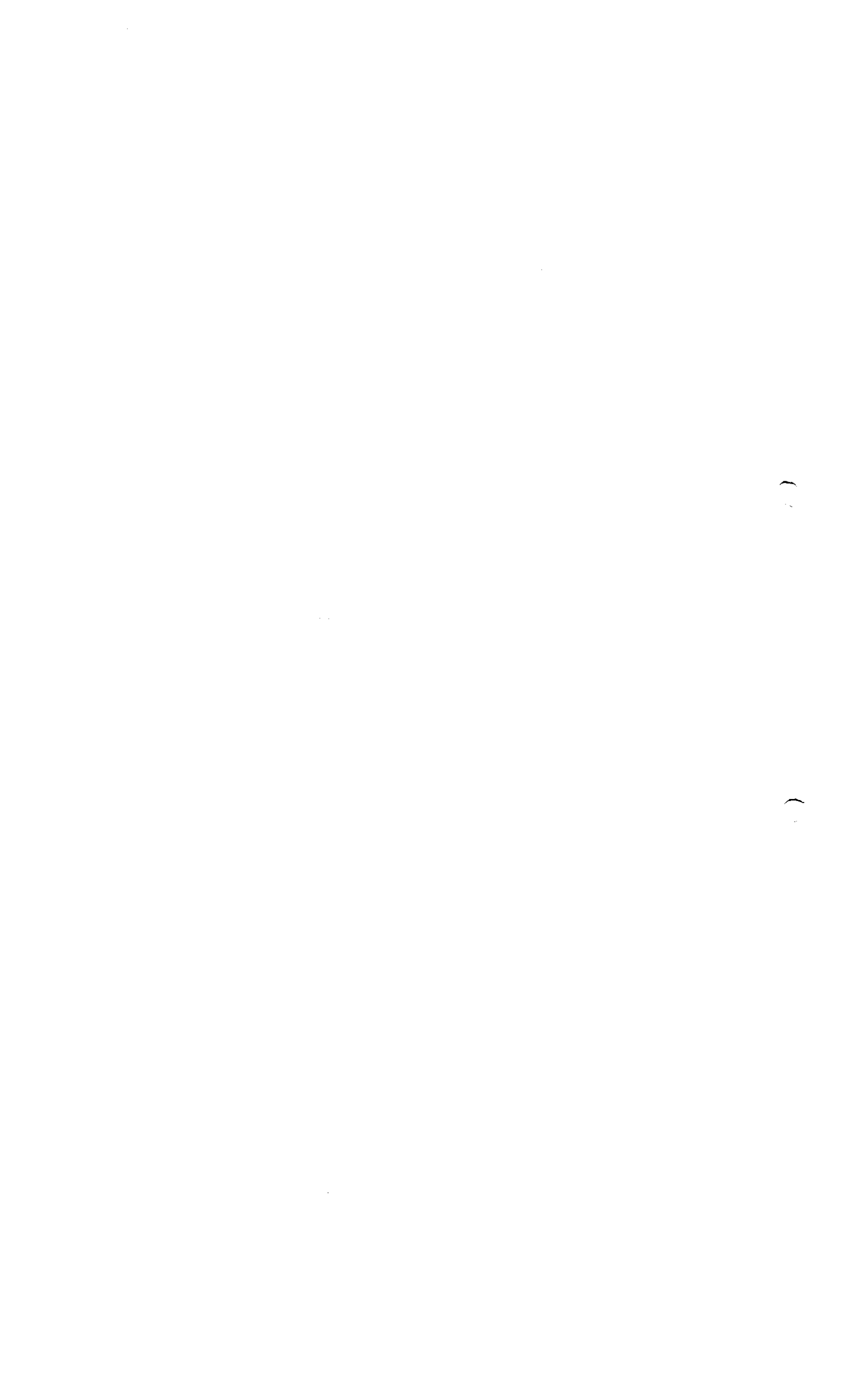
No existe un diseño prospectivo para comparar la inmunogenicidad de otras valencias de la vacuna en este estudio. Descriptivamente, los índices de seroprotección (D, T, HB, PRP y polio 1,2 y 3) o seroconversión (PT y FHA) que generó la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T fueron muy semejantes a los que generó la administración concomitante de las vacunas con licencia PENTAXIM™ + ENGERIX B®.

El perfil de seguridad de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T en esta población del estudio también fue comparable al de las vacunas PENTAXIM™ + ENGERIX B®.

No se informaron SAE ni muertes durante el estudio.


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.

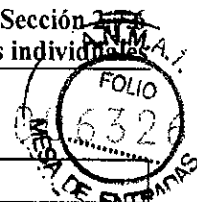




6 Sinopsis del estudio A3L22

Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio	A3L22
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
Principio/s activo/s:	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B), poliomielitis, adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
Título del estudio:	Inmunogenicidad y seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T administrada entre los 15 y los 18 meses de edad después de una serie primaria a los 2, 3 y 4 meses de edad en lactantes turcos sanos.		
Fase de desarrollo:	III		
Investigador principal:	Prof. Mehmet CEYHAN		
Investigadores y centros del estudio:	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, Turquía.		
Publicaciones:	No se habían realizado publicaciones a la fecha de redacción del informe.		
Periodo del estudio:	14 de diciembre de 2007 (FVFS) al 21 de febrero de 2008 (LVLS) (07 de julio de 2008 [seguimiento de 6 meses])		
Metodología/Diseño del estudio:	<p>Estudio de vacunación de refuerzo, monocéntrico, de etiqueta abierta, en niños pequeños que completaron una serie primaria de tres dosis de la vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o de Pentaxim™ + Engerix™ B en el estudio A3L10. Todos los sujetos debían recibir la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T como dosis de refuerzo. En caso que un padre de familia no aceptara la vacunación de su hijo/a con la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, el niño recibiría una dosis de refuerzo de las vacunas Pentaxim™ + Engerix™ B en su lugar.</p> <p>Algunos de los análisis de seguridad e inmunogenicidad se basaron en el tratamiento recibido durante la serie primaria, ya fuera la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (grupo 1) o las vacunas Pentaxim™ + Engerix™ B (grupo 2).</p>		
Objetivos:	<p>Inmunogenicidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Describir la persistencia de Ac entre los 15 y los 18 meses de edad para todas las valencias, luego de la administración de una serie primaria de tres dosis de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o de Pentaxim™ + Engerix™ B aplicadas a los 2, 3 y 4 meses de edad. • Describir la inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T administrada entre los 15 y los 18 meses de edad. <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Describir el perfil de seguridad tras una dosis de refuerzo de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T administrada entre los 15 y 18 meses de edad. 		
Criterios de valoración:	<p>Inmunogenicidad</p> <p>Se utilizaron los siguientes criterios de valoración para evaluar la persistencia de Ac (para todas las valencias) antes de la dosis de refuerzo el día 0 (Visita [V01]):</p>		

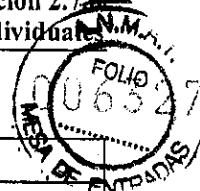




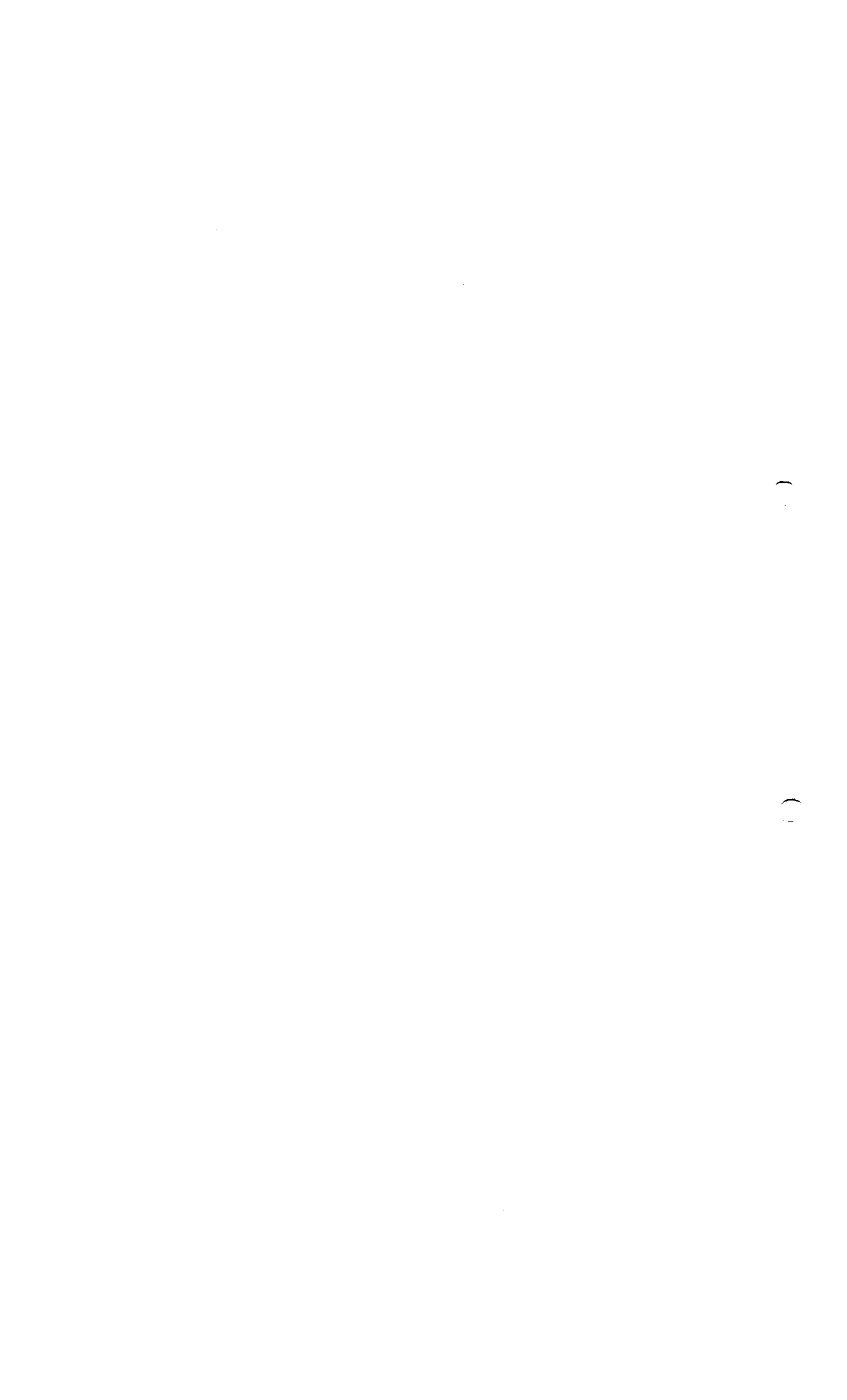
Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio	A3L22
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T		
Principio/s activo/s:	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B), poliomielitis, adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		

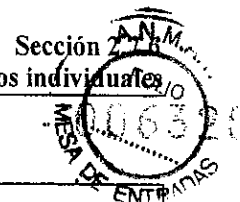
	<ul style="list-style-type: none"> • Títulos de Ac por cada valencia • Títulos de Ac por arriba de un valor de corte: <ul style="list-style-type: none"> • Títulos de Ac anti-T $\geq 0,01$ UI/mL y $\geq 1,0$ UI/mL • Títulos de Ac anti-D $\geq 0,01$ UI/mL y $\geq 0,1$ UI/mL • Títulos de Ac contra el antígeno de superficie de la hepatitis B ≥ 10 mUI/mL y ≥ 100 mUI/mL • Títulos de Ac anti-PRP $\geq 0,15$ μg/mL y $\geq 1,0$ μg/mL. • Títulos antipolio ≥ 8 (1/dil) • Títulos de Ac contra el toxoide pertúsico (PT) ≥ 4 UE/mL • Títulos de Ac contra la hemaglutinina filamentosa (FHA) ≥ 4 UE/mL: <p>Se utilizaron los siguientes criterios de valoración para evaluar las respuestas de refuerzo en el D30 (V02):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Títulos de Ac por cada valencia • Títulos de Ac por arriba de un valor de corte: <ul style="list-style-type: none"> • Títulos de Ac anti-T $\geq 0,01$ UI/mL, $\geq 0,1$ UI/mL y $\geq 1,0$ UI/mL • Títulos de Ac anti-D $\geq 0,01$ UI/mL, $\geq 0,1$ UI/mL y $\geq 1,0$ UI/mL • Títulos de Ac contra el antígeno de superficie de la hepatitis B ≥ 10 mUI/mL y ≥ 100 mUI/mL • Títulos de Ac anti-PRP $\geq 0,15$ μg/mL y $\geq 1,0$ μg/mL. • Títulos antipolio ≥ 8 (1/dil) • Títulos de Ac anti-PT ≥ 4 UE/mL • Títulos de Ac anti-FHA ≥ 4 UE/mL • Índice de títulos individuales para cada valencia (V02/V01) • Seroconversión para los anticuerpos contra PT y FHA definida como: <ul style="list-style-type: none"> • Incremento de ≥ 4 veces en los títulos de Ac anti-PT y anti-FHA entre V01 y V02 • Respuesta de refuerzo a la tos ferina (PT y FHA) definida de la siguiente manera: <ul style="list-style-type: none"> • Los sujetos cuyas concentraciones de Ac previas a la vacunación eran menores que el límite inferior de cuantificación (<LLOQ) manifestarían una respuesta
--	---



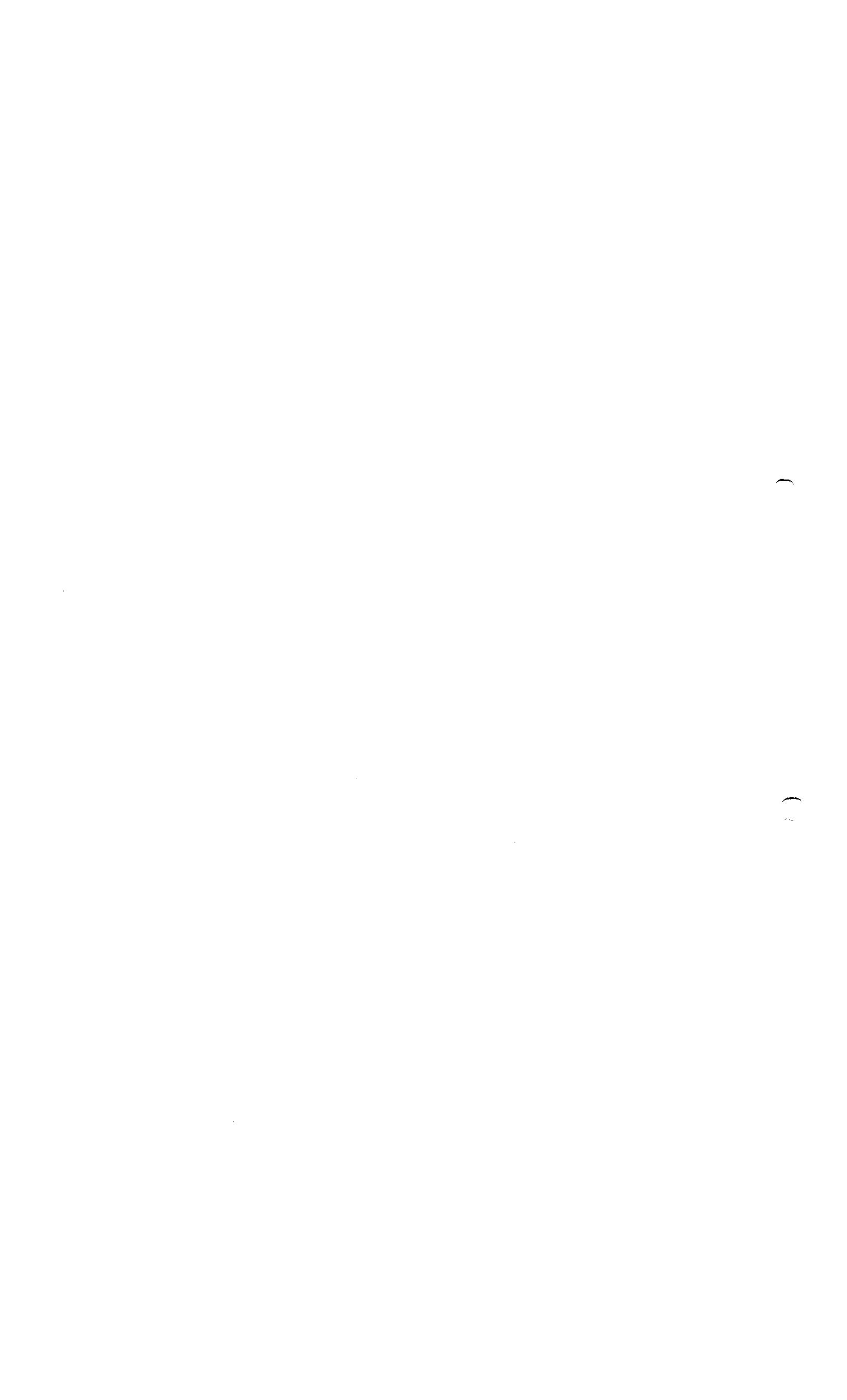


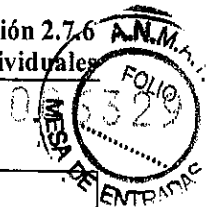
Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio	A3L22
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
Principio/s activo/s:	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B), poliomielitis, adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
	<p>de refuerzo si presentaban niveles posteriores a la vacunación ≥ 4 veces el LLOQ.</p> <ul style="list-style-type: none"> Los sujetos cuyas concentraciones de Ac previas a la vacunación eran \geqLLOQ pero < 4 veces el LLOQ manifestarían una respuesta de refuerzo si presentaban una respuesta 4 veces mayor (niveles posteriores/niveles previos a la vacunación ≥ 4). Los sujetos cuyas concentraciones de Ac previas a la vacunación eran ≥ 4 veces el LLOQ manifestarían una respuesta de refuerzo si presentaban una respuesta 2 veces mayor (niveles posteriores/niveles previos a la vacunación ≥ 2). 		
Criterios de valoración (continuación):	<p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocurrencia, naturaleza (término preferido del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [MedDRA]), intensidad, duración y relación con la vacunación de cualquier evento adverso (AE) sistémico no solicitado informado en los 30 minutos siguientes a la dosis de refuerzo. Ocurrencia, tiempo hasta el inicio, número de días de ocurrencia e intensidad de las reacciones en el lugar de la inyección solicitadas (enumeradas en el diario y el CRF del sujeto) y reacciones sistémicas que se produzcan hasta 7 días después de la dosis de refuerzo. 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 la dosis de refuerzo.. Ocurrencia de cualquier evento adverso grave (SAE) durante todo el estudio (desde la V01 hasta 6 meses después de la vacunación de refuerzo). 		
Métodos estadísticos:	<p>Inmunogenicidad</p> <p>Se realizaron análisis descriptivos con base en los grupos vacunales provenientes de la serie primaria para formar un conjunto agrupado. Se utilizaron los siguientes parámetros para analizar los criterios de valoración de inmunogenicidad (con un intervalo de confianza [IC] del 95 % para cada grupo):</p> <p>Persistencia de Ac</p> <ul style="list-style-type: none"> Media geométrica de los títulos de Ac (GM de los títulos) entre los 15 y los 18 meses, antes de la dosis de refuerzo. Porcentaje de sujetos con títulos superiores a los umbrales predefinidos, incluidos los de seroprotección predefinida, antes de la dosis de refuerzo. <p>Respuesta inmunitaria posterior al refuerzo (un mes después de la dosis de refuerzo)</p> <ul style="list-style-type: none"> Porcentaje de sujetos con títulos superiores a los umbrales predefinidos Porcentaje de sujetos con un incremento ≥ 4 veces desde el día 0 [V01] hasta el 		



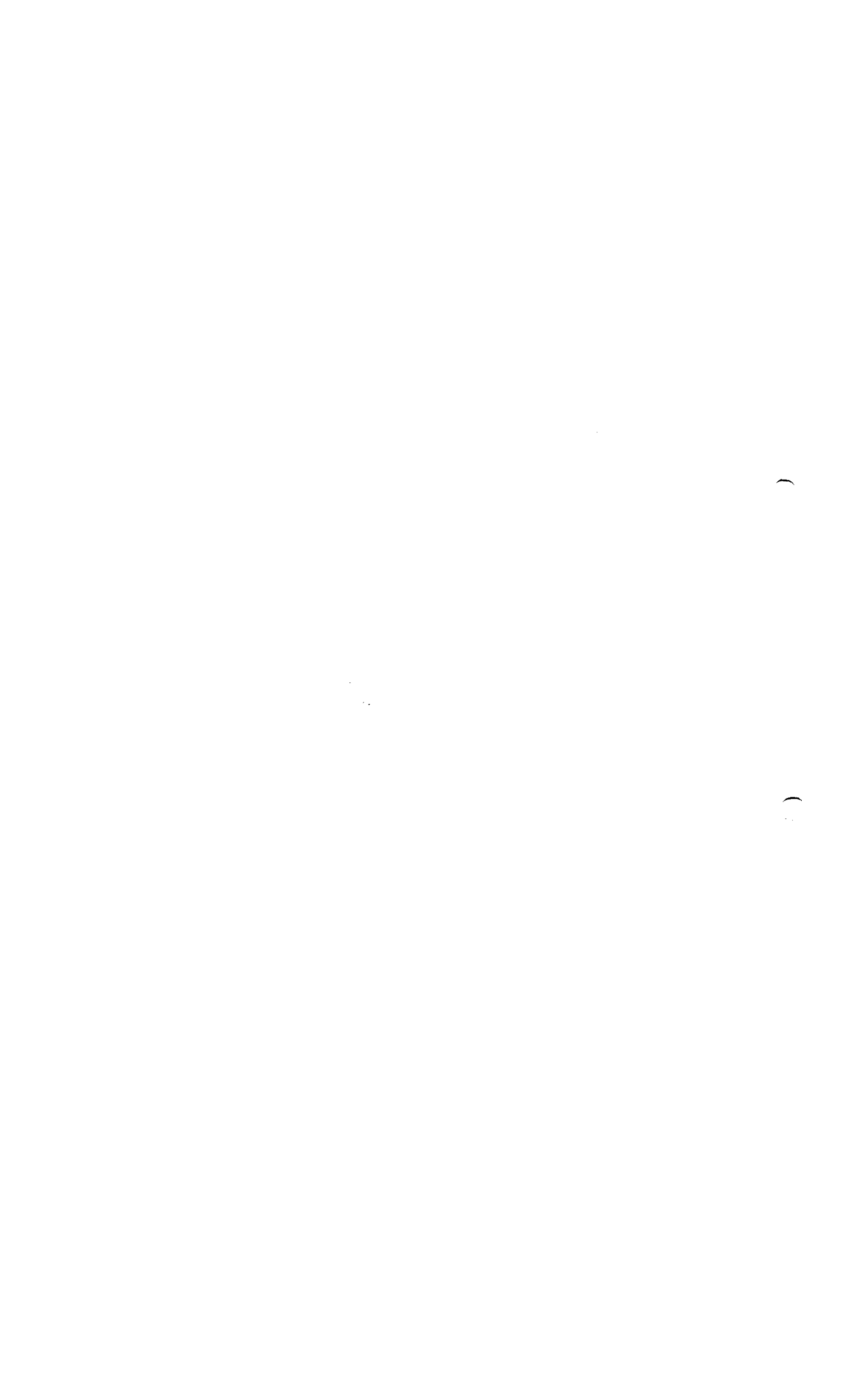


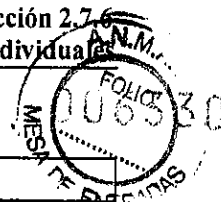
Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio	A3L22																																																									
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T																																																											
Principio/s activo/s:	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B), poliomielitis, adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica																																																											
	<p>día 30 [V02]) y respuesta de refuerzo con respecto a PT y FHA</p> <ul style="list-style-type: none"> Media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT). Media geométrica de la proporción de títulos de Ac individuales posteriores/previos a la dosis de refuerzo (GMTR) <p>Se presentan las curvas de distribución acumulativa inversa para cada Ac (antes y después del refuerzo).</p> <p>Seguridad</p> <p>Se realizaron análisis descriptivos con base en los grupos vacunales provenientes de la serie primaria para formar un conjunto agrupado. Se describen los parámetros de seguridad principales con el IC del 95 %.</p> <p>Los sujetos que recibieron las vacunas Pentaxim™ y Engerix™ B como dosis de refuerzo se incluyeron en el conjunto de análisis completo y se excluyeron del conjunto de análisis per protocolo. Los datos de seguridad de estos sujetos no se incluyeron en las tablas descriptivas pero sí se enumeraron.</p>																																																											
Objetivos de observación:	No hubo objetivos de observación.																																																											
Criterios de valoración de observación:	No hubo criterios de valoración de observación.																																																											
Tamaño de la muestra:	<p>No se llevó a cabo un cálculo formal del tamaño de la muestra; todos los sujetos que habían recibido las tres vacunaciones primarias en el estudio A3L10 fueron elegibles para participar en este estudio.</p> <p>Inscritos realmente: 254 sujetos</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="7" style="text-align: center;">Vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T*</th> </tr> <tr> <th colspan="7" style="text-align: center;">Grupo de vacuna en la serie primaria</th> </tr> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Grupo 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N = 130)</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Grupo 2: Pentaxim™ + Engerix™ B (N = 124)</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Conjunto agrupado (N = 254)</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">n</th> <th style="text-align: center;">%</th> <th style="text-align: center;">n</th> <th style="text-align: center;">%</th> <th style="text-align: center;">n</th> <th style="text-align: center;">%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Conjunto de análisis completo* †</td> <td style="text-align: center;">130</td> <td style="text-align: center;">100,0</td> <td style="text-align: center;">124*</td> <td style="text-align: center;">100,0</td> <td style="text-align: center;">254</td> <td style="text-align: center;">100,0</td> </tr> <tr> <td>FAS para la persistencia de anticuerpos</td> <td style="text-align: center;">130</td> <td style="text-align: center;">100,0</td> <td style="text-align: center;">124</td> <td style="text-align: center;">100,0</td> <td style="text-align: center;">254</td> <td style="text-align: center;">100,0</td> </tr> <tr> <td>Conjunto de análisis per protocolo</td> <td style="text-align: center;">114</td> <td style="text-align: center;">87,7</td> <td style="text-align: center;">103</td> <td style="text-align: center;">83,1</td> <td style="text-align: center;">217</td> <td style="text-align: center;">85,4</td> </tr> <tr> <td>Conjunto de análisis de seguridad</td> <td style="text-align: center;">130</td> <td style="text-align: center;">100,0</td> <td style="text-align: center;">122</td> <td style="text-align: center;">98,4</td> <td style="text-align: center;">252</td> <td style="text-align: center;">99,2</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Incluyendo al sujeto 001-00002 y al sujeto 001-00015 que recibieron Pentaxim™ +</p>					Vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T*							Grupo de vacuna en la serie primaria								Grupo 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N = 130)		Grupo 2: Pentaxim™ + Engerix™ B (N = 124)		Conjunto agrupado (N = 254)		n	%	n	%	n	%	Conjunto de análisis completo* †	130	100,0	124*	100,0	254	100,0	FAS para la persistencia de anticuerpos	130	100,0	124	100,0	254	100,0	Conjunto de análisis per protocolo	114	87,7	103	83,1	217	85,4	Conjunto de análisis de seguridad	130	100,0	122	98,4	252	99,2
Vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T*																																																												
Grupo de vacuna en la serie primaria																																																												
	Grupo 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N = 130)		Grupo 2: Pentaxim™ + Engerix™ B (N = 124)		Conjunto agrupado (N = 254)																																																							
	n	%	n	%	n	%																																																						
Conjunto de análisis completo* †	130	100,0	124*	100,0	254	100,0																																																						
FAS para la persistencia de anticuerpos	130	100,0	124	100,0	254	100,0																																																						
Conjunto de análisis per protocolo	114	87,7	103	83,1	217	85,4																																																						
Conjunto de análisis de seguridad	130	100,0	122	98,4	252	99,2																																																						



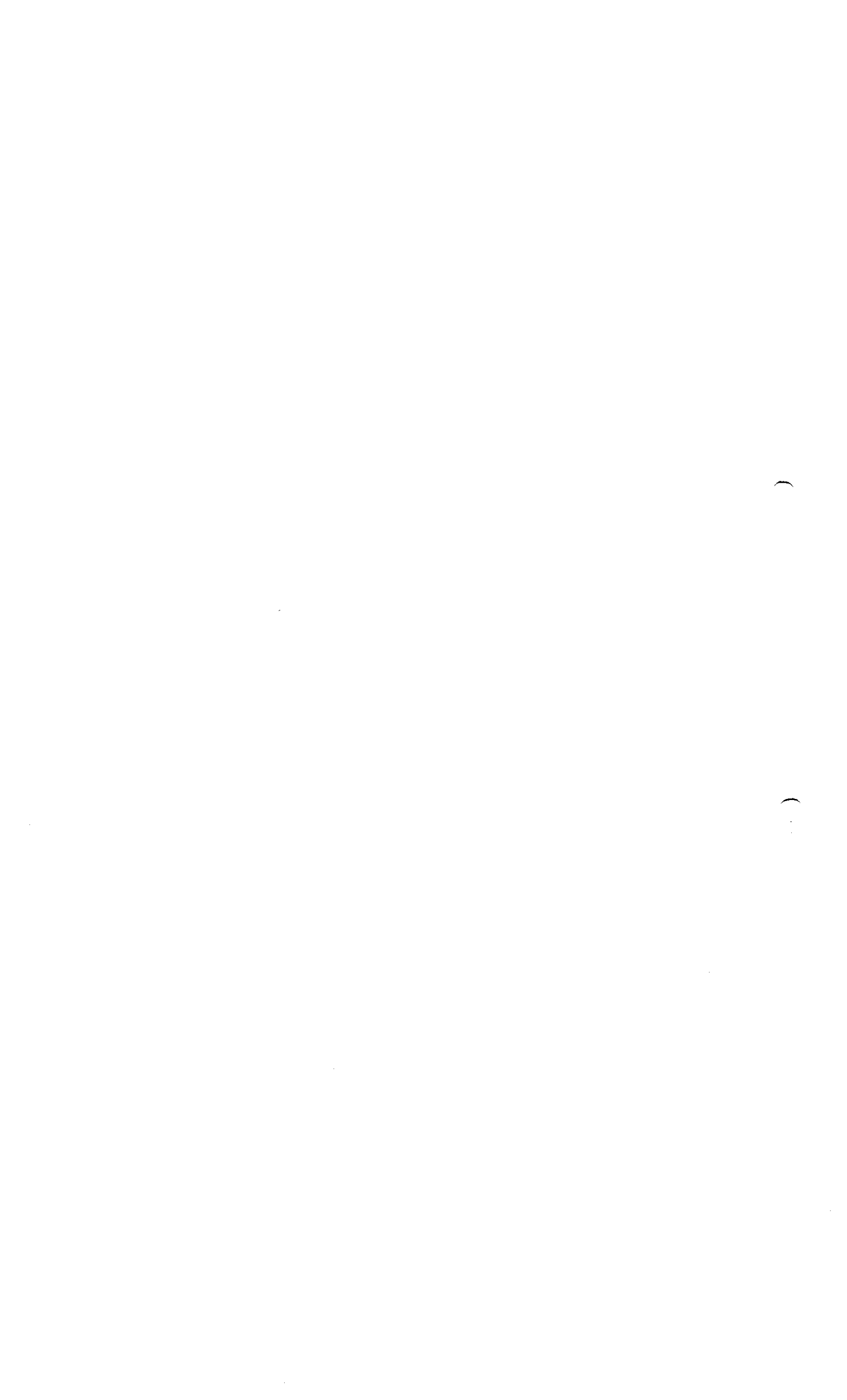


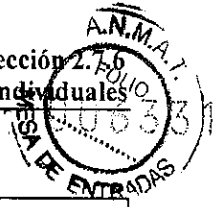
Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio	A3L22																						
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T																								
Principio/s activo/s:	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B), poliomielitis, adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica																								
	<p>Engerix™ B como vacunación de refuerzo. Ambos sujetos fueron analizados en el grupo 2 para el FAS, de acuerdo con la serie primaria de vacunación que se les aplicó. Sin embargo, estos sujetos fueron excluidos del conjunto de análisis PP y del SafAS y no se presentan en las tablas descriptivas, considerando que el número de sujetos a quienes se les aplicó Pentaxim™ + Engerix™ B como vacunación de refuerzo es muy bajo.</p> <p>† No se utilizó el FAS para la persistencia de anticuerpos (como se define en el plan de análisis estadístico) para la producción de tablas, figuras y listados para el informe del estudio. Sin embargo, se confirma que esta población era idéntica al FAS.</p>																								
Calendarios de vacunación y recolección de muestras, y duración de la participación en el estudio	<p>Se debía administrar la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T a todos los sujetos de entre 15 y 18 meses de edad; es decir, en la V01. En caso de que un padre de familia/tutor no aceptara la vacunación de su hijo/a con la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, el niño recibiría una dosis de refuerzo de las vacunas Pentaxim™ + Engerix™ B en su lugar.</p> <p>Se le tomaría una muestra de sangre (BL) de 5 mL en la V01 (BL1V01) y en la V02 (BL2V02).</p> <p>Se haría un seguimiento de seguridad a todos los sujetos que recibieron la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hasta 6 meses después de la dosis de refuerzo. Se haría un seguimiento de seguridad a los sujetos que recibieron una dosis de refuerzo de las vacunas Pentaxim™ + Engerix™ B hasta 1 mes después de la vacunación.</p> <p>La duración total de la participación en el estudio fue de 180 a 210 días (incluyendo el seguimiento de seguridad de 6 meses).</p>																								
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T elaborada por Sanofi Pasteur S.A.																								
Forma:	Líquida, suministrada en una jeringa prellenada de 0,5 mL.																								
Composición:	<p>Cada dosis de 0,5 mL contenía:</p> <table border="0"> <tr> <td>Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica:</td> <td>12 µg</td> </tr> <tr> <td>(expresado como cantidad de polisacárido)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Antígeno HBsAg recombinante purificado:</td> <td>10 µg</td> </tr> <tr> <td>Toxoide diftérico purificado:</td> <td>≥20 UI*</td> </tr> <tr> <td>Toxoide tetánico purificado:</td> <td>≥40 UI*</td> </tr> <tr> <td>Toxoide pertúsico purificado:</td> <td>25 µg</td> </tr> <tr> <td>Hemaglutinina filamentosa:</td> <td>25 µg</td> </tr> <tr> <td>Poliovirus inactivado tipo 1, antígeno D:</td> <td>40 unidades</td> </tr> <tr> <td>Poliovirus inactivado tipo 2, antígeno D:</td> <td>8 unidades</td> </tr> <tr> <td>Poliovirus inactivado tipo 3, antígeno D:</td> <td>32 unidades</td> </tr> <tr> <td>Hidróxido de aluminio</td> <td>0,6 mg</td> </tr> </table>			Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica:	12 µg	(expresado como cantidad de polisacárido)		Antígeno HBsAg recombinante purificado:	10 µg	Toxoide diftérico purificado:	≥20 UI*	Toxoide tetánico purificado:	≥40 UI*	Toxoide pertúsico purificado:	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	Hidróxido de aluminio	0,6 mg
Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica:	12 µg																								
(expresado como cantidad de polisacárido)																									
Antígeno HBsAg recombinante purificado:	10 µg																								
Toxoide diftérico purificado:	≥20 UI*																								
Toxoide tetánico purificado:	≥40 UI*																								
Toxoide pertúsico purificado:	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																								
Hidróxido de aluminio	0,6 mg																								



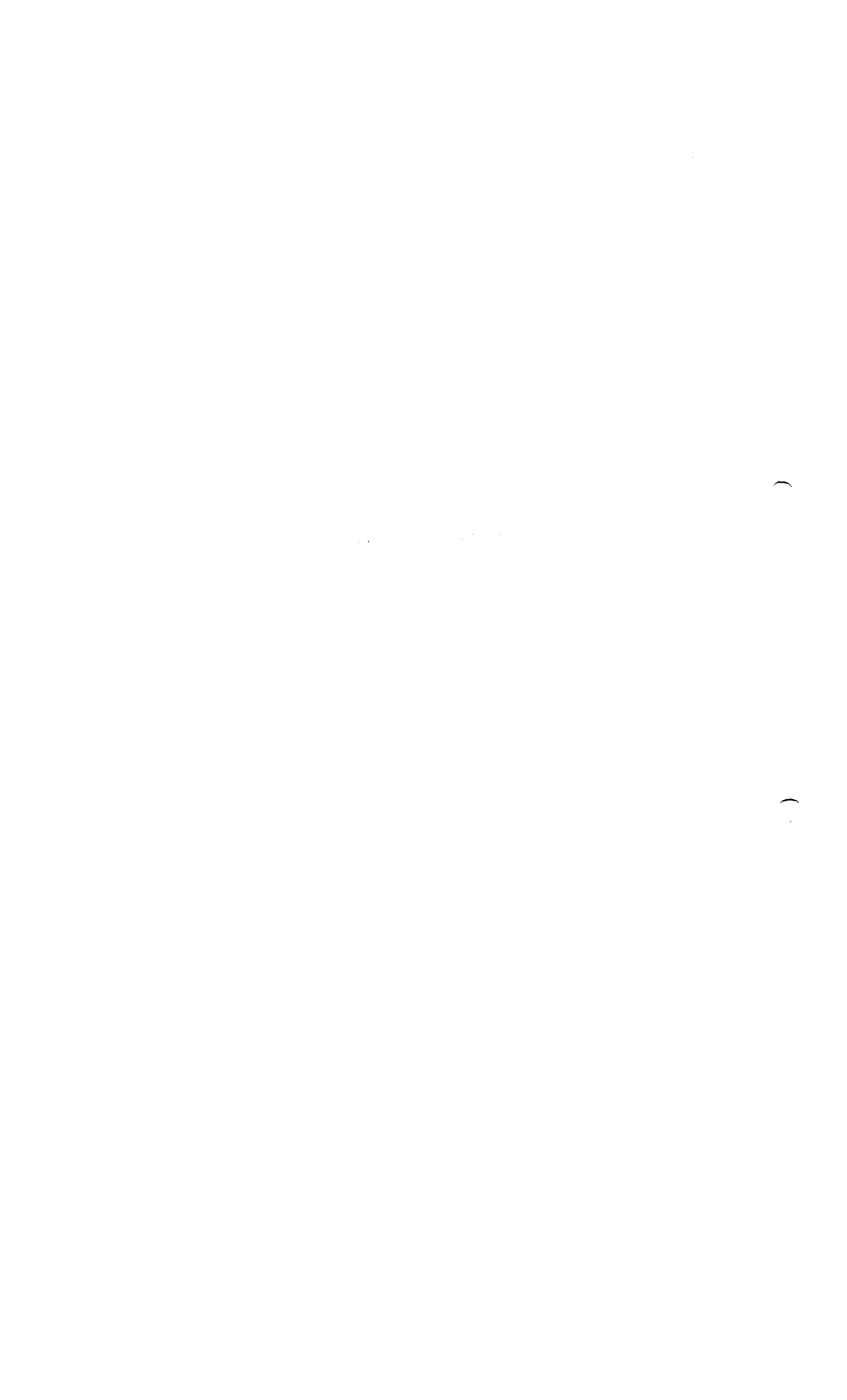


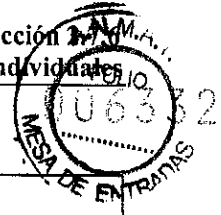
Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio	A3L22
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T		
Principio/s activo/s:	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B), poliomielitis, adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
Vía:	*Unidades internacionales Inyección intramuscular (IM) en el músculo deltoides derecho.		
Número de lote:	Número de lote: S4009 (fecha de vencimiento: 31 may 2008)		
Producto de control:	No se aplica.		
Otros productos:	Vacuna Pentaxim™, producida por Sanofi Pasteur S.A.		
Forma:	Vacuna combinada producida por el patrocinador. Se obtuvo una dosis de 0,5 mL de la vacuna DTaP-IPV//PRP-T mediante la reconstitución extemporánea de una dosis de vacuna PRP-T liofilizada con una dosis de 0,5 mL de suspensión de DTaP-IPV en el momento de la inyección.		
Composición:	Cada dosis contenía: 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 Toxoide pertúsico (PT):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		
Vía:	Inyección IM en el músculo deltoides derecho.		
Número de lote:	Número de lote: A2209-1 (fecha de vencimiento: 31 may 2008)		
Otros productos:	Engerix™ B Pediátrico, elaborado por GlaxoSmithKline Biologicals		
Forma:	Lotes comerciales de vacuna recombinante contra la hepatitis B, presentada en una jeringa prellenada.		
Composición:	Cada dosis líquida (0,5 mL) contenía: Antígeno purificado de Hep Bs recombinante 10 µg		
Vía:	Inyección IM en el músculo deltoides izquierdo.		
Números de lote:	Número de lote AHBVB 251AB (fecha de vencimiento: enero de 2009)		
Criterios de inclusión:	1) Niños pequeños incluidos previamente en el estudio A3L10 que hayan completado la serie de primovacunación de tres dosis, ya sea con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o con Pentaxim™ y Engerix™ B a los 2, 3 y 4 meses de edad		





Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio	A3L22
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
Principio/s activo/s:	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B), poliomielitis, adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
	2) Niño/a de 15 a 18 meses de edad (rango: 456 a 578 días de edad, inclusive). 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		
Criterios de exclusión:	1) Participación en otro estudio clínico en las 4 semanas anteriores a la vacunación de refuerzo 2) Participación planificada en otro estudio clínico durante el período del presente estudio. 3) Inmunodeficiencia congénita o adquirida, y terapias inmunosupresoras tales como terapia con corticoesteroides sistémicos de largo plazo 4) 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 5) Enfermedad crónica en una etapa que pudiese interferir con la realización o la finalización del estudio. 6) Administración de sangre o productos derivados de la sangre en los 3 meses anteriores. 7) Cualquier vacunación aplicada en las 4 semanas anteriores a la primera vacunación de refuerzo 8) Cualquier vacunación planificada hasta la V02 9) Antecedentes documentados de infecciones por <i>B. pertussis</i> , tétanos, difteria, poliomielitis, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b o hepatitis B (confirmadas de forma clínica, serológica o microbiológica) 10) Vacunación previa contra infecciones por <i>B. pertussis</i> , tétanos, difteria, poliomielitis o <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y hepatitis B. 11) Coagulopatía, trombocitopenia o trastorno hemorrágico por los cuales quede contraindicada una aplicación intramuscular 12) Cualquier SAE relacionado con la vacuna que ocurriera tras la administración de la serie primaria de tres dosis de la vacuna en investigación o de la vacuna de control en el estudio A3L10 13) Enfermedad febril (temperatura $\geq 38,0$ °C) o aguda el día de la inclusión 14) Contraindicaciones conocidas que desaconsejan seguir la inmunización con una vacuna contra la tos ferina, p. ej. <ul style="list-style-type: none"> ○ Encefalopatía ● Temperatura $>40,0$ °C dentro de las 48 horas siguientes a una inyección de vacuna, que no se deba a otra causa identificable, durante la serie primaria 		





Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio	A3L22
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
Principio/s activo/s:	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B), poliomielitis, adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		

	<ul style="list-style-type: none"> • Llanto inconsolable que se haya manifestado durante más de 3 horas en las 48 horas siguientes a la inyección de la serie primaria • Episodio hipotónico hiporreactivo ocurrido dentro de las 48 horas siguientes a una inyección de vacuna durante la serie primaria • Convulsiones con o sin fiebre en los tres días siguientes a la inyección de vacuna
--	---

Resultados:

Demografía de los sujetos
Para el FAS, el conjunto de análisis PP y el SaFAS, los grupos de vacunación primaria fueron similares en términos de edad y peso promedio. Sin embargo, en ambos grupos había ligeramente más hombres que mujeres.

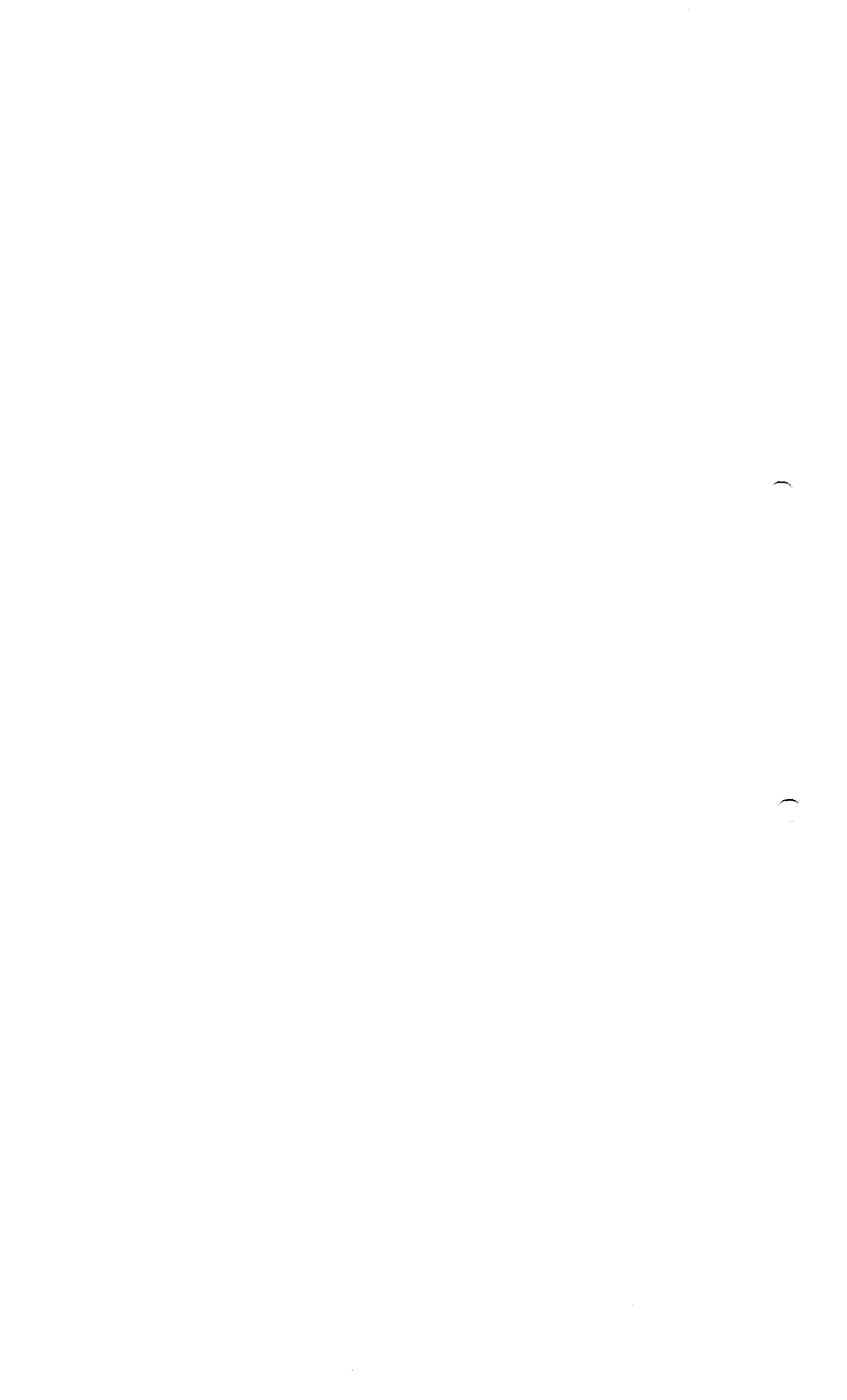
Inmunogenicidad
Para el conjunto de análisis PP, la persistencia de Ac previa al refuerzo fue similar para ambos grupos de vacunación primaria (con base en los IC del 95 % que coinciden), excepto para la persistencia de Ac contra la hepatitis B, que fue más baja en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en los primovacunados con Pentaxim™ + Engerix™ B. Sin embargo, para todas las otras valencias, la mayoría (≥91,8 %) de los sujetos tenía niveles de Ac que brindaban protección 1 mes después de la vacunación de refuerzo (V02). Las GMT previas al refuerzo fueron similares en ambos grupos de vacunación primaria (con base en los IC del 95 % traslapados), excepto para los Ac contra la hepatitis B y contra el poliovirus 3, que fueron más bajas en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en los primovacunados con Pentaxim™ + Engerix™ B. Las GMT posteriores al refuerzo para casi todas las valencias (Hep B, D, T, polio tipos 1 y 3 y PT) fueron más bajas en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en el grupo Pentaxim™ + Engerix™ B.

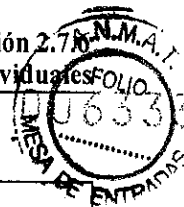
Se obtuvieron resultados similares para el FAS con las siguientes excepciones: las GMT de los anticuerpos contra la FHA fueron más altas en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en los primovacunados con Pentaxim™ y Engerix™ B y las GMT de los anticuerpos contra el poliovirus 3, que habían sido más bajas en el grupo primovacunado con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T en el conjunto de análisis PP, fueron similares para ambos grupos de vacunación primaria.

Seguridad
No se produjeron muertes durante la fase de refuerzo, ni antes de la V02 ni durante el período de seguimiento. No se informaron casos de SAE antes de la V02. Durante el período de seguimiento de 6 meses, seis sujetos (2,4 %) informaron uno o más SAE, ninguno de los cuales se consideró como relacionado con las vacunas del estudio. No hubo diferencias notables en la incidencia de SAE entre ambos grupos de vacunación primaria. No se informaron casos de AE/SAE que provocaran la salida del estudio. No hubo AE/AR inmediatos no solicitados dentro de los 30 minutos siguientes a la inyección de la vacuna de refuerzo.

Un análisis comparativo mostró incidencias más bajas de dolor y eritema en el lugar de la inyección (general y grado 2 + 3) en el grupo primovacunado con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en el grupo primovacunado con Pentaxim™ + Engerix™ B. La incidencia general de hinchazón en el lugar de la inyección y de eritema, inflamación y dolor grado 3 fue similar en ambos grupos. La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección grado 3 fue similar en ambos grupos. No hubo informes de hinchazón extensa del miembro.

El mismo análisis comparativo también mostró una incidencia más baja de pirexia grado 2 + 3 en el grupo primovacunado con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en el grupo primovacunado con Pentaxim™ + Engerix™ B. La incidencia de pirexia grado 3 y la incidencia de otras reacciones sistémicas solicitadas (general y grado 3) fue similar entre ambos grupos de vacunación primaria.





Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio	A3L22
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T		
Principio/s activo/s:	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B), poliomielitis, adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		

Descriptivamente, se observó una tendencia hacia incidencias generales más bajas de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas en el grupo primovacunado con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T en comparación con el grupo primovacunado con Pentaxim™ + Engerix™ B, pero los IC del 95 % de ambos grupos se traslaparon en todos los casos.

La incidencia de AR no solicitadas dentro de los 7 días siguientes a la inyección de refuerzo fue baja: dos sujetos (1,7 %), ambos del grupo de vacunación primaria con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, experimentaron hemorragia en el lugar de la inyección. No se informó ninguna AR del grupo primovacunado con Pentaxim™ + Engerix™ B.

En general, un total de 22 sujetos (9,5 %) experimentaron 24 AE dentro de los primeros 7 días siguientes a la aplicación de la inyección de la vacuna. La reacción en el lugar de la inyección más frecuente fue dolor en el lugar de la inyección, informado por un 7,3 % de los sujetos. Dentro de esta SOC, los términos preferidos informados con mayor frecuencia fueron infección de las vías respiratorias superiores (2,6 %) y nasofaringitis (2,2%). Los números y tipos de AE fueron similares para ambos grupos de vacunación primaria.

La mayor parte de los AE fueron de una intensidad de grado 1 ó 2. Sólo hubo un AE de grado 3, una nasofaringitis, que experimentó un sujeto del grupo Pentaxim™ + Engerix™ B.

Se obtuvo un perfil de seguridad similar 30 días después de la vacunación de refuerzo.

Conclusiones:

La vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T administrada durante el segundo año de vida es inmunogénica y bien tolerada, y ofrece protección sin importar la vacuna combinada utilizada en la serie primaria.

Inmunogenicidad

La persistencia de Ac antes del refuerzo para todas las valencias (PRP, D, T, polio tipos 1, 2 y 3, PT y FHA), a excepción de los Ac contra la hepatitis B, fue similar para ambos grupos de vacunación primaria; en el caso de los Ac contra la hepatitis B, su persistencia fue más baja en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en los primovacunados con Pentaxim™ + Engerix™ B.

Los índices de seroprotección contra la hepatitis B posteriores al refuerzo, en el umbral alterno histórico de ≥ 10 mUI/mL, fueron similares en el grupo primovacunado con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T en comparación con el grupo primovacunado con Pentaxim™ + Engerix™ B.

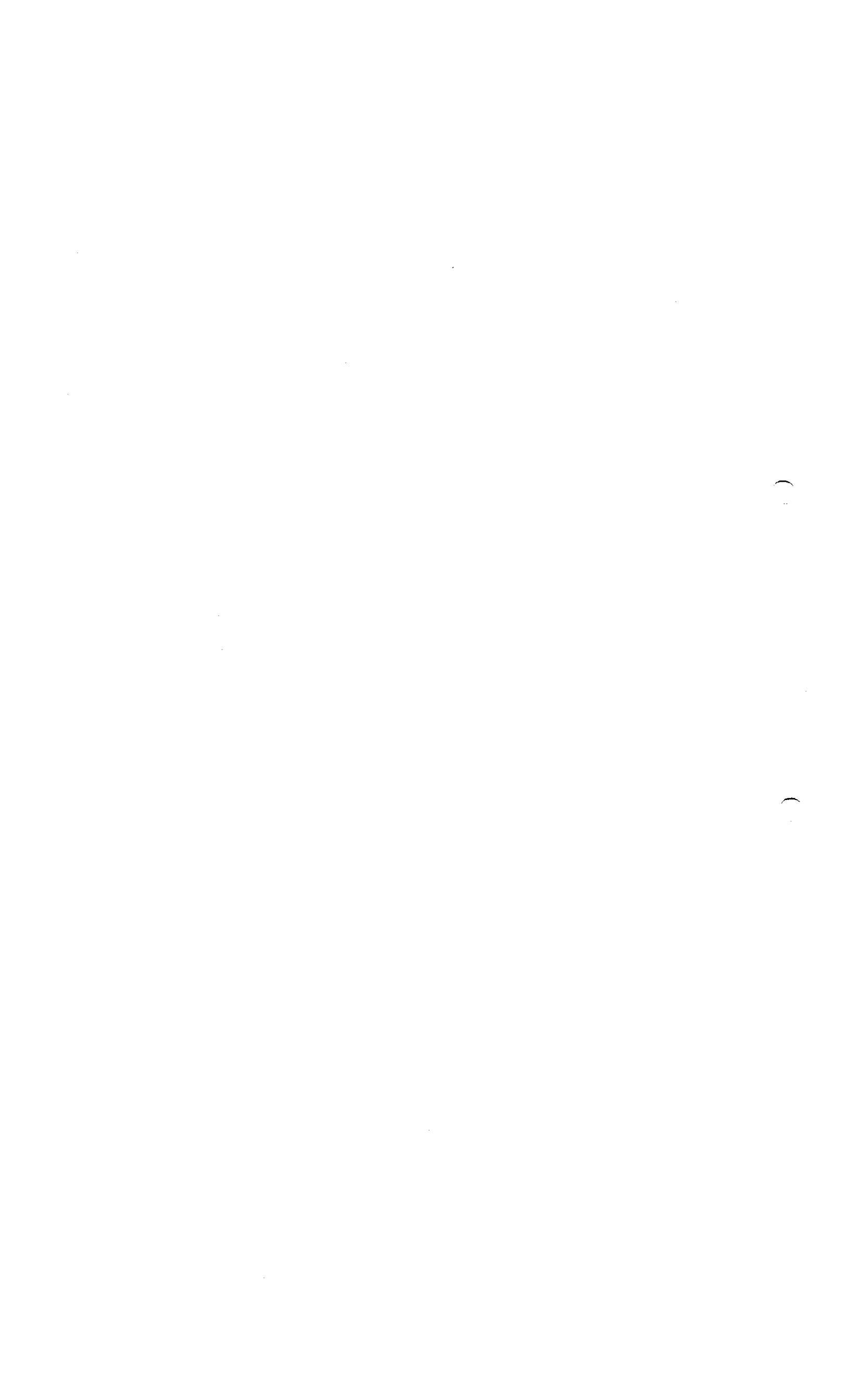
En el caso de las demás valencias (PRP, D, T, polio tipos 1, 2 y 3, PT y FHA) el porcentaje de sujetos que alcanzaron los umbrales alternos de seroprotección/serorrespuesta 1 mes después de la vacunación de refuerzo fueron similares en el grupo primovacunado con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y el grupo primovacunado con Pentaxim™ + Engerix™ B.

Las GMT previas al refuerzo fueron similares en ambos grupos de vacunación primaria, excepto en el caso de los Ac contra la hepatitis B y contra la polio tipo 3, que fueron más bajas en el grupo primovacunado con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en el grupo primovacunado con Pentaxim™ + Engerix™ B.

Las GMT posteriores al refuerzo para la mayor parte de las valencias (Hep B, D, T, polio tipos 1 y 3 y PT) fueron más bajas en el grupo primovacunado con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en el grupo primovacunado con Pentaxim™ + Engerix™ B, excepto en el caso de los Ac contra PRP y contra FHA, cuyas GMT fueron similares en ambos grupos.

Seguridad

La incidencia general de reacciones solicitadas (reacciones en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas) fue del 69,4 %.



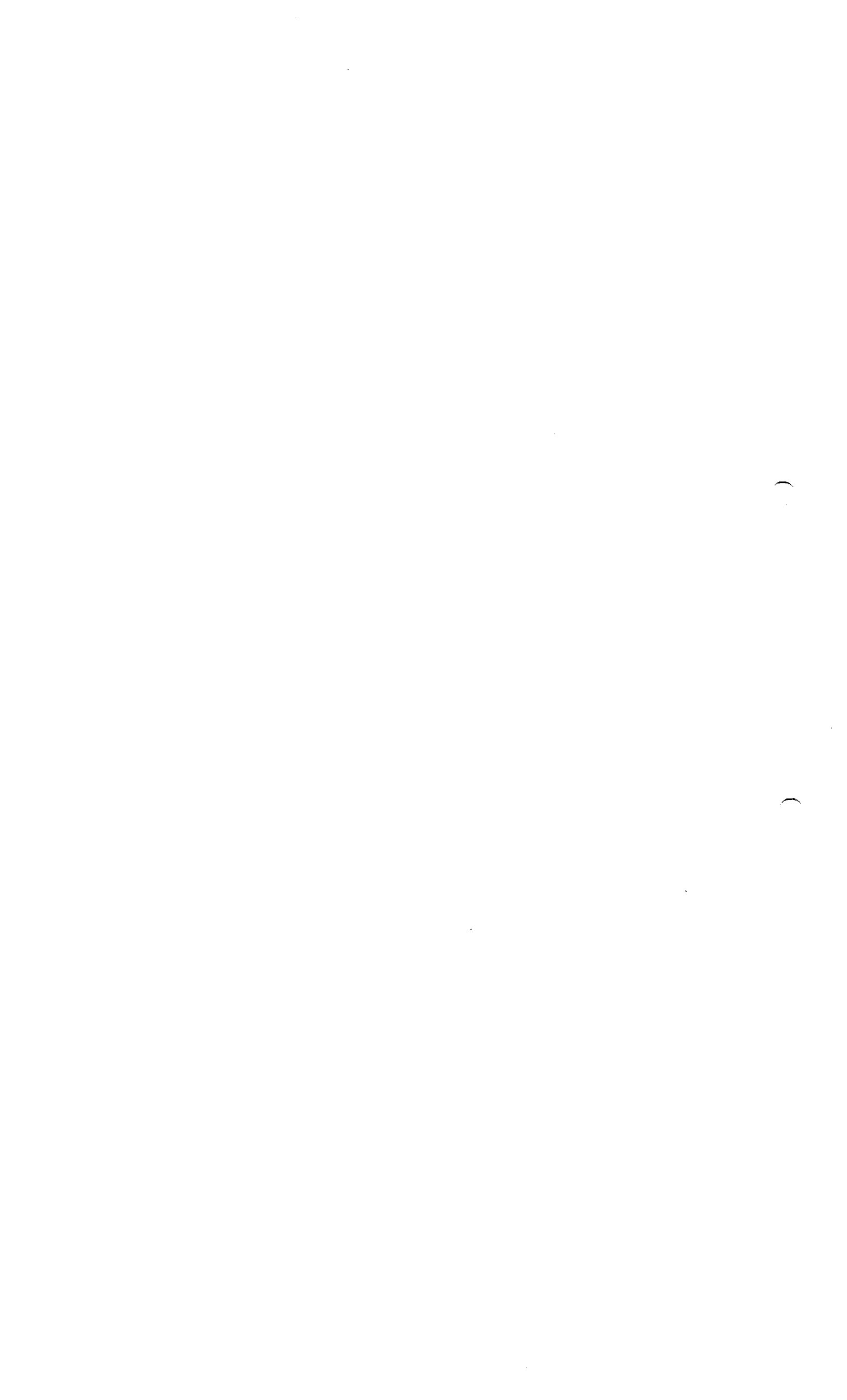
Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio	A3L22
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP-T		
Principio/s activo/s:	Vacunas contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B), poliomielitis, adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		

Un análisis comparativo mostró incidencias más bajas de dolor y eritema en el lugar de la inyección (general y grado 2 + 3) en el grupo primovacunado con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en el grupo primovacunado con Pentaxim™ + Engerix™ B. La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección de grado 3 fue similar en ambos grupos.

El mismo análisis comparativo también mostró una incidencia más baja de pirexia de grado 2 + 3 en el grupo primovacunado con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en el grupo primovacunado con Pentaxim™ + Engerix™ B. La incidencia de pirexia de grado 3 fue similar entre los grupos de vacunación primaria.

A nivel descriptivo, la incidencia general de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas fue similar, pero tendió a ser más baja en el grupo primovacunado con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en el grupo primovacunado con Pentaxim™ + Engerix™ B.

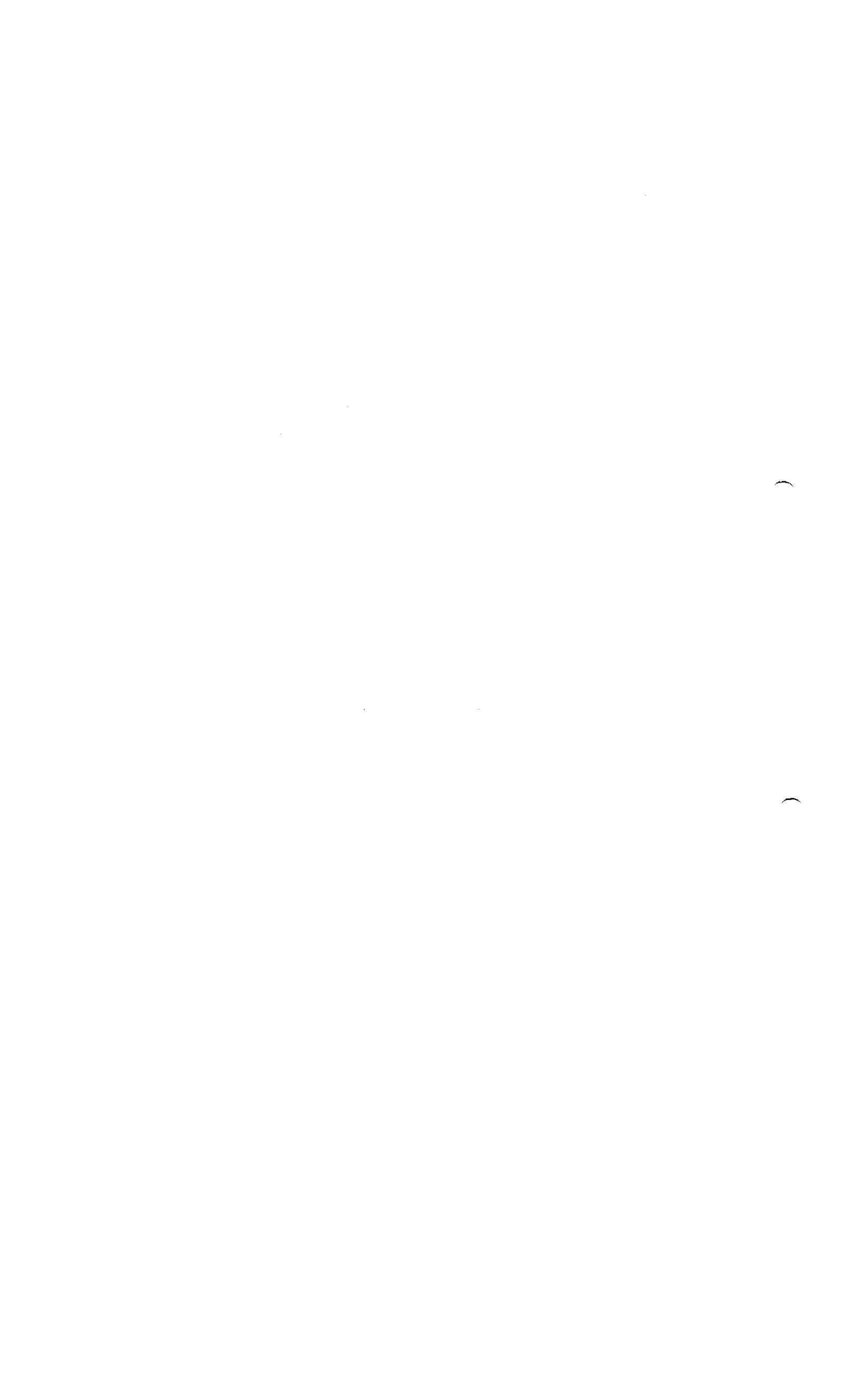
No se retiró a ningún sujeto del estudio a causa de un AE. El número de SAE informados fue pequeño; ninguno se consideró relacionado con las vacunas del estudio y no hubo diferencias en la incidencia en cada grupo de vacunación primaria. No se produjeron muertes durante el estudio.

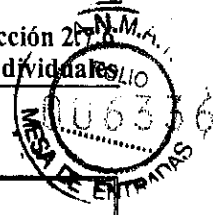




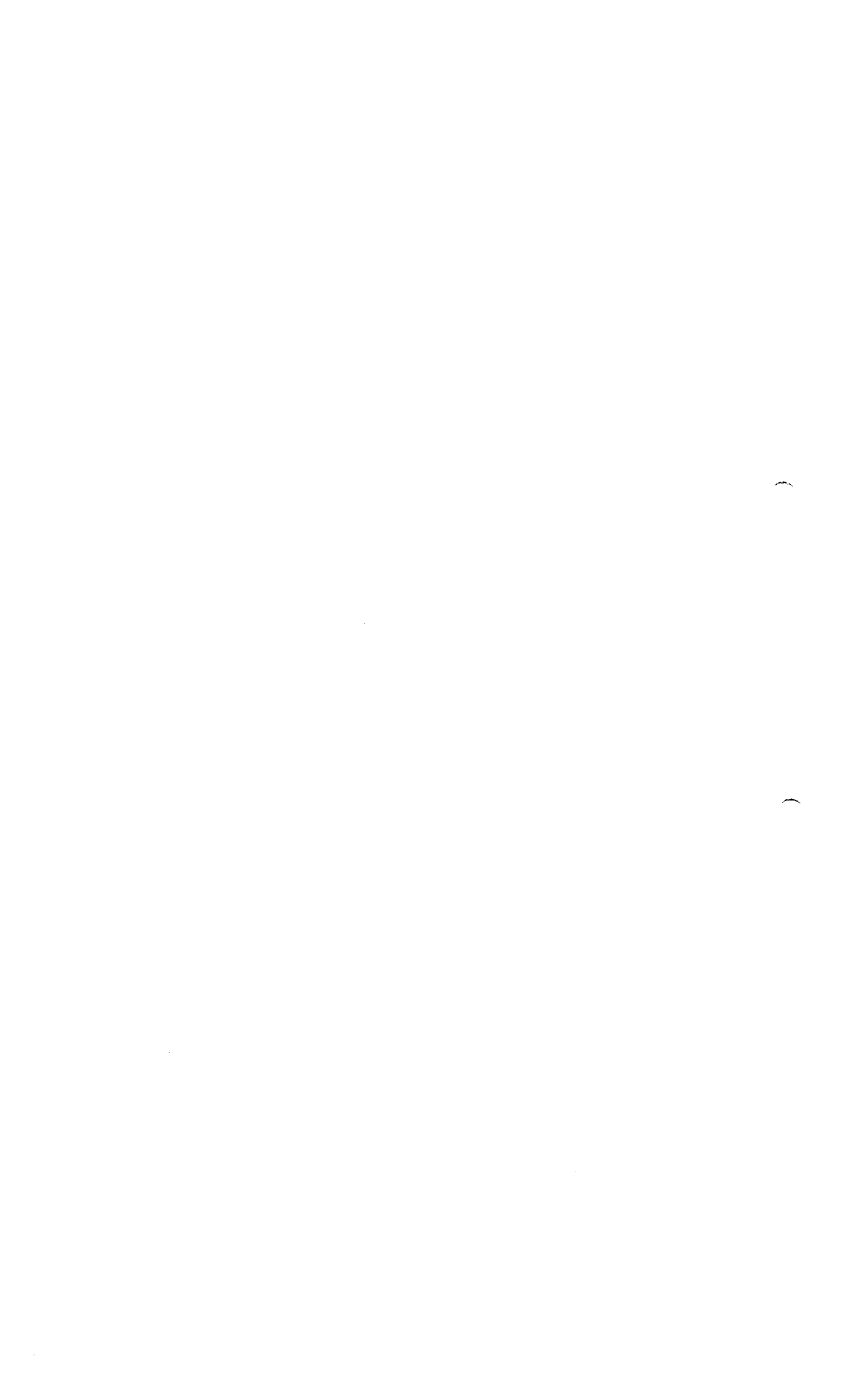
7 Sinopsis del estudio A3L11

Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L11
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
Principio/s activo/s:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante Hansenula (Hep B), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
Nombre del estudio:	Estudio de consistencia lote a lote de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T administrada a los 2-4-6 meses de edad a lactantes mexicanos sanos		
Fase de desarrollo:	III		
Investigadores principales:	<p>Dra. Amalia Guadalupe Becerra Aquino (Investigador coordinador) Teléfono: 52 81 83 05 59 00/04 Ext. 19360/361</p> <p>Dra. Maricruz Gutiérrez Brito Teléfono: 52 22 24 04 90 04 Ext. 200</p> <p>Dr. Carlos E. Aranza Doniz Teléfono: 52 55 58 38 30 76</p> <p>Dr. Juan Francisco Galán Herrera (en dos centros) Teléfono: 52 54 24 72 81</p> <p>Dra. Mercedes Macías Teléfono: 52 55 10 84 09 00 Ext. 1368</p>		
Investigadores y centros del estudio:	Este fue un estudio multicéntrico llevado a cabo en México. La lista de investigadores y centros se incluye en el Anexo 5.		
Publicaciones:	Ninguna a la fecha de redacción del informe.		
Período del estudio:	14 de noviembre de 2006 (FVFS) al 13 de junio de 2008 (LVLS para el seguimiento de 6 meses)		
Metodología/Diseño del estudio:	<p>Estudio de fase III randomizado, multicéntrico, con observador ciego y con cuatro grupos.</p> <p>Todos los sujetos recibieron tres dosis (a los 2, 4 y 6 meses de edad: V01, V03 y V05, respectivamente) de uno de los tres lotes de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (grupos 1, 2 y 3) o la vacuna Infanrix hexa™ (grupo 4).</p> <p>Se realizó un seguimiento a todos los lactantes durante un total de 10 meses.</p>		
Objetivo primario:	Demostrar la equivalencia de tres lotes de vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (producto medicinal de 2.ª generación) en cuanto a los índices de seroprotección para D, T, Hep B, PRP y polio y los índices de seroconversión anti-toxoide pertúsico (PT) y anti-hemaglutinina filamentosa (FHA), un mes después de una serie primaria de tres dosis (a los 2, 4 y 6 meses de edad).		
Criterios de valoración primarios:	<p>Se evaluaron los siguientes criterios de valoración serológicos un mes después de la tercera dosis de la serie primaria (V06, D150):</p> <p>Los índices de seroprotección para D, T, Hep B, PRP y polio se definieron como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Títulos de anticuerpos (Ac) anti-D y anti-T ≥ 0.01 UI/ml • Títulos de Ac anti-Hep B ≥ 10 mUI/ml • Títulos de Ac anti-PRP ≥ 0.15 μg/ml • Títulos de Ac anti-polio 1, 2 y 3 ≥ 8 (1/dil) 		



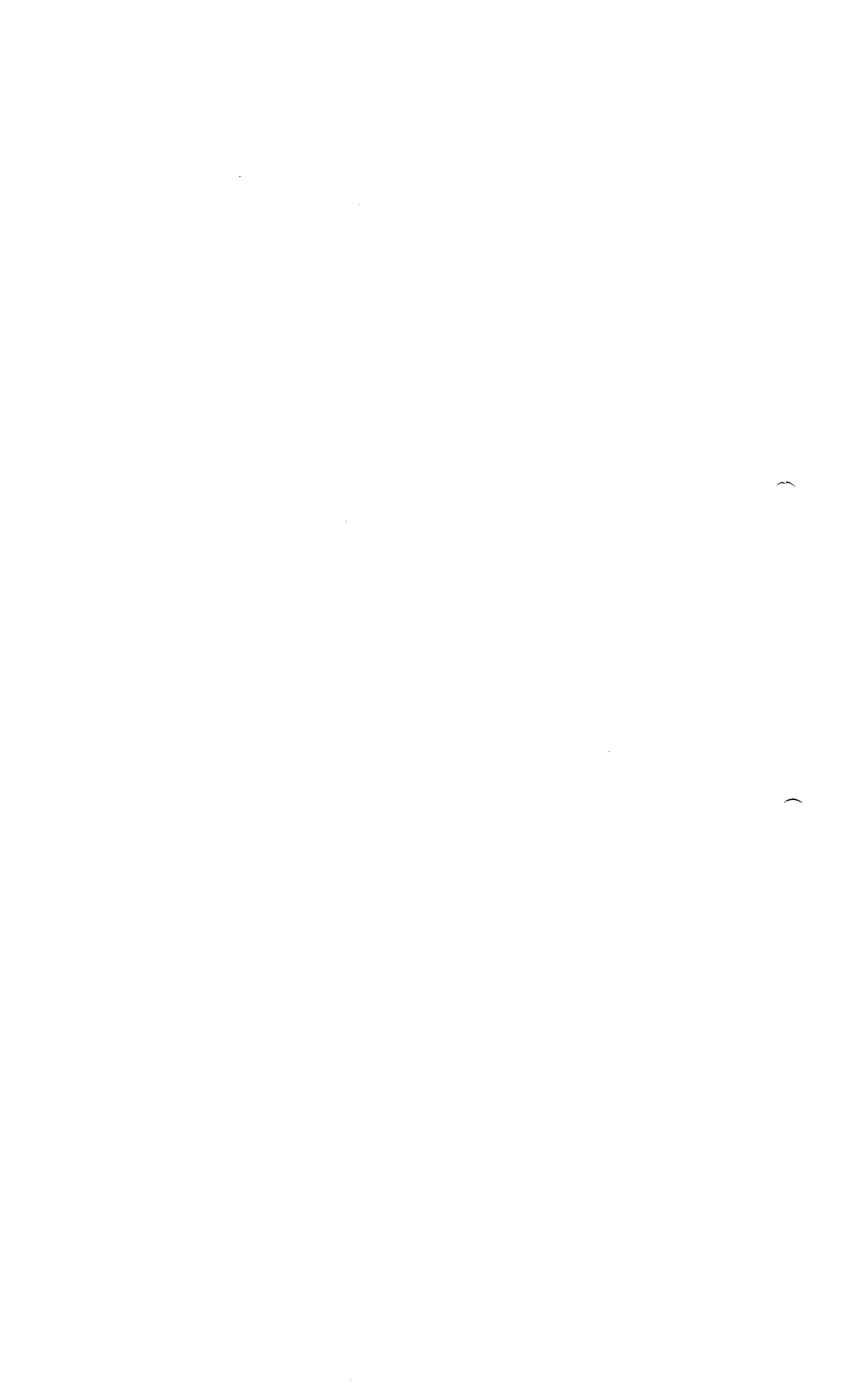


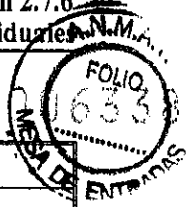
Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L11
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
Principio/s activo/s:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante Hansenula (Hep B), poliomiелitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
	<p>Los índices de seroconversión anti-PT y anti-FHA se definieron como:</p> <ul style="list-style-type: none"> Títulos de Ac anti-PT y anti-FHA con un aumento de orden ≥ 4 respecto del valor al inicio (V01) hasta la V06 		
Métodos estadísticos para el objetivo primario	<p>A fin de demostrar la consistencia, se realizaron tres pruebas de equivalencia por pares sobre los índices de seroprotección/seroconversión según la valencia, un mes después de la tercera dosis de vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T.</p> <p>La metodología estadística se basó en el uso del intervalo de confianza (IC) bilateral del 90% de las diferencias entre los pares de lotes de los índices de seroprotección/seroconversión.</p> <p>La consistencia lote a lote se evaluó también utilizando los IC del 95% de la diferencia en los índices de seroprotección/seroconversión entre lotes, un mes después de la tercera dosis de la serie primaria, según se describe en el Plan de análisis estadístico.</p>		
Objetivos secundarios:	<p>Inmunogenicidad</p> <ul style="list-style-type: none"> Describir en cada grupo, incluido el grupo de Infanrix hexa™, los parámetros de inmunogenicidad para todos los antígenos un mes después de la tercera dosis de la serie primaria. Mostrar que la respuesta inmunológica a la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T no induce una respuesta inmunológica menor que la vacuna Infanrix hexa™ en cuanto a la seroprotección contra D (definida como un título ≥ 0.01 UI/ml), un mes después de la tercera dosis de la serie primaria. <p>Seguridad</p> <p>Evaluar la seguridad general en cada grupo un mes después de la tercera dosis de la serie primaria en cuanto a los índices de incidencia de los siguientes eventos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cualquier evento adverso (AE) sistémico no solicitado ocurrido en los primeros 30 minutos siguientes a cada inyección Cualquier reacción adversa (AR) solicitada ocurrida en los primeros 7 días siguientes a cada inyección Cualquier AE ocurrido en los primeros 30 días siguientes a cada inyección Cualquier evento adverso grave (SAE) ocurrido durante el estudio (incluido el período de seguimiento de 6 meses). 		
Criterios de valoración secundarios:	<p>Inmunogenicidad</p> <p>Los criterios de valoración de la respuesta inmunológica (descriptivos) incluyeron los siguientes:</p> <p>Criterios de valoración incluidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Títulos de Ac para cada valencia en la V06 y títulos de Ac anti-D en la V01 Títulos de Ac superiores a un valor de corte (V06): <ul style="list-style-type: none"> Títulos de Ac anti-T ≥ 0.1 UI/ml y ≥ 1.0 UI/ml Títulos de Ac anti-D ≥ 0.1 UI/ml y ≥ 1.0 UI/ml Títulos de Ac anti-Hep B ≥ 100 mUI/ml Títulos de Ac anti-PRP ≥ 1.0 μg/ml Títulos de Ac anti-PT ≥ 4 UE/ml 		



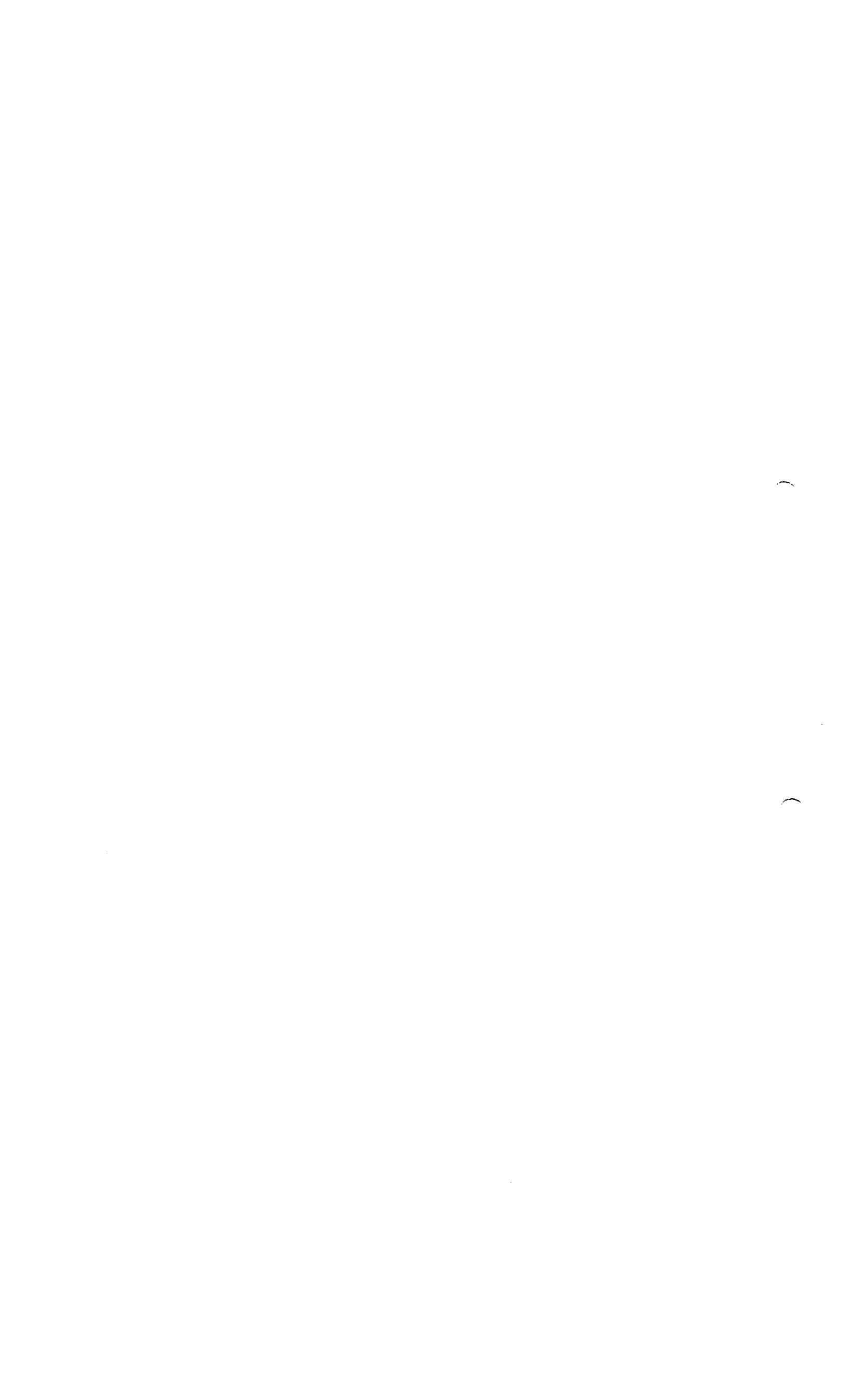


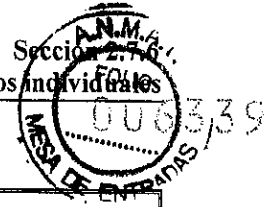
Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L11														
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T																
Principio/s activo/s:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante Hansenula (Hep B), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica																
	<ul style="list-style-type: none"> • Títulos de Ac anti-FHA ≥ 4 UE/ml • Títulos de Ac anti-D ≥ 0.01 UI/ml, ≥ 0.1 UI/ml y ≥ 1.0 UI/ml en la V01 e índice de títulos individuales (V06/V01) • La respuesta a los antígenos pertúsicos (PT, FHA) se define en la V06 como un nivel anti-PT o anti FHA ≥ 4 UE/ml en lactantes seronegativos al inicio, o al menos la persistencia (título posterior \geq título previo) del nivel de anticuerpos en lactantes seropositivos al inicio (título ≥ 4 UE/ml). <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocurrencia, naturaleza (término preferido [PT] del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [MedDRA]), intensidad y relación con la vacunación de cualquier AE sistémico no solicitado informado en los 30 minutos siguientes a cada vacunación. • Ocurrencia, tiempo hasta el inicio, cantidad de días de ocurrencia e intensidad de las reacciones en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas solicitadas (enumeradas en el diario del sujeto y en el cuaderno de recopilación de datos [CRF]) que se produzcan hasta 7 días después de cada vacunación. • 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. • Ocurrencia de cualquier SAE durante el estudio (incluido el seguimiento de 6 meses después de la última dosis de la serie primaria). 																
Tamaño de la muestra:	<p>Tamaño programado para la muestra: Se incluyeron en el estudio un total de 1190 sujetos. Los sujetos se asignaron al azar a uno de cuatro grupos:</p> <p>Grupo 1: 340 lactantes debían recibir tres dosis de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T (lote 1).</p> <p>Grupo 2: 340 lactantes debían recibir tres dosis de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T (lote 2).</p> <p>Grupo 3: 340 lactantes debían recibir tres dosis de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T (lote 3).</p> <p>Grupo 4: 170 lactantes debían recibir tres dosis de la vacuna Infanrix hexa™.</p> <p>El tamaño de muestra del grupo de la vacuna en investigación se calculó utilizando una simulación para obtener una potencia total del 90%. Se consideró necesario un total de 288 sujetos por grupo de la vacuna en investigación a fin de probar la hipótesis nula global a un nivel de alfa del 5%. Partiendo del supuesto de que sólo el 85% de los sujetos serían evaluables, debían inscribirse 340 sujetos por grupo de la vacuna en investigación.</p> <p>Inscritos concretamente:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Número de sujetos</th> <th>DTaP-IPV- Hep B- PRP~T (lote 1)</th> <th>DTaP-IPV- Hep B- PRP~T (lote 2)</th> <th>DTaP-IPV- Hep B- PRP~T (lote 3)</th> <th>Infanrix hexa™</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					Número de sujetos	DTaP-IPV- Hep B- PRP~T (lote 1)	DTaP-IPV- Hep B- PRP~T (lote 2)	DTaP-IPV- Hep B- PRP~T (lote 3)	Infanrix hexa™	Total						
Número de sujetos	DTaP-IPV- Hep B- PRP~T (lote 1)	DTaP-IPV- Hep B- PRP~T (lote 2)	DTaP-IPV- Hep B- PRP~T (lote 3)	Infanrix hexa™	Total												





Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L11			
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T					
Principio/s activo/s:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante Hansenula (Hep B), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica					
	Presentes en V01	-	-	-	-	1206
	Randomizados y que recibieron una inyección en V01†	340	343	339	167	1189
	Completaron hasta V06†	301	315	294	146	1056
	Finalizaron antes de V06†	39	28	45	21	133
	Completaron el seguimiento de 6 meses‡	290	308	281	139	1018
	Se incluyeron en el conjunto de análisis de inmunogenicidad PP*§	231	236	228	119	814
	Se incluyeron en el conjunto de análisis de inmunogenicidad ITT*†	340	343	339	167	1189
	Se incluyeron en el conjunto de análisis de seguridad§	337	345	340	167	1189
	* PP: Per Protocol; ITT: Intención de tratamiento					
	† Según la randomización					
	‡ Para los sujetos que completaron la V06					
	§ Según la vacuna inyectada					
Calendarios de vacunación y recolección de muestras, y duración de la participación en el estudio	<p>Todos los sujetos de los grupos 1, 2 y 3 debían recibir tres dosis de uno de los tres lotes de la vacuna en investigación y todos los sujetos del grupo 4 debían recibir tres dosis de Infanrix hexa™, a los 2, 4 y 6 meses de edad.</p> <p>Se les realizó una extracción de sangre de 4 ml a los 2 meses de edad (BL1-V01) y otra de 5 ml a los 7 meses de edad (BL2-V06).</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 10 meses para cada sujeto (incluido el seguimiento de SAE de 6 meses después de la dosis 3).</p>					

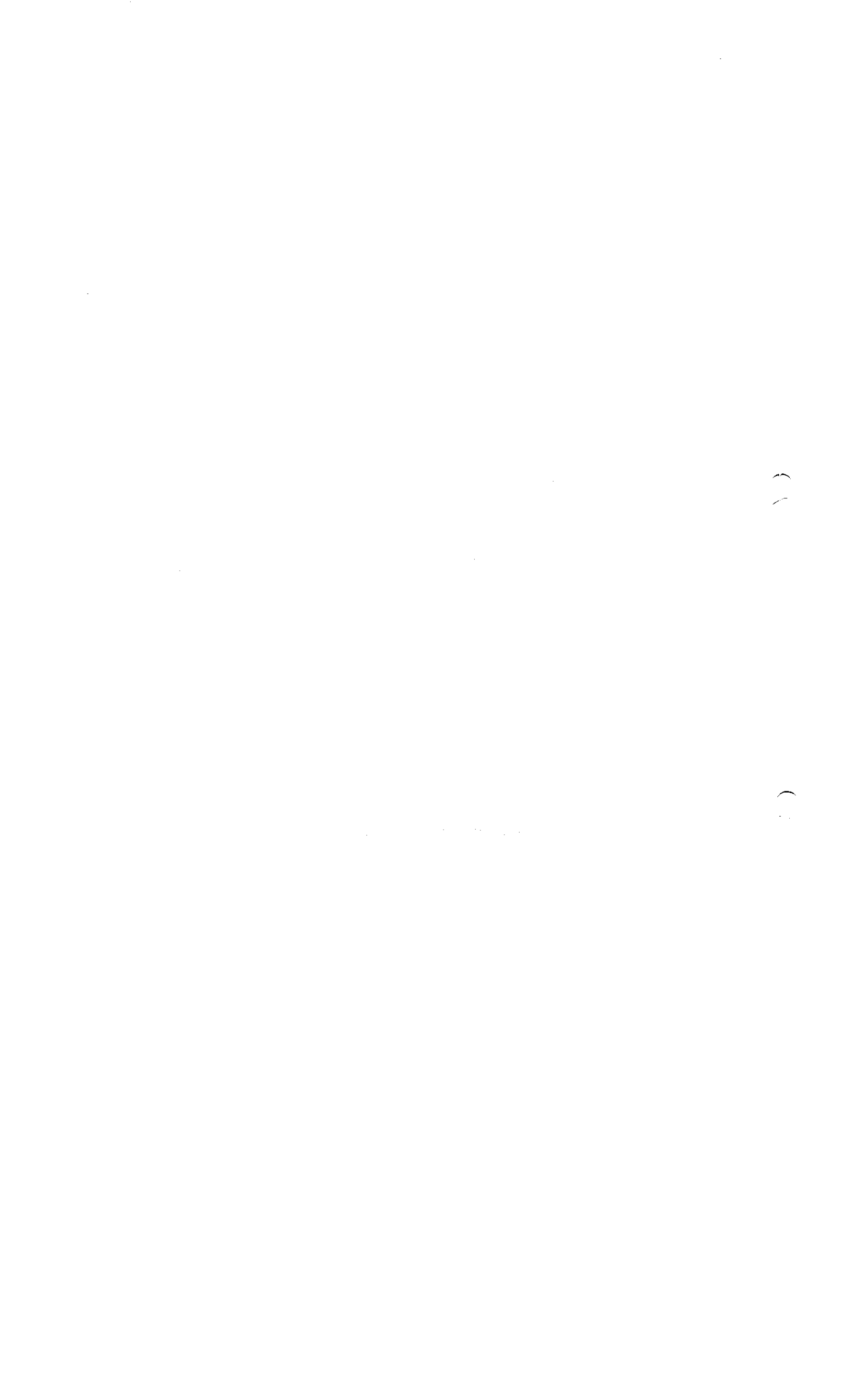




Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L11																				
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T																						
Principio/s activo/s:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante Hansenula (Hep B), poliomiелitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica																						
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T elaborada por Sanofi Pasteur SA.																						
Presentación:	Líquida, suministrada en una jeringa prellenada de 0.5 ml.																						
Composición:	<p>Cada dosis de 0.5 mL de vacuna contenía:</p> <table border="0"> <tr> <td>Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica: (expresado como cantidad de polisacárido):</td> <td>12 µg</td> </tr> <tr> <td>Antígeno de superficie de Hep B (HBsAg) recombinante purificado</td> <td>10 µg</td> </tr> <tr> <td>Toxoide diftérico purificado</td> <td>≥20 UI</td> </tr> <tr> <td>Toxoide tetánico purificado</td> <td>≥40 UI</td> </tr> <tr> <td>Toxoide pertúsico acelular</td> <td>25 µg</td> </tr> <tr> <td>Hemaglutinina filamentosa</td> <td>25 µg</td> </tr> <tr> <td>Poliovirus inactivado tipo 1, antígeno D</td> <td>40 unidades</td> </tr> <tr> <td>Poliovirus inactivado tipo 2, antígeno D</td> <td>8 unidades</td> </tr> <tr> <td>Poliovirus inactivado tipo 3, antígeno D</td> <td>32 unidades</td> </tr> <tr> <td>Hidróxido de aluminio</td> <td>0,6 mg</td> </tr> </table>			Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica: (expresado como cantidad de polisacárido):	12 µg	Antígeno de superficie de Hep B (HBsAg) recombinante purificado	10 µg	Toxoide diftérico purificado	≥20 UI	Toxoide tetánico purificado	≥40 UI	Toxoide pertúsico acelular	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	Hidróxido de aluminio	0,6 mg
Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica: (expresado como cantidad de polisacárido):	12 µg																						
Antígeno de superficie de Hep B (HBsAg) recombinante purificado	10 µg																						
Toxoide diftérico purificado	≥20 UI																						
Toxoide tetánico purificado	≥40 UI																						
Toxoide pertúsico acelular	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																						
Hidróxido de aluminio	0,6 mg																						
Vía:	Inyección intramuscular en el lado anterolateral del muslo.																						
Número de lote:	Número de lote: S4009-F01 (fecha de vencimiento: noviembre de 2007) Número de lote: S4106-F01 (fecha de vencimiento: noviembre de 2007) Número de lote: S4107-F01 (fecha de vencimiento: noviembre de 2007)																						
Producto de control:	Infanrix hexa™, elaborada por GlaxoSmithKline Biologicals																						
Presentación:	Suspensión suministrada en forma de dos componentes de vacuna individuales: DTaP-Hep B-IPV como suspensión en una jeringa prellenada e Hib como un pellet blanco en una ampolla de vidrio.																						
Composición:	<p>Cada dosis de 0.5 ml de DTaP-Hep B-IPV contenía:</p> <table border="0"> <tr> <td>Toxoide diftérico</td> <td>no menos de 30 unidades internacionales (UI)</td> </tr> <tr> <td>Toxoide tetánico</td> <td>no menos de 40 UI</td> </tr> <tr> <td>Toxoide pertúsico</td> <td>25 µg</td> </tr> <tr> <td>Hemaglutinina filamentosa</td> <td>25 µg</td> </tr> <tr> <td>Pertactina</td> <td>8 µg</td> </tr> <tr> <td>r-ADN de HBsAg</td> <td>10 µg</td> </tr> <tr> <td>Poliovirus inactivado tipo 1, antígeno D</td> <td>40 unidades</td> </tr> <tr> <td>Poliovirus inactivado tipo 2, antígeno D</td> <td>8 unidades</td> </tr> <tr> <td>Poliovirus inactivado tipo 3, antígeno D</td> <td>32 unidades</td> </tr> <tr> <td>Agua para inyectables</td> <td>hasta 0,5 ml</td> </tr> </table>			Toxoide diftérico	no menos de 30 unidades internacionales (UI)	Toxoide tetánico	no menos de 40 UI	Toxoide pertúsico	25 µg	Hemaglutinina filamentosa	25 µg	Pertactina	8 µg	r-ADN de HBsAg	10 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	Agua para inyectables	hasta 0,5 ml
Toxoide diftérico	no menos de 30 unidades internacionales (UI)																						
Toxoide tetánico	no menos de 40 UI																						
Toxoide pertúsico	25 µg																						
Hemaglutinina filamentosa	25 µg																						
Pertactina	8 µg																						
r-ADN de HBsAg	10 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																						
Agua para inyectables	hasta 0,5 ml																						

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L11
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
Principio/s activo/s:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante Hansenula (Hep B), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
	Cada dosis de vacuna Hib liofilizada contenía: Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b 10 µg conjugado a toxoide tetánico (unión covalente): 20-40 µg		
Vía:	Inyección intramuscular en el lado anterolateral del muslo.		
Número de lote:	Lotes comerciales: Número de lote: A21CA130A (fecha de vencimiento: marzo de 2008)		
Criterios de inclusión:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Niños de dos meses de edad (de 50 a 71 días de edad) al día de la inclusión. 2) Nacidos de embarazo a término (≥ 37 semanas) y con un peso al nacer ≥ 2.5 kg. 3) Formulario de consentimiento informado firmado por el padre/madre o ambos, o por el tutor y dos testigos independientes. 4) Posibilidad de asistir a todas las visitas programadas y cumplir con todos los procedimientos del estudio. 5) Vacuna de bacilo Calmette-Guérin (BCG) recibida entre el nacimiento y el primer mes de vida, de acuerdo con el calendario nacional de inmunización. 		
Criterios de exclusión:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Participación en otro estudio clínico en las cuatro semanas anteriores a la (primera) vacunación del estudio. 2) Participación planificada en otro estudio clínico durante el presente estudio clínico. 3) Inmunodeficiencia congénita o adquirida. 4) Hipersensibilidad sistémica a cualquiera de los componentes de la vacuna, o antecedentes de reacciones que pongan en peligro la vida por administración de la vacuna del estudio o una vacuna que contenga las mismas sustancias. 5) Enfermedad crónica en una etapa que pudiese interferir con la realización o la finalización del estudio. 6) Administración de sangre o de productos derivados de la sangre desde el nacimiento. 7) Cualquier vacunación aplicada en las cuatro semanas anteriores a la primera visita del estudio. 8) Cualquier vacunación planificada (excepto BCG, rotavirus y vacunas neumocócicas conjugadas) durante el estudio. 9) Antecedentes documentados de infecciones por tos ferina, tétanos, difteria, polio, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b o hepatitis B (confirmadas de forma clínica, serológica o microbiológica) 10) Vacunación previa contra infecciones por hepatitis B, tos ferina, tétanos, difteria, poliovirus o <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b. 11) Antecedentes personales conocidos o maternos de VIH, seropositiva a la hepatitis B (HBsAg) o a la hepatitis C. 12) Trombocitopenia o trastorno del sangrado por los cuales quede contraindicada una vacunación intramuscular. 		

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

