





Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
Producto en investigación:	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 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>24 semanas de gestación con base en la historia clínica.</p> <p>4) Enfermedad crónica en una etapa que pudiese haber interferido con la realización o la finalización del estudio.</p> <p>5) Administración de sangre o de productos derivados de la sangre desde el nacimiento.</p> <p>6) Cualquier vacunación planificada (excepto la vacunación con BCG y las vacunas del estudio) desde el nacimiento hasta la V05 (18 semanas de edad).</p> <p>7) Administración de la vacuna antipoliomielítica oral al nacer.</p> <p>8) Antecedentes maternos conocidos de seropositividad al VIH, a la hepatitis B (HBs Ag) o a la hepatitis C</p> <p>9) Trombocitopenia o trastorno hemorrágico por los cuales quede contraindicada una vacunación IM.</p> <p>10) Antecedentes de convulsiones.</p> <p>11) Enfermedad febril (temperatura axilar $\geq 37,4$ °C) o aguda el día de la inclusión</p>
--	--

Métodos estadísticos:	<p>Análisis primario: Inmunogenicidad</p> <p><i>Hipótesis para cada valencia:</i> La hipótesis nula fue que la diferencia en términos de porcentaje de sujetos seroprottegidos, entre el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y el grupo que recibió CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV fue menor o igual al límite clínicamente relevante de no inferioridad (δ).</p> <p>El rechazo de la hipótesis nula a un nivel de significancia del 2,5 % (error tipo 1) demostró la no inferioridad.</p> <p>Las hipótesis individuales analizadas para la valencia i fueron las siguientes:</p> $H_0^i : P_{Tested}^i - P_{Reference}^i \leq -\delta^i$ $H_1^i : P_{Tested}^i - P_{Reference}^i > -\delta^i$ <p>δ El límite de no inferioridad i se estableció en 10 % para D, T, Hep B y PRP y en 5 % para polio 1, 2 y 3.</p> <p>Se demostraría la no inferioridad de la valencia i si el límite inferior del IC bilateral del 95 % fuera mayor que δ^i.</p> <p>Hipótesis global de inmunogenicidad</p> <p>La hipótesis nula fue que, al menos para una valencia i, la diferencia en términos de porcentaje de sujetos seroprottegidos, entre el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y el grupo que recibió CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV fue menor o igual al límite clínicamente relevante de no inferioridad (δ^i).</p>
------------------------------	---

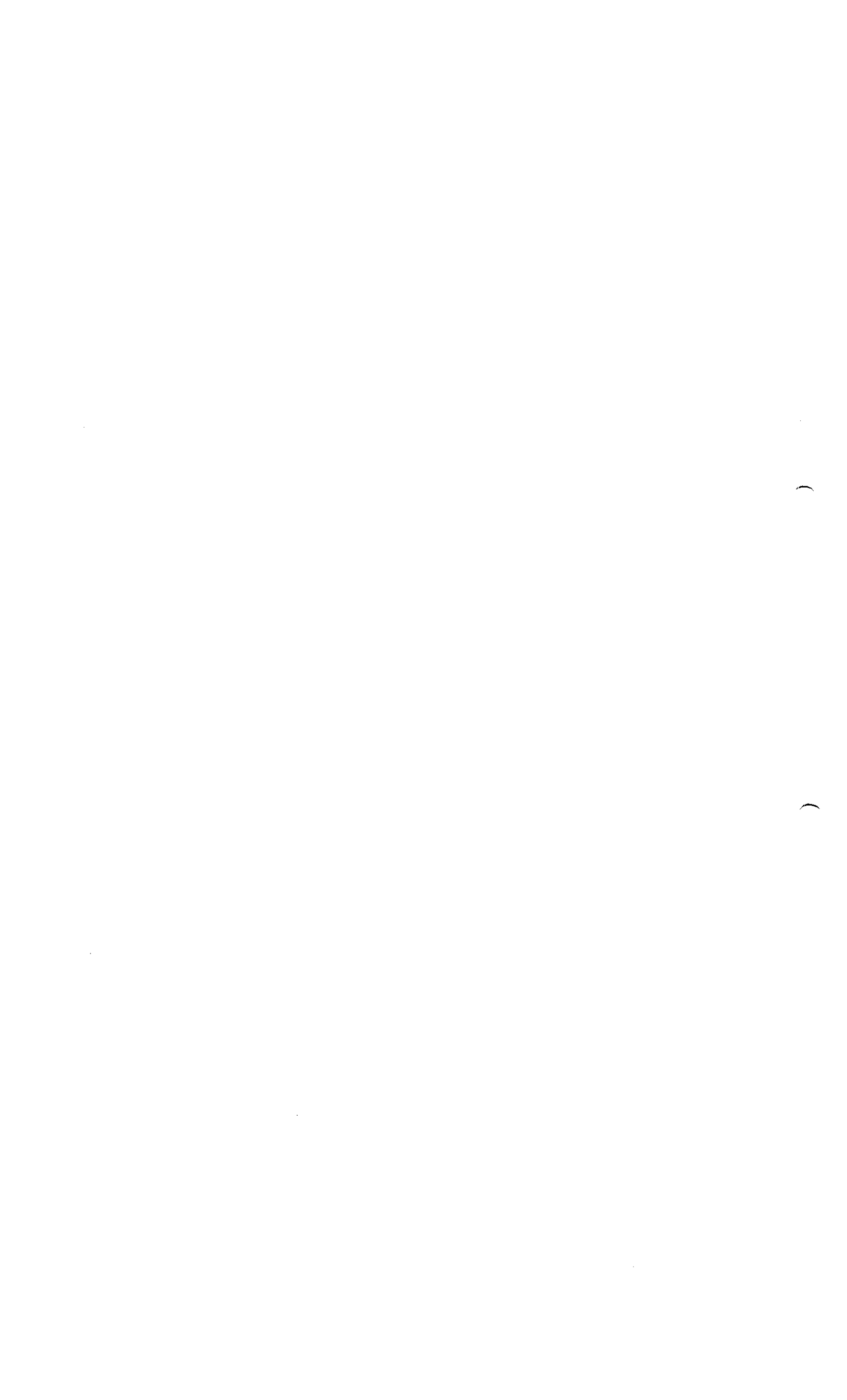

 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.



Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
Producto en investigación:	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 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>La no inferioridad de la vacuna en investigación quedaría demostrada si la hipótesis global nula fuera rechazada, es decir, que las hipótesis nulas individuales para las valencias Hep B y PRP fueran rechazadas.</p> <p>H_0^G : at least one H_0^i not rejected H_1^G : all H_0^i are rejected</p> <p>La hipótesis de no inferioridad se probó en el conjunto de análisis per protocolo (PP) y se confirmó en el conjunto de análisis de ITT.</p> <p>Análisis secundarios</p> <p>Se elaboraron estadísticas descriptivas de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los datos de seguridad en cada momento de medición se resumieron por grupo de vacuna. • Los criterios de valoración de inmunogenicidad se resumieron por grupo de vacuna. <p>Se utilizaron los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT). • Media geométrica de la proporción de los títulos de anticuerpos individuales (GM de la proporción de los títulos) • Índices de seroprotección (definidos como el porcentaje de sujetos seroprottegidos) • Porcentaje de sujetos con títulos superiores a los umbrales predefinidos • Índice de seroprotección frente a PT y FHA (definida como un incremento ≥ 4 veces desde los valores iniciales hasta V05 [18 semanas de edad] para la serie primaria o desde V07 hasta V08 [16 a 19 meses de edad] para el refuerzo). • Índices de seroconversión para MMR y varicela (en el refuerzo). Se presentaron índices de seroprotección en sujetos inicialmente seronegativos (título < valor de corte) para MMR o varicela en todos los sujetos, sin importar su título de Ac antes de la administración de las vacunas MMR y/o varicela. <p>Los principales parámetros de seguridad e inmunogenicidad se describieron con un IC del 95 %.</p> <p>Se trazaron las curvas de distribución acumulativa inversa para cada criterio de Ac en el conjunto de análisis ITT para cada parámetro.</p>
--	--





Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
Producto en investigación:	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 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.		

Resultados:

Demografía de los sujetos

Serie primaria

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

	Grupo 1: DTaP- IPV-Hep B-PRP-T (N = 243)	Grupo 2: CombAct- Hib™ + Engerix B™ + OPV (N = 242)	Grupo 3: DTaP- IPV-Hep B-PRP-T (Engerix B™ al nacer) (N= 137)	Total aleatorizado (N=622)
Conjunto de análisis ITT	243	242	137	622
Sexo				
Masculino: n (%)	112 (46,1)	124 (51,2)	69 (50,4)	305 (49,0)
Femenino: n (%)	131 (53,9)	118 (48,8)	68 (49,6)	317 (51,0)
Edad (días) en la V01				
Media (DE)	1,04 (0,729)	1,07 (0,762)	1,11 (0,773)	1,07 (0,751)
Peso (kg) en la V01				
Media (DE)	3,15 (0,377)	3,19 (0,371)	3,22 (0,362)	3,18 (0,372)

Para el conjunto de análisis ITT, los grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a la edad, peso y proporción de hombres y mujeres. Esto también se reflejó en el conjunto de análisis PP.

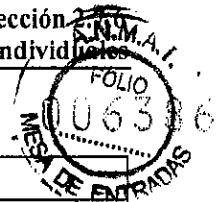
Fase de refuerzo

Los datos demográficos del conjunto de análisis ITT se resumen en la siguiente tabla.

	Grupo 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N = 218)	Grupo 2: CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV (N=219)	Grupo 3: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (Engerix B™ al nacer) (N=130)	Total aleatorizado (N=567)
Conjunto de análisis ITT	218	219	130	567
Sexo				
Masculino: n (%)	102 (46,8)	116 (53,0)	66 (50,8)	284 (50,1)
Femenino: n (%)	116 (53,2)	103 (47,0)	64 (49,2)	283 (49,9)
Edad (meses) en V07				

Los grupos de tratamiento eran similares en cuanto a la edad y el sexo. Esto también se reflejó en el conjunto de análisis PP.





Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
Producto en investigación:	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 en <i>Hansemula</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.		

Inmunogenicidad

Serie primaria

Criterio de valoración primario: los porcentajes de sujetos seroprottegidos (1 mes después de la tercera dosis de la serie de vacunación primaria [V05]) para el conjunto de análisis PP se presentan en la siguiente tabla:

Componente	Criterios	Grupo 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (Todos = 220)		Grupo 2: CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV (Todos = 212)		Grupo 1 menos Grupo 2 (Investigación – Control)					Conclusión†
		n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)	% Diferencia observada	% bilatera I (IC del 95 %)*	δ clínico (%)	
Anti-Hep B	≥ 10 mUI/mL	176/184	95,7	(91,6; 98,1)	185/194	95,4	(91,4; 97,9)	0,29	(-4,26; 4,77)	10	Se rechaza H0
Anti-PRP	≥ 0,15 µg/mL	209/219	95,4	(91,8; 97,8)	212/212	100,0	(98,3; 100,0)	-4,57	(-8,20; -1,84)	10	Se rechaza H0
Anti-D	≥ 0,01 UI/mL	201/206	97,6	(94,4; 99,2)	198/206	96,1	(92,5; 98,3)	1,46	(-2,20; 5,31)	10	Se rechaza H0
Anti-T	≥ 0,01 UI/mL	213/213	100,0	(98,3; 100,0)	210/210	100,0	(98,3; 100,0)	0,00	(-1,77; 1,80)	10	Se rechaza H0
Antipolio 1	≥ 8 1/dil	186/186	100,0	(98,0; 100,0)	174/187	93,0	(88,4; 96,2)	6,95	(3,46; 11,5)	5	Se rechaza H0
Antipolio 2	≥ 8 1/dil	193/196	98,5	(95,6; 99,7)	192/192	100,0	(98,1; 100,0)	-1,53	(-4,40; 0,68)	5	Se rechaza H0
Antipolio 3	≥ 8 1/dil	182/182	100,0	(98,0; 100,0)	176/179	98,3	(95,2; 99,7)	1,68	(-0,67; 4,81)	5	Se rechaza H0

*El IC del 95% se calculó utilizando el método de puntaje de Wilson sin corrección de continuidad.

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

Los índices de seroprotección 1 mes después de la tercera dosis de la serie de vacunación primaria fueron ≥ 95 % en ambos grupos de tratamiento para todos los antígenos, con excepción del antígeno contra el serotipo 1 en el grupo vacunal CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV, donde el índice de seroprotección fue del 93 %. Para cada parámetro, el límite inferior del IC del 95 % fue mayor que -δ, cumpliendo así con los criterios estadísticos primarios de no inferioridad. En conclusión, la inmunogenicidad de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T fue no inferior al estándar de atención con licencia, en el momento del estudio: Vacunas CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV. Se obtuvieron resultados similares en el conjunto de análisis ITT.

Es importante enfatizar que los criterios de valoración de inmunogenicidad secundarios (análisis descriptivo de otros umbrales y GMT de seroprotección) confirman lo que se ha observado en el análisis primario. El grupo experimental DTaP-IPV-Hep B-PRP-T mostró índices de seroprotección superiores o similares a los del grupo vacunal CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV para casi todos los antígenos (anti-Hep B, anti-D y antipolio 1, 2 y 3). Sólo se observaron diferencias menores y se referían exclusivamente a anti-PRP y anti-T, de la siguiente manera:

- Los índices de seroprotección anti-PRP en el umbral ≥ 1 µg/mL fueron más bajos en el grupo que recibió DTaP-





Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
Producto en investigación:	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 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.		

IPV-Hep B-PRP-T que en el grupo que recibió CombAct-HibTM + Engerix BTM + OPV. Se observó un patrón similar con las GMT.

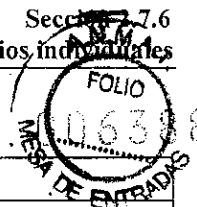
- Los índices de seroprotección anti-T en el umbral $\geq 1,0$ UI/mL tendieron a ser más bajos en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en el grupo que recibió CombAct-HibTM + Engerix BTM + OPV. En el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix BTM al nacer, el porcentaje de sujetos que cumplieron con el umbral $\geq 1,0$ UI/mL fue más bajo que en los otros dos grupos. Con las GMT se observó el mismo patrón de resultados.
- Como se esperaba, la vacunación con Engerix BTM al nacer incrementó las GMT y los índices de seroprotección anti-Hep B en los sujetos que recibieron una vacunación subsiguiente con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T. Las GMT contra la polio 2 fueron más bajas en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que recibió la vacunación con Engerix BTM al nacer, pero los índices de seroprotección han sido casi igual de altos ($\geq 98,2$ %) en todos los grupos de tratamiento. Para las otras valencias, la inmunogenicidad de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T no se vio afectada por la vacunación con Engerix BTM al nacer.

Fase de refuerzo

Persistencia de anticuerpos (V07)

- La persistencia de Ac anti-Hep B (umbral alterno ≥ 10 mUI/mL) fue más baja en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (78,9 %) que con CombAct-HibTM + Engerix BTM + OPV (92,0 %), con base en los umbrales alternos de seroprotección.
- La persistencia de Ac anti-PRP ($\geq 0,15$ μ g/mL) fue más baja en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (81,4 %) que con CombAct-HibTM + Engerix BTM + OPV (92,5 %), con base en los umbrales alternos de seroprotección.
- Para los Ac anti-PT y anti-FHA, el porcentaje de sujetos que alcanzaron el umbral de ≥ 4 UE/mL fue del 92,1 % y del 98,3 %, respectivamente, en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, y del 70,9% y del 66,9%, respectivamente, en los sujetos primovacunados con CombAct-HibTM + Engerix BTM + OPV.
- Además, la persistencia de Ac anti-D ($\geq 0,01$ UI/mL) tendió a ser más alta en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (93,4 %) que en los primovacunados con CombAct-HibTM + Engerix BTM + OPV (86,1%), aunque los IC del 95 % se traslapaban.
- Los dos grupos de vacunación primaria (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y CombAct-HibTM + Engerix BTM + OPV) mostraron una persistencia de Ac similar antes del refuerzo para las otras valencias analizadas (anti-T y antipolio subtipos 1, 2 y 3) en los umbrales alternos especificados en el protocolo.
- Como se esperaba, la respuesta inmunitaria anti-Hep B (índices de seroprotección y GMT) fue más alta en los sujetos que también habían recibido una vacunación con Engerix BTM al nacer (94,7 %), en comparación con los que no la habían recibido (78,9 %). Los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que recibieron Engerix BTM al nacer tendieron a mostrar una persistencia de Ac anti-PRP ($\geq 0,15$ μ g/mL) y anti-D ($\geq 0,01$ UI/mL) más baja (75,9 % y 84,5 %, respectivamente) que los sujetos que no la recibieron (81,4 % y 93,4 %, respectivamente), aunque los IC del 95 % se traslapaban. Para todas las otras valencias, la vacunación con Engerix BTM al nacer no interfirió clínicamente con la persistencia de Ac en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T.





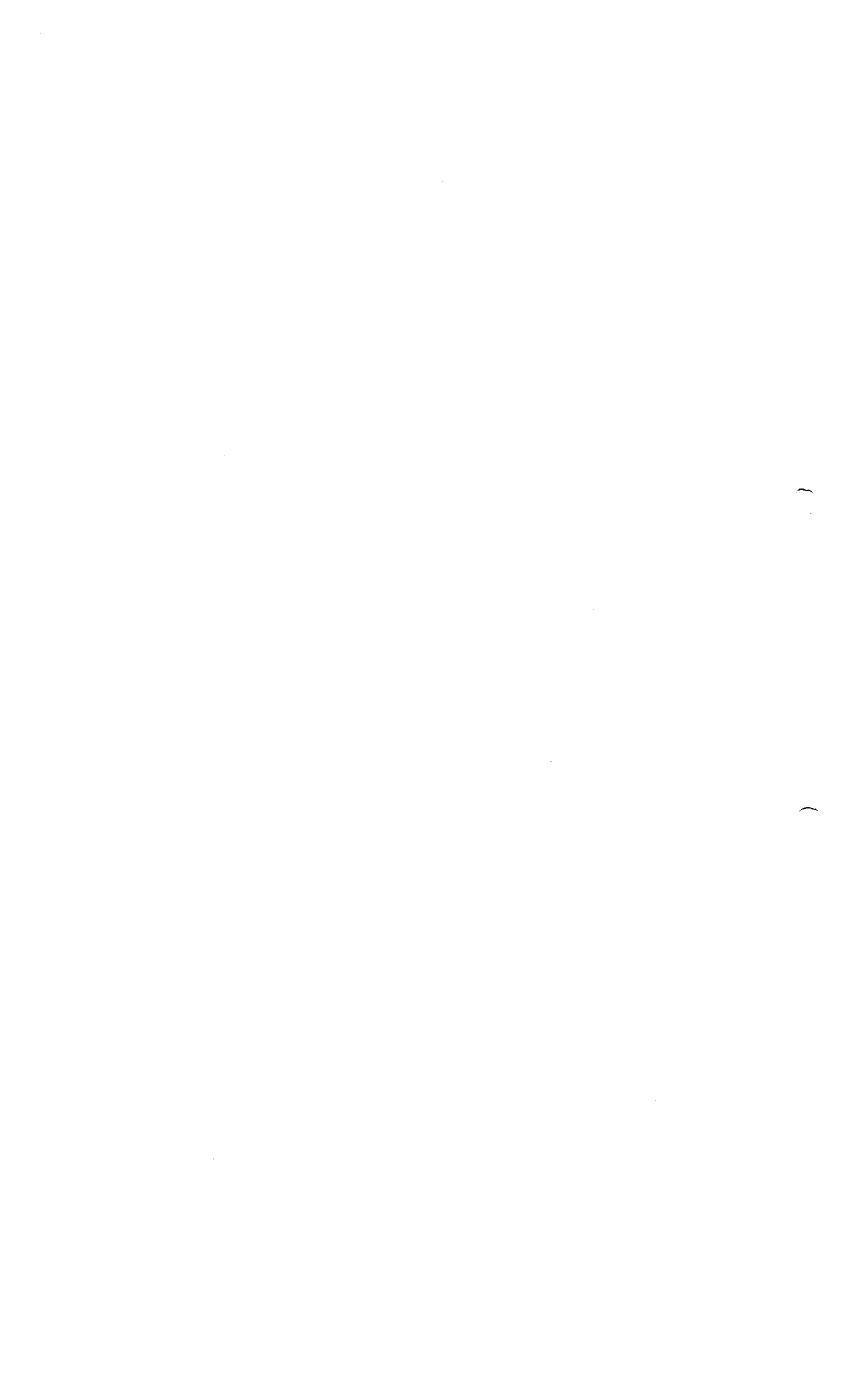
Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
Principio/s activo/s:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B en <i>Hansenula</i> recombinante (Hep B) y poliomielitis inactivada (IPV)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

Respuestas de refuerzo (V08)

- El índice de seroprotección anti-Hep B (≥ 10 mUI/mL) fue del 98,5 % en sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (el grupo de CombAct-HibTM + OPV no recibió una vacunación de refuerzo contra la Hep B en la V07).
- El 94,8 % de los sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y el 83,5 % de los sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con CombAct-HibTM + OPV mostraron un incremento de cuatro veces en los títulos anti-PT. La proporción de sujetos que muestran un incremento de cuatro veces en los títulos anti-FHA fue del 91,2 % en el grupo que recibió una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y del 96,5 % en el grupo que recibió una vacunación de refuerzo con CombAct-HibTM + OPV.
- Por lo demás, los índices de seroprotección posteriores al refuerzo fueron similares para la mayor parte de las valencias estudiadas (anti-PRP, anti-D, anti-T y antipolio subtipos 1, 2 y 3) para los grupos que recibieron vacunaciones de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y con CombAct-HibTM + OPV.
- Se evaluaron las serorrespuestas al sarampión, la parotiditis y la varicela en la V08 utilizando dos métodos: ELISA o pruebas funcionales (neutralización/FAMA). La serorrespuesta a la rubéola se evaluó únicamente utilizando una prueba de ELISA. Utilizando cualquiera de estos métodos, los índices de seroprotección para la respuesta antisarampión, antiparotiditis, antirrubéola (sólo ELISA) y antivariela fueron similares en el grupo que recibió una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y en el grupo que recibió una vacunación de refuerzo con CombAct-HibTM + OPV. Para los sujetos primovacunados y con refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, los índices de seroprotección para MMR y varicela fueron similares en los sujetos que habían recibido una vacunación con Engerix BTM al nacer y en los que no la habían recibido.
- Los sujetos primovacunados y con refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que habían sido vacunados con Engerix BTM al nacer mostraron una persistencia de Ac anti-Hep B más alta (índices de seroprotección y GMT) que los sujetos que no la habían recibido; las GMT anti-Hep B posteriores al refuerzo también fueron más altas en los sujetos vacunados con Engerix BTM que en los que no la habían recibido, aunque los índices de seroprotección posteriores al refuerzo se consideraron casi igual de altos en ambos conjuntos de sujetos.

GMT previas al refuerzo

- Las medias geométricas de los títulos de Ac anti-Hep B y anti-T fueron menores en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (51,3 y 0,219, respectivamente) que en los primovacunados con CombAct-HibTM + Engerix BTM + OPV (103 y 0,311, respectivamente). Las GMT de Ac anti-PRP también tendieron a ser numéricamente más bajas en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (0,757) que en los primovacunados con CombAct-HibTM + Engerix BTM + OPV (1,19), aunque los IC del 95 % se traslapaban.
- Las GMT de los Ac anti-D fueron más altas en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (0,060) que en los primovacunados con CombAct-HibTM + Engerix BTM + OPV (0,027). Las GMT de los Ac antipolio subtipos 1, 2 y 3 fueron similares para los dos grupos de vacunación primaria. Las GMT de los Ac anti-PT y anti-FHA fueron 11,6 y 30,5, respectivamente, en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 10,4 y 5,43, respectivamente, en los sujetos primovacunados con CombAct-HibTM + Engerix BTM + OPV.
- Para los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, las GMT de los Ac anti-Hep B fueron más altas en los sujetos que habían sido vacunados con Engerix BTM al nacer (228) que en los que no la habían recibido (51,3). Para todas las otras valencias, las GMT de los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T fueron similares en los que sí recibieron la vacuna Engerix BTM al nacer y en los que no la recibieron.





Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
Producto en investigación:	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 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.		

GMT posteriores al refuerzo

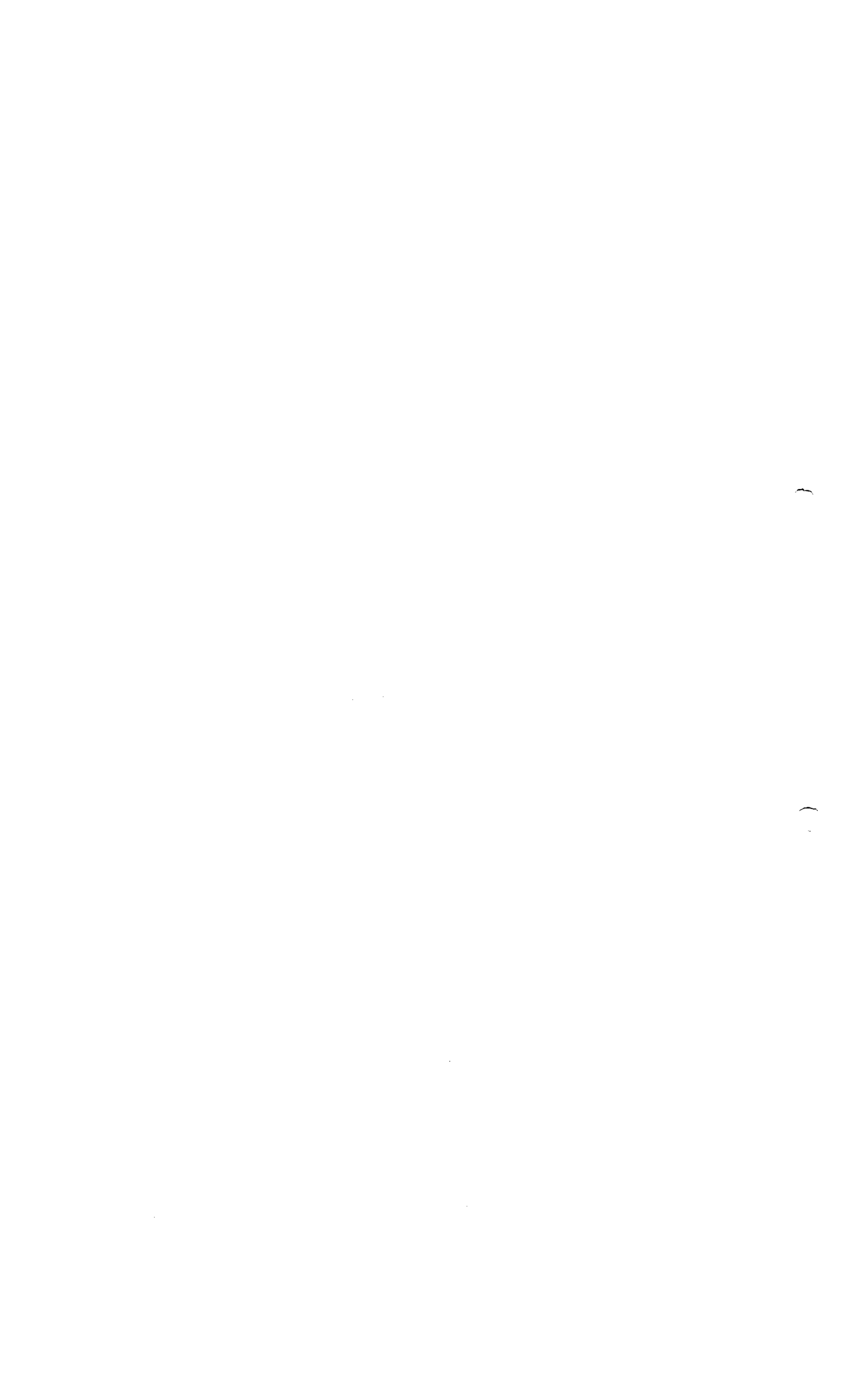
- Para la mayor parte de las valencias (anti-D, antipolio tipos 1, 2 y 3), las GMT posteriores al refuerzo fueron más altas en los sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en los que recibieron una vacunación de refuerzo con CombAct-Hib™ + OPV. Las GMT de los Ac anti-PRP también tendieron a ser numéricamente más altas en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (68,5) que en los primovacunados con CombAct-Hib™ + OPV (52,2), aunque los IC del 95 % se traslapan.
- Las GMT para los Ac anti-T fueron similares para ambos grupos de refuerzo.
- Para los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, las GMT de los Ac anti-Hep B fueron más altas en los sujetos que habían sido vacunados con Engerix B™ al nacer (44893) que en los que no la habían recibido (4630).
- Para todas las valencias, las GMT fueron similares en los que sí recibieron la vacuna Engerix B™ al nacer y en los que no la recibieron.
- Las GMT posteriores al refuerzo (utilizando la prueba de ELISA) de los Ac antisarampión, antiparotiditis, antirrubéola y antivariela fueron similares en el grupo que recibió una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y en el grupo que recibió una vacunación de refuerzo con CombAct-Hib™ + OPV. Para los sujetos que recibieron tanto una primovacunación como un refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, las GMT de la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola fueron semejantes en los sujetos que habían recibido una vacunación con Engerix B™ al nacer y en los que no.
- Las GMT posteriores al refuerzo (utilizando la prueba de neutralización/FAMA) de los Ac antiparotiditis y antivariela fueron similares en el grupo que recibió una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y en el grupo que recibió una vacunación de refuerzo con CombAct-Hib™ + OPV. Para los sujetos que recibieron tanto una primovacunación como un refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, las GMT de los Ac antiparotiditis fueron numéricamente más altas en los sujetos que habían recibido una vacunación con Engerix B™ al nacer, aunque se consideran similares, debido al traslape de los IC del 95 %. Las GMT de los Ac antivariela fueron similares en los sujetos que sí recibieron la vacunación con Engerix B™ al nacer y en los que no la recibieron. Sólo se analizaron las muestras de dos sujetos (uno del grupo 1 y uno del grupo 2) para determinar las GMT del sarampión utilizando la prueba de neutralización; los valores fueron de 9847 en el grupo que recibió una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 6707 en el grupo que recibió una vacunación de refuerzo con CombAct-Hib™ + OPV.

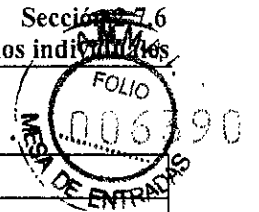
Seguridad

Serie primaria

Sólo un sujeto del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T experimentó un evento sistémico no solicitado inmediato dentro de los primeros 30 minutos después de la inyección de la vacuna: Se informó que el sujeto 002-00127 tuvo una infección de las vías respiratorias superiores de grado 1 después de la tercera vacunación de la serie primaria. El evento se resolvió en 25 días y no estuvo relacionado con el producto.

Porcentajes similares de sujetos de los tres grupos de tratamiento experimentaron reacciones solicitadas (en el lugar de la inyección y sistémicas) (97,1 % de los sujetos del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, 99,2 % del grupo CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV y 98,5 % del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T+ Engerix B™ al nacer). Los porcentajes observados de sujetos que experimentaron reacciones solicitadas en el lugar de la





Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
Producto en investigación:	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 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.		

inyección fueron ligeramente más bajos en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (89.9%) y en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix B™ al nacer (92,6 %) que en el grupo que recibió CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV (95,0 %), sin embargo, hubo cierto traslape de los IC del 95 %. El porcentaje de sujetos que experimentaron reacciones solicitadas en el lugar de la inyección de grado 3 y reacciones sistémicas solicitadas de grado 3 fue bajo, con incidencias semejantes en todos los grupos. La incidencia de estas reacciones de grado 3 no pareció cambiar con las sucesivas inyecciones.

También hubo porcentajes similares de sujetos de cada grupo de tratamiento que experimentaron eventos no solicitados dentro de un período de 7 ó 28 días después de la vacunación (26,6 % frente a 23,5 % en 7 días y 63,3 % frente a 62,2 % en 28 días, para el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T frente al grupo que recibió CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV, respectivamente). Los tres AE de grado 3 informados ocurrieron en un período de 7 días después de la tercera inyección de la vacuna: diarrea (un sujeto del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T), amoratamiento en el lugar de la inyección (un sujeto del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix B™ al nacer) y gastroenteritis (un sujeto del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix B™ al nacer).

Dos sujetos se retiraron antes de la V05 debido a un SAE: El sujeto 001-00263 del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T se retiró después de la V02 debido a un SAE no fatal (cardiopatía congénita) y el sujeto 002-S0024 del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix B™ al nacer se retiró antes de la V04 a causa de un SAE fatal (neumonía). Ninguno de estos SAE se consideró relacionado con las vacunas del estudio.

Los porcentajes de sujetos que experimentaron cualquier AE durante los periodos de 7 y 28 días después de la inyección de la vacuna fueron similares en cada grupo de tratamiento. En ambos periodos, la clase de órganos y sistemas más frecuentemente asociada con los AE fue 'infecciones e infestaciones', y dentro de ésta, el término preferido más comúnmente informado en cada uno de los grupos fue la infección en las vías respiratorias superiores.

Dos sujetos que habían sido asignados de forma aleatoria al "grupo 1 ó 2" en la V01 experimentaron SAE y se retiraron antes de la V02: El sujeto 001-S2031 (hidrocefalia) y el sujeto 001-S0430 (muerte por causas naturales). Estos sujetos no se aleatorizaron ni se vacunaron en la V02 y fueron excluidos del conjunto de análisis de seguridad (SafAS).

En el SafAS, hubo tres muertes: dos en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (el sujeto 001-00228 [infección en las vías respiratorias e infección por VIH] y el sujeto 002-00072 [bronquitis]) y una en el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix B™ al nacer (el sujeto 002-S0024 [neumonía]). Ninguna se consideró relacionada con las vacunas del estudio.

Un total de 56 sujetos experimentaron 80 SAE no fatales. Ninguno se consideró relacionado con las vacunas del estudio. En el grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, 24 sujetos experimentaron 37 SAE (de los cuales uno causó un retiro antes de la V05) después de la administración de las vacunas del estudio. De éstos, siete sujetos experimentaron ocho SAE antes de recibir la vacuna del estudio asignada. En el grupo CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV, 19 sujetos experimentaron 29 SAE después de la administración de las vacunas del estudio. De éstos, cuatro sujetos experimentaron cinco SAE antes de recibir la vacuna del estudio asignada. En el grupo que recibió CombAct-Hib™ + Engerix B™ al nacer, 12 sujetos experimentaron 13 SAE después de la administración de las vacunas del estudio. De éstos, tres sujetos experimentaron tres SAE antes de recibir la vacuna del estudio asignada. Un sujeto adicional (que no se había asignado aleatoriamente a ningún grupo vacunal) experimentó un SAE no fatal. Las incidencias de SAE no fatales después de la aleatorización fueron comparables entre los tres grupos (una vez más, esto incluye a los sujetos aleatorizados pero no dosificados).





Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
Producto en investigación:	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 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.		

Datos de seguridad informados entre la serie primaria y la fase de refuerzo

El patrocinador fue informado de dos muertes (causadas por gastroenteritis y neumonía), que ocurrieron entre la V06 y la V07. Ninguna de estas muertes se consideró relacionada con los medicamentos del estudio.

Fase de refuerzo

Reacción de las vacunas combinadas (vacunas del estudio, Trimovax™ o Varilrix™)

Después de la vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T ó CombAct-Hib™ + OPV administrada de forma concomitante con Trimovax™ o Varilrix™, los porcentajes generales de sujetos que experimentaron reacciones solicitadas fueron similares en todos los grupos de tratamiento, con un rango de incidencia del 84,9 % al 85,4 %. Para todos los lugares de la inyección combinados: dolor en lugar de la inyección (que se presentó en el 69,7 % al 73,4 % de los sujetos) y eritema en el lugar de la inyección (que se presentó en el 49,5 % al 52,5 % de los sujetos), que se presentaron con una incidencia similar en los tres grupos vacunales.

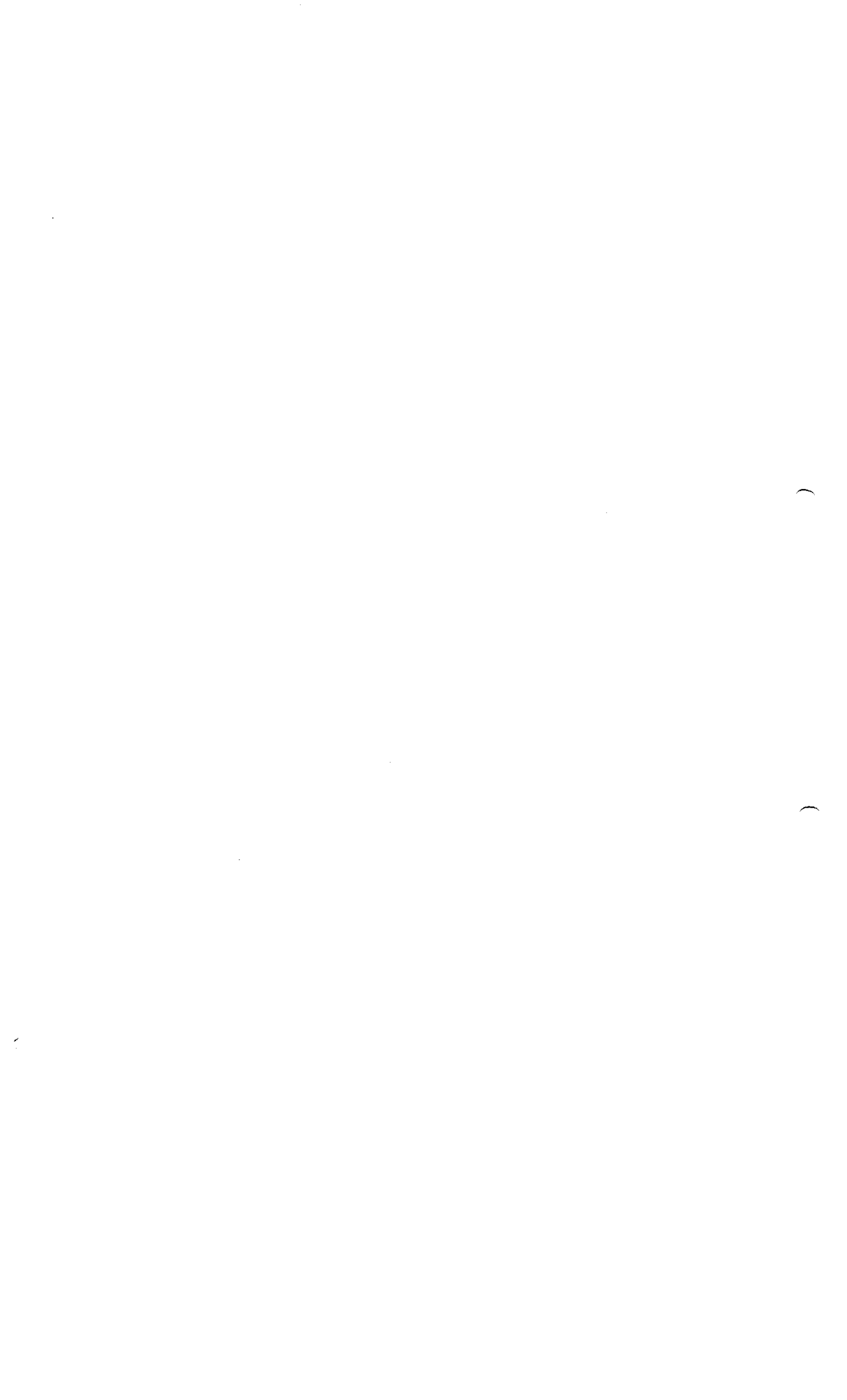
Se presentó hinchazón en el lugar de la inyección en el 38,5 % al 48,9 % de los sujetos en los tres grupos vacunales. Aunque la incidencia fue numéricamente más baja en los sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (grupo 1) en comparación con los sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con CombAct-Hib™ + OPV (grupo 2) la incidencia se consideró similar, con base en el traslape de los IC del 95 %. No se informaron casos de hinchazón extensa del miembro.

Cabe notar que todos los sujetos debían recibir inyecciones concomitantes con Trimovax™ o Varilrix™ en el momento de la vacunación de refuerzo. Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección después de la inyección de Trimovax™ tuvieron una incidencia similar en los tres grupos de tratamiento (rango de 52,0 % a 54,4 %).

Se presentaron reacciones solicitadas en el lugar de la inyección de grado 3 en $\leq 3,1$ % de los sujetos y tuvieron una incidencia casi igual de baja en los tres grupos de tratamiento.

Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección después de la inyección de Varilrix™ tuvieron una incidencia similar en los tres grupos de tratamiento (rango de 48,3 % a 49,5 %). Se presentaron reacciones solicitadas en el lugar de la inyección de grado 3 en $\leq 2,5$ % de los sujetos y tuvieron una incidencia casi igual de baja en los tres grupos de tratamiento. Para todos los lugares de la inyección combinados, las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección tuvieron una incidencia similar en los tres grupos de tratamiento (rango de 75,7 % a 80,4 %). Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección de grado 3 tuvieron una incidencia similar en los tres grupos de tratamiento (rango de 4,6 % a 7,8 %). Las incidencias de dolor, eritema e hinchazón en el lugar de la inyección después de la administración de Trimovax™ o Varilrix™ fueron similares en los tres grupos de vacunación de refuerzo. La mayor parte fueron de intensidad grado 1 o grado 2.

Las reacciones sistémicas solicitadas en los 7 días siguientes a la vacunación de refuerzo tuvieron una incidencia similar en los tres grupos de tratamiento. El llanto fue la reacción sistémica más frecuente en cada grupo, informada por 45,3 % a 52,5 % de los sujetos. Las incidencias de las otras reacciones sistémicas solicitadas fueron las siguientes: irritabilidad (rango de 40,6 % a 47,0 %), anorexia (rango de 40,4 % a 45,2 %), somnolencia (rango de 33,6 % a 39,0 %), pirexia (rango de 22,8 % a 28,9 %) y vómito (rango de 10,1 % a 12,8 %). Todas las reacciones sistémicas (pirexia, vómito, llanto, somnolencia, anorexia e irritabilidad) tuvieron una incidencia similar en los sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y en los que la recibieron con CombAct-Hib™ + OPV. La mayor parte de las reacciones sistémicas ocurrieron en los 3 días siguientes a la inyección, fueron de intensidad grado 1 o grado 2 y se resolvieron en un período de 7 días. La incidencia de las reacciones sistémicas de grado 3 fue baja en los tres grupos: Se presentaron las siguientes reacciones: anorexia de grado 3 en $\leq 3,7$ % de los sujetos; llanto y pirexia de grado 3 en $\leq 1,6$ % de los sujetos; somnolencia de grado 3 en





Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
Producto en investigación:	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 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.		

≤ 1,4 % de los sujetos e irritabilidad y vómito de grado 3 en ≤ 0,9 % de los sujetos.

Porcentajes similares de sujetos de cada grupo de tratamiento también experimentaron eventos no solicitados (incluyendo reacciones en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas). Se informaron dos AE de grado 3 en los 7 días siguientes a la inyección de refuerzo: amoratamiento en el lugar de la inyección (un sujeto del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix B™ al nacer) y gastroenteritis (un sujeto del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T).

La incidencia de reacciones no solicitadas en los 7 días siguientes a la inyección de refuerzo fue baja (≤ 2,7 %) en cada grupo. Sólo un sujeto (del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Engerix B™ al nacer) experimentó una reacción no solicitada de grado 3 (amoratamiento en el lugar de la inyección).

No se produjeron muertes durante la fase de refuerzo, ni entre la V07 y la V08, ni durante el período de seguimiento de seguridad de 6 meses. Cinco sujetos experimentaron eventos adversos graves entre la V07 y la V08, y ocho sujetos durante el período de seguimiento de 6 meses. Los porcentajes de sujetos que experimentaron SAE fueron bajos cada grupo de refuerzo (≤ 1,5 % entre la V07 y la V08, y ≤ 3,1 % durante el período de seguimiento de 6 meses). No hubo AE que causaran retiros antes de la V08. No se informaron eventos o reacciones sistémicas inmediatos no solicitados dentro de los 30 minutos siguientes a una inyección de vacuna.

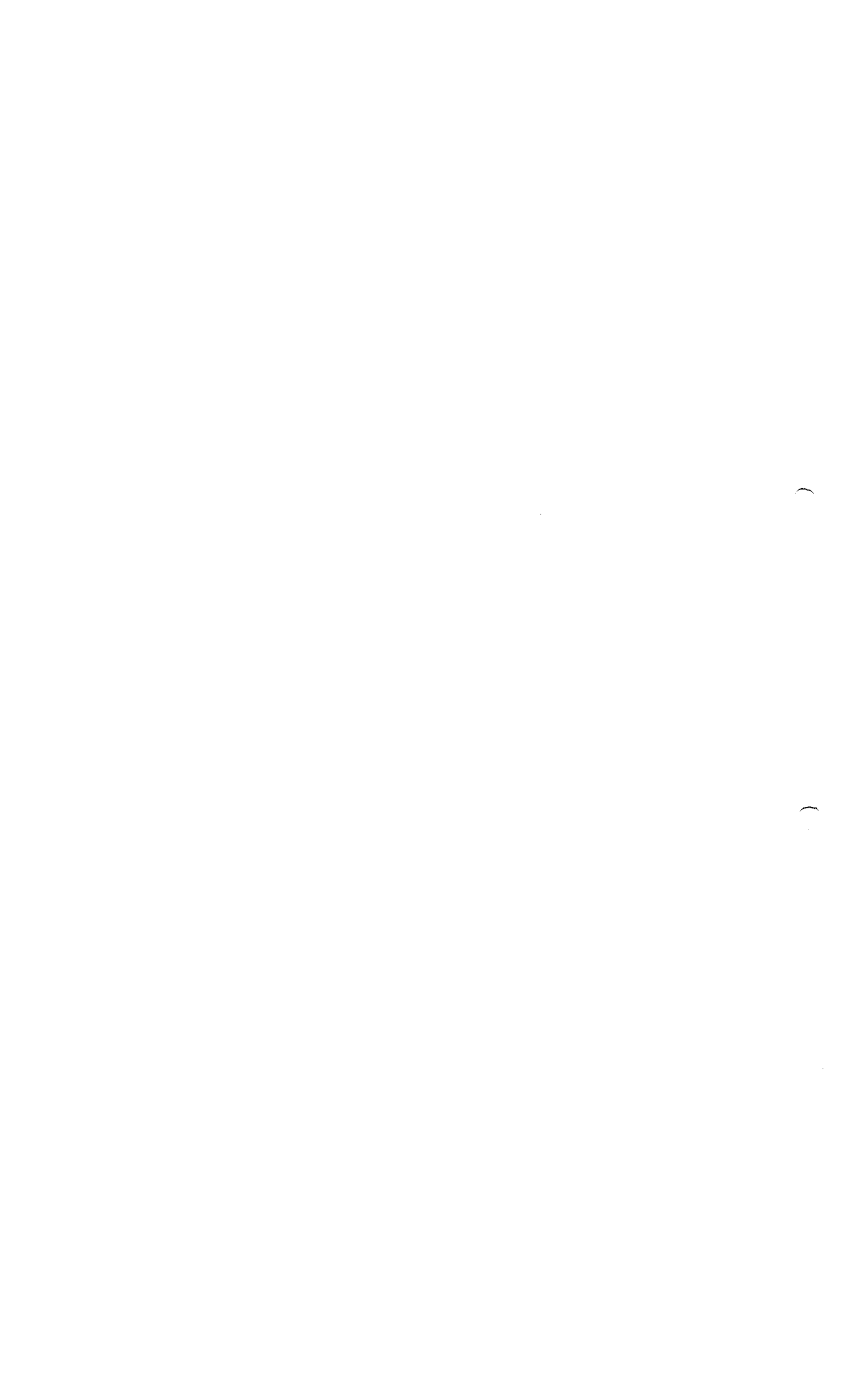
Reacción únicamente para las vacunas del estudio

Las incidencias de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección (únicamente en el lugar de la inyección de la vacuna del estudio) en los 7 días siguientes a la vacunación de refuerzo (con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o CombAct-Hib™) fueron similares en todos los grupos de tratamiento, con un rango de incidencia de 70,6 % a 78,1 %. Se presentaron reacciones solicitadas en el lugar de la inyección de grado 3 en los 7 días siguientes a la vacunación de refuerzo en ≤ 6,4 % de los sujetos y tuvieron una incidencia similar en los tres grupos de tratamiento.

El dolor en el lugar de la inyección fue la reacción solicitada en el lugar de la inyección observada con más frecuencia en los 7 días siguientes a la aplicación del refuerzo y tuvo incidencias similares en los sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (63,3 %) y en los que recibieron una vacunación de refuerzo con CombAct-Hib™ + OPV (68,0 %). Un porcentaje similar de sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y de sujetos que la recibieron con CombAct-Hib™ + OPV informaron eritema en el lugar de la inyección. La incidencia de hinchazón en el lugar de la inyección en los 7 días siguientes a la aplicación del refuerzo fue numéricamente más alta en los sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con CombAct-Hib™ + OPV (44,7 %) que en los que la recibieron con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (34,4 %), aunque los IC del 95 % se traslapaban. No hubo informes de hinchazón extensa del miembro vacunado.

Los sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y que habían recibido Engerix B™ al nacer mostraron una incidencia similar de dolor, eritema e hinchazón en el lugar de la inyección a la que mostraron los que no la habían recibido.

La mayor parte de las reacciones en el lugar de la inyección fueron de intensidad grado 1 o de grado 2, ocurrieron en los 3 días siguientes a la inyección y se resolvieron en un período de 7 días. La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección de grado 3 fue baja en los tres grupos: la incidencia de dolor en el lugar de la inyección de grado 3 varió en un rango de 0,8 % a 2,3 %, la incidencia de eritema en el lugar de la inyección de grado 3 varió en un rango de 0,9 % a 1,6 % y la incidencia de hinchazón en el lugar de la inyección de grado 3 varió en un rango de 0,9 % a 5,0 %.





Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
Producto en investigación:	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 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.		

Conclusiones generales:

Serie primaria

Inmunogenicidad:

- Se demostró que DTaP-IPV-Hep B-PRP-T no es inferior a CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV en términos de los índices de seroprotección (anti-D, anti-T, antipolio [serotipos 1, 2 y 3], anti-Hep B y anti-PRP) inducida 1 mes después de la tercera dosis de la serie primaria (V05).
- Otros umbrales de seroprotección y GMT del grupo que recibió DTaP-IPV-Hep B-PRP-T fueron mejores o similares a los del grupo que recibió CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV en lo que respecta a anti-T, anti-Hep B, anti-D y antipolio 1, 2 y 3.
- La vacunación con Engerix B™ al nacer incrementó los índices de seroprotección y las GMT anti-Hep B en los sujetos que después recibieron DTaP-IPV-Hep B-PRP-T. Se observaron respuestas de anticuerpos altas a otros antígenos entre los grupos de tratamiento.

Seguridad:

- El perfil de seguridad de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T fue similar al de CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV. El perfil de seguridad de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T también fue similar en los sujetos que habían sido vacunados con Engerix B™ al nacer.
- Ninguno de los SAE o muertes observados se consideró relacionado con las vacunas del estudio.

Fase de refuerzo

Vacunas para probar la inmunogenicidad:

- La persistencia de Ac anti-Hep B y anti-PRP previa al refuerzo fue menor en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en los primovacunados con CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV, con base en los umbrales de seroprotección predeterminados. DTaP-IPV-Hep B-PRP-T mostró una persistencia de Ac previa al refuerzo mejor o similar a la de CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV para las otras valencias analizadas (anti-T, anti-D y antipolio subtipos 1, 2 y 3).
- Las GMT anti-Hep B y anti-T fueron menores en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en los primovacunados con CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV. Para todas las otras valencias estudiadas, las GMT previas al refuerzo fueron similares en los sujetos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y en los primovacunados con CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV.
- Los índices de respuesta posterior al refuerzo fueron similares y altos para la mayoría de las valencias estudiadas (anti-PRP, anti-D, anti-T y antipolio subtipos 1, 2 y 3) para los grupos DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y CombAct-Hib™ + OPV. El índice de seroprotección anti-Hep B previo al refuerzo fue del 98,5 % en los sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (el grupo que recibió CombAct-Hib™ + OPV no recibió una vacunación de refuerzo contra Hep B en la V07). El 94,8 % y el 91,2 %, respectivamente, de los sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (y el 83,5 % y el 96,5 %, respectivamente, de los sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con CombAct-Hib™ + OPV) mostraron un incremento de cuatro veces en los títulos anti-PT y anti-FHA.
- Las GMT posteriores al refuerzo fueron similares o superiores en los sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que en los que la recibieron con CombAct-Hib™ + OPV.
- La persistencia de Ac y las respuestas posteriores al refuerzo para todas las otras valencias, excepto para la valencia Hep B, se consideraron similares en los sujetos que habían recibido una vacunación con Engerix B™

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



Compañía:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	A3L15
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
Principio/s activos/s:	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.		

al nacer y en los que no la habían recibido, con base en el traslape de los IC del 95 %. Como se esperaba, la vacunación contra la Hep B al nacer aumentó la magnitud de la inmunorrespuesta a la Hep B.

Inmunogenicidad de las vacunas concomitantes:

- El porcentaje de sujetos que respondieron a los niveles de protección ELISA (MMR y V) o los niveles funcionales de prueba (MMV) fueron similares entre los tres grupos de vacuna, con lo que se reveló que porcentajes similares de sujetos están protegidos contra el sarampión, las parotiditis, la rubéola y la varicela, independientemente de la vacunación anti-DTP recibida.

Seguridad:

- El perfil de seguridad de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T fue similar al de CombAct-Hib™ + Engerix B™ + OPV. El perfil de seguridad de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T también fue similar en los sujetos que habían sido vacunados con Engerix B™ al nacer.
- La vacunación concomitante con Trimovax™ y Varilrix™ no tuvo efectos adversos sobre el perfil de seguridad de los sujetos que recibieron una vacunación de refuerzo con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o con CombAct-Hib™ + OPV.
- No se informaron casos fatales y ninguno de los SAE se consideró relacionado con las vacunas del estudio.


ROXANA MONTEMLONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

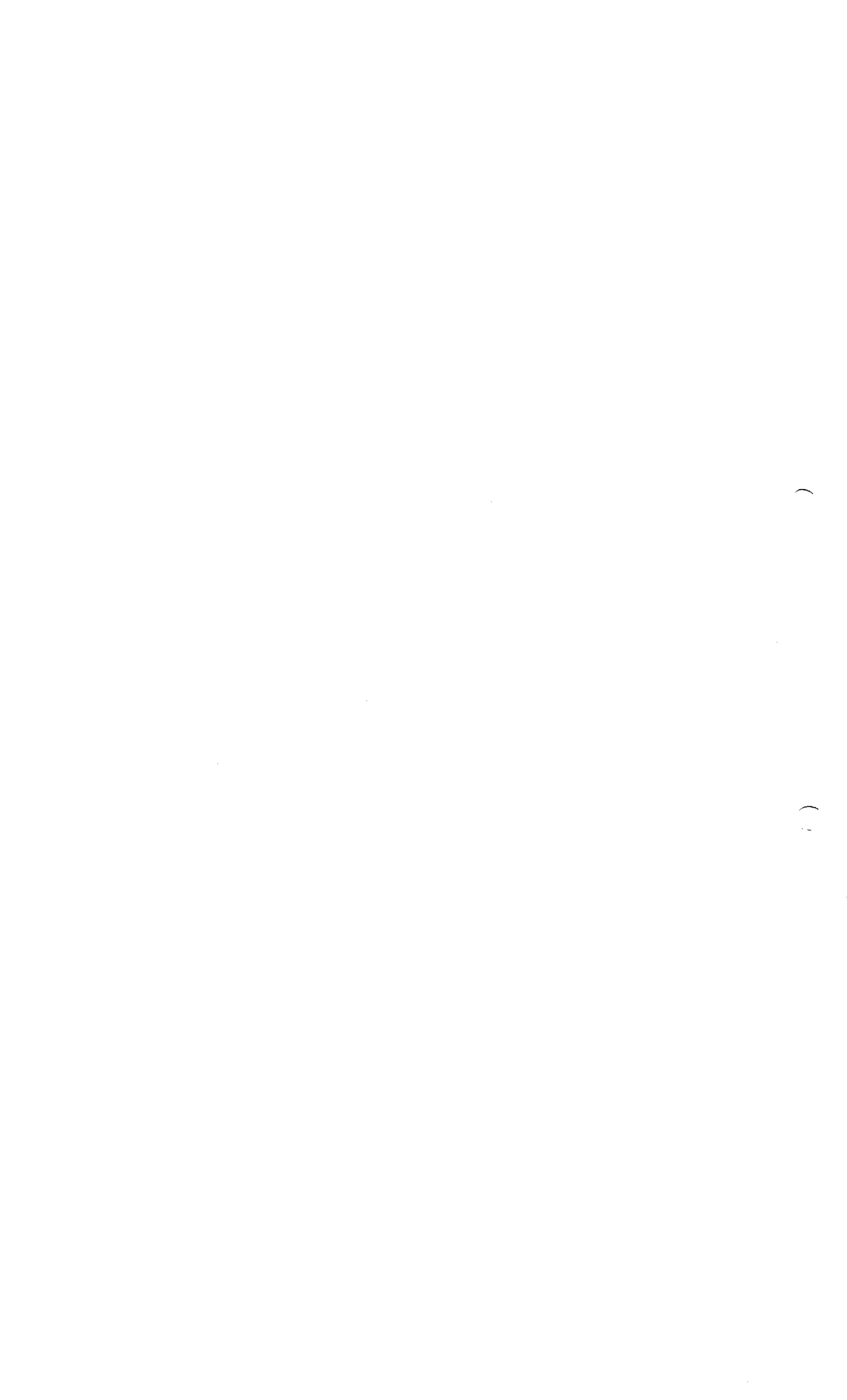

CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.



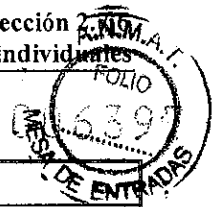


11 Sinopsis del estudio A3L17

Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L17
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
Principio activo:	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 a proteína tetánica (PRP-T)]		
Nombre del estudio:	Estudio de inmunogenicidad de la vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T en comparación con Infanrix hexa™, administrada a los 2-4-6 meses de edad a lactantes peruanos sanos		
Fase de desarrollo:	III		
Investigador principal:	Dr. Claudio LANATA Instituto de Investigación Nutricional Av. La Molina 1885 - La Molina Lima 12, Perú Teléfono: (+51-1) 349 6023. Fax: (+51-1) 349 6025		
Investigadores y centros del estudio:	Dr. Claudio LANATA (Investigador Principal) Instituto de Investigación Nutricional, Lima 12, Perú		
Publicaciones:	Ninguna a la fecha de redacción del informe.		
Período del estudio:	23 de mayo de 2008 al 12 de mayo de 2009		
Metodología/Diseño del estudio:	<p>Estudio de fase III, randomizado, con observador ciego, controlado y monocéntrico, realizado en lactantes peruanos sanos, nacidos de madre con resultado negativo al antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).</p> <p>El estudio fue precedido por una etapa de preselección, durante la cual se evaluó el estado respecto del HBsAg en embarazadas (que habían acordado someterse a los procedimientos de preselección y aceptado que no se administrara una dosis de la vacuna contra Hep B a su bebé al momento del parto). Se pidió a las embarazadas identificadas como HBsAg seronegativas que solicitaran a su proveedor de salud que no aplicase la vacuna contra Hep B a sus neonatos, para que de tal manera pudieran inscribirlos en el estudio más adelante.</p> <p>Los lactantes incluidos fueron randomizados (con un sistema interactivo de respuesta de voz, IVRS) para recibir una serie primaria de tres dosis (a los 2, 4 y 6 meses) de la vacuna en investigación (vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, Grupo 1) o bien de la vacuna de control (Infanrix hexa™, Grupo 2). Se sometió a los sujetos a un seguimiento durante un total de 10 meses (incluido el período de seguimiento de eventos adversos serios [SAE] de 6 meses).</p>		
Objetivo primario:	Demostrar que la vacuna combinada hexavalente DTaP-IPV-Hep B-PRP-T induce una respuesta inmune que es al menos tan buena como la respuesta inducida por Infanrix hexa™ en cuanto al índice de seroprotección a Hep B, un mes después de una serie primaria de tres dosis (2, 4 y 6 meses)		
Criterio de valoración primario:	Se evaluaron los títulos de anticuerpos (Ac) anti-Hep B un mes después de la tercera dosis de la serie primaria (es decir, en la V06); siendo la seroprotección definida como títulos de Ac anti-Hep B ≥ 10 mUI/ml.		

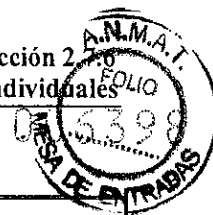


Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L17
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
Principio activo:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante (Hep B) con <i>Hansenula polymorpha</i> y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [polirribosil ribitol fosfato conjugado a proteína tetánica (PRP-T)]		
Métodos estadísticos para el objetivo primario	Se calcularon las diferencias en los índices de seroprotección referidos a Hep B entre los dos grupos (Investigación – Control). El límite clínicamente relevante de no inferioridad era -10% para Hep B. 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.		
Objetivos secundarios:	<p><u>Inmunogenicidad</u></p> <p>Describir en cada grupo la inmunogenicidad a los componentes D, PRP y Hep B de la vacuna (para DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa™) un mes después de la tercera dosis de la serie primaria.</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Evaluar la seguridad general en cada grupo un mes después de cada dosis de la serie primaria en cuanto a los índices de incidencia de los siguientes eventos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier evento adverso (AE) sistémico no solicitado ocurrido en los primeros 30 minutos siguientes a cada inyección • Cualquier reacción adversa (AR) solicitada ocurrida en los primeros 7 días siguientes a cada inyección • Cualquier evento adverso no solicitado ocurrido en los primeros 30 días siguientes a cada inyección • Cualquier SAE ocurrido durante el estudio (incluido el período de seguimiento de 6 meses). 		
Crterios de valoración secundarios:	<p><u>Inmunogenicidad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Títulos de Ac anti-D en V01 y títulos de Ac para las valencias D, PRP y Hep B en V06 (7 meses de edad) • Títulos de Ac por sobre un valor de corte (V01): <ul style="list-style-type: none"> • Títulos de Ac anti-D $\geq 0,01$ UI/ml, $\geq 0,1$ UI/ml • Títulos de Ac por sobre un valor de corte (V06): <ul style="list-style-type: none"> • Títulos de Ac anti-D $\geq 0,01$ UI/ml, $\geq 0,1$ UI/ml • Títulos de Ac anti-Hep B ≥ 100 mUI/ml (nota: se analizó también un umbral ≥ 10 mUI/ml, no especificado en el protocolo) • Títulos de Ac anti-PRP $\geq 0,15$ μg/ml y $\geq 1,0$ μg/ml • Índices de títulos individuales de Ac anti-D (V06/V01) <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocurrencia, naturaleza (término preferido [PT] del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [MedDRA]), duración, gravedad y relación con la vacunación de cualquier evento adverso sistémico no solicitado informado en los 30 minutos siguientes a cada inyección. • Ocurrencia, tiempo hasta el inicio, cantidad de días de presencia y gravedad de las 		



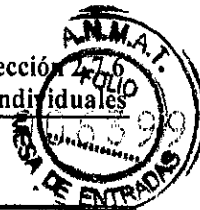
Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L17																					
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T																							
Principio activo:	Vacuna contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B recombinante (Hep B) con <i>Hansenula polymorpha</i> y poliomielitis inactivada (IPV) adsorbida, y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [polirribosil ribitol fosfato conjugado a proteína tetánica (PRP-T)]																							
	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocurrencia, naturaleza (término preferido de MedDRA), tiempo hasta el inicio, duración, gravedad y relación con la vacunación (para los AE sistémicos solamente) de los AE no solicitados (informados espontáneamente) ocurridos hasta 30 días después de cada inyección. Eventos adversos serios (SAE) ocurridos durante el estudio (incluido el período de seguimiento de 6 meses). 																							
Tamaño de la muestra:	<p>Tamaño programado para la muestra: 266 lactantes.</p> <p>Grupo 1 (grupo de investigación): 133 lactantes recibieron tres dosis de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T en investigación a los 2, 4 y 6 meses de edad.</p> <p>Grupo 2 (grupo de control): 133 lactantes recibieron tres dosis de la vacuna de control Infanrix hexa™ a los 2, 4 y 6 meses de edad.</p> <p>Poblaciones de análisis:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cantidad de sujetos:</th> <th>DTaP-IPV-Hep B-PRP-T</th> <th>Infanrix hexa™</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sujetos presentes en V01</td> <td>133**</td> <td>133***</td> </tr> <tr> <td>Completaron la serie primaria</td> <td>132 (100,0%)</td> <td>131 (100,0%)</td> </tr> <tr> <td>Se retiraron antes de V06</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Se incluyeron en el conjunto de análisis PP*</td> <td>132 (100,0%)</td> <td>130 (99,2%)</td> </tr> <tr> <td>Se incluyeron en el conjunto de análisis ITT*</td> <td>132 (100,0%)</td> <td>131 (100,0%)</td> </tr> <tr> <td>Se incluyeron en el conjunto SafAS*</td> <td>132 (100,0%)</td> <td>131 (100,0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* PP: Por Protocolo; ITT: intención de tratamiento; SafAS: Conjunto para análisis de seguridad</p> <p>** Uno de estos sujetos no recibió una inyección de la vacuna y por ende quedó excluido del conjunto de análisis ITT.</p> <p>*** Dos de estos sujetos no recibieron una inyección de la vacuna y por ende quedaron excluidos del conjunto de análisis ITT.</p> <p>Nota: los porcentajes se calculan respecto de la cantidad de sujetos randomizados y vacunados en V01, es decir, el conjunto de análisis ITT.</p>			Cantidad de sujetos:	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	Infanrix hexa™	Sujetos presentes en V01	133**	133***	Completaron la serie primaria	132 (100,0%)	131 (100,0%)	Se retiraron antes de V06	0 (0%)	0 (0%)	Se incluyeron en el conjunto de análisis PP*	132 (100,0%)	130 (99,2%)	Se incluyeron en el conjunto de análisis ITT*	132 (100,0%)	131 (100,0%)	Se incluyeron en el conjunto SafAS*	132 (100,0%)	131 (100,0%)
Cantidad de sujetos:	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	Infanrix hexa™																						
Sujetos presentes en V01	133**	133***																						
Completaron la serie primaria	132 (100,0%)	131 (100,0%)																						
Se retiraron antes de V06	0 (0%)	0 (0%)																						
Se incluyeron en el conjunto de análisis PP*	132 (100,0%)	130 (99,2%)																						
Se incluyeron en el conjunto de análisis ITT*	132 (100,0%)	131 (100,0%)																						
Se incluyeron en el conjunto SafAS*	132 (100,0%)	131 (100,0%)																						
Calendarios de vacunación y recolección de muestras, y duración de la participación en el estudio	<p>Los sujetos recibieron una dosis de la vacuna en investigación o la vacuna de control a los 2, 4 y 6 meses de edad (en V01, V03 y V05, respectivamente).</p> <p>Se les realizó una extracción de sangre de 4 ml a los 2 meses de edad (BL1-V01) y otra de 5 ml a los 7 meses de edad (BL2-V06).</p> <p>Se esperaba que la participación total en el estudio fuese de 10 meses para cada sujeto, con un seguimiento de seguridad de 6 meses después de la última vacunación.</p>																							





Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L17
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
Principio activo:	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 a proteína tetánica (PRP-T)]		
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T elaborada por Sanofi Pasteur SA.		
Presentación:	Líquida, suministrada en una jeringa prellenada de 0,5 ml.		
Composición:	<p>Cada dosis de 0,5 ml contiene:</p> <p>Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b conjugado con proteína tetánica: 12 µg (expresado como cantidad de polisacárido)</p> <p>Antígeno de Hep Bs recombinante purificado 10 µg</p> <p>Toxoide diftérico purificado ≥20 UI</p> <p>Toxoide tetánico purificado ≥40 UI</p> <p>Toxoide pertúsico 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>Hidróxido de aluminio 0,6 mg</p>		
Vía:	Inyección intramuscular en la región anterolateral del muslo (preferiblemente, el muslo derecho).		
Número de lote:	Número de lote: S4009F04; fecha de vencimiento: Noviembre de 2008		





Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L17
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
Principio activo:	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 a proteína tetánica (PRP-T)]		
Producto Control:	Infanrix hexa™, elaborada por GlaxoSmithKline Biologicals, SA.		
Presentación:	DTaP-HB-IPV en forma de suspensión en una jeringa prellenada e Hib en forma de pellet blanco en un vial de vidrio, para su reconstitución en una dosis de 0,5 ml inmediatamente antes de la inyección.		
Composición:	<p>Cada dosis de 0,5 ml de DTaP-HBV-IPV contenía:</p> <p>Toxoide diftérico* ≥30 UI</p> <p>Toxoide tetánico* ≥40 UI</p> <p>Toxoide pertúsico* 25 µg</p> <p>Hemaglutinina filamentosa* 25 µg</p> <p>Pertactina* 8 µg</p> <p>r-DNA de HBsAg** 10 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>Agua para inyectables..... hasta 0,5 ml</p> <p>Cada dosis de vacuna Hib liofilizada contenía:</p> <p>Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b** 10 µg</p> <p>conjugado a toxoide tetánico (unión covalente): 20-40 µg</p> <p>* adsorbidos en hidróxido de aluminio, hidratado (0,95 mg Al³⁺)</p> <p>** adsorbidos en fosfato de aluminio (1,45 mg Al³⁺)</p>		
Vía:	Inyección intramuscular en la región anterolateral del muslo (preferiblemente, el muslo derecho).		
Número de lote:	Número de lote: A21CA310C; fecha de vencimiento: Julio de 2009		
Otros productos:	No se aplica.		
Criterios de inclusión	<ol style="list-style-type: none"> 1) Lactantes de dos meses de edad (50 a 71 días de edad) al día de la inclusión, de ambos sexos. 2) Nacidos de embarazo a término (≥ 37 semanas) y con un peso al nacer ≥2,5 kg. 3) Madre negativa para el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) en aproximadamente los últimos 30 días de embarazo (≥36 semanas de amenorrea) o en los 30 días posteriores al parto. 4) Formulario de consentimiento informado firmado por ambos padres. Si uno o ambos padres son menores de 18 años, deberán firmar también los abuelos del sujeto. Deberá firmar también un testigo independiente si los padres/los abuelos son analfabetos. 5) Posibilidad de asistir a todas las visitas programadas y cumplir con todos los procedimientos del estudio. 		



Compañía:	sanofi pasteur	Código del estudio:	A3L17
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
Principio activo:	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 a proteína tetánica (PRP-T)]		
	6) Vacuna de bacilo Calmette-Guérin (BCG) recibida entre el nacimiento y el primer mes de vida, de acuerdo con el calendario nacional de inmunización.		
Criterios de exclusión	<ol style="list-style-type: none"> 1) Participación en otro estudio clínico en las 4 semanas anteriores a la primera vacunación del estudio. 2) Participación planificada en otro estudio clínico durante el presente estudio. 3) Hipersensibilidad sistémica conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna, o antecedentes de reacciones que pongan en peligro la vida por administración de la vacuna del estudio o una vacuna que contenga las mismas sustancias. 4) Inmunodeficiencia congénita o adquirida, o terapias inmunosupresoras tales como terapia con corticoides sistémicos de largo plazo (más de 2 semanas) en las últimas cuatro semanas. 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 durante el estudio (hasta V06), salvo las vacunas del estudio, la vacuna contra rotavirus y vacunas neumocócicas conjugadas. 9) Antecedentes documentados de infecciones por pertussis, tétanos, difteria, poliomielitis, hepatitis B o <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (confirmadas de forma clínica, serológica o microbiológica). 10) Vacunación previa contra infecciones por pertussis, tétanos, difteria, poliomielitis, hepatitis B o <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b. 11) Antecedentes personales o de la madre conocidos de condición seropositiva al virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B o hepatitis C. 12) Trombocitopenia o trastorno del sangrado conocidos por los cuales quede contraindicada una aplicación IM. 13) Antecedentes de convulsiones. 14) Enfermedad febril (temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) o aguda al día de la inclusión. 		
Métodos estadísticos:	<p><u>Análisis primario: Inmunogenicidad</u></p> <p>Se realizó una prueba de no inferioridad para la valencia Hep B usando la siguiente hipótesis:</p> $H_0 : P_{\text{Tested}} - P_{\text{Control}} \leq -10\%$ $H_1 : P_{\text{Tested}} - P_{\text{Control}} > -10\%$ <p>La diferencia en términos del porcentaje de sujetos seroprottegidos (definidos por un título ≥ 10 UI/ml) un mes después de la tercera inyección, entre DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa™ debía ser menor o igual al límite clínicamente relevante de no inferioridad</p>		

