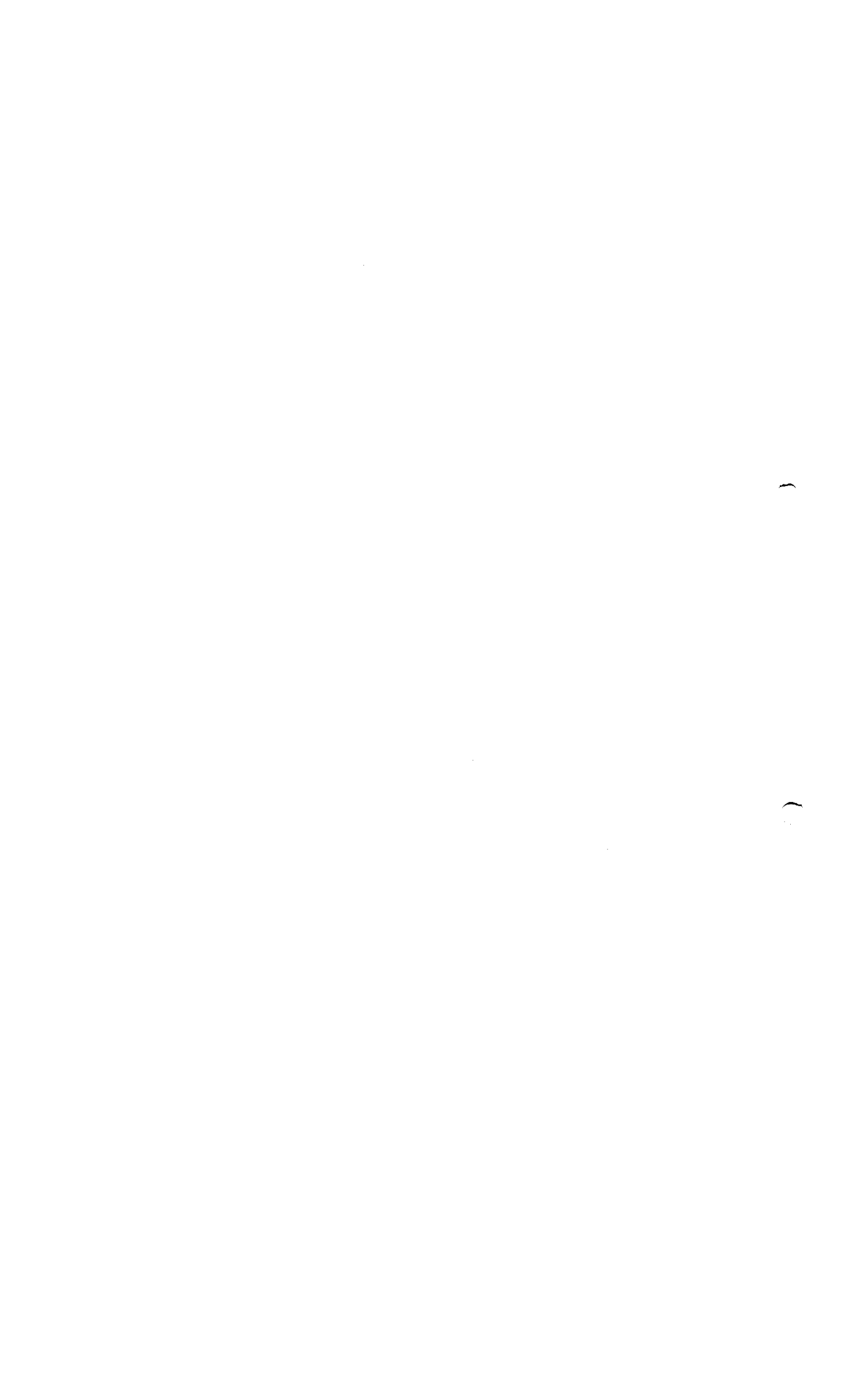
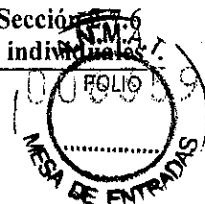


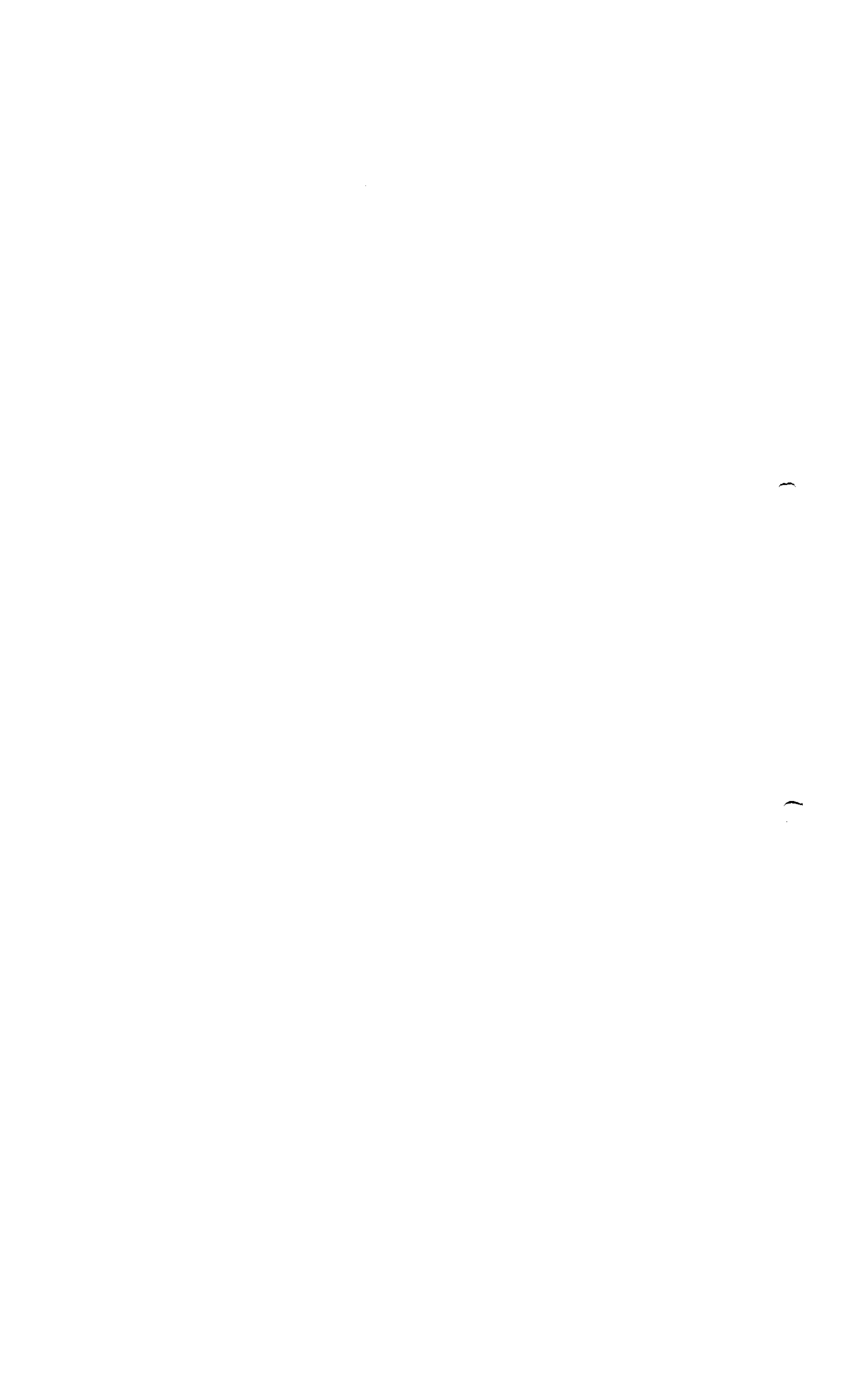
<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L21
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP~T		
<b>Principios activos:</b>	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante (Hep B) con <i>Hansenula polymorpha</i> y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), [polirribosil ribitol fosfato conjugado con proteína tetánica (PRP-T)]		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los índices de seroprotección/seroconversión posteriores al refuerzo fueron similares en los sujetos previamente primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T y los primovacunados con Infanrix hexa™.</li> <li>Los GMT fueron similares, a grandes rasgos, en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T y los primovacunados con Infanrix hexa™. Se observaron algunas diferencias en los GMT previos o posteriores al refuerzo entre los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T (datos reunidos) frente a los sujetos primovacunados con Infanrix hexa™ en uno o más conjuntos de análisis. No obstante, dado el elevado nivel de títulos de Ac posteriores al refuerzo, cualquiera fuese el grupo de primovacunación, resulta poco probable que estas diferencias sean clínicamente significativas.</li> <li>La uniformidad entre lotes observada durante la serie primaria (estudio A3L11) para los tres lotes de DTaP-IPV-Hep B-PRP~T fue respaldada por la persistencia de Ac antes del refuerzo observada en la V01, en cuanto a los índices de seroprotección (utilizando los umbrales sustitutos definidos en el protocolo para la seroprotección).</li> </ul>		
	<p><b>Seguridad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La frecuencia e intensidad de las reacciones solicitadas fue similar para ambas vacunas.</li> <li>Las reacciones en el lugar de la inyección solicitadas fueron comunes. La reacción informada con mayor frecuencia fue dolor en el lugar de la inyección (71.1%). La intensidad de estas reacciones fue mayormente leve y se resolvió dentro de los 3 días. Se produjeron reacciones de grado 3 en un 6.0% de los sujetos. Todas las reacciones fueron reversibles. Un sujeto (primovacunado con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T) experimentó una hinchazón extensa de la extremidad vacunada de grado 3 (no evaluada por el investigador) tras la vacunación de refuerzo, la cual se resolvió sin tratamiento dentro de los 11 días.</li> <li>Las reacciones sistémicas solicitadas también fueron bastante comunes. La reacción informada con mayor frecuencia fue irritabilidad (62.9 %), mayormente de intensidad leve y con una duración de menos de 3 días. Se produjeron reacciones de grado 3 en un 4.4 % de los sujetos. Todas las reacciones fueron reversibles.</li> <li>Se informaron AR no solicitadas dentro de los 7 días siguientes al refuerzo en un 1.0% de los sujetos; todas fueron de grado 1 ó 2 y ninguna fue seria. Los términos preferidos fueron amoratamiento en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección y urticaria en el lugar de la inyección.</li> <li>Los eventos adversos no solicitados fueron afecciones médicas comunes para este rango etario. En su mayoría fueron leves, no estuvieron relacionados con la vacuna y se resolvieron sin secuelas.</li> <li>No se produjeron muertes durante el estudio de refuerzo. Tres sujetos (todos previamente primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T) informaron casos de SAE durante el período de seguimiento; ninguno se consideró relacionado con la vacuna de refuerzo. No se produjeron AE/SAE que derivaran en un retiro del estudio. No se informaron eventos o reacciones sistémicos inmediatos no solicitados dentro de los 30 minutos siguientes a la inyección de la vacuna de refuerzo.</li> <li>El perfil general de seguridad posterior al refuerzo fue a grandes rasgos similar en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP~T (datos reunidos) y en los primovacunados con Infanrix hexa™.</li> </ul>		





## 9 Sinopsis del estudio A3L12

<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L12
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		
<b>Título del estudio:</b>	Estudio de inmunogenicidad de una vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T en comparación con Infanrix hexa™, ambas administradas de forma concomitante con Prevnar™ a los 2, 4 y 6 meses de edad en lactantes tailandeses.		
<b>Fase de desarrollo:</b>	Estudio de fase III,		
<b>Investigadores principales:</b>	<p><b>Profesor Asociado Pope KOSALARAKSA</b> Universidad de Khon Kaen, Khon Kaen, Tailandia</p> <p><b>Profesor Usa THISYAKORN</b> Hospital Chulalongkorn, Bangkok, Tailandia</p> <p><b>Profesor Asociado Suwat BENJAPONPITAK</b> Hospital Ramathibodi, Bangkok, Tailandia</p> <p><b>Profesor Asociado Kulkanya CHOKEPHAIBULKIT</b> Hospital Siriraj, Bangkok, Tailandia</p>		
<b>Investigadores y centros del estudio:</b>	Éste fue un estudio multicéntrico llevado a cabo en Tailandia. La lista de investigadores y centros se incluye en el anexo 5.		
<b>Publicaciones:</b>	Ninguna a la fecha de redacción del informe.		
<b>Período del estudio:</b>	22 de octubre de 2006 (FVFS) – 19 de noviembre de 2007 (LVLS incluyendo el seguimiento de 6 meses)		
<b>Metodología/Diseño del estudio:</b>	<p>Estudio de fase III, aleatorizado, con observador ciego, multicéntrico y controlado. Los sujetos recibirían una serie de vacunación primaria de tres dosis (a los 2, 4 y 6 meses de edad: V01, V03 y V05, respectivamente) ya sea de la vacuna en investigación (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) administrada de forma concomitante con Prevnar™ (grupo 1) o de la vacuna de referencia, Infanrix hexa™, administrada de forma concomitante con Prevnar™ (grupo 2). Todos los sujetos debían haber recibido una vacunación contra la hepatitis B al nacer para cumplir con el esquema de vacunación estándar de Tailandia. Se daría seguimiento a los sujetos durante un total de 300 días (incluyendo un seguimiento de seguridad de 6 meses para los SAE) después de la última dosis.</p>		
<b>Objetivo primario:</b>	Demostrar que la vacuna combinada hexavalente DTaP-IPV-Hep B-PRP-T induce una respuesta inmunitaria que es al menos tan buena como la respuesta inducida por Infanrix hexa™ en cuanto al índice de seroprotección contra Hep B y PRP, un mes después de una serie primaria de tres dosis (a los 2, 4 y 6 meses), cuando se administra de forma concomitante con Prevenar™.		
<b>Criterios de valoración primarios:</b>	<p>Los criterios de valoración primarios fueron los índices de seroprotección, evaluados un mes después de la tercera dosis de la serie primaria (es decir, en la V06), considerando que se define la seroprotección como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de anticuerpos (Ac) anti-Hep B <math>\geq 10</math> mUI/mL</li> <li>• Títulos de Ac anti-PRP <math>\geq 0,15</math> <math>\mu\text{g/mL}</math></li> </ul>		



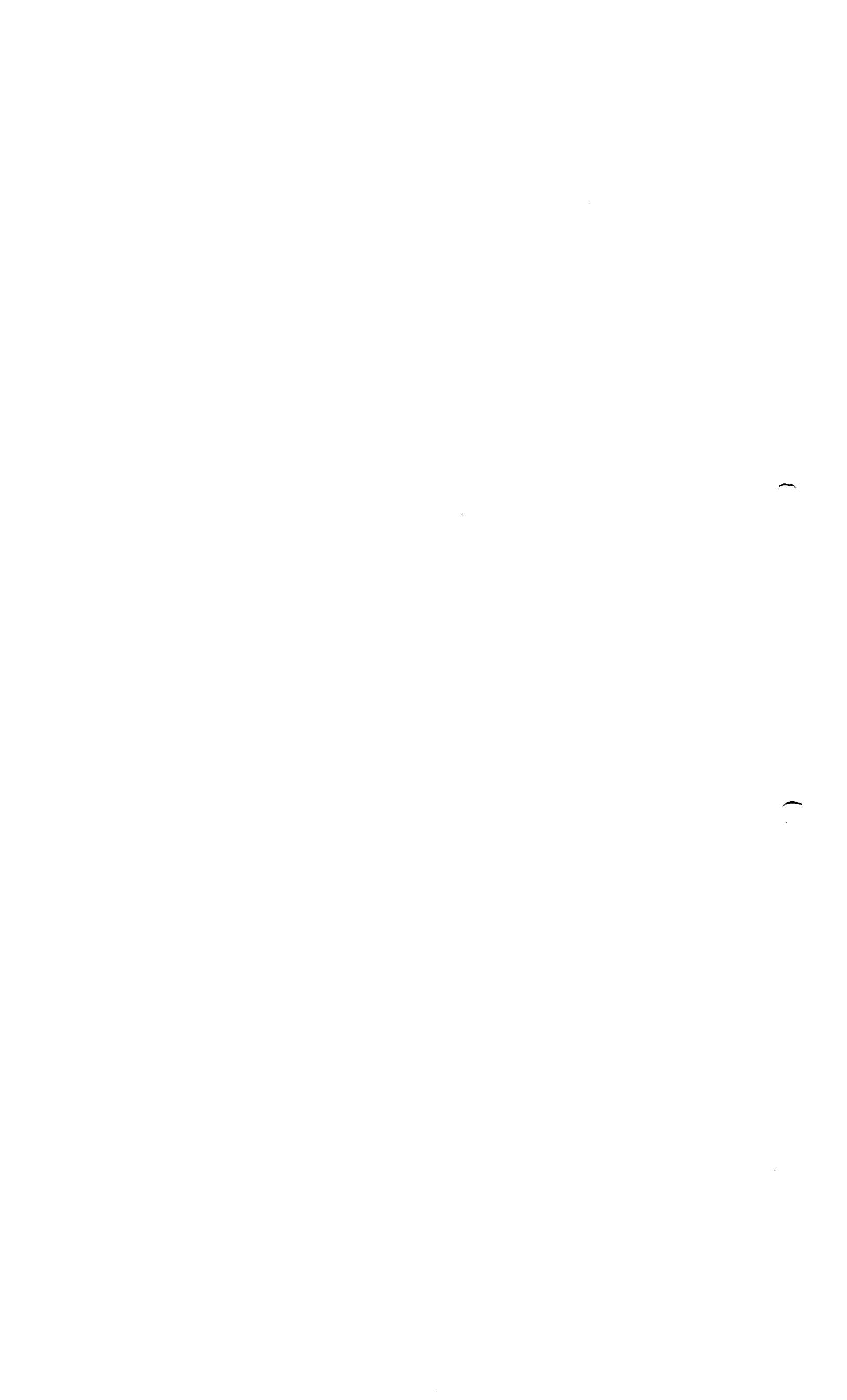


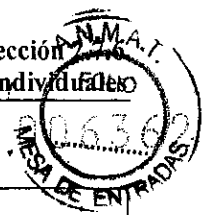
<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L12
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		

<b>Métodos estadísticos para el objetivo primario:</b>	Se calcularon las diferencias de los índices de seroprotección para los antígenos de Hep B y PRP entre los dos grupos (Prueba – Control). El límite clínicamente relevante para la no inferioridad fue de -10 % para los antígenos de Hep B y PRP. El método estadístico se basó en el límite inferior del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % de la diferencia entre los índices de seroprotección.
<b>Objetivos secundarios:</b>	<p><b>Inmunogenicidad:</b> Describir en cada grupo los parámetros de inmunogenicidad de cada componente de la vacuna (para DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa™) en la V06.</p> <p><b>Seguridad:</b> Describir la seguridad general después de cada inyección.</p>
<b>Criterios de valoración secundarios:</b>	<p><b>Inmunogenicidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de Ac anti-T y anti-D en la V06 (7 meses de edad), títulos <math>\geq 0,01</math> UI/mL, <math>\geq 0,1</math> UI/mL y <math>\geq 1,0</math> UI/mL en la V06 para cada grupo.</li> <li>• Títulos de Ac anti-Hep B en la V06 (7 meses de edad) y títulos <math>\geq 100</math> mUI/mL en la V06 para cada grupo.</li> <li>• Títulos de Ac anti-PRP en la V06 (7 meses de edad), títulos <math>\geq 1,0</math> <math>\mu</math>g/mL en la V06 para cada grupo.</li> <li>• Títulos de Ac anti-PT y anti-FHA (hemaglutinina filamentosa) en la V06 (7 meses de edad), títulos <math>\geq 4</math> UE/mL en la V06, un aumento <math>\geq 4</math> veces desde la visita de inicio hasta la V06, y proporción de los títulos individuales (V06/V01 [7/2 meses de edad]) para cada grupo.</li> <li>• Títulos de Ac antipolio 1, 2 y 3 en la V06 (7 meses de edad) y títulos <math>\geq 8</math> (1/dil) para cada grupo.</li> <li>• Respuesta vacunal a los antígenos pertúsicos (PT y FHA) en la V06, definida como: anti-PT o anti-FHA en UE/mL <math>\geq</math> LLOQ (=2 UE/mL) en lactantes inicialmente seronegativos, o por lo menos persistencia (título posterior <math>\geq</math> título previo) del título de Ac en niños inicialmente seropositivos (título en UE/mL <math>\geq</math> LLOQ [=2 UE/mL]).</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocurrencia, naturaleza (término preferido del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [MedDRA]), duración, intensidad y relación con la vacunación de cualquier evento adverso sistémico no solicitado informado en los 30 minutos siguientes a cada inyección.</li> <li>• Ocurrencia, tiempo hasta el inicio, número de días de presencia e intensidad de las reacciones en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas solicitadas (enumeradas en el cuaderno de recolección de datos [CRF] y en el diario del sujeto) ocurridas hasta 7 días después de cada inyección.</li> <li>• 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</li> </ul>



<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L12																												
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T																														
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica																														
	espontánea) ocurridos hasta 30 días después de cada inyección. • Ocurrencia, naturaleza (término preferido de MeDRA), tiempo hasta el inicio, duración y relación con la vacunación de los SAE ocurridos durante todo el estudio.																														
<b>Tamaño de la muestra:</b>	Tamaño planificado de la muestra: 412 sujetos (206 por grupo de tratamiento). Inscritos realmente: <table border="1" data-bbox="521 701 1281 1193"> <thead> <tr> <th>Number of Subjects</th> <th>Group 1: DTaP-IPV-Hep B-PR P-T + Prevnar™</th> <th>Group 2: Infanrix hexa™ + Prevnar™</th> <th>Total randomized</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Enrolled</td> <td>206</td> <td>206</td> <td>412</td> </tr> <tr> <td>Completed</td> <td>197</td> <td>196</td> <td>393</td> </tr> <tr> <td>Discontinued before V06</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Included in Safety Analysis Set</td> <td>206</td> <td>206</td> <td>412</td> </tr> <tr> <td>Included in PP* Immunogenicity Analysis Set</td> <td>189</td> <td>190</td> <td>379</td> </tr> <tr> <td>Included in ITT* Immunogenicity Analysis Set</td> <td>206</td> <td>206</td> <td>412</td> </tr> </tbody> </table>			Number of Subjects	Group 1: DTaP-IPV-Hep B-PR P-T + Prevnar™	Group 2: Infanrix hexa™ + Prevnar™	Total randomized	Enrolled	206	206	412	Completed	197	196	393	Discontinued before V06	9	10	19	Included in Safety Analysis Set	206	206	412	Included in PP* Immunogenicity Analysis Set	189	190	379	Included in ITT* Immunogenicity Analysis Set	206	206	412
Number of Subjects	Group 1: DTaP-IPV-Hep B-PR P-T + Prevnar™	Group 2: Infanrix hexa™ + Prevnar™	Total randomized																												
Enrolled	206	206	412																												
Completed	197	196	393																												
Discontinued before V06	9	10	19																												
Included in Safety Analysis Set	206	206	412																												
Included in PP* Immunogenicity Analysis Set	189	190	379																												
Included in ITT* Immunogenicity Analysis Set	206	206	412																												
	* PP: Per protocol; ITT: Intención de tratamiento																														
<b>Calendarios de vacunación y recolección de muestras, y duración de la participación en el estudio</b>	Todos los sujetos debían vacunarse a los 2, 4 y 6 meses de edad, (el día 0, día 60 y día 120, respectivamente). Se recolectaron muestras de sangre para las pruebas de inmunogenicidad el día 0 y el día 150. 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. La duración total de la participación fue de 300 días (incluido un seguimiento de SAE de 6 meses desde la dosis 3).																														
<b>Producto en investigación:</b> <b>Forma:</b> <b>Composición:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T elaborada por sanofi pasteur. Líquida, suministrada en una jeringa prellenada de 0,5 mL. Cada dosis de 0,5 mL de vacuna contenía: Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica: 12 µg (expresado como cantidad de polisacárido) Antígeno purificado de superficie de la hepatitis B recombinante ..... 10 µg Toxoide diftérico purificado..... ≥20 UI																														

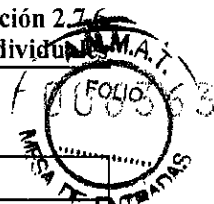




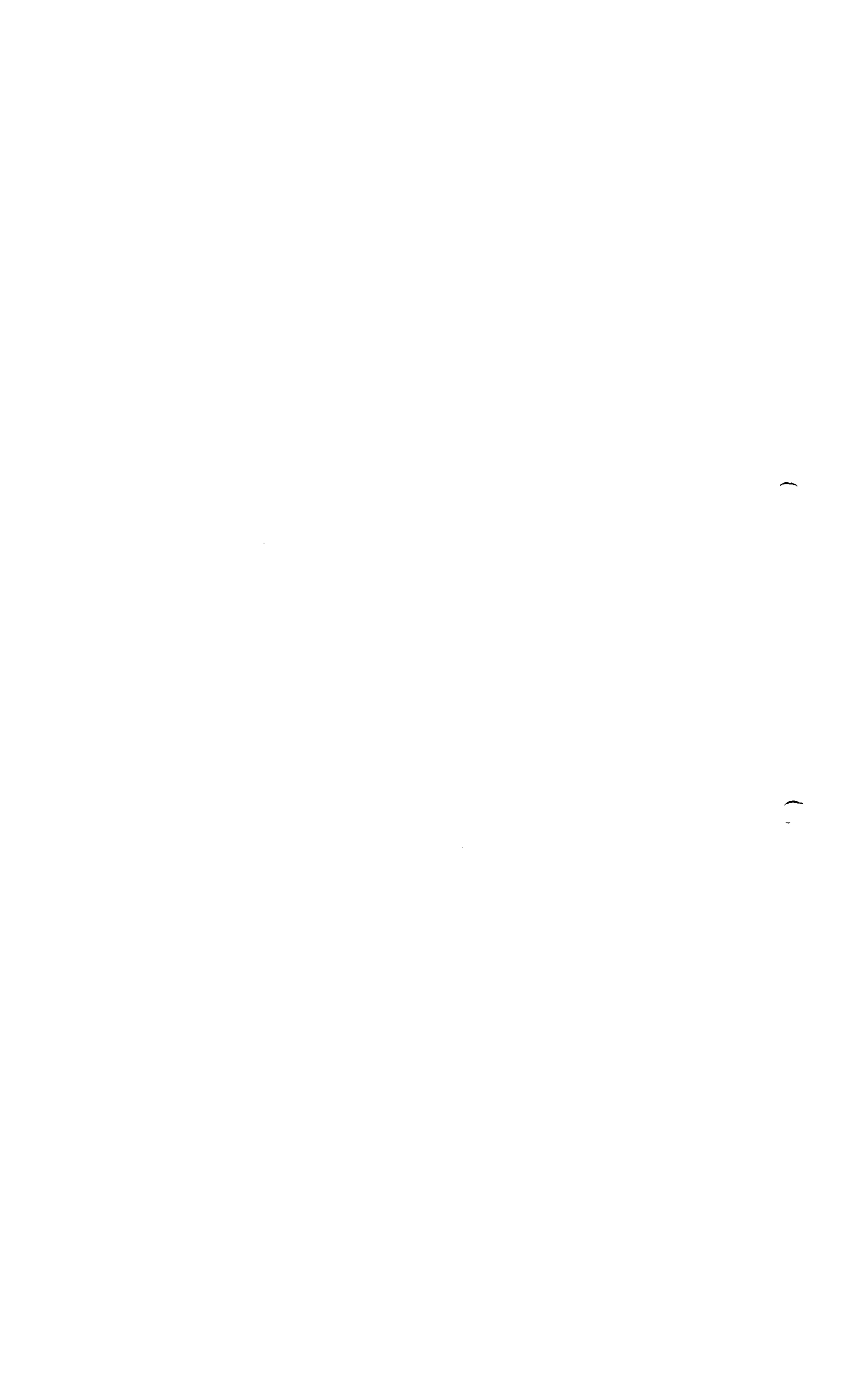
<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L12
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		
<b>Vía:</b>	Toxoide tetánico purificado..... ≥40 UI Toxoide pertúsico (PT) purificado..... 25 µg Hemaglutinina filamentosa (FHA)..... 25 µg Poliovirus inactivado tipo 1, antígeno D..... 40 unidades Poliovirus inactivado tipo 2, antígeno D..... 8 unidades Poliovirus inactivado tipo 3, antígeno D..... 32 unidades Hidróxido de aluminio..... 0,6 mg Inyección intramuscular (IM) en el lado anterolateral del muslo derecho.		
<b>Número de lote:</b>	Número de lote: S4106 (fecha de vencimiento: noviembre de 2007)		
<b>Producto de control:</b>	Infanrix hexa™, elaborada por GlaxoSmithKline Biologicals, S.A.		
<b>Forma:</b>	Presentada como dos componentes vacunales individuales: DTaP-HB-IPV como suspensión en una jeringa prellenada y Hib como un microgránulo blanco en un vial de vidrio, para su reconstitución en una dosis de 0,5 mL inmediatamente antes de la inyección.		
<b>Composición:</b>	Cada dosis de 0,5 mL contenía: Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b..... 10 µg Conjugado con Toxoide tetánico*..... 20 a 40 µg Antígeno purificado de superficie de hepatitis B recombinante ..... 10 µg Toxoide diftérico purificado**..... ≥30 UIa Toxoide tetánico purificado** ..... 40 UIa Toxoide pertúsico (PT) purificado** ..... 25 µg Hemaglutinina filamentosa (FHA)** ..... 25 µg Pertactina** ..... 8 µg Poliovirus tipo 1 inactivado ..... 40 unidades Poliovirus tipo 2 inactivado ..... 8 unidades Poliovirus tipo 3 inactivado ..... 32 unidades * adsorbido en fosfato de aluminio (total 1,45 mg) ** adsorbido en óxido de aluminio, hidratado (total: 0,95 mg) a Unidades internacionales		
<b>Vía:</b>	Inyección intramuscular en el lado anterolateral del muslo derecho.		
<b>Número de lote:</b>	Número de lote: A21CA130A (fecha de vencimiento: marzo de 2008)		
<b>Otros productos</b>	Prevnar™, elaborada por Wyeth, Ltd.		
<b>Forma:</b>	Suspensión blanca suministrada en una jeringa prellenada (dosis de 0,5 mL).		
<b>Composición:</b>	Cada dosis de 0,5 mL contenía: Polisacárido del serotipo neumocócico 4* ..... 2 µg		

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





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L12
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		
<b>Vía:</b>	Polisacárido del serotipo neumocócico 6B* ..... 4 µg Polisacárido del serotipo neumocócico 9V* ..... 2 µg Polisacárido del serotipo neumocócico 14* ..... 2 µg Oligosacárido del serotipo neumocócico 18C* ..... 2 µg Polisacárido del serotipo neumocócico 19F* ..... 2 µg Polisacárido del serotipo neumocócico 23F* ..... 2 µg  *conjugados a la proteína portadora CRM197 y adsorbidos en fosfato de aluminio (0,5 mg) Inyección intramuscular en el lado anterolateral del muslo izquierdo.		
<b>Número de lote:</b>	Lote comercial: 20882 (fecha de vencimiento: octubre de 2008)		
<b>Criterios de inclusión:</b>	1) Lactantes de dos meses de edad (50 a 71 días de edad) al día de la inclusión, de cualquier sexo. 2) Nacidos de embarazo a término ( $\geq 37$ semanas) y con un peso al nacer $\geq 2,5$ kg. 3) Vacunación contra hepatitis B desde el nacimiento 4) Formulario de consentimiento informado firmado por uno de los padres/un representante legal y un testigo independiente si el padre/representante legal es analfabeto. 5) Posibilidad de asistir a todas las visitas programadas y cumplir todos los procedimientos del estudio		
<b>Criterios de exclusión:</b>	1) Participación en otro estudio clínico en las 4 semanas anteriores a la primera vacunación del estudio. 2) Participación planificada en otro estudio clínico durante el período del presente estudio. 3) Hipersensibilidad sistémica a cualquiera de los componentes de la vacuna o antecedentes de reacciones que pongan en peligro la vida a la vacuna del estudio o a una vacuna con las mismas sustancias 4) Inmunodeficiencia congénita o adquirida, terapias inmunosupresoras tales como terapia con corticoesteroides sistémicos de largo plazo 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 4 semanas anteriores a la primera vacunación del estudio 8) Cualquier vacunación planificada (excepto las vacunas del estudio) durante el estudio		

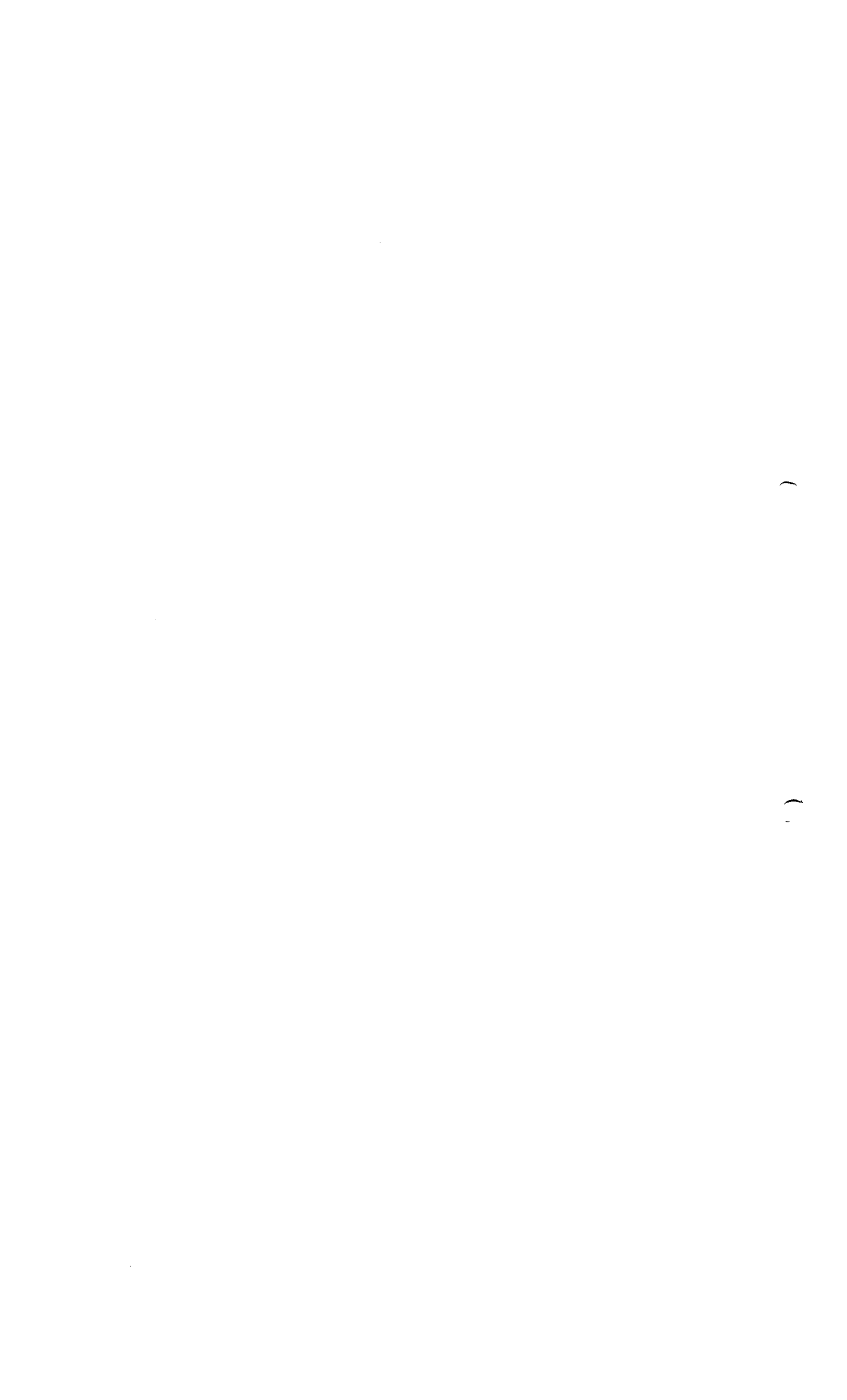


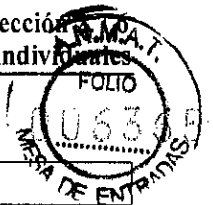


<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L12
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		

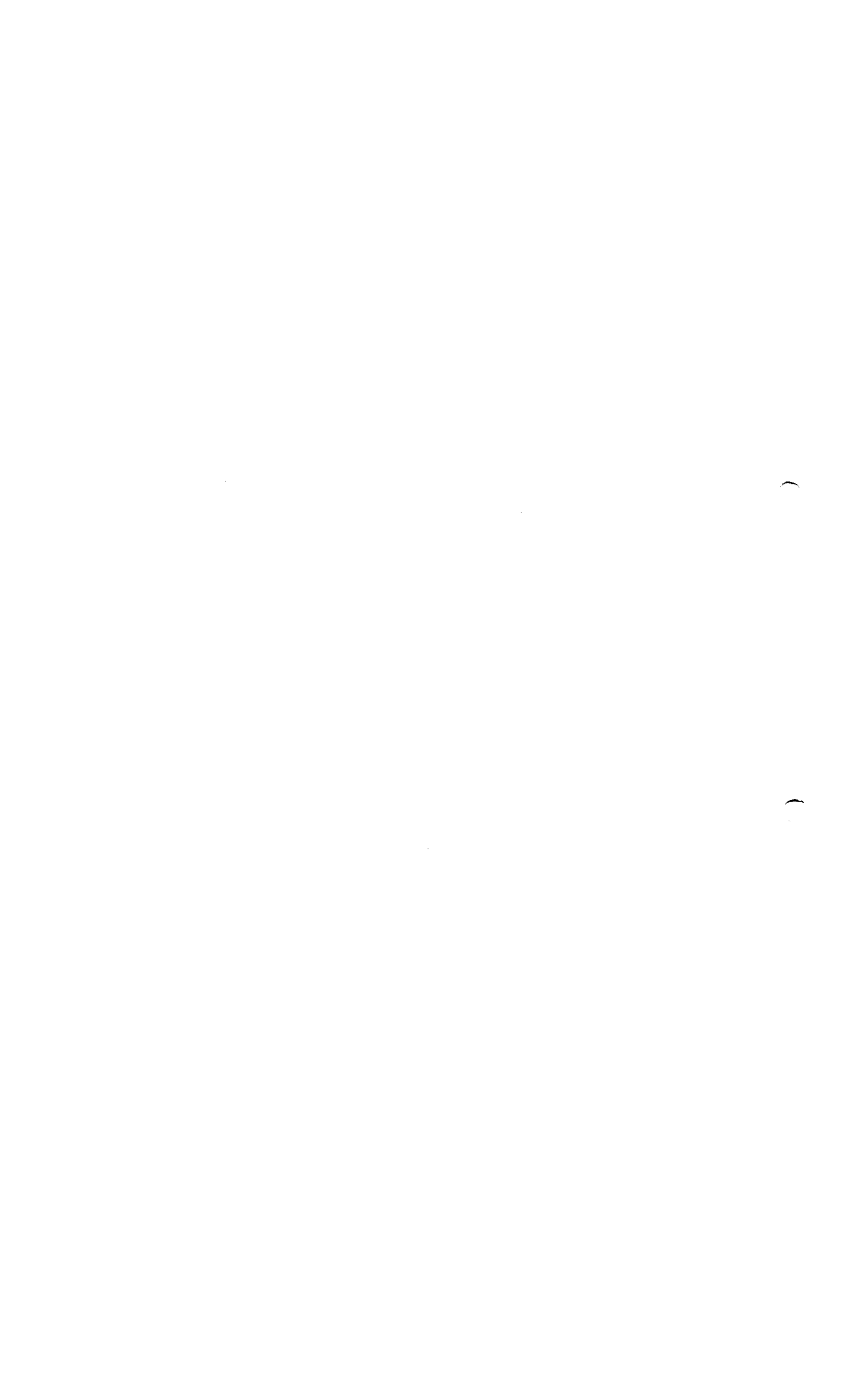
	<p>9) Antecedentes documentados de infecciones por <i>B. pertussis</i>, tétanos, difteria, polio, Hib, Hep B o <i>Streptococcus pneumoniae</i> confirmadas de forma clínica, serológica o microbiológica.</p> <p>10) Vacunación previa contra infecciones por <i>B. pertussis</i>, tétanos, difteria, poliomielitis, Hib o <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p>11) Antecedentes conocidos, personales o de la madre, de condición seropositiva al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B (portador de HBsAg) o hepatitis C.</p> <p>12) Trombocitopenia o trastorno hemorrágico conocidos por los cuales quede contraindicada una vacunación IM.</p> <p>13) Antecedentes de convulsiones.</p> <p>14) Enfermedad febril (equivalente en temperatura rectal <math>\geq 38,0</math> °C) o aguda en el día de la inclusión.</p>
--	---

<b>Métodos estadísticos:</b>	<p><u>Análisis primario: Inmunogenicidad</u></p> <p>Hipótesis individuales: para cada valencia, la hipótesis nula fue que la diferencia en términos de porcentaje de sujetos seroprottegidos, entre el grupo sometido a prueba (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T administrada de forma concomitante con Pevnar™) y el grupo de control (Infanrix hexa™ administrada de forma concomitante con Pevnar™) es menor o igual al límite clínicamente relevante de no inferioridad (10 %).</p> <p>El rechazo de la hipótesis nula a un nivel de significancia del 2,5% (error tipo 1) demostraría la no inferioridad.</p> <p>Las hipótesis individuales analizadas para la valencia i fueron las siguientes:</p> $H_0^i : P_{\text{Tested}}^i - P_{\text{Reference}}^i \leq -10\%$ $H_1^i : P_{\text{Tested}}^i - P_{\text{Reference}}^i > -10\%$ <p>La no inferioridad de la valencia i quedaría demostrada si el límite inferior del intervalo de confianza bilateral del 95 % (IC) fuera mayor que -10%.</p> <p><u>Hipótesis global de inmunogenicidad</u></p> <p>Hipótesis global nula: Para al menos una valencia i, la diferencia entre los porcentajes de sujetos seroprottegidos, entre el grupo sometido a prueba (DTaP-IPV-Hep B-PRP~T administrada de forma concomitante con Pevnar™) y el grupo de control (Infanrix hexa™ administrada de forma concomitante con Pevnar™) fue menor o igual al límite clínicamente relevante de no inferioridad (10 %).</p> <p>La no inferioridad de la vacuna en investigación quedaría demostrada si la hipótesis global nula fuera rechazada, es decir, que las hipótesis individuales para las valencias Hep B y PRP fueran rechazadas.</p> $H_0^G : \text{at least one } H_0^i \text{ not rejected}$ $H_1^G : \text{all } H_0^i \text{ are rejected}$ <p>La hipótesis de no inferioridad se pondría a prueba en el conjunto de análisis per</p>
------------------------------	--





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L12
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		
	<p>protocolo y luego en el conjunto de análisis de intención de tratamiento para confirmar los resultados.</p> <p><u>Análisis secundarios</u> Se elaboraron estadísticas descriptivas de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los datos de seguridad en cada momento de medición se resumieron por grupo de vacuna.</li> <li>• Los criterios de valoración de inmunogenicidad se resumieron por grupo de vacuna.</li> </ul> <p>Se utilizaron los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La media geométrica de los títulos de Ac (GM de los títulos).</li> <li>• La media geométrica de la proporción de títulos de Ac individuales (GM de la proporción de los títulos), sólo para PT y FHA.</li> <li>• Porcentaje de sujetos con títulos superiores a los umbrales predefinidos (incluidos los de seroprotección definida).</li> <li>• Índice de seroconversión (definido como incremento <math>\geq 4</math> veces desde la visita inicial hasta la V06 [7 meses de edad]) para PT y FHA.</li> </ul> <p>Los parámetros de seguridad e inmunogenicidad principales se describieron con un IC del 95 %.</p> <p><u>Tamaño de la muestra</u> El tamaño de la muestra se calculó aplicando la fórmula de Farrington y Manning y se basó en un error tipo 1 del 2,5 % (hipótesis unilateral) para obtener una potencia total del 90 %. Se debía inscribir a un total de 412 sujetos a fin de obtener 350 sujetos evaluables (índice de deserción del 15 %). Los sujetos se asignarían aleatoriamente a uno de los dos grupos.</p>		
	<p><b><u>Resumen de resultados</u></b></p> <p><b><u>Demografía de los sujetos</u></b> Los datos demográficos correspondientes al conjunto de análisis ITT se resumen en la siguiente tabla.</p>		





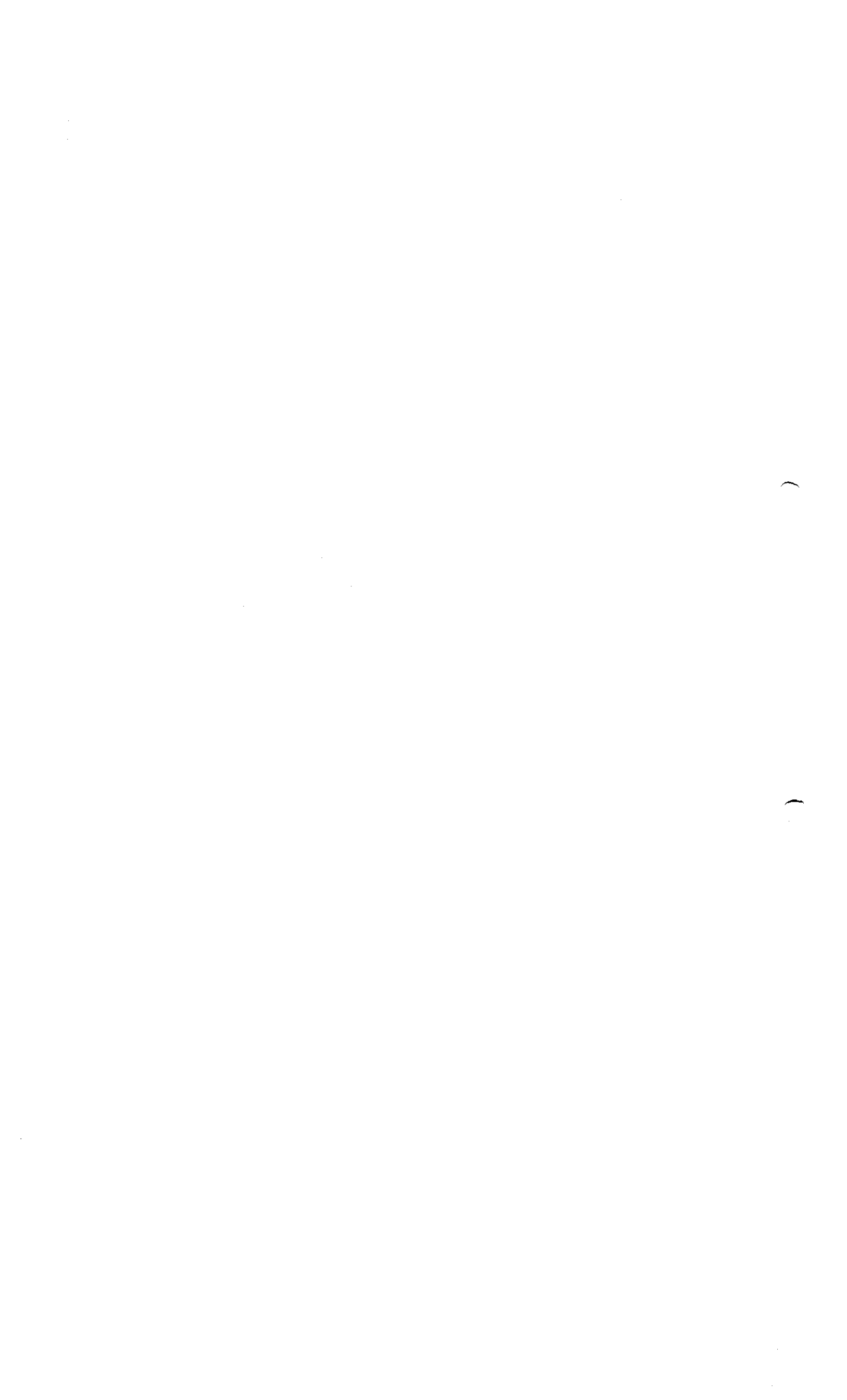


<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L12
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		

	Group 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP- T + Prevnar™ (N=206)	Group 2: Infanrix hexa™+ Prevnar™ (N=206)	Total randomized (N=412)
<b>Sex</b>			
Male: n (%)	112 (54.4)	95 (46.1)	207 (50.2)
Female: n (%)	94 (45.6)	111 (53.9)	205 (49.8)
<b>Age (Months) at V01</b>			
Mean (SD)	1.88 (0.170)	1.90 (0.187)	1.89 (0.179)
<b>Weight (kg) at V01</b>			
Mean (SD)	5.21 (0.586)	5.08 (0.566)	5.15 (0.579)

En el conjunto de análisis ITT, las características demográficas e iniciales de ambos grupos de tratamiento eran similares en cuanto a edad, peso y estatura promedio. En el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ había ligeramente más hombres que mujeres, mientras que en el grupo que recibió Infanrix hexa™+Prevnar™ sucedía lo contrario.


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





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L12
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante, poliomiéлитis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		

**Objetivo primario**

**Inmunogenicidad**

En la tabla que aparece a continuación se presentan los datos para el criterio de valoración primario de inmunogenicidad (índices de seroprotección contra el anticuerpo de hepatitis B  $\geq 10$  mUI/mL y títulos de Ac anti-PRP  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/mL}$  observados un mes después de la tercera dosis de la serie primaria de vacunación) para el conjunto de análisis PP.

	Group 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ (All=189)			Group 2: Infanrix hexa™ + Prevnar™ (All=190)			Group 1 minus Group 2 (i.e. Test - Control)			Conclusion †
	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	% Observed	2-sided (95% CI)**	Clinical delta (%)	
Anti-Hep B* (Ortho-ECi)	187/188	99.5	(97.1; 100.0)	189/190	99.5	(97.1; 100.0)	-0.01	(-2.46; 2.43)	10	Reject H0
Anti-PRP* (RIA)	185/189	97.9	(94.7; 99.4)	183/190	96.3	(92.6; 98.5)	1.57	(-2.15; 5.51)	10	Reject H0

\* Método de análisis anti-Hep B: mUI/mL; umbral mínimo de seroprotección:  $\geq 10$  mUI/mL.  
Método de análisis anti-PRP:  $\mu\text{g/mL}$ ; umbral mínimo de seroprotección  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/mL}$ .

\*\* El IC del 95 % se calculó utilizando el método de puntaje de Wilson, sin corrección de continuidad, según lo describe Newcombe R.G.

† Si el límite inferior del IC del 95 % era mayor que -10, se rechazaba la hipótesis nula H0 y se llegaba a una conclusión de no inferioridad.

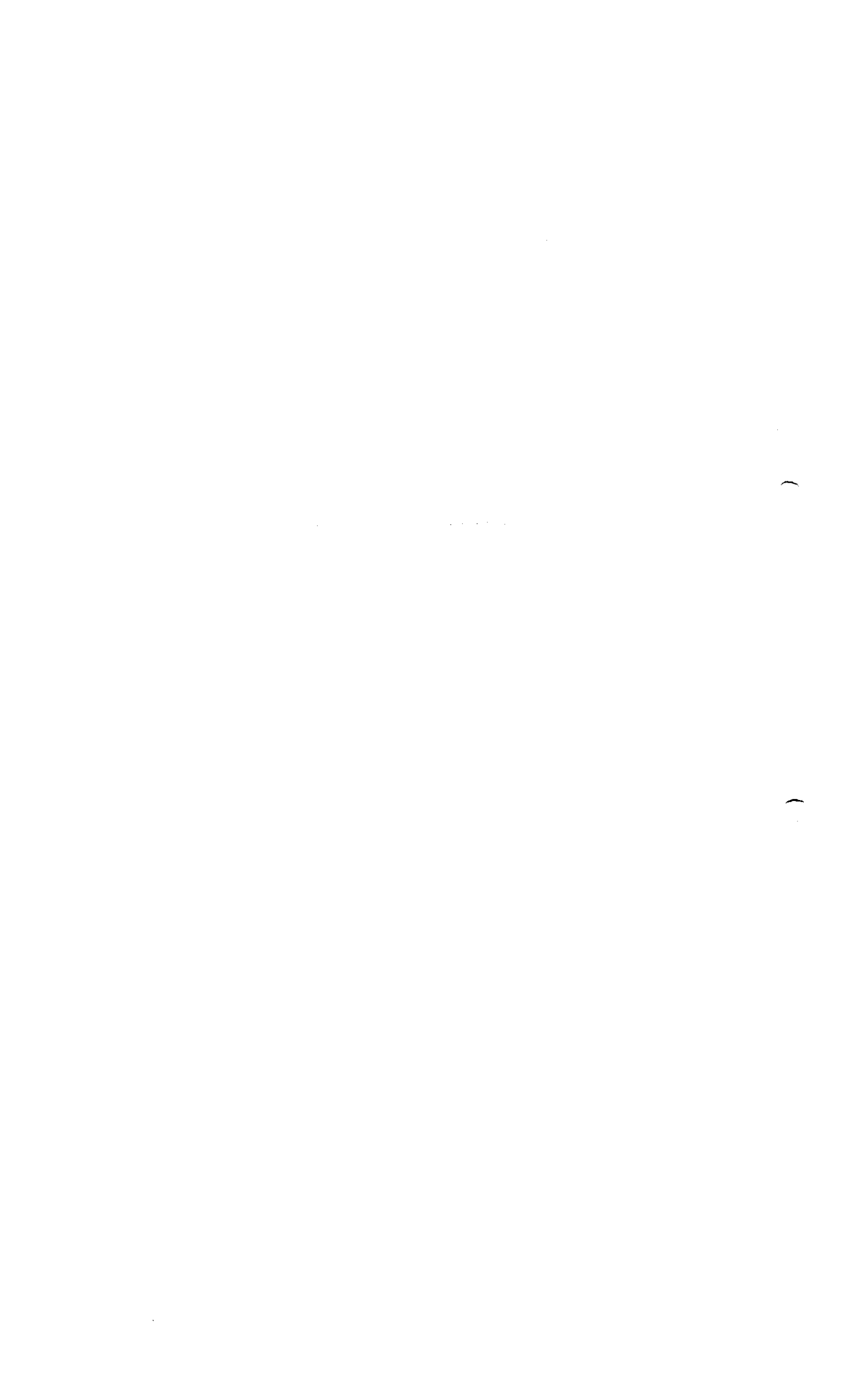
Se cumplió el objetivo primario. En el conjunto de análisis PP, los índices de seroprotección anti-Hep B 1 mes después de la tercera dosis de la serie primaria de vacunación fueron del 99,5 %, tanto para el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ como para el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™ (diferencia observada de -0,01 %; IC bilateral del 95 %: -2,46; 2,43). Puesto que el límite inferior del IC del 95 % fue mayor que -10, se cumplió el criterio de no inferioridad (umbral mínimo utilizado para definir la seroprotección:  $\geq 10$  mUI/mL).

En el conjunto de análisis PP, los índices de seroprotección anti-PRP un mes después de la tercera dosis de la serie primaria de vacunación fueron del 97,9 %, tanto para el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ como para el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™ (diferencia observada de 1,57 %; IC bilateral del 95 %: -2,15; 5,51). Puesto que el límite inferior del IC del 95 % fue mayor que -10, se cumplió el criterio de no inferioridad (umbral mínimo utilizado para definir la seroprotección:  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/mL}$ ).

Se obtuvieron resultados similares en el conjunto de análisis ITT.

**Objetivos secundarios**

En la siguiente tabla se presenta un resumen de los sujetos que cumplen con la correlación alterna de seroprotección en la V06 para el conjunto de análisis PP:





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L12
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante, poliomiélitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		

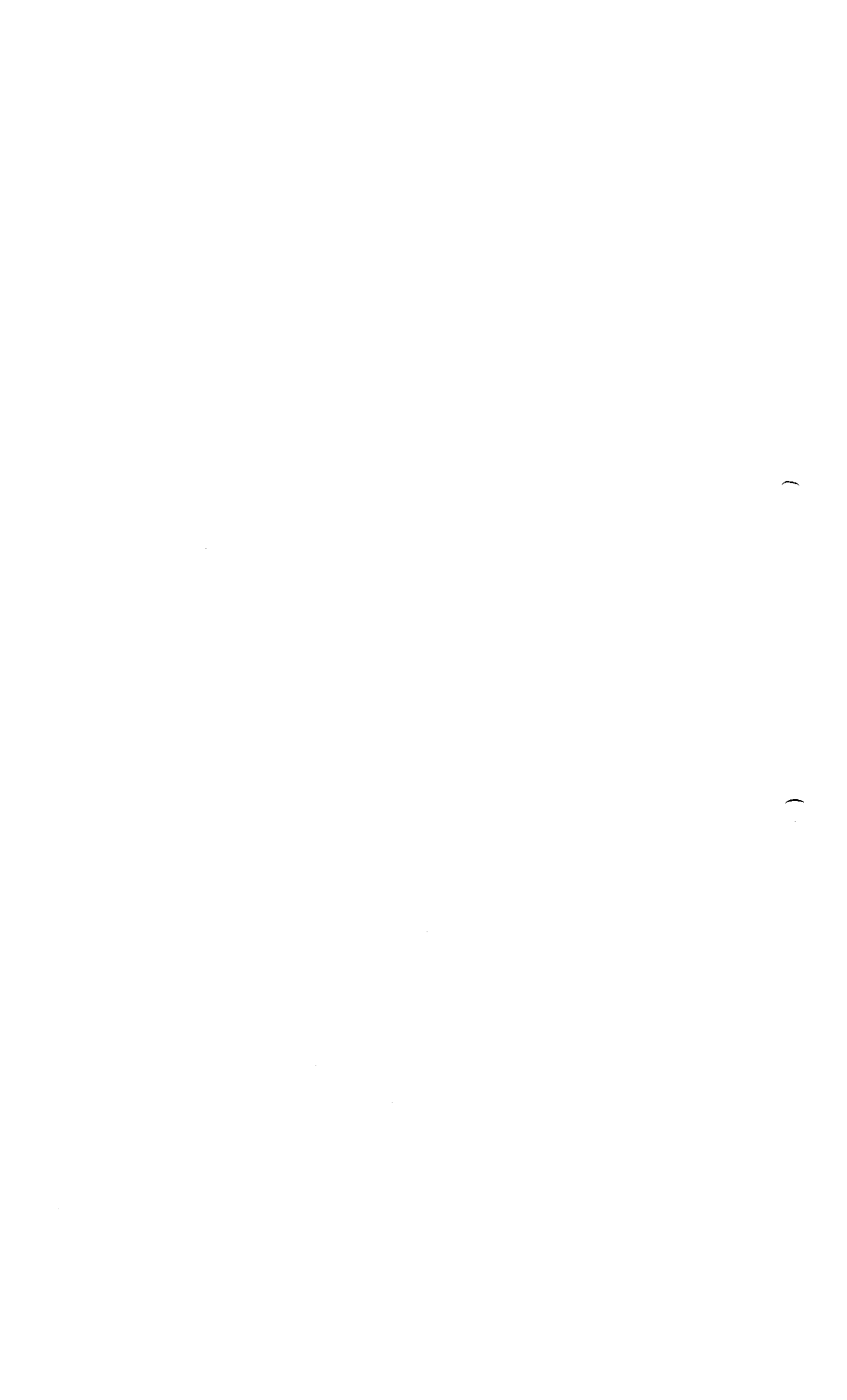
Component	Timepoint	Criteria	Group 1: DTaP-IPV-Hep B- PRP-T + Pevnar™ (All=189)			Group 2: Infanrix hexa™ + Pevnar™ (All=190)		
			n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Anti-Hep B (Ortho-ECi)	Post	≥10 mIU/ml	187/188	99.5	(97.1; 100.0)	189/190	99.5	(97.1; 100.0)
Anti-PRP (RIA)	Post	≥0.15 µg/mL	185/189	97.9	(94.7; 99.4)	183/190	96.3	(92.6; 98.5)
Anti-diphtheria (Dip-CV)	Post	≥0.01 IU/ml	184/189	97.4	(93.9; 99.1)	190/190	100.0	(98.1; 100.0)
Anti-tetanus (EIA)	Post	≥0.01 IU/mL	189/189	100.0	(98.1; 100.0)	190/190	100.0	(98.1; 100.0)
Anti-polio 1 (MN)	Post	≥8 1/dil	187/187	100.0	(98.0; 100.0)	186/186	100.0	(98.0; 100.0)
Anti-polio 2 (MN)	Post	≥8 1/dil	187/187	100.0	(98.0; 100.0)	186/186	100.0	(98.0; 100.0)
Anti-polio 3 (MN)	Post	≥8 1/dil	187/187	100.0	(98.0; 100.0)	185/186	99.5	(97.0; 100.0)
Anti-PT (EIA)	V06/V01	≥4-fold increase	177/189	93.7	(89.2; 96.7)	177/189	93.7	(89.2; 96.7)
Anti-FHA (EIA)	V06/V01	≥4-fold increase	177/187	94.7	(90.4; 97.4)	179/188	95.2	(91.1; 97.8)

Todos: Número de sujetos analizados según el conjunto de análisis per protocolo; n: Número de sujetos; M: Número de sujetos disponibles para el criterio de valoración, %: los porcentajes y los IC del 95 % se calculan de acuerdo con los sujetos disponibles para el criterio de valoración.

En el conjunto de análisis PP, las proporciones de sujetos que cumplieron con la correlación alterna de seroprotección fueron similares en ambos grupos, con base en los IC del 95 % traslapados.

Además, la inmunogenicidad descriptiva de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Pevnar™ en comparación con Infanrix hexa™ + Pevnar™ mostró lo siguiente:

- Porcentajes similares de sujetos de cada grupo alcanzaron los umbrales de seroprotección definidos en el protocolo para cada tipo de Ac (anti-Hep B, anti-PRP, anti-D, anti-T y antipolio 1, 2 y 3). Las únicas dos excepciones fueron el porcentaje de sujetos que alcanzaron el umbral más alto de ≥1 UI/mL para la seroprotección de Ac anti-T (ésta fue más baja en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Pevnar™ que en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Pevnar™, con base en los IC del 95 % no traslapados [70,9 % y 87,9 %, respectivamente]) y el porcentaje de sujetos que alcanzaron los umbrales de seroprotección de Ac anti-PRP de ≥1 µg/mL (ésta fue más alta en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Pevnar™ que en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Pevnar™, con base en los IC del 95 % no traslapados [85,2 % y 71,1 %, respectivamente]).
- Los dos grupos fueron muy semejantes en términos tanto de las proporciones de las GM de los títulos individuales (V06/V01) como de las proporciones de sujetos que lograron un incremento de cuatro veces en los antígenos antipertúsicos (Ac anti-PT y anti-FHA).
- Los dos grupos arrojaron resultados semejantes en términos de las GMT anti-Hep B y anti-D. La GMT fue más baja en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Pevnar™ que en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Pevnar™ para los Ac anti-T, antipolio 1, 2 y 3 y anti-PT en la V06, con base en los IC del 95 % no traslapados. En el caso de los Ac anti-PRP y anti-FHA, la GMT fue más alta en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Pevnar™ que en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Pevnar™, con base en los IC del 95 % no traslapados.





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L12
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		

**Resultados de seguridad**

**Eventos adversos (AE)**

Eventos adversos sistémicos inmediatos

- No hubo AE no solicitados que se presentaran dentro de los 30 minutos siguientes a la inyección en ninguno de los grupos.

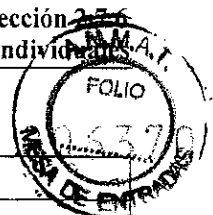
Reacciones en el lugar de la inyección solicitadas ocurridas en los 7 días posteriores a cada inyección de vacuna:

- No hubo diferencia en la incidencia general de reacciones en el lugar de la inyección después de cualquier vacunación entre los dos grupos, con base en los IC del 95 % traslapados (93,7 % y 88,3 %, en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ y en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™, respectivamente). Los índices de dolor e hinchazón en el lugar de la inyección después de la dosis 1 fueron más altos en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ (78,5 % y 28,8 %, respectivamente) que en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™ (65,5 % y 16,5 %, respectivamente). Con base en un análisis comparativo, la proporción de sujetos que experimentaron dolor en el lugar de la inyección (general y grado 2/3) fue más alta en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ que en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™. De manera semejante, la proporción de sujetos que experimentaron hinchazón en el lugar de la inyección (general y grado 2/3) fue más alta en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ que en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™; estas diferencias se basan en los IC del 95 % para la diferencia entre grupos. No hubo otras diferencias importantes en la incidencia de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección.
- Pocos sujetos (< 1,5 %) de cualquiera de los grupos vacunales informaron eritema o hinchazón de grado 3 en el lugar de la inyección. La reacción de grado 3 observada con mayor frecuencia fue el dolor en el lugar de la inyección (9,8 % y 5,8 % en el que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ y en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™, respectivamente); la incidencia de esta reacción fue similar en ambos grupos, con base en los IC del 95 % traslapados. La mayor parte de los episodios de reacciones de grado 3 se presentaron en los primeros 3 días posteriores a la vacunación y se resolvieron en un lapso de 3 días.
- La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección no aumentó con las sucesivas inyecciones, a excepción de un aumento del eritema en el lugar de la inyección en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™ después de la dosis 2 en comparación con las reacciones ocurridas después de la dosis 1 (46,0 % y 31,1 %, respectivamente), rubro en el que los IC del 95 % no coincidieron.

Reacciones sistémicas solicitadas ocurridas en los 7 días posteriores a cada inyección de vacuna:

- No hubo diferencia en la incidencia general de reacciones sistémicas solicitadas entre los dos grupos (96,1 % de los sujetos en ambos grupos). Los porcentajes de sujetos que experimentaron vómito, llanto, somnolencia, anorexia e irritabilidad fueron similares después de la aplicación de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ y de la vacuna Infanrix hexa™ + Prevnar™, con IC del 95 % traslapados entre ambos grupos. Sin embargo, el porcentaje de sujetos que experimentaron pirexia después de la primera dosis fue más alto en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ que en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™ (53,2 % frente a 33,0 %), con base en los IC del 95 % no traslapados, aunque la incidencia de pirexia fue similar en ambos grupos después de las dosis 2 y 3, con base en los IC del 95 % traslapados. Es importante notar que los índices generales de pirexia también fueron más altos en el grupo 1 en comparación con el grupo 2, con base en el análisis comparativo; sin embargo, el mismo parámetro analizado utilizando la definición de la colaboración de Brighton para la fiebre no confirma las diferencias entre ambos grupos.
- Las reacciones observadas con mayor frecuencia fueron llanto e irritabilidad con las vacunas DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ e Infanrix hexa™ + Prevnar™, respectivamente, mientras que la reacción menos observada





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L12
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante, poliomiélitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		

con ambas vacunas fue el vómito. Porcentajes semejantes de sujetos del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ y del grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™ experimentaron vómito, llanto, somnolencia, irritabilidad y pirexia de grado 3. No hubo casos de anorexia de grado 3 en ningún grupo de tratamiento. La mayor parte de los episodios de reacciones sistémicas solicitadas de grado 3 se presentaron en los primeros 3 días posteriores a la vacunación y se resolvieron en un lapso de 3 días.

- No se detectó una tendencia sobresaliente en la incidencia de reacciones sistémicas solicitadas con las dosis sucesivas.
- Eventos adversos no solicitados
- Las proporciones de sujetos que experimentaron cualquier AE no solicitado durante los 7 días posteriores a cualquier inyección de la vacuna fueron similares en ambos grupos ( $\leq 30\%$ ). Los términos preferidos de AE informados con mayor frecuencia con las vacunas DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ e Infanrix hexa™ + Prevnar™ fueron nasofaringitis (6,3 % y 2,9 %, respectivamente) e infección de las vías respiratorias superiores (5,8 % y 5,3 %, respectivamente).
  - La frecuencia de AE no solicitados dentro de un período de 7 días después de alguna inyección de la vacuna fue muy baja y similar en ambos grupos. En el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™ hubo más AE asociados con el lugar de la inyección. Los índices de sarpullido fueron muy bajos ( $\leq 1\%$ ) en ambos grupos.
  - No hubo diferencias importantes entre el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ y el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™ en cuanto a las proporciones de sujetos que informaron eventos no solicitados dentro de un período de 30 días después de cualquier inyección de la vacuna.
  - La frecuencia de AE no solicitados dentro de un período de 30 días después de cualquier inyección de la vacuna fue muy baja y similar en ambos grupos. En el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™ hubo más AE asociados con el lugar de la inyección. Los índices de sarpullido fueron muy bajos ( $\leq 1\%$ ) en ambos grupos.

- Muertes, SAE y otros AE significativos**
- No hubo muertes en la serie primaria (V01 a V06) ni durante el período de seguimiento de seguridad de seis meses de este estudio.
  - Seis sujetos (2,9 %) del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ y ocho sujetos (3,9 %) del grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™ experimentaron SAE antes de la V06. Otros 13 sujetos (6,3 %) del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ y cuatro sujetos (1,9 %) del grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™ experimentaron SAE después de la V06. En opinión del investigador, ningún SAE estuvo relacionado con la vacuna del estudio.
  - El SAE informado con mayor frecuencia fue la gastroenteritis, informada sólo en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™ [tres sujetos (1,5 %)].
  - No se retiró ningún sujeto a causa de un SAE. Sólo dos sujetos ( $< 1\%$ ) se retiraron debido a un AE no grave antes de la V06; ambos estaban en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ (el sujeto 002-00041 a causa de llanto inconsolable el día de la vacunación y el sujeto 004-00026 a causa de dermatitis atópica).

IOXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DUMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio</b>	A3L12
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-HB-PRP~T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular de dos componentes), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, conjugada a proteína tetánica		

**Conclusiones:**

- Los índices de seroprotección contra Hep B y contra PRP que genera la vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ cumplieron con los criterios estadísticos predefinidos de no inferioridad con respecto a la vacuna con licencia Infanrix hexa™ + Prevnar™ 1 mes después de una serie primaria de tres dosis administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad.
- No existe un diseño prospectivo para comparar la inmunogenicidad de otras valencias de la vacuna en este estudio. Descriptivamente, los índices de seroprotección/seroconversión y las GMT de todas las demás valencias incluidas en la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ fueron en general semejantes o mejores en comparación con la vacuna Infanrix hexa™ + Prevnar™ 1 mes después de la tercera dosis de vacunación, con las siguientes excepciones, que no son clínicamente significativas:
  - El porcentaje de sujetos que alcanzaron umbrales de seroprotección de anticuerpos contra el tétanos  $\geq 1$  UI/mL fue más bajo en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ que en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™, con base en los IC del 95 % no traslapados.
  - El porcentaje de sujetos que alcanzaron umbrales de seroprotección de anticuerpos contra PRP  $\geq 1$  µg/mL fue más alto en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ que en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™, con base en los IC del 95 % no traslapados.
  - Las GMT fueron más bajas en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ que en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™ para los anticuerpos anti-T, antipolio 1, 2 y 3 y anti-PT en la V06.
- En general, el perfil de seguridad de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ en la población de este estudio fue bueno. La tolerabilidad sistémica y en el lugar de la inyección fue comparable en general con la de la vacuna Infanrix hexa™ + Prevnar™, a excepción de la pirexia; el porcentaje de sujetos que experimentaron pirexia después de la primera dosis fue más alto en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Prevnar™ que en el grupo que recibió Infanrix hexa™ + Prevnar™, aunque los porcentajes fueron similares en ambos grupos después de la dosis 2 y después de la dosis 3.
- No se informaron muertes durante el estudio. Números similares de sujetos de cada grupo experimentaron SAE antes de la V06. En opinión del investigador, ningún SAE estuvo relacionado con la vacuna del estudio. No se retiró ningún sujeto a causa de un SAE.

JOHANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





## 10 Sinopsis del estudio A3L15 (serie primaria y refuerzo)

<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L15
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B) y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica.		
<b>Título del estudio:</b>	Estudio de inmunogenicidad de una vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T en comparación con CombAct Hib™, administrada de forma concomitante con Engerix B™ Pediátrico y OPV a las 6, 10 y 14 semanas de edad en lactantes sudafricanos.		
<b>Fase de desarrollo:</b>	III		
<b>Investigador coordinador:</b>	Dr. Shabir MADHI		
<b>Investigadores y centros del estudio:</b>	Éste fue un estudio multicéntrico. La lista de investigadores y centros se incluye en el anexo 5.		
<b>Publicaciones:</b>	Ninguna a la fecha de redacción del informe.		
<b>Período del estudio:</b>	Serie primaria: 28 de agosto de 2006 al 27 de noviembre de 2007 (V01 a V06) Refuerzo: 28 de enero de 2008 al 04 de febrero de 2009 (de la V07 al período de seguimiento de 6 meses).		
<b>Metodología/Diseño del estudio:</b>	<p>Estudio de fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico y controlado. El diseño del estudio comprendió tres grupos de vacunación, como se explica a continuación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 1: Tres dosis de primovacuna con la vacuna en investigación DTaP-IPV-Hep B-PRP-T a las 6, 10 y 14 semanas y una dosis de refuerzo de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T administrada entre los 15 y los 18 meses.</li> <li>• Grupo 2: Tres dosis de primovacuna con la vacuna CombAct-Hib™ + Engerix B™ vacuna oral contra poliovirus (OPV) a las 6, 10 y 14 semanas y una dosis de refuerzo de CombAct-Hib™ + OPV administrada entre los 15 y los 18 meses.</li> <li>• Grupo 3: Tres dosis de primovacuna con la vacuna en investigación DTaP-IPV-Hep B-PRP-T a las 6, 10 y 14 semanas más una dosis de Engerix B™ al nacer, y una dosis de refuerzo de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T administrada entre los 15 y los 18 meses.</li> </ul> <p>Además, todos los sujetos recibieron una inmunización contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) entre los 0 y los 3 días de edad (visita 01 [V01]) conforme a lo establecido en el programa nacional de vacunación de la República de Sudáfrica (RSA).</p> <p>Sanofi Pasteur suministró vacunas Rouvax™, fuera de los objetivos del protocolo, para permitir la vacunación contra el sarampión de acuerdo con el esquema de la RSA a las 40 semanas de edad (V06 = 9 meses de edad). Sanofi Pasteur aplicó vacunaciones con Trimovax™ y (si se daba el consentimiento) Varilrix™ entre los 15 y 18 meses de edad (V07) de acuerdo con el esquema nacional de vacunación de la RSA y como parte del estudio.</p> <p>Se asignó a los sujetos a grupos de tratamiento en un proceso de aleatorización de dos pasos, utilizando el método de bloques permutados, de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre los 0 y los 3 días de edad (V01) se asignaba a los sujetos aleatoriamente ya sea a la categoría "Engerix B™ al nacer (en la V02 se asignaría a estos sujetos al</li> </ul>		





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenu</i> recombinante (Hep B) y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica.		
	<p>grupo 3: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix B™ al nacer) o a la categoría "Sin Engerix B™ al nacer".</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A las 6 semanas de edad (V02) los sujetos de la categoría "Sin Engerix B™ al nacer" se asignaron aleatoriamente ya sea al grupo 1 (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) o al grupo 2 (CombAct-Hib™+Engerix B™ + OPV).</li> </ul>		
<b>Objetivo primario:</b>	Demostrar que la vacuna combinada hexavalente DTaP-IPV-Hep B-PRP-T no induce una respuesta inmunitaria más baja que CombAct-Hib™ con Engerix B™ Pediátrico y OPV en cuanto a índices de seroprotección contra D, T, polio, Hep B y fosfato de polirribosil ribitol (PRP), 1 mes después de una serie primaria de 3 dosis (a las 6, 10 y 14 semanas de edad), sin vacunación contra la Hep B al nacer.		
<b>Criterio de valoración primario:</b>	<p>Se evaluaron los siguientes criterios de valoración serológicos un mes después de la tercera dosis de la serie primaria (es decir, en la V05 [18 semanas de edad]) considerando que la seroprotección se define como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Títulos de anticuerpos (Ac) anti-T <math>\geq 0,01</math> Unidades Internacionales (UI)/mL</li> <li>Títulos de Ac anti-D <math>\geq 0,01</math> UI/mL</li> <li>Títulos de Ac anti-Hep Bs <math>\geq 10</math> mUI/mL</li> <li>Títulos de Ac anti-PRP <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/mL</li> <li>Títulos de Ac antipolio 1, 2 y 3 <math>\geq 8</math> (1/dil)</li> </ul>		
<b>Métodos estadísticos para el objetivo primario:</b>	Se calcularon las diferencias de los índices de seroprotección entre el grupo 1 (grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, sin vacuna contra Hep B al nacer) y el grupo 2 (grupo que recibió CombAct-Hib™ + Engerix B™ Pediatric y OPV, sin vacuna contra Hep B al nacer) (grupo 1 - grupo 2). El límite clínicamente relevante para la no inferioridad fue de -10 % para los antígenos D, T, Hep B y PRP, y de -5 % para los antígenos de la polio. El método estadístico se basó en el límite inferior del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % de la diferencia entre los índices de seroprotección.		
<b>Objetivos secundarios:</b>	<p><b>Inmunogenicidad</b></p> <p>Describir en cada grupo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Los parámetros de inmunogenicidad para cada componente de la vacuna de la serie primaria un mes después de la tercera dosis de la serie primaria.</li> <li>La persistencia de Ac para cada componente de la vacuna de la serie primaria antes de la vacunación de refuerzo entre los 15 y los 18 meses de edad.</li> <li>Los parámetros de inmunogenicidad frente a cada componente de la vacuna de la serie primaria un mes después de la vacunación de refuerzo entre los 15 y los 18 meses de edad.</li> <li>Los parámetros de inmunogenicidad frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola (MMR) y la varicela un mes después de la vacunación de refuerzo entre los 15 y los 18 meses de edad.</li> </ul> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Describir la seguridad general en términos de:</p>		


  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.


  
 CHRISTIAN DOMINGUEZ  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B) y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica.		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier evento adverso (AE) sistémico no solicitado ocurrido en los primeros 30 minutos siguientes a cada inyección de la vacuna en investigación o de la vacuna de referencia.</li> <li>• Cualquier reacción adversa (AR) no solicitada ocurrida en los primeros 7 días siguientes a cada inyección de la vacuna en investigación o de la vacuna de referencia.</li> <li>• Cualquier AE y AR que se presente en los primeros 28 días después de cada inyección de la vacuna en investigación o de las vacunas de referencia (Nota: se registraron las reacciones en el lugar de la inyección de las vacunas contra MMR y varicela en el refuerzo).</li> <li>• Cualquier evento adverso grave (SAE) informado hasta 6 meses después de la última dosis de la serie primaria (V06) y durante la fase de refuerzo (desde la V07 hasta 6 meses después de la vacunación de refuerzo). Sólo se recopilaron los SAE relacionados con la vacunación, fatales o que amenazaran la vida desde el final del período de seguimiento de 6 meses de la serie primaria hasta el momento de las vacunaciones de refuerzo (V06 a V07).</li> </ul>		
<b>Criterios de valoración secundarios:</b>	<p><b>Inmunogenicidad</b></p> <p>Se utilizaron los siguientes criterios de valoración para la serie primaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de Ac anti-T y anti-D en la V05 (18 semanas de edad), títulos <math>\geq 0,1</math> UI/mL y <math>\geq 1,0</math> UI/mL en la V05 para cada grupo.</li> <li>• Títulos de anticuerpos anti-Hep Bs en la V05 (18 semanas de edad) y títulos <math>\geq 100</math> mUI/mL en la V05 para cada grupo.</li> <li>• Títulos de anticuerpos anti-PRP en la V05 (18 semanas de edad) y títulos <math>\geq 1,0</math> <math>\mu</math>g/mL en la V05 para cada grupo.</li> <li>• Títulos de Ac contra el toxoide pertúsico y contra la hemaglutinina filamentosa (anti-FHA) en la V05 (18 semanas de edad), títulos <math>\geq 4</math> unidades ELISA (UE)/mL en la V05, un aumento <math>\geq 4</math> veces desde los valores iniciales hasta la V05, y proporción de los títulos individuales (V05/V02 [18/6 semanas de edad]) para cada grupo.</li> <li>• Respuesta de refuerzo a los antígenos pertúsicos (PT y FHA) definida de la siguiente manera: Respuesta a los antígenos pertúsicos PT y FHA definida en la V05 como anti-PT y anti-FHA mayor o igual al límite inferior de cuantificación (<math>\geq</math>LLOQ) en UE/mL en lactantes inicialmente seronegativos, o al menos persistencia (título posterior <math>\geq</math> título previo) del título de Ac en lactantes inicialmente seropositivos (título <math>\geq</math>LLOQ en UE/mL).</li> <li>• Títulos de Ac antipolio 1, 2 y 3 en la V05 (18 semanas de edad) para cada grupo</li> <li>• Títulos de Ac anti-T <math>\geq 0,01</math> UI/mL, títulos de Ac anti-D <math>\geq 0,01</math> UI/mL, títulos de Ac anti-Hep Bs <math>\geq 10</math> mUI/mL, títulos de Ac anti-PRP <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/mL (sólo en el grupo 3 [DTaP-IPV-Hep B-PRP~T con Hep B al nacer]) en la V05 (18 semanas de edad).</li> </ul>		

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.



  
 CHRISTIAN DOMINGUEZ  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B) y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica.		

	<p>Se utilizaron los siguientes criterios de valoración para evaluar la persistencia de Ac (para todas las valencias) antes de la dosis de refuerzo en la V07 (M15-M18):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de Ac por cada valencia</li> <li>• Títulos de Ac por arriba del siguiente valor de corte:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Títulos de Ac anti-T <math>\geq 0,01</math> UI/mL y <math>\geq 0,1</math> UI/mL</li> <li>○ Títulos de Ac anti-D <math>\geq 0,01</math> UI/mL y <math>\geq 0,1</math> UI/mL</li> <li>○ Títulos de Ac anti-Hep Bs <math>\geq 10</math> mUI/mL y <math>\geq 100</math> mUI/mL</li> <li>○ Títulos de Ac anti-PRP <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/mL y <math>\geq 1,0</math> <math>\mu</math>g/mL.</li> <li>○ Títulos antipolio <math>\geq 8</math> (1/dil)</li> </ul> </li> </ul> <p>Se utilizaron los siguientes criterios de valoración para evaluar las respuestas de refuerzo en la V08:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de Ac por cada valencia</li> <li>• Títulos de Ac por arriba de un valor de corte:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Títulos de Ac anti-T <math>\geq 0,01</math> UI/mL, <math>\geq 0,1</math> UI/mL y <math>\geq 1,0</math> UI/mL</li> <li>○ Títulos de Ac anti-D <math>\geq 0,01</math> UI/mL, <math>\geq 0,1</math> UI/mL y <math>\geq 1,0</math> UI/mL</li> <li>○ Títulos de Ac anti-Hep Bs <math>\geq 10</math> mUI/mL y <math>\geq 100</math> mUI/mL</li> <li>○ Títulos de Ac anti-PRP <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/mL y <math>\geq 1,0</math> <math>\mu</math>g/mL.</li> <li>○ Títulos antipolio <math>\geq 8</math> (1/dil)</li> <li>○ Títulos contra el sarampión (<math>\geq 300</math> mUI/mL por enzimo inmunoensayo adsorbente [ELISA]).</li> <li>○ Títulos contra la parotiditis (<math>\geq 500</math> UE/mL por ELISA),</li> <li>○ Títulos contra la rubéola (<math>\geq 10</math> UI/mL por ELISA)</li> <li>○ Títulos contra la varicela (<math>\geq 300</math> mUI/mL por ELISA)</li> </ul> </li> <li>• Proporción de los títulos individuales de Ac anti-T, anti-D, anti-Hep B, anti-PRP y antipolio (V08/V07).</li> <li>• Seroconversión para los anticuerpos contra PT y FHA definida como:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Incremento <math>\geq 4</math> veces en los títulos de Ac anti-PT y anti-FHA entre la V07 y la V08.</li> </ul> </li> <li>• Respuesta de refuerzo a la tos ferina (PT y FHA) definida de la siguiente manera:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Los sujetos cuyas concentraciones de Ac previas a la vacunación eran menores que <math>&lt; \text{LLOQ}</math> manifestaron una respuesta de refuerzo si presentaban niveles posteriores a la vacunación <math>\geq 4</math> veces el LLOQ.</li> <li>○ Los sujetos cuyas concentraciones de Ac previas a la vacunación eran <math>\geq \text{LLOQ}</math> pero <math>&lt; 4</math> veces el LLOQ manifestaron una respuesta de refuerzo si presentaban una respuesta 4 veces mayor (niveles posteriores/niveles previos a la vacunación <math>\geq 4</math>).</li> </ul> </li> </ul>
--	---


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



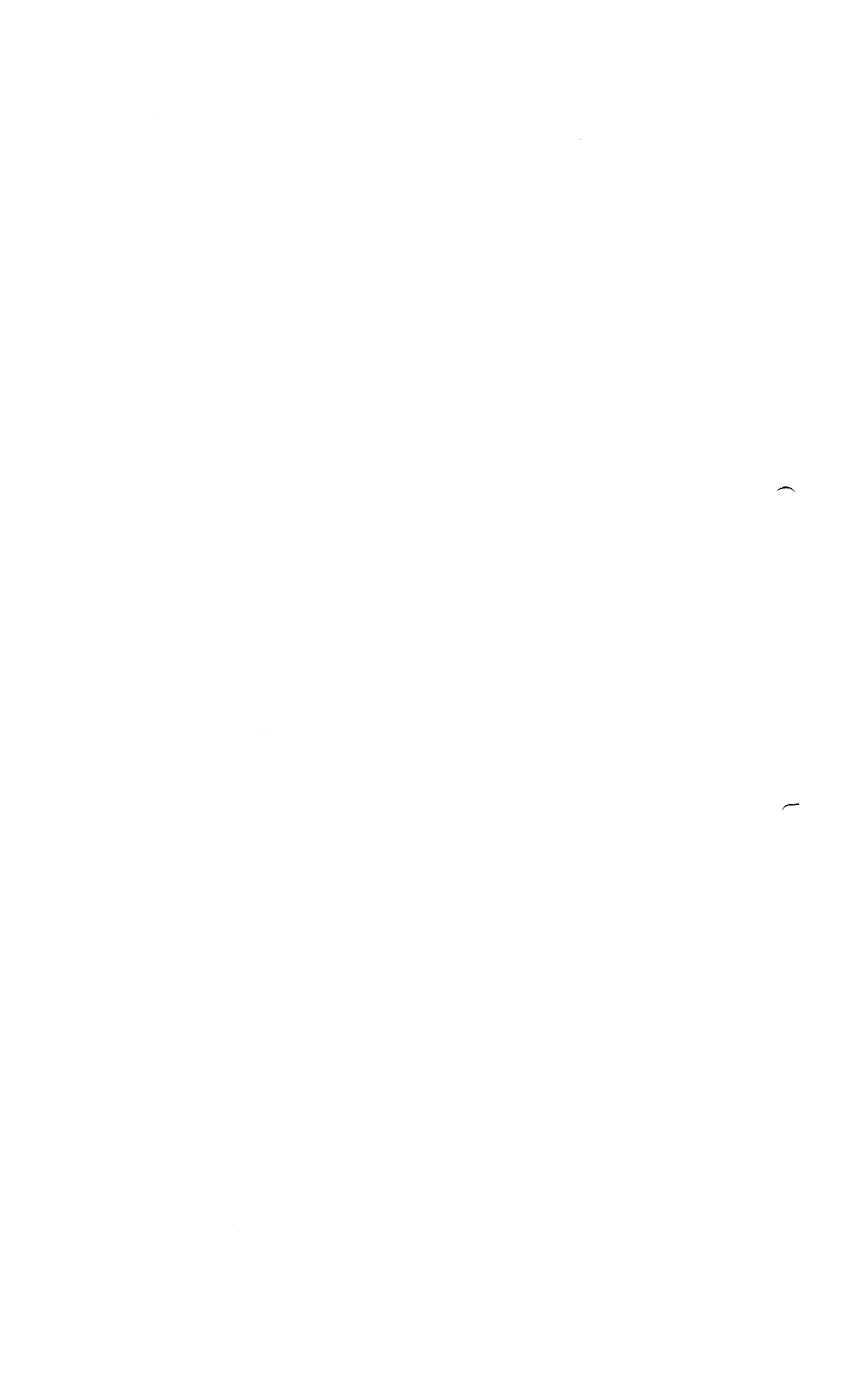


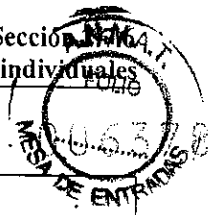
<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L15
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B) y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica.		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Los sujetos cuyas concentraciones de Ac previas a la vacunación eran <math>\geq 4</math> veces el LLOQ manifestaron una respuesta de refuerzo si presentaban una respuesta 2 veces mayor (niveles posteriores/niveles previos a la vacunación <math>\geq 2</math>).</li> </ul> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Los criterios de valoración de seguridad fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocurrencia, naturaleza (término preferido del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [MedDRA]), duración, intensidad y relación con la vacunación de cualquier AE sistémico no solicitado informado en los 30 minutos siguientes a cada inyección de la vacuna en investigación o de las vacunas de referencia.</li> <li>• Ocurrencia, tiempo hasta el inicio, número de días de presencia e intensidad de las reacciones en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas solicitadas (enumeradas en el cuaderno de recolección de datos [CRF] y en el diario del sujeto) ocurridas hasta 7 días después de cada inyección de la vacuna en investigación o de las vacunas de referencia.</li> <li>• 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) ocurridos hasta 28 días después de cada inyección de la vacuna en investigación o de las vacunas de referencia.</li> <li>• Los eventos adversos graves que se presenten durante el estudio, incluyendo el período de seguimiento de 6 meses después de la última dosis de la serie primaria (V01 a V06) y durante la fase de refuerzo (desde la V07 hasta 6 meses después del refuerzo). Sólo se recopilaban los SAE relacionados con la vacunación, fatales o que amenazarán la vida desde el final del período de seguimiento de 6 meses de la serie primaria hasta el momento de las vacunaciones de refuerzo (V06 a V07).</li> </ul>		
<b>Objetivo de observación:</b>	Describir en cada grupo los parámetros de inmunogenicidad contra parotiditis, sarampión y varicela, evaluados con el análisis de prueba funcional, un mes después de una vacunación de refuerzo entre los 15 y los 18 meses de edad.		
<b>Criterios de valoración de observación:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de Ac</li> <li>• Títulos de Ac por arriba de un valor de corte: Contra el sarampión (título de Ac neutralizante <math>\geq 120</math> mUI/mL) Contra la parotiditis (título de Ac neutralizante <math>\geq 60</math> 1/dil) Contra la varicela (FAMA <math>\geq 4</math> 1/dil)</li> <li>• La serorrespuesta se define como: Título de ELISA contra el sarampión <math>\geq 300</math> mUI/mL o título de Ac neutralizante contra el sarampión <math>\geq 120</math> mUI/mL Título de ELISA contra la parotiditis <math>\geq 500</math> UE/mL o título de Ac neutralizante contra la parotiditis <math>\geq 60</math> (1/dil). Título de ELISA contra la varicela <math>\geq 300</math> mUI/mL o título de FAMA contra la</li> </ul>		





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B) y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica.		
	varicela $\geq 4$ (1/dil).		
<b>Tamaño de la muestra:</b>	<p><b>Serie primaria</b></p> <p>Se debía incluir en el estudio a un total de 715 sujetos (grupos 1, 2 y 3). Los sujetos se asignaron de forma aleatoria a uno de los tres grupos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 1 (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T): 286 programados</li> <li>• Grupo 2 (CombAct-Hib<sup>TM</sup> + Engerix B<sup>TM</sup> Pediátrico + OPV): 286 programados</li> <li>• Grupo 3 (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix B<sup>TM</sup> Pediátrico al nacer): 143 programados</li> </ul> <p>De los 715 sujetos, 572 sujetos (grupo 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y grupo 2: CombAct-Hib<sup>TM</sup> + Engerix B<sup>TM</sup> + OPV) se incluirían en el análisis primario de inmunogenicidad para obtener 458 sujetos evaluables (índice de deserción del 20 % aproximadamente). El tamaño de la muestra para el análisis de inmunogenicidad se calculó aplicando la fórmula de Farrington y Manning y se basó en un error tipo I del 2,5 % (hipótesis unilateral) para obtener una potencia total del 90 %.</p> <p>El tamaño de la muestra del grupo 3 (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix B<sup>TM</sup> al nacer) fue arbitrario (aproximadamente 50 % de los otros dos grupos) puesto que los datos de este grupo se utilizaron únicamente con fines descriptivos.</p> <p>Un total de 715 sujetos estuvieron presentes en la V01 (día 0), de los cuales, 144 fueron asignados al grupo 3 y 571 estaban esperando su asignación al grupo 1 o al grupo 2 en la V02.</p> <p>En la V02, siete sujetos de la categoría "Engerix B<sup>TM</sup> al nacer" se retiraron antes del segundo paso del proceso de aleatorización y no recibieron su asignación final al grupo 3. También 86 sujetos de la categoría "Sin Engerix B<sup>TM</sup> al nacer" se retiraron antes de la segunda aleatorización y no se asignaron ni al grupo 1 ni al grupo 2. Por lo tanto, el conjunto de análisis de intención de tratamiento (ITT) de la serie primaria abarcó un total de 622 sujetos, que recibieron por lo menos una dosis de la vacunación de la serie primaria.</p> <p><b>Fase de refuerzo</b></p> <p>No se realizó un cálculo del tamaño de la muestra.</p>		


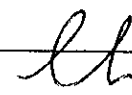




<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B) y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica.		

<b>Poblaciones de análisis (serie primaria):</b>				
Número de sujetos:	DTaP-IPV- Hep B-PRP-T (N = 243)	CombAct-Hib™+ Engerix B™ +OPV (N = 242)	DTaP-IPV- Hep B-PRP-T+ Engerix B™ al nacer (N = 137)	Conjuntos agrupados
Sujetos presentes en V01	571 sujetos, en espera de que se les asigne un grupo vacunal.		144	715
Sujetos presentes en V02	243	242	137	622
Completaron la serie primaria	233 (95,9 %)	235 (97,1 %)	134 (97,8 %)	602 (96,8 %)
Retirados antes de V05	10 (4,1 %)	7 (2,9 %)	3 (2,2 %)	20 (3,2 %)
Se incluyeron en el conjunto de análisis PP*	220	212	123	555
Se incluyeron en el conjunto de análisis ITT*	243	242	137	622
Incluidos en el conjunto SafAS*	243	242	137	622
Se incluyeron en el seguimiento de 6 meses	230	233	133	596

\* PP: Per Protocol (sujetos que recibieron las tres dosis de las vacunas del estudio correspondientes y sin violaciones importantes al protocolo); ITT: Intención de tratamiento (todos los sujetos con al menos una dosis de la vacuna del estudio, de acuerdo con la aleatorización); SafAS: Conjunto de análisis de seguridad (todos los sujetos con al menos una dosis de la vacuna del estudio, de acuerdo con la vacuna realmente administrada).



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





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L15
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B) y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica.		

	<p><b>Fase de refuerzo</b></p> <p>No se realizó un cálculo para el tamaño de la muestra.</p> <p>Poblaciones de análisis (fase de refuerzo):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Número de sujetos:</th> <th>DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N = 218)</th> <th>CombAct-Hib™ + OPV (N = 219)</th> <th>DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix B™ al nacer (N = 130)</th> <th>Total (N = 567)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fase de refuerzo completada V07 a V08</td> <td>218</td> <td>219</td> <td>128</td> <td>565</td> </tr> <tr> <td>Retirados antes de V08</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Se incluyeron en el seguimiento de 6 meses</td> <td>217</td> <td>217</td> <td>128</td> <td>562</td> </tr> <tr> <td>Se incluyeron en el conjunto de análisis ITT*</td> <td>218</td> <td>219</td> <td>130</td> <td>567</td> </tr> <tr> <td>Se incluyeron en el conjunto de análisis PP*</td> <td>204</td> <td>202</td> <td>116</td> <td>522</td> </tr> <tr> <td>Incluidos en el conjunto SafAS*</td> <td>218</td> <td>219</td> <td>130</td> <td>567</td> </tr> </tbody> </table> <p>* PP: Per protocolo; ITT: Intención de tratamiento; SafAS: Conjunto de análisis de seguridad</p> <p>Se propuso que todos los sujetos recibieran Trimovax™ y Varilrix™ además de la vacuna de refuerzo con las vacunas en investigación o de control</p>				Número de sujetos:	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N = 218)	CombAct-Hib™ + OPV (N = 219)	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix B™ al nacer (N = 130)	Total (N = 567)	Fase de refuerzo completada V07 a V08	218	219	128	565	Retirados antes de V08	0	0	2	2	Se incluyeron en el seguimiento de 6 meses	217	217	128	562	Se incluyeron en el conjunto de análisis ITT*	218	219	130	567	Se incluyeron en el conjunto de análisis PP*	204	202	116	522	Incluidos en el conjunto SafAS*	218	219	130	567
Número de sujetos:	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N = 218)	CombAct-Hib™ + OPV (N = 219)	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix B™ al nacer (N = 130)	Total (N = 567)																																			
Fase de refuerzo completada V07 a V08	218	219	128	565																																			
Retirados antes de V08	0	0	2	2																																			
Se incluyeron en el seguimiento de 6 meses	217	217	128	562																																			
Se incluyeron en el conjunto de análisis ITT*	218	219	130	567																																			
Se incluyeron en el conjunto de análisis PP*	204	202	116	522																																			
Incluidos en el conjunto SafAS*	218	219	130	567																																			
<b>Calendarios de vacunación y recolección de muestras, y duración de la participación en el estudio</b>	<p>Todos los sujetos recibirían una dosis de la vacuna en investigación o de las vacunas de referencia a las 6, 10 y 14 semanas de edad. Además, los sujetos del grupo 3 recibirían una dosis de la vacuna Engerix B™ Pediátrico al nacer.</p> <p>Entre los 15 y los 18 meses de edad, los sujetos del grupo 1 (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) y del grupo 3 (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix B™ Pediátrico al nacer) recibirían una dosis de refuerzo de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, mientras que los sujetos del grupo 2 (CombAct-Hib™ + Engerix B™ Pediátrico + OPV) recibirían una dosis de refuerzo de CombAct-Hib™ y OPV (de acuerdo con la recomendación nacional de inmunización en la niñez, todos los niños recibieron también una vacunación contra el sarampión a las 40 semanas de edad).</p> <p>Además, todos los sujetos recibirían Trimovax™ entre los 15 y los 18 meses de edad y sólo aquellos cuyos padres dieran su consentimiento recibirían Varilrix™.</p> <p>Se tomó una muestra de sangre de 3 mL (BL) a las 6 semanas de edad (BL1V02 [día 42], sólo para las valencias PT y FHA) y se tomaron muestras de sangre de 5 mL a las 18 semanas de edad (BL2V05 [día 126]), entre los 15 y 18 meses de edad (BL3V07) y</p>																																						

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.

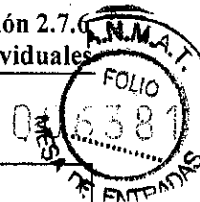
  
 CHRISTIAN DOMINGUEZ  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.





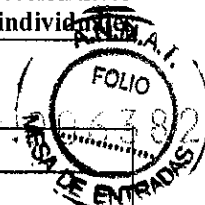
<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B) y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica.		
	entre los 16 y 19 meses de edad (BL4V08, tomada de 28 a 42 días después de la BL3). Hubo un período máximo de participación de 24 meses para cada sujeto.		
<b>Producto en investigación:</b>	<b>DTaP-IPV-Hep B-PRP-T elaborada por Sanofi Pasteur SA (producto para la serie primaria y de refuerzo).</b>		
<b>Forma:</b>	Líquida, suministrada en una jeringa prellenada de 0,5 mL.		
<b>Composición:</b>	<p>Cada dosis de 0,5 mL contenía:</p> <p>Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b, conjugado a proteína tetánica: 12 µg (expresado como cantidad de polisacárido)</p> <p>Proteína del antígeno recombinante de superficie de hepatitis B (HBs Ag) 10 µg</p> <p>Toxoide diftérico purificado ≥20 UI*</p> <p>Toxoide tetánico purificado ≥40 UI*</p> <p>Toxoide pertúsico purificado 25 µg</p> <p>Hemaglutinina filamentosa 25 µg</p> <p>Poliovirus inactivado tipo 1, antígeno D 40 unidades</p> <p>Poliovirus inactivado tipo 2, antígeno D 8 unidades</p> <p>Poliovirus inactivado tipo 3, antígeno D 32 unidades</p> <p>*UI: unidades internacionales</p>		
<b>Vía:</b>	Inyección intramuscular en el área anterolateral del muslo derecho.		
<b>Número de lote:</b>	Serie primaria: número de lote S4106 (fecha de vencimiento: noviembre de 2007) Fase de refuerzo: número de lote S4106F06 (fecha de vencimiento: noviembre de 2008)		
<b>Producto de control 1:</b>	Vacuna CombAct-Hib™ elaborada por Sanofi Pasteur S.A.		
<b>Forma:</b>	PRP-T liofilizado reconstituido con 0,5 mL de la suspensión inyectable de difteria, tétanos y <i>B. pertussis</i> (célula completa).		
<b>Composición:</b>	<p>Producto liofilizado:</p> <p>Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b, conjugado a proteína tetánica: 10 µg (expresado como cantidad de polisacárido conjugado)</p> <p>Suspensión:</p> <p>Toxoide diftérico purificado ≥30 UI*</p> <p>Toxoide tetánico purificado ≥60 UI*</p> <p>Suspensión de <i>Bordetella pertussis</i> inactivada ≥4 UI*</p> <p>*UI: unidades internacionales</p>		
<b>Vía:</b>	Inyección intramuscular en el área anterolateral del muslo derecho.		
<b>Número de lote:</b>	Lote comercial A20401 (fecha de vencimiento: octubre de 2007) para la fase primaria y		





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B) y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica.		
	B20482 (fecha de vencimiento: enero de 2009) para la fase de refuerzo.		
<b>Producto de control 2:</b>	Engerix B™ Pediátrico, elaborado por GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals		
<i>Forma:</i>	Líquida, suministrada en una jeringa o vial prellenados.		
<i>Composición:</i>	Cada dosis (0,5 mL) contenía HBs Ag recombinante 10 µg		
<i>Vía:</i>	Inyección intramuscular en el lado anterolateral del muslo izquierdo.		
<i>Número de lote:</i>	Lotes comerciales AHBVB208AM (fecha de vencimiento: septiembre de 2008) para los viales y AHBVB223CE (fecha de vencimiento: octubre de 2008) para las jeringas		
<b>Producto de control 3:</b>	Vacuna OPV elaborada por Sanofi Pasteur S.A.		
<i>Forma:</i>	Suspensión oral en viales de vidrio multidosis (10 x 0,1 mL dosis por vial) con goteros.		
<i>Composición:</i>	Cada dosis (0,1 mL) contenía:		
	<i>Sustancias activas</i>		
	Poliovirus tipo 1* (cepa LS-c2ab)	≥10 <sup>(6.0)</sup>	DICC50**
	Poliovirus tipo 2* (cepa P712, Ch, 2ab)	≥10 <sup>(5.0)</sup>	DICC50**
	Poliovirus tipo 3* (cepa Leon 12a1b)	≥10 <sup>(5.8)</sup>	DICC50**
	* elaborado en células de riñón de mono verde africano (VERO).		
	**DICC50: dosis infecciosas de 50% de cultivo celular (unidades infecciosas virales)		
<i>Vía:</i>	Oral		
<i>Número de lote:</i>	Lote comercial Z6507-2 (fecha de vencimiento: octubre de 2007) para la fase primaria y B5148-1 (fecha de vencimiento: enero de 2009) para la fase de refuerzo.		
<b>Otros productos 1:</b>	Trimovax™ elaborada por Sanofi Pasteur S.A.		
<i>Forma:</i>	Vacuna liofilizada reconstituida con diluyente antes de la inyección (0,5 mL).		
<i>Composición:</i>	Cada dosis líquida (0,5 mL) contenía:		
	<i>Sustancias activas</i>		
	Virus vivo y atenuado del sarampión (cepa Schwarz)	1000	TCID50*
	Virus vivo y atenuado del sarampión (cepa Urabe AM 9)	5000	TCID50*
	Virus vivos atenuados de rubéola (cepa Wistar RA 27/3M)	1000	TCID50*
	*TCID50: dosis infecciosas de 50 % de cultivo tisular (unidades infecciosas virales)		
	<i>Otras sustancias:</i>		
	Neomicina, kanamicina	indicios	
	<i>Diluyente</i>		
	Agua para inyectables	0,5 mL (cs)	
<i>Vía:</i>	Subcutánea o IM en el lado externo de la parte superior del brazo derecho		
<i>Número de lote:</i>	Lote comercial A6217-1 (fecha de vencimiento: octubre de 2008) únicamente para la fase de refuerzo.		
<b>Otros productos 2:</b>	Varilrix™ elaborada por GSK Biologicals.		





<b>Compañía:</b>	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio/s activo/s:</b>	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B) y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib), fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica.		
<b>Forma:</b> <b>Composición:</b>	<p>Vacuna liofilizada reconstituida con diluyente antes de la inyección (0,5 mL). Cada dosis líquida (0,5 mL) contenía:</p> <p><i>Principio activo</i> Virus vivos y atenuados de varicela zóster (cepa Oka) 10<sup>3.3</sup> UFP* *UFP: unidades formadoras de placa</p> <p><i>Otras sustancias:</i> Aminoácidos, albúmina humana, lactosa, sulfato de neomicina, sorbitol, manitol indicios</p> <p><i>Diluyente</i> Agua para inyectables 0,5 mL (cs)</p>		
<b>Vía:</b> <b>Número de lote:</b>	<p>Subcutánea en la parte superior del brazo izquierdo Lote comercial A70CA528A (fecha de vencimiento: octubre de 2008) únicamente para la fase de refuerzo</p>		
<b>Criterios de inclusión:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Lactantes de 0 a 3 días de edad</li> <li>2) Madre seronegativa para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) después de 24 semanas de gestación.</li> <li>3) Nacido de un embarazo a término (<math>\geq 37</math> semanas, según lo evalúe un médico al momento del parto) con un peso al nacer <math>\geq 2,5</math> kg</li> <li>4) Calificación de Apgar <math>&gt;7</math> a los 5 ó 10 minutos de vida</li> <li>5) Formulario de consentimiento informado (ICF) firmado al menos por uno de los padres o por otro tutor y por un testigo independiente en caso de que el padre o tutor sean analfabetos.</li> <li>6) Posibilidad de asistir a todas las visitas programadas y cumplir todos los procedimientos del estudio</li> <li>7) <b>Únicamente para la fase de refuerzo:</b> Formulario de consentimiento informado (anexo 1 del ICF, vea el apéndice 4) firmado por uno de los padres o por el tutor y por un testigo independiente si el padre o tutor es analfabeto (recolectado antes de la V07 o durante ella). Este criterio de inclusión se tiene que verificar únicamente en la V07.</li> <li>8) <b>Únicamente para la fase de refuerzo:</b> Niños/as pequeños/as de 15 a 18 meses de edad al día de la inclusión (rango: 456 a 578 días de edad, inclusive). Este criterio de inclusión se tiene que verificar únicamente en la V07.</li> </ol>		
<b>Criterios de exclusión:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Participación actual o programada en otro estudio clínico durante todo el tiempo que dure el presente estudio.</li> <li>2) Sospecha de inmunodeficiencia congénita o adquirida</li> <li>3) Sospecha de síndrome agudo de seroconversión de la madre para VIH después de</li> </ol>		

