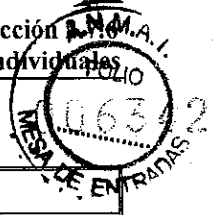




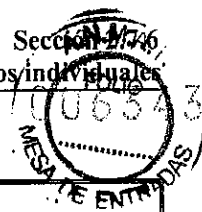
Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L11
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
Principio/s activo/s:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante Hansenula (Hep B), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
	<p>13) Historia de convulsiones.</p> <p>14) Enfermedad febril (equivalente en temperatura rectal $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) o aguda en el día de la inclusión.</p>		
Métodos estadísticos:	<p>Análisis primario</p> <p>Se utilizó un método de pruebas de equivalencia para analizar la seroprotección (PRP, Hep B, D, T y polio tipo 1, 2 y 3) y la seroconversión (PT y FHA) un mes después de la tercera inyección entre cada par de lotes (i, k) por cada valencia j aplicando las siguientes hipótesis:</p> $H_0^{i,k,j} : p_i^j - p_k^j \geq \delta\%$ $H_1^{i,k,j} : p_i^j - p_k^j < \delta\%$ <p>donde</p> <p>el límite de equivalencia δ se establece en 10% para Hep B, D, T, PRP, PT y FHA y en 5% para polio 1, 2, 3</p> <p>i, k en {1,2,3} = número de lote, $i \neq k$</p> <p>valencia j en (D, T, polio tipo 1, 2 y 3, Hep B, PRP, PT, FHA)</p> <p>Hipótesis global: Hipótesis de consistencia</p> <p>La hipótesis global era la siguiente:</p> <p>H_{0G}: La equivalencia entre los tres lotes no se demostró en al menos una valencia.</p> <p>H_{1G}: La equivalencia entre los tres lotes se demostró para todas las valencias.</p> <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. La equivalencia entre los tres lotes quedaba demostrada si se rechazaba la hipótesis nula global para todas las valencias (D, T, polio tipos 1, 2 y 3, Hep B, PRP, PT y FHA).</p> <p>La metodología estadística se basó en el uso del IC bilateral del 90% de las diferencias entre dos pares de lotes de los índices de seroprotección/seroconversión.</p> <p>El IC del 90% de las diferencias se calculó utilizando el método de puntaje de Wilson sin corrección de continuidad citado por Newcombe.</p> <p>La hipótesis de equivalencia individual se demostraba si el IC del 90% quedaba por completo dentro del intervalo de equivalencia $(-\delta; \delta)$.</p> <p>Con fines indicativos, se calculó el IC del 95% de las diferencias aplicando el mismo método.</p> <p>Las hipótesis primarias de consistencia entre lotes fueron puestas a prueba en el conjunto de análisis per-protocol (PP) y el conjunto de análisis de intención de tratamiento (ITT).</p>		
	<p>Análisis secundarios</p> <p>Si se demostraba la equivalencia entre los tres lotes, debía utilizarse un método de prueba de no inferioridad para la valencia D a fin de comprobar si la respuesta global obtenida al agrupar los tres lotes no era inferior a la respuesta obtenida con la vacuna Infanrix</p>		



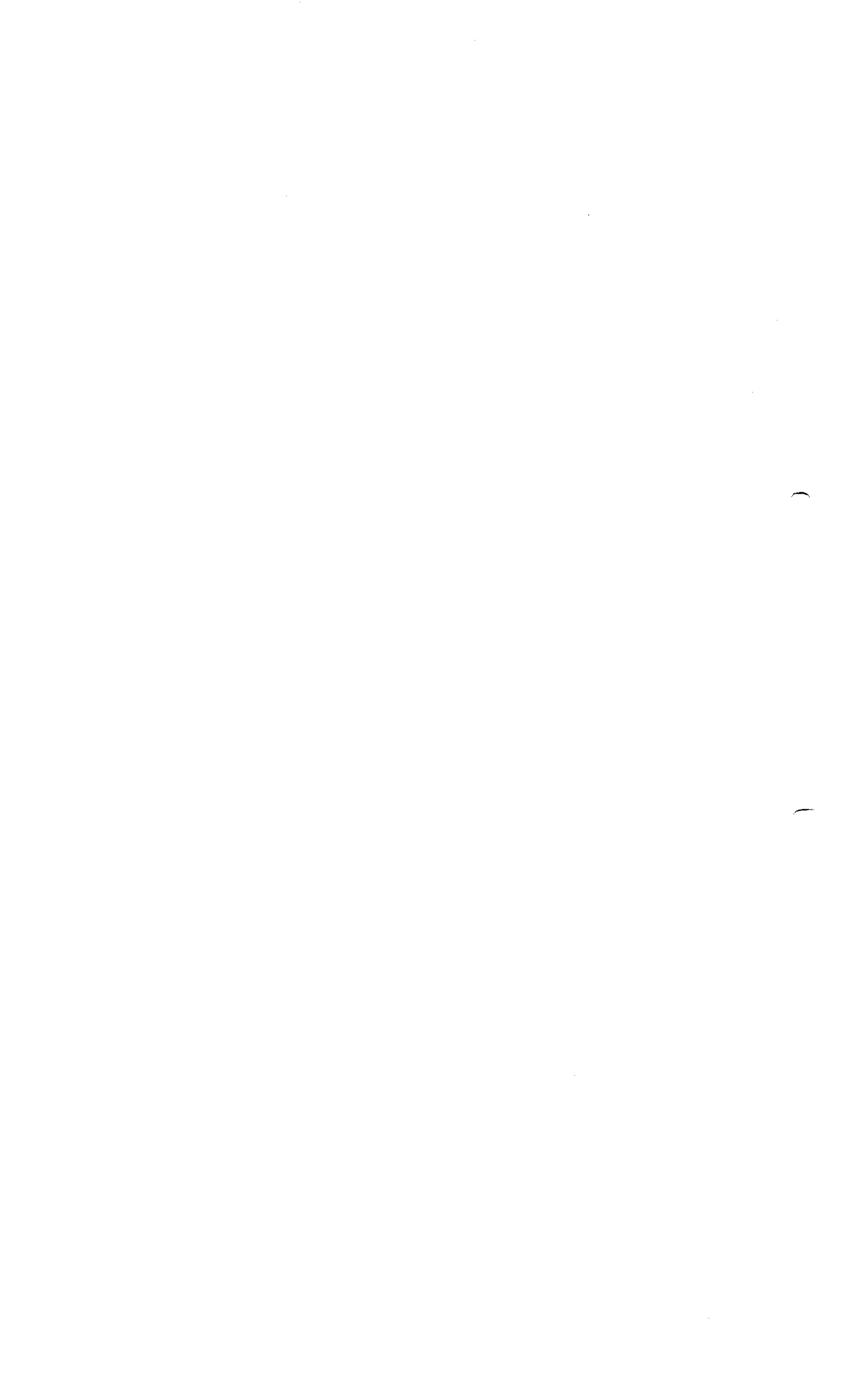


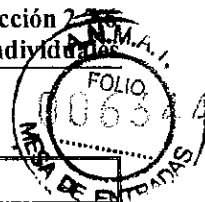
Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L11
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
Principio/s activo/s:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante Hansenula (Hep B), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica		
	<p>hexa™.</p> <p>La respuesta inmune a la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T (Prueba) no era inferior a la respuesta inmune a la vacuna Infanrix hexa™ (Referencia) en cuanto al índice de seroprotección a D (% de lactantes con un título ≥0,01 mUI/ml) un mes después de una serie primaria de tres dosis (2, 4 y 6 meses).</p> <p>Las hipótesis individuales analizadas para la valencia D eran las siguientes:</p> $H_0^D : P_{\text{Tested}}^D - P_{\text{Referencia}}^D \leq -10\%$ $H_1^D : P_{\text{Tested}}^D - P_{\text{Referencia}}^D > -10\%$ <p>La diferencia en términos del porcentaje de sujetos seroprotegidos (definidos por un título ≥0,01 UI/ml) un mes después de la tercera inyección, entre DTaP-IPV-Hep B-PRP~T e Infanrix hexa™ es menor o igual al límite clínicamente relevante de no inferioridad (-10%).</p> <p>Se realizó una prueba de no inferioridad utilizando el IC bilateral del 95% de la diferencia $P_{\text{prueba}} - P_{\text{referencia}}$ entre los índices de seroprotección ($\alpha=2.5\%$) (donde P_{prueba} es el índice de seroprotección correspondiente a los sujetos que recibieron la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T en investigación y $P_{\text{referencia}}$ es el índice de seroprotección correspondiente a los sujetos que recibieron la vacuna Infanrix hexa™).</p> <p>El IC del 95% se calculó utilizando el método de puntaje de Wilson, sin corrección de continuidad, citado por Newcombe.</p> <p>Se demostraba la no inferioridad si el límite inferior del IC bilateral del 95% era mayor que -10%.</p> <p>La hipótesis secundaria de no inferioridad fue puesta a prueba en el conjunto de análisis PP y debía confirmarse utilizando el conjunto de análisis ITT.</p> <p>Todas las variables se describieron utilizando las estadísticas descriptivas usuales y el IC del 95%. Los intervalos de confianza del 95% se calcularon utilizando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El método de aproximación normal para la media geométrica de los títulos (GMT) o la media geométrica del índice de títulos individuales (GMTR). • La distribución binómica exacta para los porcentajes (método de Clopper-Pearson, citado por Newcombe). <p>Inmunogenicidad:</p> <p>Los criterios de valoración de inmunogenicidad se resumieron por grupo de vacuna. Se determinaron los siguientes parámetros para la descripción de la respuesta inmune después de la serie primaria de tres dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Media geométrica de los títulos de Ac 		
	<ul style="list-style-type: none"> • La media geométrica del índice de títulos de Ac individuales, para los títulos de Ac anti-PT y anti-FHA. • Porcentaje de sujetos con títulos acordes con los umbrales predefinidos. <p>Además, se trazaron curvas de distribución acumulativa invertida (RCDC) sobre los conjuntos de análisis ITT para cada parámetro.</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), poliomielitis adsorbida (IPV) y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) conjugada a proteína tetánica				
	<p>Seguridad:</p> <p>Los criterios de valoración de seguridad se resumieron por grupo de vacuna, utilizando la cantidad y el porcentaje de sujetos que presentaron el evento estudiado entre los sujetos evaluables para la seguridad.</p> <ul style="list-style-type: none"> Se calculó el IC del 95 % para los parámetros principales empleando la distribución binómica exacta para las proporciones (método de Clopper-Pearson). 				
Resultados:					
Demografía de los sujetos:					
Los datos demográficos del conjunto de análisis ITT se resumen en la siguiente tabla.					
Conjunto de análisis ITT	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Lote 1 (N=340)	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Lote 2 (N=343)	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Lote 3 (N=339)	Infanrix hexa™ (N=167)	Total randomizado (N=1189)
Sexo					
Masculino: n (%)	180 (52.9)	180 (52.5)	172 (50.7)	85 (50.9)	617 (51.9)
Femenino: n (%)	160 (47.1)	163 (47.5)	167 (49.3)	82 (49.1)	572 (48.1)
Edad (meses) en la V01					
Media (DE)	2.00 (0.200)	2.00 (0.197)	2.01 (0.193)	1.98 (0.189)	2.00 (0.195)
Peso (kg) en la V01					
Media (DE)	5.28 (0.693)	5.26 (0.715)	5.26 (0.700)	5.26 (0.722)	5.27 (0.704)
Para el conjunto de análisis ITT, los grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a la edad, peso y proporción de varones y mujeres, lo cual también se reflejó en el conjunto de análisis PP.					
Inmunogenicidad:					
Objetivo primario: Equivalencia de la seroprotección entre los tres lotes de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (conjunto de análisis PP)					





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		

Criteria	Batch	%	(95% CI)	Batch	%	(95% CI)	% observed	2-sided (90% CI)*
Anti-Hep B (Otho-ECi) ≥ 10 mIU/mL	1	98.3	(95.6; 99.5)	2	98.7	(96.3; 99.7)	-0.46	(-2.67; 1.65)
		98.3	(95.6; 99.5)	3	97.8	(94.9; 99.3)	0.47	(-1.89; 2.93)
	2	98.7	(96.3; 99.7)	3	97.8	(94.9; 99.3)	0.93	(-1.27; 3.32)
Anti-PRP (RIA) ≥ 0.15 μ g/mL	1	99.1	(96.9; 99.9)	2	98.3	(95.7; 99.5)	0.83	(-1.12; 2.94)
		99.1	(96.9; 99.9)	3	99.1	(96.9; 99.9)	0.01	(-1.80; 1.84)
	2	98.3	(95.7; 99.5)	3	99.1	(96.9; 99.9)	-0.82	(-2.93; 1.15)
Anti-D (NT) ≥ 0.01 IU/mL	1	95.2	(91.6; 97.6)	2	96.6	(93.4; 98.5)	-1.37	(-4.60; 1.75)
		95.2	(91.6; 97.6)	3	97.4	(94.4; 99.0)	-2.13	(-5.27; 0.867)
	2	96.6	(93.4; 98.5)	3	97.4	(94.4; 99.0)	-0.76	(-3.58; 2.04)
Anti-T (EIA) ≥ 0.01 IU/mL	1	100.0	(98.4; 100.0)	2	100.0	(98.4; 100.0)	0.00	(-1.16; 1.13)
		100.0	(98.4; 100.0)	3	100.0	(98.4; 100.0)	0.00	(-1.16; 1.18)
	2	100.0	(98.4; 100.0)	3	100.0	(98.4; 100.0)	0.00	(-1.13; 1.18)
Anti-polio 1 (MN) ≥ 8 1/dil	1	99.6	(97.6; 100.0)	2	100.0	(98.4; 100.0)	-0.43	(-1.92; 0.749)
		99.6	(97.6; 100.0)	3	100.0	(98.4; 100.0)	-0.43	(-1.92; 0.802)
	2	100.0	(98.4; 100.0)	3	100.0	(98.4; 100.0)	0.00	(-1.13; 1.19)
Anti-polio 2 (MN) ≥ 8 1/dil	1	100.0	(98.4; 100.0)	2	100.0	(98.4; 100.0)	0.00	(-1.16; 1.13)
		100.0	(98.4; 100.0)	3	100.0	(98.4; 100.0)	0.00	(-1.16; 1.18)
	2	100.0	(98.4; 100.0)	3	100.0	(98.4; 100.0)	0.00	(-1.13; 1.18)
Anti-polio 3 (MN) ≥ 8 1/dil	1	99.6	(97.6; 100.0)	2	100.0	(98.4; 100.0)	-0.43	(-1.93; 0.752)
		99.6	(97.6; 100.0)	3	100.0	(98.4; 100.0)	-0.43	(-1.93; 0.795)
	2	100.0	(98.4; 100.0)	3	100.0	(98.4; 100.0)	0.00	(-1.14; 1.18)
Anti-PT (EIA)(EU/mL) 4-fold increase	1	97.8	(95.0; 99.3)	2	96.6	(93.4; 98.5)	1.23	(-1.46; 4.01)
		97.8	(95.0; 99.3)	3	97.8	(94.8; 99.3)	0.05	(-2.47; 2.60)
	2	96.6	(93.4; 98.5)	3	97.8	(94.8; 99.3)	-1.18	(-3.97; 1.55)
Anti-FHA (EIA)(EU/mL) 4-fold increase	1	99.1	(96.9; 99.9)	2	98.3	(95.7; 99.5)	0.84	(-1.15; 2.97)
		99.1	(96.9; 99.9)	3	97.7	(94.8; 99.3)	1.38	(-0.713; 3.77)
	2	98.3	(95.7; 99.5)	3	97.7	(94.8; 99.3)	0.55	(-1.81; 3.04)

* The 90% CI was calculated based on the Wilson score method without continuity correction as described by Newcombe R.G

As the 90% CIs for each valence fell entirely within the $(-\delta; \delta)$ then the individual null hypotheses H_0 were rejected and global equivalence was concluded.

Se cumplió el objetivo primario del estudio: se demostró que los lotes individuales eran consistentes utilizando los conjuntos de análisis PP e ITT, de la siguiente manera:

Los IC del 90% de la diferencia en los índices de seroprotección/seroconversión entre los lotes de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T se encontraron dentro de $(-5; 5)$ para la polio tipo 1, 2 y 3, y dentro de $(-10; 10)$ para





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		

todas las otras valencias (D, T, Hep B, PRP, PT y FHA). Por lo tanto, se rechazaron las hipótesis nulas individuales y se llegó a la conclusión de equivalencia entre los lotes de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T para todas las valencias individuales. Además, se rechazó asimismo la hipótesis nula global y se llegó a la conclusión de consistencia entre los lotes de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T.

Por otra parte, no se observaron diferencias entre los lotes pareados, según los IC del 95% de las diferencias (tomando los mismos márgenes de equivalencia) entre los lotes pareados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T.

Se demostró asimismo la no inferioridad con Infanrix hexa™, utilizando la valencia D para comparar la respuesta global a los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T frente a Infanrix hexa™, de la siguiente manera: dado que el límite inferior del IC bilateral del 95% de la diferencia entre los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T e Infanrix hexa™ era mayor que -10%, se rechazó la hipótesis nula H0 y se llegó a una conclusión de no inferioridad.

Con respecto a las valencias individuales, ≥95% de los sujetos de los grupos de lotes individuales de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T y del grupo Infanrix hexa™ cumplieron con los umbrales sustitutos definidos en el protocolo para la seroprotección/seroconversión. Los tres lotes individuales de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T mostraron en general índices de seroprotección/seroconversión similares en los umbrales especificados en el protocolo; sin embargo, se observaron algunas diferencias con umbrales más elevados: con respecto a anti-Hep B, el lote 2 mostró índices de seroprotección similares al lote 3 pero más elevados que el lote 1 en el umbral ≥100 mUI/ml (conjunto de análisis ITT), y con respecto a anti-D, el lote 2 mostró índices de seroprotección observados más altos que los otros dos lotes en el umbral ≥1.0 UI/ml (sólo observado en el conjunto de análisis PP; esta diferencia no se observó en el conjunto de análisis ITT y los GMT fueron similares). Los tres lotes individuales también registraron GMT mayormente similares, con la excepción de anti-Hep B (en este caso, el lote 2 mostró niveles de GMT mayores que el lote 1 ó 2 (conjuntos de análisis ITT y PP).


Los porcentajes de sujetos que llegaron a los umbrales definidos en el protocolo para la seroprotección/seroconversión fueron similares (según los IC superpuestos del 95%) en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T y el grupo Infanrix hexa™. Se observaron algunas diferencias con umbrales mayores: menos sujetos (91.7%) del grupo de lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T cumplieron con el umbral ≥100 mUI/ml de seroprotección anti-Hep B, en comparación con el grupo Infanrix hexa™ (99.2%) según los IC no superpuestos del 95%. Se observaron algunas diferencias en los GMT entre los grupos de tratamiento: los valores de GMT anti-PRP y anti-FHA (V06 [D150] e índice V06/V01) fueron mayores con los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T que con Infanrix hexa™, según los IC no superpuestos del 95%. Para la polio tipo 1, 2 y 3, los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T dieron valores de GMT menores que Infanrix hexa™. Para todas las otras valencias, los GMT observados fueron similares entre los grupos de lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T e Infanrix hexa™.


Seguridad:

En general, los tres lotes individuales de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T mostraron perfiles de seguridad comparables. No se informaron eventos o reacciones sistémicos inmediatos no solicitados dentro de los 30 minutos siguientes a la administración de la vacuna. Los tres lotes individuales de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T mostraron incidencias comparables de reacciones solicitadas (reacciones en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas), AE no solicitados y AR no solicitadas (reacciones en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas). La cantidad de sujetos que experimentaron al menos un SAE durante el estudio (antes de la V06 o durante el período de seguimiento de 6 meses) también fue similar (≤2.4%) para los tres lotes de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T.

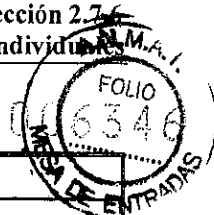
Dado que el perfil de seguridad de los tres lotes individuales de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T era comparable, se utilizaron los datos de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T para realizar la comparación de seguridad con Infanrix hexa™.

Los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T e Infanrix hexa™ fueron similares en cuanto a su perfil de seguridad: No se informaron eventos o reacciones sistémicos inmediatos no solicitados dentro de los 30 minutos


 ROXANA MONTEMILONE
 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		

siguientes a la administración de la vacuna. Los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa™ mostraron incidencias generales similares observadas de reacciones en el lugar de la inyección solicitadas dentro de los 7 días siguientes a la administración de la vacuna. La incidencia de la reacción en el lugar de la inyección más común (dolor) fue similar para los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (89.7%) e Infanrix hexa™ (82.8%). La incidencia general de reacciones sistémicas solicitadas fue similar en ambos grupos de tratamiento, si bien la incidencia de llanto (en los 7 días siguientes a cualquier inyección) fue mayor con los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (67.2%) que con Infanrix hexa™ (54.8%) según los IC no superpuestos del 95%. La incidencia de la reacción sistémica más común (irritabilidad) fue similar para los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (82.2%) e Infanrix hexa™ (75.8%). Sin embargo, los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T mostraron una mayor incidencia de llanto (después de cualquier inyección) y pirexia (después de la dosis 1) que Infanrix hexa™, según los IC no superpuestos del 95%. Ambos grupos de tratamiento revelaron incidencias similares ($\leq 15.2\%$) de reacciones en el lugar de la inyección y sistémicas solicitadas de grado 3, con pequeños cambios o ninguno en la incidencia con las sucesivas inyecciones, según los IC superpuestos del 95%.

Los porcentajes de sujetos que informaron cualquier AE no solicitado en los 7 días siguientes a una inyección de vacuna fueron similares ($\leq 6.0\%$) con los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa™. Ambos grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a las clases de sistemas orgánicos (SOC) y términos preferidos informados. En ambos grupos de tratamiento, los SOC asociados con mayor frecuencia con los AE fueron infecciones e infestaciones (informados por un 15.1% del grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y un 10.8% del grupo Infanrix hexa™); trastornos gastrointestinales (informados por un 6.9% del grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y un 8.3% del grupo Infanrix hexa™); y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (informados por un 6.2% del grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y un 7.0% del grupo Infanrix hexa™).

Los términos preferidos informados con mayor frecuencia eran consistentes con los esperados en este grupo etario y la población del estudio: nasofaringitis (5.7% para los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 3.2% para el grupo Infanrix hexa™, respectivamente); tos (5.3% frente a 5.1%, respectivamente); infección del tracto respiratorio superior (3.6% frente a 3.2%, respectivamente); faringitis (2.6% frente a 1.9%, respectivamente); diarrea (2.3% frente a 4.5%, respectivamente); y hematoma en el lugar de la inyección (2.0% frente a 1.3%, respectivamente). Los porcentajes generales de sujetos que informaron casos de AE se mantuvieron similares con las sucesivas inyecciones de vacuna.

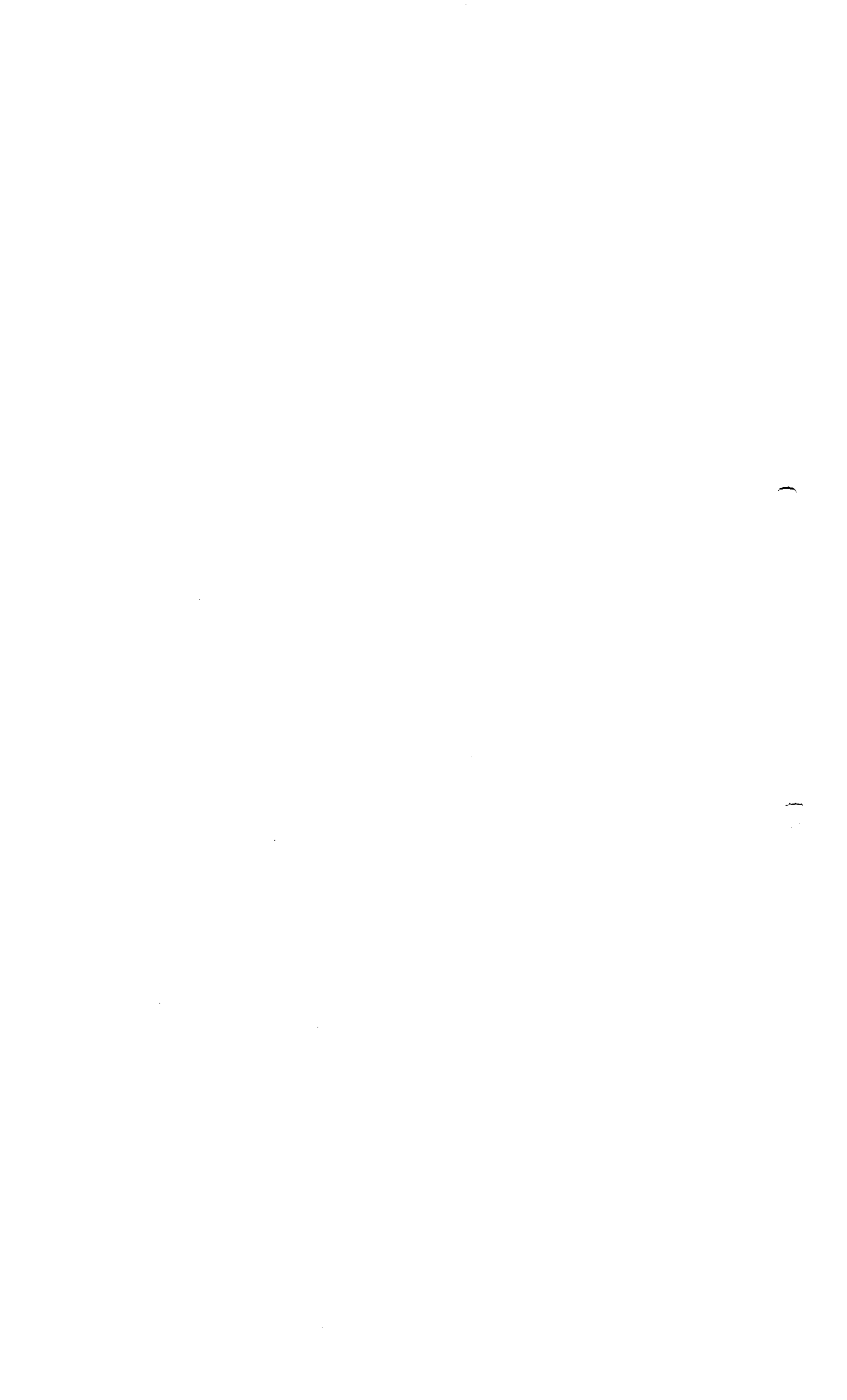
La mayoría de los AE fueron de una intensidad de grado 1 ó 2. En general, porcentajes similares y bajos ($\leq 2.2\%$) de sujetos de cada grupo de tratamiento informaron casos de AE de grado 3. La incidencia de los eventos de grado 3 se mantuvo similar con las sucesivas inyecciones. Todos menos uno de estos AE fueron eventos sistémicos (dolor abdominal, constipación, intolerancia a la lactosa, tos, diarrea, gripe, nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio superior y deshidratación).

Los porcentajes de sujetos que informaron cualquier AE no solicitado en los 30 días siguientes a una inyección de vacuna fueron similares con los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y con el grupo Infanrix hexa™ ($\leq 46.1\%$), y se mantuvieron similares con las sucesivas inyecciones de vacuna.

La incidencia de reacciones no solicitadas ocurridas dentro de los 7 y los 30 días fue similar y baja ($\leq 2.7\%$) en cada grupo de tratamiento (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa™). Los IC del 95% de los lotes de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa™ se superpusieron en todos los casos. Se produjeron dos reacciones no solicitadas de grado 3 (hematoma en el lugar de la inyección dentro de los 7 días y dolor en el lugar de la inyección dentro de los 30 días).

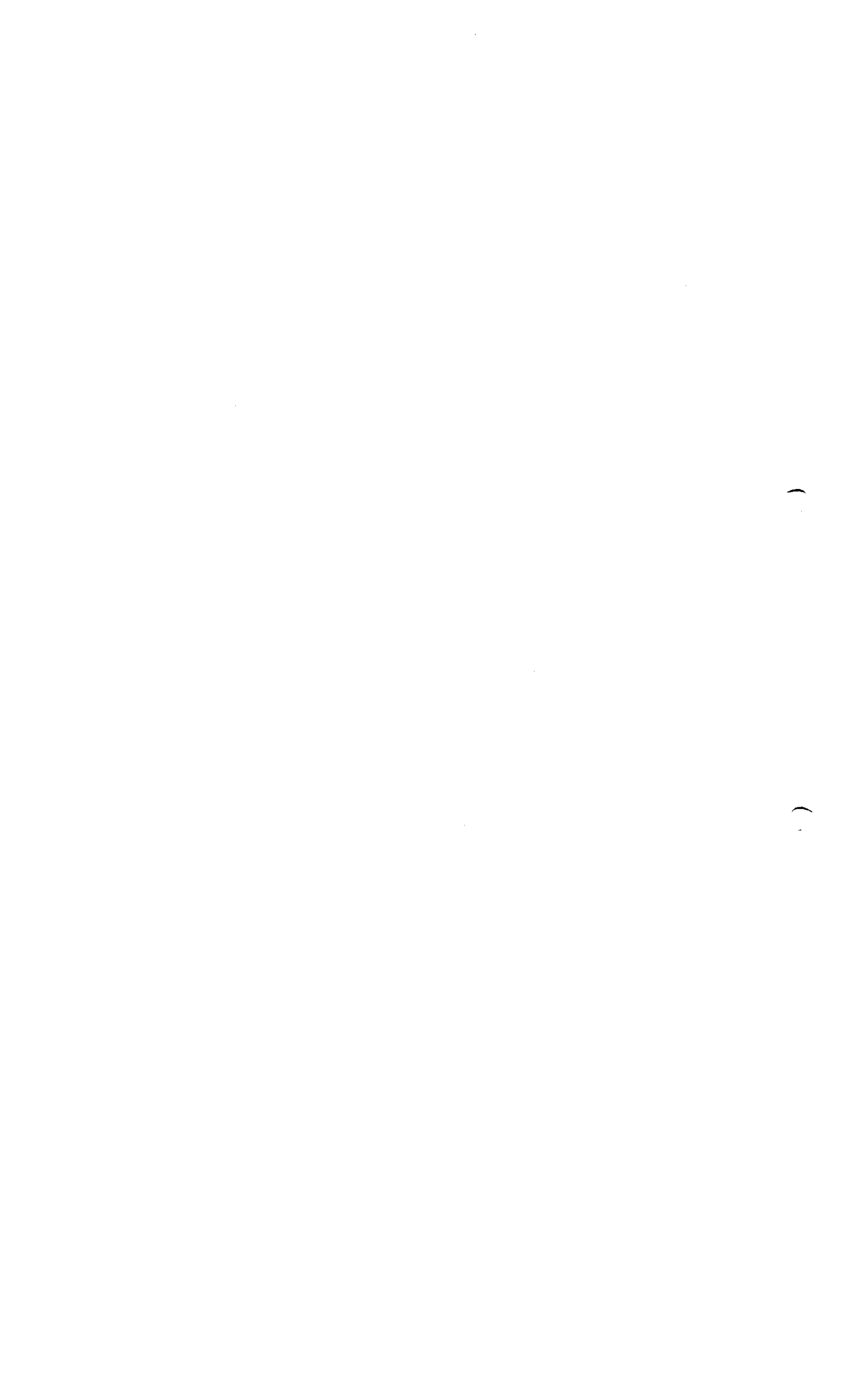
Se informó una sola muerte (por asfixia) durante el estudio actual; no se consideró relacionada con la vacuna del estudio.

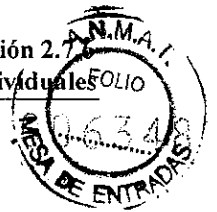
En total 13 sujetos experimentaron 14 casos de SAE no fatales antes de la V06 y otros 14 sujetos informaron





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		
<p>15 casos de SAE no fatales durante el período de seguimiento de 6 meses. Ninguno se consideró relacionado con las vacunas del estudio.</p> <p>Dos sujetos se retiraron del estudio a raíz de un AE: un caso fatal de SAE (asfixia) y un caso no fatal de SAE (convulsiones). Ninguno se consideró relacionado con las vacunas del estudio.</p>			
Conclusiones:			
<ul style="list-style-type: none">• El estudio proporcionó una confirmación clínica de que el proceso de elaboración del producto final a granel de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T en investigación fue consistente entre tres lotes a escala industrial, en cuanto a los índices de seroprotección/seroconversión de todos los antígenos y a la seguridad.• Los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T indujeron un índice de seroprotección anti-D no inferior (en el umbral ≥ 0.01 UI/ml) en comparación con Infanrix hexa™. En términos descriptivos, los índices de seroprotección/seroconversión y los GMT en general estuvieron en un rango similar para los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T e Infanrix hexa™, lo cual demuestra que ambas vacunas otorgan protección contra las seis enfermedades que se espera combatir.• En general, el perfil de seguridad de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T fue aceptable y similar al de Infanrix hexa™. Los índices de incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección o sistémicas solicitadas fueron en general similares entre ambos productos.			

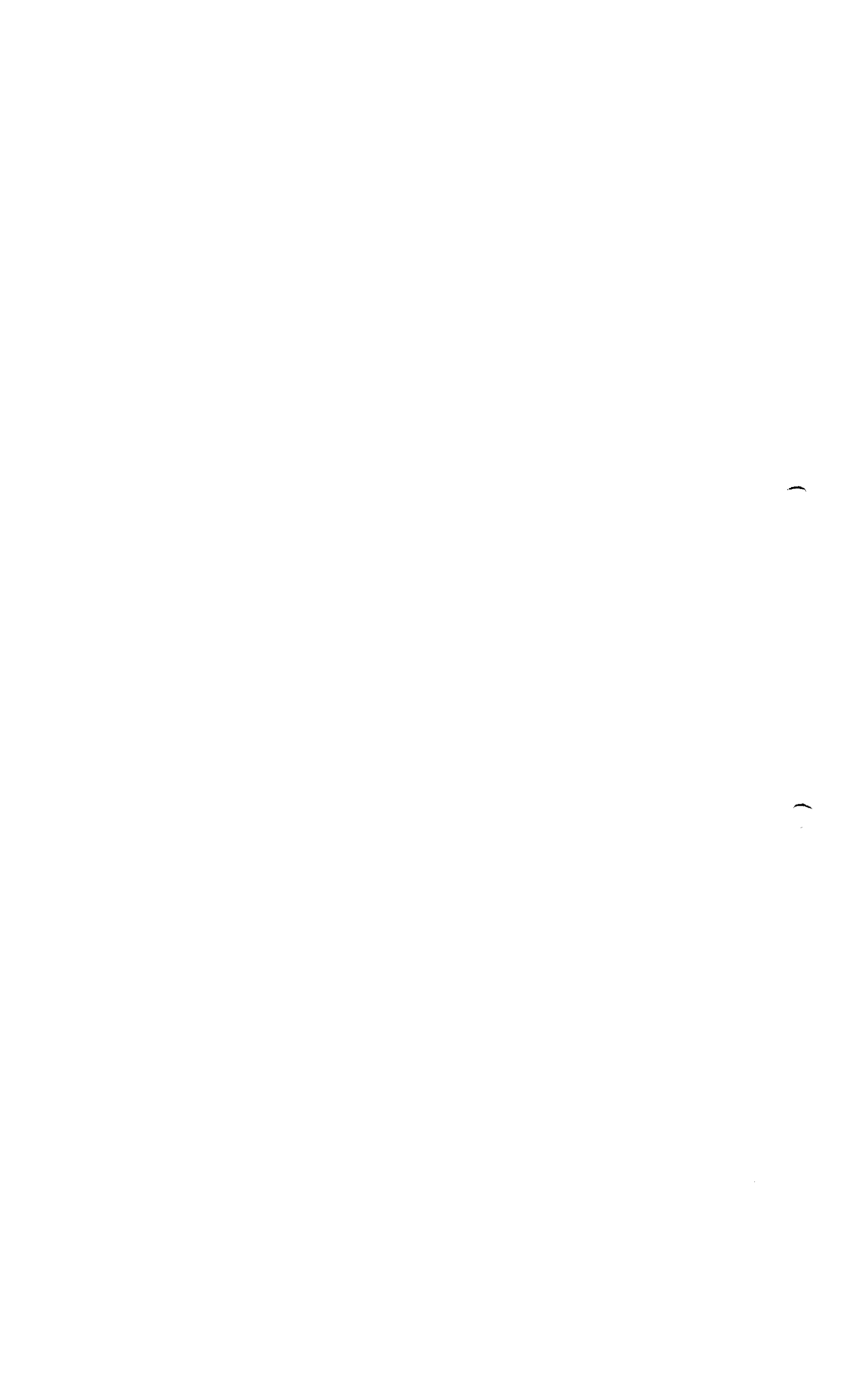




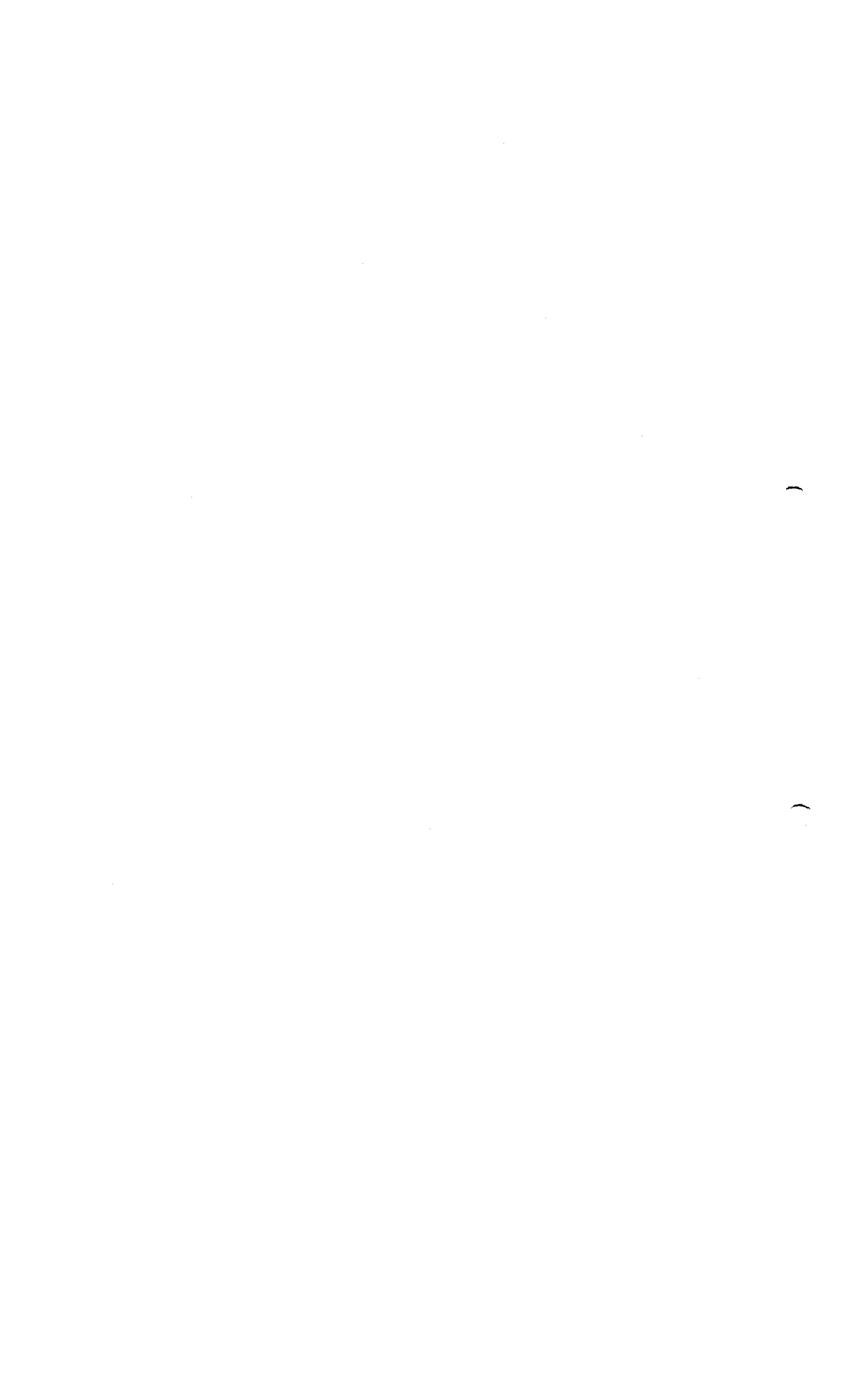
8 Sinopsis del estudio A3L21

Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L21
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T		
Principios activos:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante (Hep B) con <i>Hansenula polymorpha</i> y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), [polirribosil ribitol fosfato conjugado con proteína tetánica (PRP-T)]		

Nombre del estudio:	Estudio de inmunogenicidad de la persistencia de anticuerpos y efecto de refuerzo de la vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP~T administrada a los 15 a 18 meses de edad después de una serie primaria de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T o Infanrix hexa™ administrada a los 2, 4 y 6 meses de edad en niños mexicanos sanos
Fase de desarrollo:	Fase III
Investigadores principales:	<p>Dra. Amalia Guadalupe Becerra Aquino (Investigador coordinador) Hospital Metropolitano Bernardo Sepúlveda (Centro 1) Avenida López Mateo 4600, Colonia Bosques de Nogalar San Nicolás de los Garza, Monterrey, México Teléfono: 52 81 83 05 59 00/04 Ext. 19360/361</p> <p>Dra. Maricruz Gutiérrez Brito Hospital para el Niño Poblano (Centro 2) Boulevard del Niño Poblano 5307 Col. Concepción de la Cruz, CP 72190 Puebla, México Teléfono: 52 22 24 04 90 04 Ext. 200</p> <p>Dr. Carlos E. Aranza Doniz Hospital General de Ecatepec Las Américas (Centro 3) Av. Simón Bolívar esquina Libertadores de América Fraccionamiento Las Américas Ecatepec de Morelos, Estado de México, México Teléfono: 52 55 58 38 30 76</p> <p>Dr. Juan Francisco Galán Herrera Hospital de Valle del Chalco (Centro 5) Avenida Alfredo del Mazo s/n San Miguel Xico Valle del Chalco CP 56613, Estado de México Teléfono: 52 55 54 24 72 81</p> <p>Dra. Mercedes Macías Instituto Nacional de Pediatría (Centro 6) Insurgentes Sur 3700 C. Insurgentes Cuicuilco, México, DF Teléfono: 52 55 10 84 09 00 Ext. 1368</p>
Investigadores y centros del estudio:	Este fue un estudio multicéntrico. La lista de investigadores y centros se incluye antes en esta sección y en el anexo 5.
Publicaciones:	No se han realizado publicaciones a la fecha de redacción del informe.
Período del estudio:	26 de marzo de 2008 al 28 de mayo de 2009
Metodología/Diseño del estudio:	Estudio de fase III, abierto y multicéntrico sobre vacunación de refuerzo administrada a niños pequeños que completaron una serie primaria de tres dosis de la vacuna DTaP-





Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L21
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T		
Principios activos:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante (Hep B) con <i>Hansenula polymorpha</i> y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), [polirribosil ribitol fosfato conjugado con proteína tetánica (PRP-T)]		
	<p>IPV-Hep B-PRP~T en investigación o bien de Infanrix hexa™ en el estudio A3L11 (nota: Infanrix hexa™ está identificada como INFANRIX®HEXA en el estudio A3L11). Todos los sujetos debían recibir la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T como dosis de refuerzo.</p> <p>Si bien el estudio era abierto, se eligió en forma aleatoria un subconjunto de aproximadamente 300 sujetos de los Centros 1, 2 y 3 para que participasen en la evaluación de inmunogenicidad.</p>		
Objetivos:	<p><u>Inmunogenicidad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Describir la persistencia de anticuerpos (Ac) a los 15 a 18 meses de edad para todas las valencias tras una primovacuna de tres dosis con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T o bien Infanrix hexa™ aplicada a los 2, 4 y 6 meses de edad, en un subconjunto de los sujetos. • Describir la inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T administrada a los 15 a 18 meses de edad en un subconjunto de los sujetos. <p><u>Seguridad</u></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 a los 15 a 18 meses de edad. 		
Criterios de valoración:	<p><u>Inmunogenicidad</u></p> <p>Se utilizaron los siguientes criterios de valoración a fin de evaluar la persistencia de Ac (para todas las valencias) antes de la dosis de refuerzo el día 0 (V01), en un subconjunto de aproximadamente 300 sujetos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Títulos de Ac por cada valencia • Títulos de Ac por sobre un valor de corte: <ul style="list-style-type: none"> • Títulos de Ac anti-T ≥ 0.01 UI/ml y ≥ 1.0 UI/ml • Títulos de Ac anti-D ≥ 0.01 UI/ml y ≥ 1.0 UI/ml • Títulos de Ac anti-Hep B ≥ 10 mUI/ml y ≥ 100 mUI/ml • Títulos de Ac anti-PRP ≥ 0.15 μg/ml y ≥ 1.0 μg/ml • Títulos anti-polio ≥ 8 (1/dil) 		
	<p>Se utilizaron los siguientes criterios de valoración para evaluar las respuestas de refuerzo el día 30 (V02):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Títulos de Ac por cada valencia • Títulos de Ac por sobre un valor de corte: <ul style="list-style-type: none"> • Títulos de Ac anti-T ≥ 0.01 UI/mL, ≥ 0.1 UI/mL y ≥ 1.0 UI/mL • Títulos de Ac anti-D ≥ 0.01 UI/mL, ≥ 0.1 UI/mL y ≥ 1.0 UI/mL • Títulos de Ac anti-Hep B ≥ 10 mUI/mL y ≥ 100 mUI/mL 		

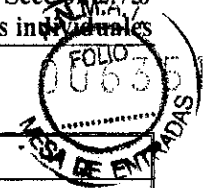





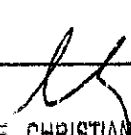
Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L21
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
Principios activos:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante (Hep B) con <i>Hansenula polymorpha</i> y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), [polirribosil ribitol fosfato conjugado con proteína tetánica (PRP-T)]		
Métodos estadísticos para el objetivo	<ul style="list-style-type: none"> • Títulos de Ac anti-PRP $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$ y $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$ • Títulos antipolio ≥ 8 (1/dil) • Títulos de Ac antitoxoide pertúsico (PT) y antihemaglutinina filamentosa (FHA) con un incremento ≥ 4 veces • Índice de títulos individuales por cada valencia (V02/V01) • Seroconversión de Ac antipertussis (antitoxoide pertúsico [anti-PT] acelular y anti-FHA) definida de la siguiente manera: • Incremento ≥ 4 veces en los títulos de Ac anti-PT y anti-FHA entre V01 y V02 <p>La respuesta de refuerzo a la pertussis (PT y FHA) se definió de la siguiente manera:</p> <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) manifestaron una respuesta de refuerzo si presentaban niveles posteriores a la vacunación $\geq 4 \times$ LLOQ. • Los sujetos cuyas concentraciones de Ac previas a la vacunación eran \geq LLOQ pero $< 4 \times$ LLOQ manifestaron 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 $\geq 4 \times$ LLOQ manifestaron una respuesta de refuerzo si presentaban una respuesta 2 veces mayor (niveles posteriores/niveles previos a la vacunación ≥ 2). <p>Seguridad/reactogenicidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocurrencia, naturaleza (término preferido [PT] 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, cantidad de días de ocurrencia e intensidad de las reacciones en el lugar de la inyección solicitadas (enumeradas en el diario y el Cuaderno de Recolección de Datos [CRF] del sujeto) y reacciones sistémicas producidas 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 (sólo en el caso de eventos adversos sistémicos) de los eventos adversos no solicitados (informados de manera espontánea) hasta 30 días después de la dosis de refuerzo. • Ocurrencia de cualquier evento adverso serio (SAE) durante todo el estudio (desde la V01 hasta 6 meses después de la vacunación de refuerzo). <p>Inmunogenicidad</p> <p>Se generaron estadísticas descriptivas. Dado que la persistencia de Ac a los 15 a 18 meses después de una serie de primovacuna de tres dosis era uno de los objetivos principales, se utilizaron los datos de inmunogenicidad y las variables de grupo del estudio A3L11.</p> <p>Los sujetos se analizaron de acuerdo con su grupo de primovacuna asignado en el estudio A3L11, de la siguiente manera:</p>		

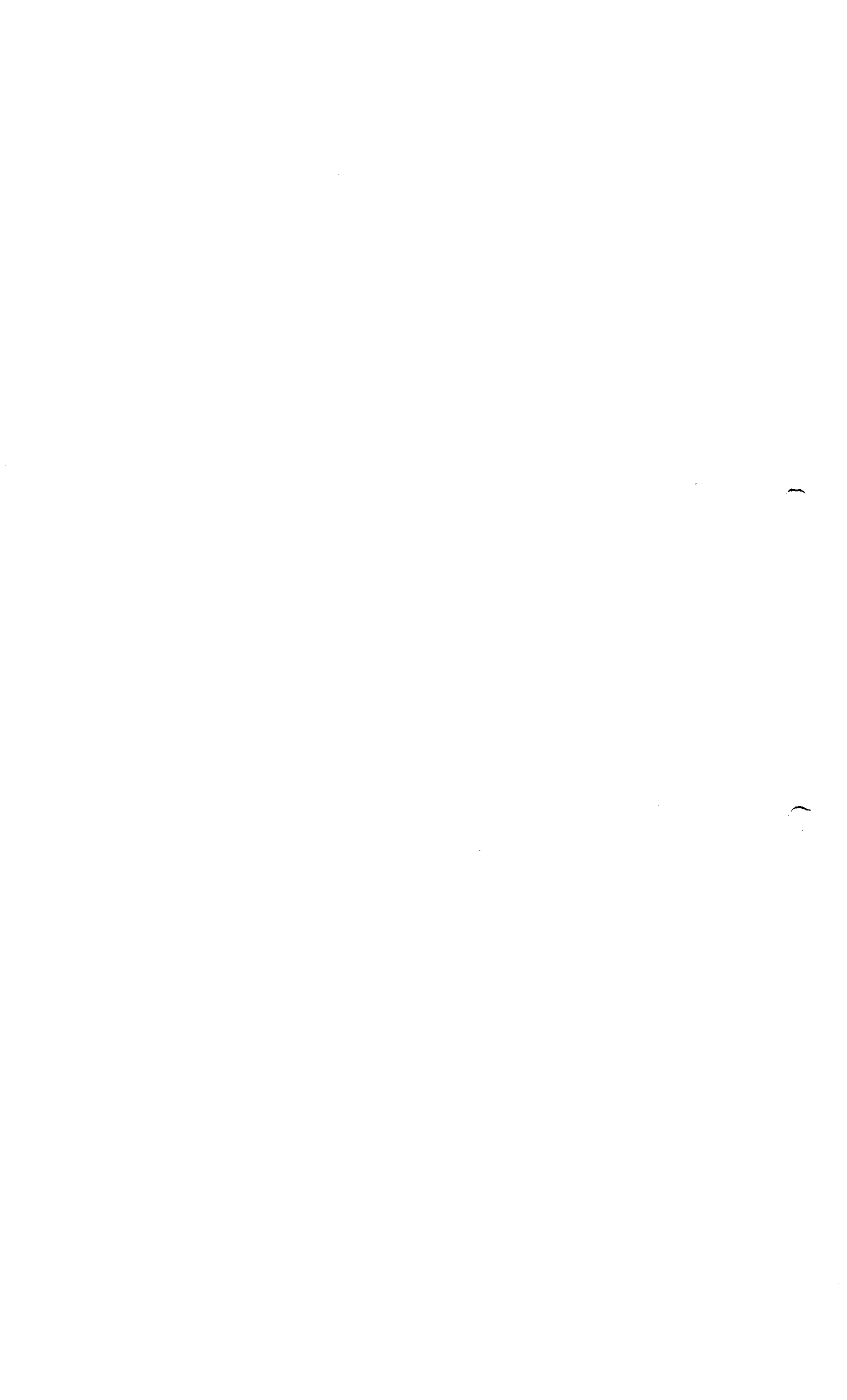


 ROXANA MONTEMILONE CHRISTIAN DOMINGUEZ
 DIRECTORA TÉCNICA APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A. SANOFI PASTEUR S.A.

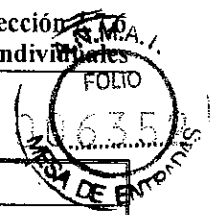




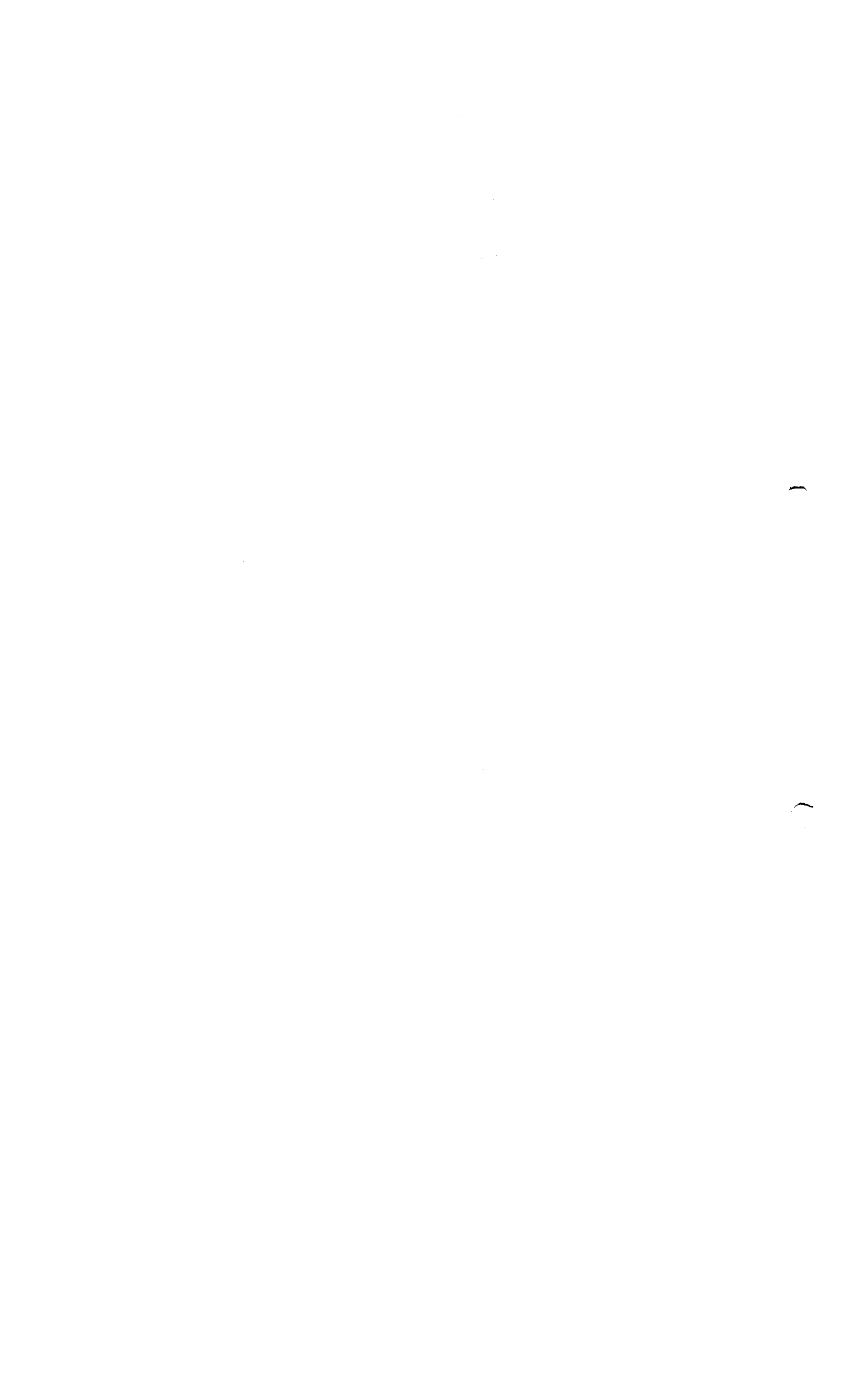
Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L21
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T		
Principios activos:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante (Hep B) con <i>Hansenula polymorpha</i> y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), [polirribosil ribitol fosfato conjugado con proteína tetánica (PRP-T)]		
	<p>Grupo 1: 340 lactantes: tres dosis de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (lote A)</p> <p>Grupo 2: 340 lactantes: tres dosis de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (lote B)</p> <p>Grupo 3: 340 lactantes: tres dosis de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (lote C)</p> <p>Grupo 4: 170 lactantes: tres dosis de Infanrix hexa™</p> <p>Los principales criterios de valoración de inmunogenicidad (con un intervalo de confianza [IC] del 95%) se describieron utilizando los siguientes parámetros:</p> <p><u>Persistencia de anticuerpos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Media geométrica de los títulos de Ac (GM de los títulos [GMT]) a los 15 a 18 meses (previos a la dosis de refuerzo) • Porcentaje de sujetos con títulos superiores a umbrales predefinidos, incluidos los de seroprotección predefinida, antes de la dosis de refuerzo <p><u>Respuesta inmunológica posterior al refuerzo (un mes después de la dosis de refuerzo)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GM de los títulos de Ac después de la dosis de refuerzo (posteriores a la dosis de refuerzo) • GM del índice de títulos de Ac individuales posteriores/previos a la dosis de refuerzo • Porcentaje de sujetos con títulos que superan los umbrales predefinidos después de la dosis de refuerzo • Seroconversión (definida como un incremento ≥ 4 veces respecto del valor inicial [V01] hasta el día 30 [V02]) y respuesta de refuerzo respecto de PT y FHA <p>Los parámetros de inmunogenicidad principales se describieron con sus IC del 95%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para los porcentajes: utilizando el método binómico exacto (método de Clopper-Pearson, citado por Newcombe 19)) • Para las medias geométricas: utilizando el cálculo habitual de distribución normal (distribución en log10) <p>Se presentaron las curvas de distribución acumulativa revertida por cada criterio de Ac (previos y posteriores al refuerzo).</p> <p>Por cada criterio de Ac, se trazaron curvas cinéticas basadas en los GMT en cada momento de medición en los períodos de la serie primaria y la de refuerzo.</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Se generaron estadísticas descriptivas. Los sujetos se analizaron de acuerdo con el grupo de primovacunación asignado para la serie de primovacunación del estudio A3L11. Se presentaron asimismo los resultados reunidos para todos los sujetos. Los parámetros de seguridad principales se describieron con el IC del 95%.</p>		
Tamaño de la muestra:	No se realizó un cálculo del tamaño de la muestra.		

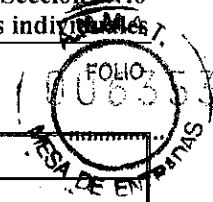


 ROXANA MONTEMILONE CHRISTIAN DOMINGUEZ
 DIRECTORA TÉCNICA APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A. SANOFI PASTEUR S.A.



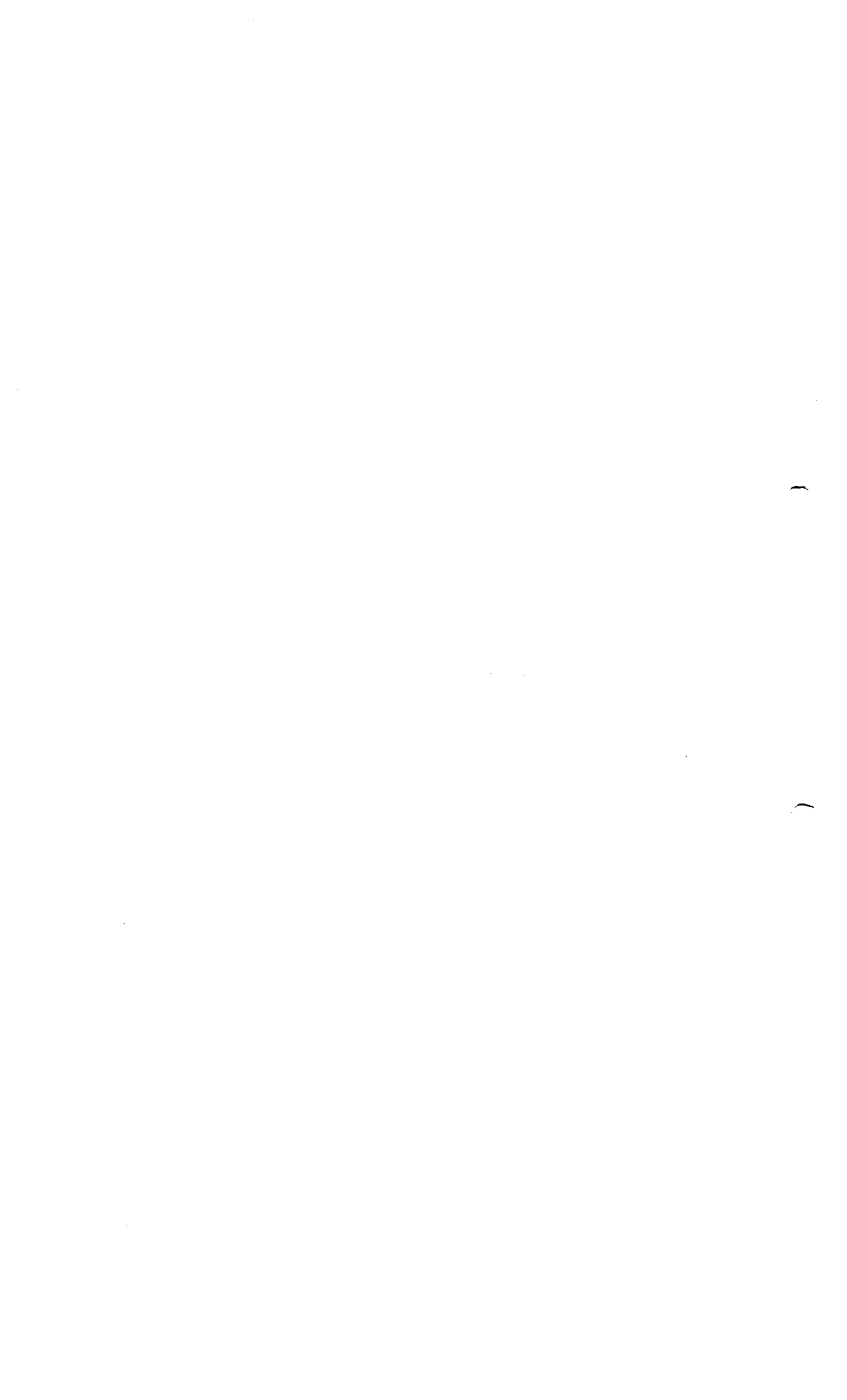


Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L21			
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T					
Principios activos:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante (Hep B) con <i>Hansenula polymorpha</i> y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), [polirribosil ribitol fosfato conjugado con proteína tetánica (PRP-T)]					
	Inscritos concretamente:					
	Cantidad de sujetos	DTaP-IPV -Hep B- PRP~T (Lote A)	DTaP-IPV -Hep B- PRP~T (Lote B)	DTaP-IPV -Hep B- PRP~T (Lote C)	Infanrix hexa™	Total
	Presentes en V01	-	-	-	-	881
	ITT	254	262	252	113	881
	Completaron hasta V02*	250	262	250	113	875
	Finalizaron antes de V02*	4	0	2	0	6
	Completaron el seguimiento de 6 meses*†	244	257	243	112	856
	Se incluyeron en el conjunto de análisis de inmunogenicidad ITT*	72	75	76	87	310
	Se incluyeron en el conjunto de análisis de inmunogenicidad ITT de persistencia de Ac	68	65	74	81	288
	Se incluyeron en el conjunto de análisis de inmunogenicidad PP	58	61	58	65	242
	Se incluyeron en el conjunto de análisis de seguridad	254	262	252	113	881
	PP: Per Protocol; ITT: Intención de tratamiento					
	* según el conjunto de análisis ITT					
	† Para los sujetos que completaron la V02					
Calendarios de vacunación y recolección de muestras, y duración de la participación en el estudio	<p>Vacunación: una dosis de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T para todos los sujetos a los 15 a 18 meses de edad.</p> <p>Extracción de sangre: en un subconjunto de aproximadamente 300 sujetos, se realizaron dos extracciones de sangre de 5 ml cada una: antes de la dosis de refuerzo (BL1-V01) y un mes después (BL2-V02).</p> <p>Se hizo un seguimiento de seguridad a todos los sujetos hasta 6 meses después de la dosis de refuerzo.</p>					







Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L21																				
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T																						
Principios activos:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante (Hep B) con <i>Hansenula polymorpha</i> y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), [polirribosil ribitol fosfato conjugado con proteína tetánica (PRP-T)]																						
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T elaborada por el patrocinador.																						
Presentación:	Líquida, suministrada en una jeringa prellenada de 0.5 ml.																						
Composición:	<table border="0"> <tr> <td>Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b conjugado con proteína tetánica:</td> <td>12 µg (expresado como cantidad de polisacárido)</td> </tr> <tr> <td>Antígeno de HBs 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>PT 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 con proteína tetánica:	12 µg (expresado como cantidad de polisacárido)	Antígeno de HBs recombinante purificado	10 µg	Toxoide diftérico purificado	≥20 UI*	Toxoide tetánico purificado	≥40 UI*	PT 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 con proteína tetánica:	12 µg (expresado como cantidad de polisacárido)																						
Antígeno de HBs recombinante purificado	10 µg																						
Toxoide diftérico purificado	≥20 UI*																						
Toxoide tetánico purificado	≥40 UI*																						
PT 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																						
Via:	Inyección intramuscular en el músculo deltoides derecho.																						
Número de lote	S4106F05 (fecha de vencimiento: noviembre de 2008)																						
Producto de control:	No se aplica.																						
Otros productos:	No se aplica.																						
Criterios de inclusión:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Niños pequeños incluidos previamente en el estudio A3L11 que hayan completado la serie de primovacunación de tres dosis con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T o con Infanrix hexa™ a los 2, 4 y 6 meses de edad 2) Niños pequeños de 15 a 18 meses de edad (456 a 578 días) de edad, inclusive 3) Formulario de consentimiento informado firmado por al menos uno de los padres o por un representante legal y dos testigos obligatorios 4) Posibilidad de asistir a todas las visitas programadas y cumplir con todos los procedimientos del estudio. 																						
Criterios de exclusión:	<ol style="list-style-type: none"> 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 presente estudio 3) Inmunodeficiencia congénita o adquirida, terapias inmunosupresoras tales como terapia con corticoides 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 																						

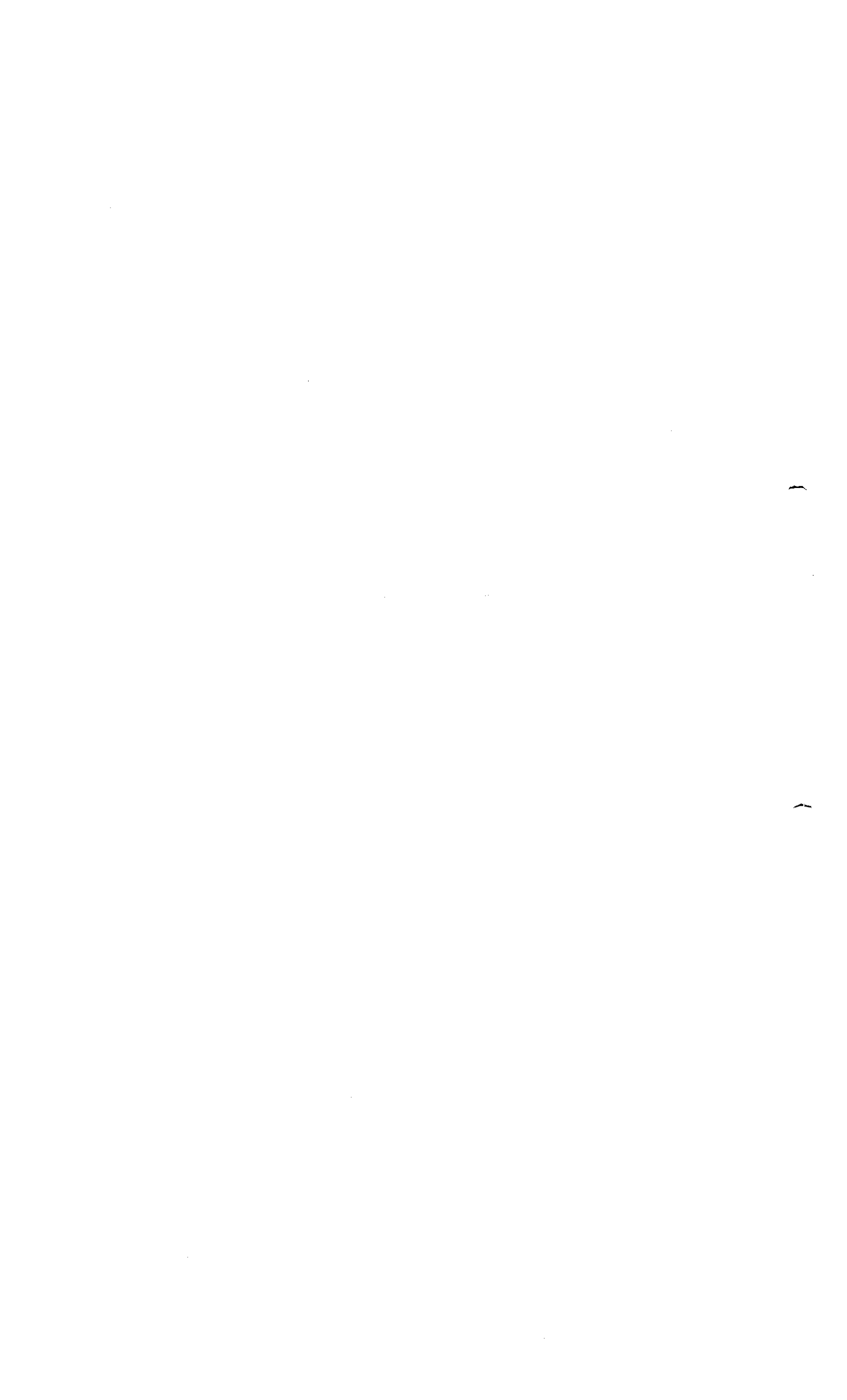




Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L21
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T		
Principios activos:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante (Hep B) con <i>Hansenula polymorpha</i> y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), [polirribosil ribitol fosfato conjugado con proteína tetánica (PRP-T)]		
	<p>6) Administración de sangre o productos derivados de la sangre en los 3 meses anteriores.</p> <p>7) Cualquier vacunación administrada en las 4 semanas anteriores a la vacunación de refuerzo</p> <p>8) Cualquier vacunación planificada hasta la próxima visita</p> <p>9) Antecedentes documentados de infecciones por pertussis, tétanos, difteria, poliomielitis, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b o hepatitis B (confirmadas de forma clínica, serológica o microbiológica)</p> <p>10) Aplicación de una vacuna contra infecciones por pertussis, tétanos, difteria, poliomielitis, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b o hepatitis B desde el final de la participación en el estudio A3L11</p> <p>11) Coagulopatía, trombocitopenia o trastorno del sangrado por los cuales quede contraindicada una aplicación intramuscular</p> <p>12) Antecedentes maternos conocidos de VIH, seropositividad a la hepatitis B (HBsAg) o a la hepatitis C.</p> <p>13) Sujetos que hayan manifestado cualquier SAE relacionado tras la administración de la serie primaria de tres dosis de la vacuna en investigación o de la vacuna de referencia en el estudio A3L11</p> <p>14) Antecedentes de convulsiones.</p> <p>15) Enfermedad febril (temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) o aguda el día de la inclusión</p> <p>16) Contraindicaciones conocidas que desaconsejan seguir la inmunización con una vacuna antipertúsica, p. ej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía • Temperatura $>40.0^{\circ}\text{C}$ dentro de las 48 horas siguientes a una inyección de vacuna, que no responda a otra causa identificable, durante la serie primaria • Llanto inconsolable que se haya manifestado >3 horas dentro de las 48 horas siguientes a una inyección de vacuna durante la serie primaria • Episodio hipotónico hiporreactivo ocurrido dentro de las 48 horas siguientes a una inyección de vacuna durante la serie primaria. • Convulsiones con o sin fiebre en los tres días siguientes a la inyección de vacuna. 		


 ROXANA MONTEMLONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L21
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
Principios activos:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante (Hep B) con <i>Hansenula polymorpha</i> y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), [polirribosil ribitol fosfato conjugado con proteína tetánica (PRP-T)]		

Resultados:

Demografía de los sujetos:

Cada uno de los grupos de primovacuna era similar en cuanto a sexo, edad y peso en los conjuntos de análisis de intención de tratamiento (ITT), ITT para persistencia de Ac y per-protocol (PP).

Inmunogenicidad en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (datos reunidos) frente a Infanrix hexa™:

Persistencia de anticuerpos en V01

En el conjunto de análisis PP, la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T registró una persistencia de Ac similar a Infanrix hexa™, en todas las valencias investigadas (anti-Hep B, anti-PRP, anti-D, anti-T y anti-polio tipos 1, 2 y 3), en base a umbrales sustitutos de seroprotección. En las valencias PRP y Hep B, $\geq 86.9\%$ y $\geq 89.8\%$, respectivamente, de los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T llegaron a los umbrales definidos en el protocolo para seroprotección en V01, en comparación con $\geq 92.3\%$ y $\geq 95.4\%$ de los sujetos primovacunados con Infanrix hexa™. En todas las otras valencias, $\geq 92\%$ de los sujetos llegaron al umbral de seroprotección definido independientemente de los grupos de primovacuna. Se obtuvieron resultados similares para el conjunto de análisis ITT y el conjunto de análisis ITT para persistencia de Ac.

Con casi todas las valencias estudiadas (anti-Hep B, anti-PRP, anti-D, anti-T y antipolio tipo 1), los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T manifestaron niveles de GMT previos al refuerzo similares a los registrados en los sujetos primovacunados con Infanrix hexa™. Se observaron diferencias en los GMT en la persistencia de anticuerpos anti-polio específicos de seroprotección. En el conjunto de análisis PP, los GMT anti-polio 3 fueron menores en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (339) que con Infanrix hexa™ (896). Para anti-polio 2, los GMT fueron similares en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (751) comparados con los sujetos primovacunados con Infanrix hexa™ (1267), en base a una superposición de los IC del 95%. Se observaron resultados similares para el conjunto de análisis ITT para persistencia de Ac y el conjunto de análisis ITT de inmunogenicidad. A pesar de las diferencias en la magnitud de los GMT, la proporción de sujetos que mantuvieron niveles protectores de anticuerpos fue muy similar en ambos ejemplos.

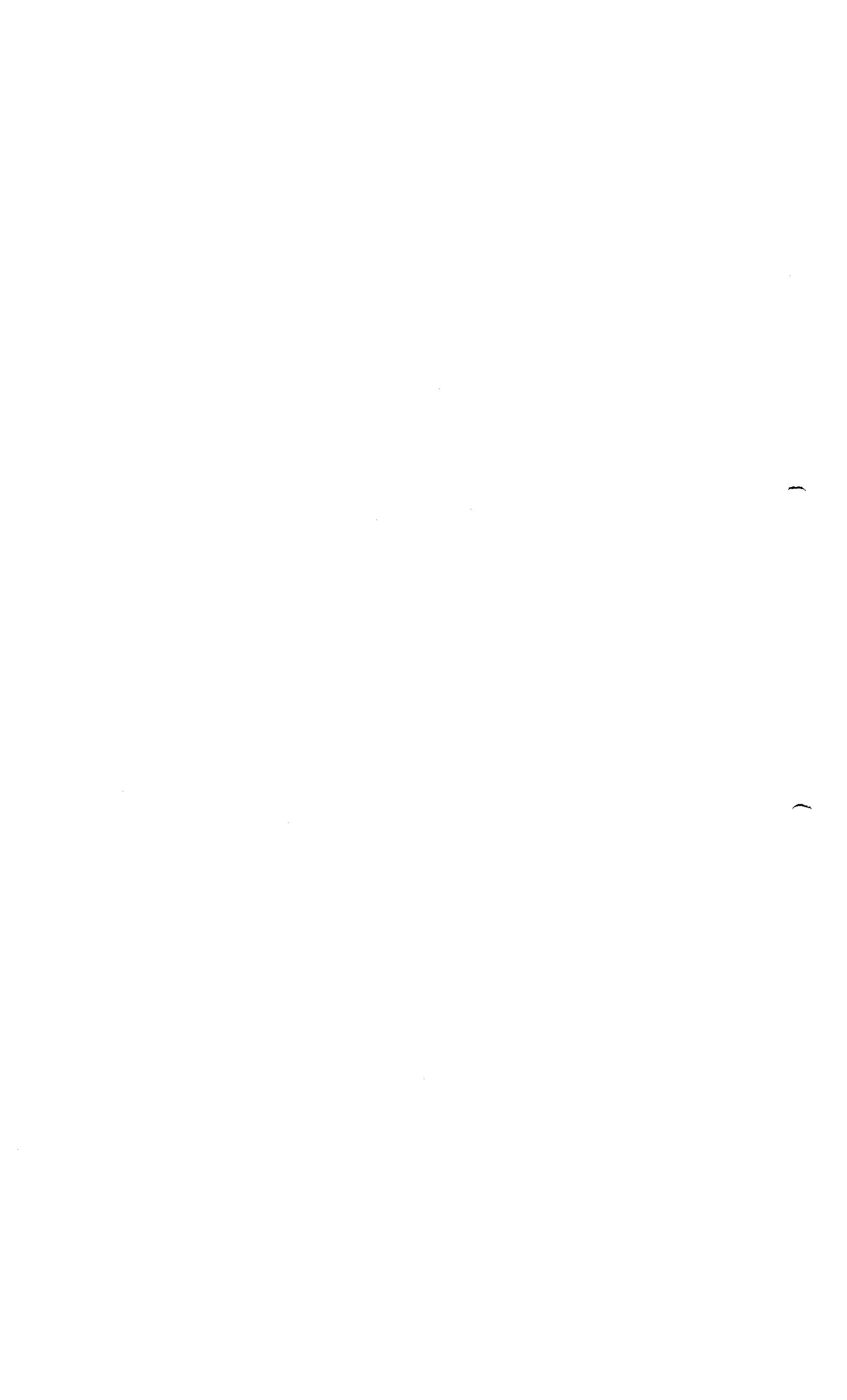
Respuesta de refuerzo tras la vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (V02)

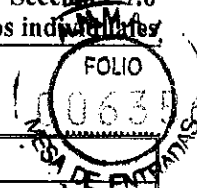
En general (en el conjunto de análisis PP), $\geq 99.2\%$ de los sujetos presentaron niveles de Ac protectores 1 mes después de la vacunación de refuerzo en todas las valencias investigadas (anti-Hep B, anti-PRP, anti-D, anti-T y anti-polio tipos 1, 2 y 3), en base a los umbrales sustitutos de protección. Con respecto a anti-PT y FHA, $\geq 87.3\%$ de los sujetos manifestaron un incremento de cuatro veces en los títulos de Ac entre V01 y V02.

Los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T registraron índices de seroprotección/seroconversión similares después de una dosis de refuerzo, respecto de los sujetos primovacunados con Infanrix hexa™, en todas las valencias analizadas. Se observaron índices de seroconversión similares para FHA cualquiera fuese el grupo de primovacuna (86.7% frente a 89.1%). Los índices de seroconversión para PT fueron numéricamente mayores en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T comparados con los sujetos primovacunados con Infanrix hexa™ (91.8% frente a 81.0%), si bien se produjo una superposición de los IC del 95%. Las respuestas de refuerzo a PT y FHA fueron similarmente elevadas en ambos grupos de primovacuna. Se obtuvieron resultados similares en el conjunto de análisis ITT.

En el conjunto de análisis PP, los GMT anti-polio 3 fueron menores en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (6971) que en los primovacunados con Infanrix hexa™ (13,337) y los GMT anti-FHA fueron mayores en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (402) que en los primovacunados con

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





Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L21
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T		
Principios activos:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante (Hep B) con <i>Hansenula polymorpha</i> y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), [polirribosil ribitol fosfato conjugado con proteína tetánica (PRP-T)]		

Infanrix hexa™ (291). Los GMT aumentaron una cantidad similar de veces para ambas valencias. Los GMT anti-Hep B, anti-PRP y anti-polio 2 fueron similares en el grupo reunido de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (2553, 67.5, 10,046, respectivamente) en comparación con Infanrix hexa™ (4757, 102, 13,482, respectivamente) en base a una superposición de los IC del 95%. Si bien la magnitud de las respuestas de anticuerpos varió después del refuerzo para valencias específicas, la similitud de los índices de seroprotección obtenidos para cada antígeno indica que no reviste importancia clínica. Se observaron resultados similares en el conjunto de análisis ITT de inmunogenicidad.

Inmunogenicidad previa al refuerzo de los lotes individuales de primovacunación DTaP-IPV-Hep B-PRP-T

Los tres lotes individuales de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T generaron una persistencia de Ac similar (en los umbrales de seroprotección definidos por el protocolo) para todas las valencias estudiadas: anti-Hep B, anti-PRP, anti-D, anti-T y anti-polio tipos 1, 2 y 3. Se obtuvieron resultados similares para los conjuntos de análisis PP e ITT y el conjunto de análisis ITT para persistencia de Ac.

Los tres lotes individuales de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T registraron valores de GMT previos al refuerzo similares en todas las valencias investigadas (anti-Hep B, anti-PRP, anti-D, anti-T, anti-polio tipos 1, 2 y 3, anti-PT y anti-FHA), en el conjunto de análisis PP. En el conjunto de análisis ITT de persistencia de Ac, el lote B de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T tendió a generar valores de GMT anti-D previos al refuerzo mayores que los lotes A y C. Sin embargo, se observó que los lotes A y C habían generado niveles de GMT similares a los de Infanrix hexa™. Estas observaciones no revisten importancia clínica.

Seguridad:

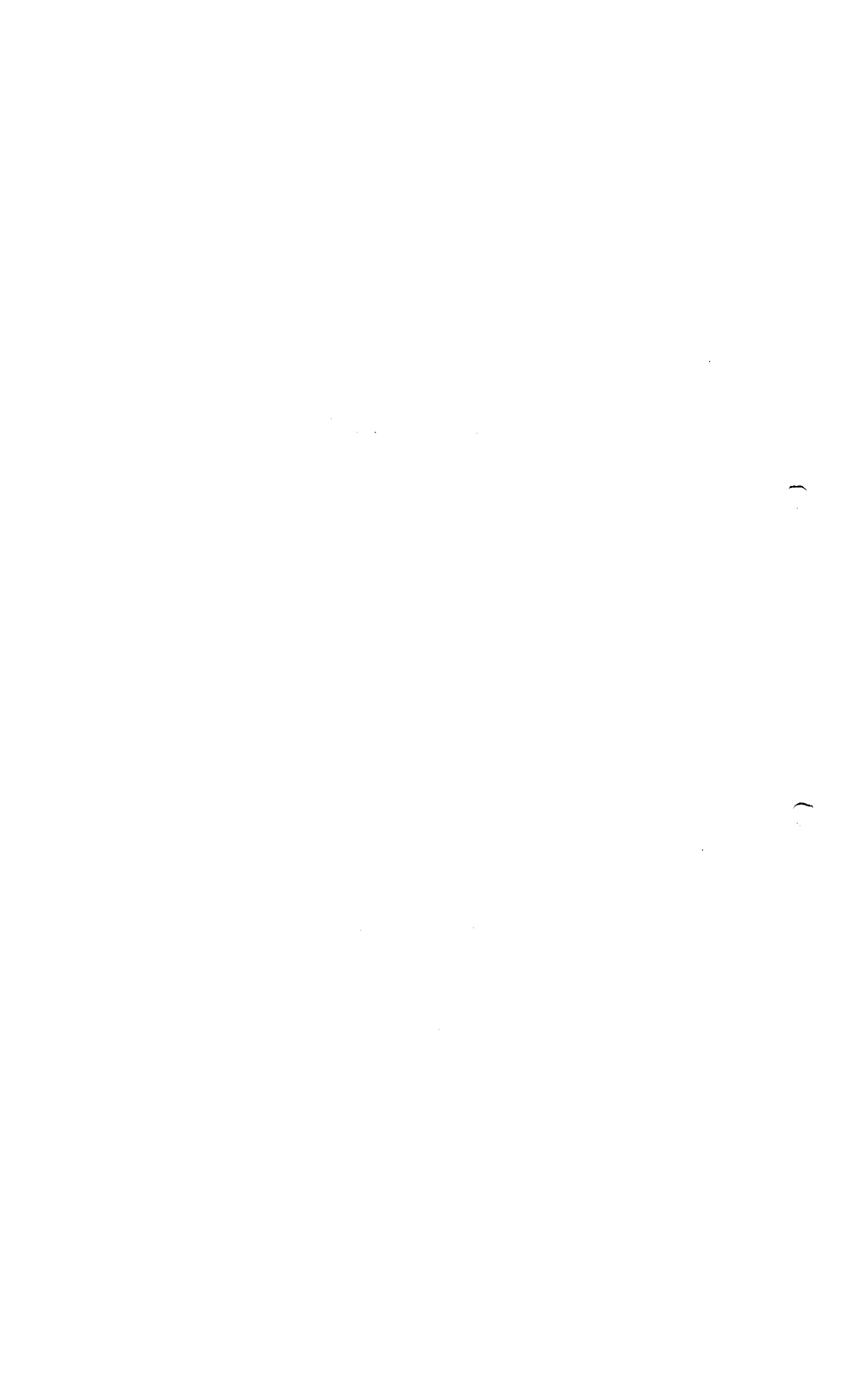
No se produjeron muertes durante el estudio, ya fuera antes de la V02 o durante el período de seguimiento. Tres sujetos informaron uno o más SAE durante el estudio: todos se produjeron durante el período de seguimiento en sujetos previamente primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T; ninguno se consideró relacionado con la vacuna de refuerzo. No se informaron casos de AE/SAE que llevaran a un retiro del estudio.

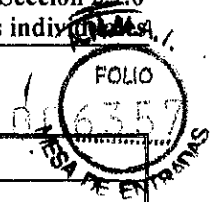
No se informaron eventos o reacciones sistémicos inmediatos no solicitados dentro de los 30 minutos siguientes a la administración de la vacuna.

En total, el 87.6% de los sujetos experimentaron una o más reacciones solicitadas después del refuerzo (reacciones en el lugar de la inyección y sistémicas), la mayoría de las cuales se iniciaron en los 3 días siguientes a la inyección de refuerzo y se resolvieron dentro de los 3 días. El 9.2% de los sujetos experimentaron reacciones solicitadas de grado 3.

La incidencia general de reacciones en el lugar de la inyección solicitadas posteriores al refuerzo fue 77.9%; de estas reacciones, dolor en el lugar de la inyección fue la más frecuente (informada por un 71.1% de los sujetos). Un análisis comparativo (basado en los IC del 95% de las diferencias entre los grupos de primovacunación) reveló que las incidencias (total, grado 2/3 y grado 3 de dolor, eritema e hinchazón en el lugar de la inyección después del refuerzo) fueron similares para los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T y los sujetos primovacunados con Infanrix hexa™. Un sujeto (primovacunado con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) experimentó una hinchazón extensa de la extremidad vacunada (no confirmada por el investigador) de intensidad de grado 3 el día de la vacunación de refuerzo, la cual se resolvió sin tratamiento dentro de los 11 días.

En total, el 72.7% de los sujetos experimentaron reacciones sistémicas solicitadas posteriores al refuerzo. La reacción sistémica posterior al refuerzo más frecuente fue irritabilidad, informada por un 62.9% de los sujetos. La incidencia total de pirexia posterior al refuerzo fue 12.5%. Un análisis comparativo (basado en los IC del 95% de las diferencias entre los grupos de primovacunación) reveló que la incidencia total de pirexia posterior al refuerzo fue menor en sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T (grupo reunido) que en los primovacunados con Infanrix hexa™, dado que el límite superior de la diferencia del IC del 95% era <0 (-8.0 [-16.5; -1.3]). Las





Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L21
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T		
Principios activos:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante (Hep B) con <i>Hansenula polymorpha</i> y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), [polirribosil ribitol fosfato conjugado con proteína tetánica (PRP-T)]		
<p>incidencias (grado 2/3 y grado 3) de pirexia, vómitos, llanto, somnolencia, anorexia e irritabilidad fueron similares en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T y los primovacunados con Infanrix hexa™.</p> <p>La incidencia total de AE (serios y no serios) no solicitados posteriores al refuerzo fue del 18.0%. En su mayoría, fueron de intensidad grado 1 o grado 2.</p> <p>La incidencia total de AE no solicitados no serios ocurridos dentro de los 7 días siguientes a la vacunación de refuerzo fue del 8.6%. Los términos preferidos informados con mayor frecuencia fueron nasofaringitis (2.7%) y tos (1.5%).</p> <p>La incidencia total de AE no solicitados no serios ocurridos dentro de los 30 días siguientes a la inyección de la vacuna de refuerzo fue del 18.0%. Los términos preferidos más frecuentes (informados en ≥1 % de los sujetos) fueron los siguientes: nasofaringitis (5.7%), tos (3.5%), faringitis (3.3%), infección del tracto respiratorio superior (2.7%), pirexia (2.5%), rinitis (1.9%), gastroenteritis (1.8%) y diarrea (1.4%).</p> <p>Los términos preferidos más frecuentes tuvieron una incidencia similar en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T (datos reunidos) y los primovacunados con Infanrix hexa™.</p> <p>La incidencia total de reacciones adversas (AR) (serias y no serias) no solicitadas posteriores al refuerzo informadas dentro de los 7 ó 30 días siguientes a la vacunación de refuerzo fue del 1.0%, y todas ellas fueron de intensidad grado 1 o grado 2. La incidencia fue similar en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T y los primovacunados con Infanrix hexa™. Los términos preferidos informados fueron amoratamiento en el lugar de la inyección (0.9%), hemorragia en el lugar de la inyección (0.1%) y urticaria en el lugar de la inyección (0.1%).</p> <p>Las incidencias de los AE (serios y no serios combinados) no solicitados, AE no serios no solicitados y AE sistémicos no serios no solicitados fueron similares en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T (datos reunidos) y los primovacunados con Infanrix hexa™.</p> <p>El perfil de seguridad posterior al refuerzo también fue similar en los sujetos primovacunados con los lotes individuales de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T, con la excepción de los AE sistémicos no serios no solicitados, que tuvieron una mayor incidencia en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T lote B que en los sujetos primovacunados con el lote A. Los sujetos primovacunados con el lote B también manifestaron una mayor incidencia de estos eventos que los sujetos primovacunados con Infanrix hexa™. Sin embargo, se observó que los datos reunidos de todos los lotes de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T tuvieron una incidencia similar a Infanrix hexa™.</p> <p>La incidencia total de pirexia (informada como AE no solicitado dentro de los 30 días siguientes a la vacunación de refuerzo) fue del 2.5%, y fue similar en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T (datos reunidos) y los primovacunados con Infanrix hexa™.</p>			
Conclusiones			
<p>La vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T administrada a los 15 a 18 meses de edad es inmunogénica y bien tolerada, y ofrece protección cualquiera sea la vacuna combinada utilizada en la serie primaria.</p> <p>Inmunogenicidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • En todas las valencias estudiadas, los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T presentaron una persistencia de Ac similar en la V01 a la de los sujetos primovacunados con Infanrix hexa™, según los umbrales sustitutos definidos para la seroprotección y los IC superpuestos del 95%. • Por lo menos el 99.2 % de los sujetos presentaron niveles de Ac protectores (anti-Hep B, anti-PRP, anti-D, anti-T y anti-polio tipos 1, 2 y 3) 1 mes después de la vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T en base a los umbrales sustitutos predefinidos de protección. • Con respecto a anti-PT y FHA, ≥87.3 % de los sujetos manifestaron un incremento de cuatro veces en los títulos de Ac entre V01 y V02. 			

