

22767-11-1

SOLICITUD DE REGISTRO DE LA VACUNA

**HEXAXIM**

Carpeta 33 (pág. 6.401 a pág. 6.603)

**sanofi pasteur**

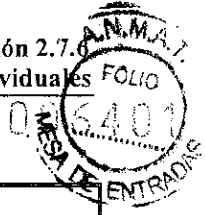
La división vacunas del Grupo sanofi-aventis

CLIENTE  
748  
DOCUMENTO  
221793



21<sup>o</sup> CUERPO





<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L17
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio activo:</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 a proteína tetánica (PRP-T)]		
	<p>(-10%).</p> <p>La no inferioridad se demostraba si el límite inferior del IC bilateral del 95% era mayor que -10%.</p> <p>La hipótesis de no inferioridad se puso a prueba en el conjunto de análisis per-protocol (PP). El conjunto de análisis de intención de tratamiento (ITT) se proporcionó para confirmar los resultados.</p> <p><u>Análisis secundarios</u></p> <p>Se elaboraron estadísticas descriptivas:</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>• Criterios de valoración de inmunogenicidad por grupo de vacuna. Se calcularon los parámetros siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Media geométrica de los títulos de anticuerpos (GM de los títulos).</li> <li>• Media geométrica del índice de títulos de anticuerpos individuales (GM del índice de los títulos de D).</li> <li>• Porcentaje de sujetos con títulos superiores a umbrales predefinidos, incluidos los de seroprotección definida.</li> </ul> </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></p> <p>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 del 90%. Suponiendo un índice de seroprotección del 96%, se inscribió un total de 266 sujetos a fin de obtener 226 sujetos evaluables (índice de deserción del 15%). Los sujetos se asignaron al azar a uno de los dos grupos.</p>		

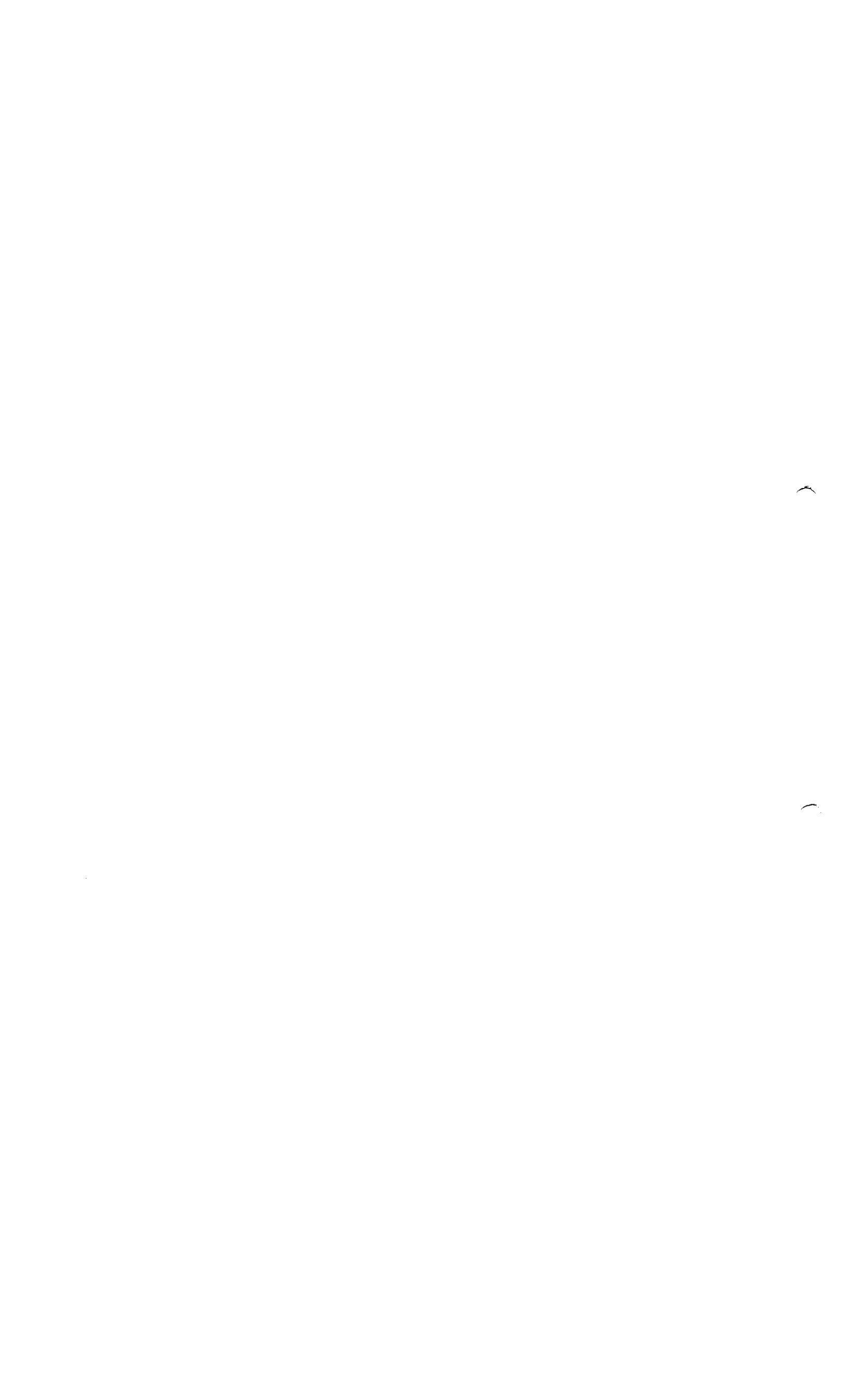
**Resultados:**

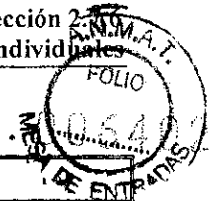
**Demografía de los sujetos**

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

	Grupo 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N=132)	Grupo 2: Infanrix hexa™ (N=131)	Total randomizados (N=263)
Conjunto de análisis ITT	132	131	263
<b>Sexo</b>			
Masculino: n (%)	74 (56,1)	57 (43,5)	131 (49,8)
Femenino: n (%)	58 (43,9)	74 (56,5)	132 (50,2)
<b>Edad (meses) en V01</b>			
Media (SD)	1,75 (0,132)	1,72 (0,123)	1,74 (0,128)
<b>Peso (kg) en la V01</b>			
Media (SD)	5,21 (0,585)	5,21 (0,618)	5,21 (0,601)

En las poblaciones PP, ITT y del conjunto de análisis de seguridad (SafAS), los dos grupos de vacuna fueron comparables en cuanto a raza, edad, peso y sexo. Si bien se registró una preponderancia de varones en el grupo





<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L17
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio activo:</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 a proteína tetánica (PRP-T)]		

DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y de mujeres en el grupo Infanrix hexa™, la proporción general de varones y mujeres fue similar. Todos los sujetos eran hispanos.

**Objetivo primario de inmunogenicidad**

En la siguiente tabla se presentan los resultados del análisis de no inferioridad de los índices de seroprotección anti-Hep B (expresados como % de sujetos con un título anti-Hep B  $\geq 10$  mUI/ml) para el conjunto de análisis PP:

Componente	Criterios	Grupo 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N=132)			Grupo 2: Infanrix hexa (N=130)			Grupo 1 menos Grupo 2 (Investigación - Control) (N=262)		
		n/M	%	(IC del 95%)	n/M	%	(IC del 95%)	n/M	%	(IC del 95%)*
Anti-Hep B (mUI/ml) (Ortho-ECi)	$\geq 10$ mUI/ml	131/132	99,2	(95,9; 100,0)	130/130	100,0	(97,2; 100,0)	261/262	-0,76	(-4,17; 2,18)

N: cantidad de sujetos analizados de acuerdo con el conjunto de análisis PP; n: cantidad de sujetos; M: cantidad de sujetos disponibles para el momento de medición; %: Los porcentajes y los IC del 95% se calcularon de acuerdo con los sujetos disponibles para el criterio de valoración.

\* El IC del 95% se calculó utilizando el método de puntaje de Wilson, sin corrección de continuidad, según lo describe Newcombe R.G. (1). 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 del estudio: Se demostró que DTaP-IPV-Hep B-PRP-T fue no inferior a Infanrix hexa™ en cuanto a los índices de seroprotección anti-Hep B ( $\geq 10$  mUI/ml) un mes después de la tercera inyección de vacuna. Se obtuvieron resultados similares en el conjunto de análisis ITT.

**Objetivos secundarios de inmunogenicidad**

En la siguiente tabla se presenta un resumen de los índices de seroprotección del conjunto de análisis PP:

Componente	Momento de medición	Criterios	Grupo 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N=132)			Grupo 2: Infanrix hexa™ (N=130)		
			n/M	%	(IC del 95%)	n/M	%	(IC del 95%)
Anti-Hep B (Ortho-ECi)	Después de la dosis 3 (V06)	$\geq 10$ mUI/ml	131/132	99,2	(95,9; 100,0)	130/130	100,0	(97,2; 100,0)
		$\geq 100$ mUI/ml	124/132	93,9	(88,4; 97,3)	129/130	99,2	(95,8; 100,0)
Anti-PRP (RIA)	Después de la dosis 3 (V06)	$\geq 0,15$ $\mu$ g/ml	132/132	100,0	(97,2; 100,0)	129/130	99,2	(95,8; 100,0)
		$\geq 1$ $\mu$ g/ml	112/132	84,8	(77,6; 90,5)	109/130	83,8	(76,4; 89,7)
Anti-difteria (CV)	Antes de la dosis 1 (V01)	$\geq 0,01$ UI/ml	109/132	82,6	(75,0; 88,6)	110/130	84,6	(77,2; 90,3)
		$\geq 0,1$ UI/ml	88/132	66,7	(57,9; 74,6)	91/130	70,0	(61,3; 77,7)
		$\geq 0,01$ UI/ml	126/132	95,5	(90,4; 98,3)	130/130	100,0	(97,2; 100,0)
	Después de la dosis 3 (V06)	$\geq 0,1$ UI/ml	77/132	58,3	(49,4; 66,8)	85/130	65,4	(56,5; 73,5)

N: cantidad de sujetos analizados de acuerdo con el conjunto de análisis PP; n: cantidad de sujetos

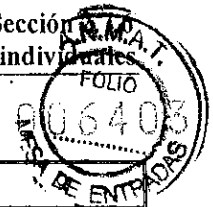
M: cantidad de sujetos disponibles para el criterio de valoración

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

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L17
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio activo:</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 a proteína tetánica (PRP-T)]		

En la siguiente tabla se presenta un resumen de los títulos medios geométricos del conjunto de análisis PP:

		Grupo 1: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (N=132)			Grupo 2: Infanrix hexa™ (N=130)		
		M	Media geométrica	(IC del 95%)	M	Media geométrica	(IC del 95%)
<b>Anti-Hep B (Ortho-ECi -mUI/ml)</b>	Después de la dosis 3 (V06)	132	986	(764; 1270)	130	1139	(961; 1350)
<b>Anti-PRP (RIA - µg/ml)</b>	Después de la dosis 3 (V06)	132	5,22	(4,04; 6,73)	130	3,93	(3,17; 4,89)
<b>Anti-difteria (CV - UI/ml)</b>	Antes de la dosis 1 (V01)	132	0,183	(0,122; 0,277)	130	0,276	(0,178; 0,427)
	Después de la dosis 3 (V06)	132	0,156	(0,119; 0,204)	130	0,192	(0,154; 0,239)
	Índice individual V06/V01	132	0,850	(0,469; 1,54)	130	0,696	(0,400; 1,21)

N: cantidad de sujetos analizados de acuerdo con el conjunto de análisis PP

M: cantidad de sujetos disponibles para el criterio de valoración

Para cada valencia en V06, el porcentaje de sujetos que llegaron a los umbrales sustitutos definidos en el protocolo para la seroprotección fue similar (>95,5%) en los grupos DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa™. Si bien se observaron algunas diferencias numéricas en los índices de seroprotección entre los grupos de vacuna en umbrales más altos (serorrespuesta), los grupos de vacuna seguían considerándose comparables.

A pesar de una tendencia registrada hacia valores de GMT más bajos en V01 y V06 en el grupo DTaP-IPV-Hep B-PRP-T frente al grupo Infanrix hexa™, los valores correspondientes a ambos grupos de vacuna se consideraron comparables. Se observó que, en cada grupo de vacuna, se produjo una disminución de los GMT en la V06 comparados con la V01, si bien los valores registrados en ambos momentos de medición seguían considerándose comparables. Los GMT anti-difteria en la V01 fueron mayores que en la V06 en ambos grupos, lo cual guarda relación con la transferencia de anticuerpos maternos durante el embarazo y la eliminación de los anticuerpos maternos observada en los seis primeros meses de vida del bebé.

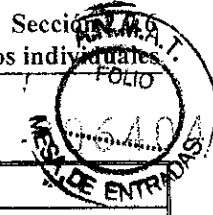
**Objetivos secundarios de seguridad**

DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa™ demostraron presentar perfiles de seguridad similares, como se indica a continuación:

Los índices de SAE de cada grupo de vacuna fueron similarmente bajos en ambos: tres sujetos (2,3%) del grupo DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y dos sujetos (1,5%) del grupo Infanrix hexa™ experimentaron casos de SAE entre V01 y V06. La cantidad de sujetos que experimentaron casos de SAE en el período de seguimiento de 6 meses fueron cuatro (3,0%) y tres (2,3%) en los grupos DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa™, respectivamente. Ninguno de los SAE se consideró relacionado con las vacunas del estudio y en todos los casos los sujetos se recuperaron sin secuelas. No se produjeron muertes ni retiros debidos a un AE ni se produjeron eventos o reacciones sistémicos inmediatos no solicitados.

DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa™ mostraron incidencias comparables de AE no serios no solicitados (81,8% y 87,8%, respectivamente), en todos los casos de intensidad grado 1 ó 2. Los términos preferidos más





<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur	<b>Código del estudio:</b>	A3L17
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio activo:</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 a proteína tetánica (PRP-T)]		

comunes fueron dolor abdominal y nasofaringitis. La incidencia de las reacciones adversas no serias no solicitadas también fue similar en ambos grupos de vacuna (6,8% y 6,1%, respectivamente), y todas fueron de intensidad grado 1 ó 2. El término preferido más frecuente fue hemorragia en el lugar de la inyección.

DTaP-IPV-Hep B-PRP~T e Infanrix hexa™ mostraron incidencias generales comparables de reacciones en el lugar de la inyección solicitadas (86,4% y 80,9%, respectivamente); la más común fue dolor en el lugar de la inyección (77,3% y 77,1%, respectivamente). La incidencia general observada de dolor, eritema e hinchazón en el lugar de la inyección fue comparable entre los grupos DTaP-IPV-Hep B-PRP~T e Infanrix hexa™. La incidencia de hinchazón en el lugar de la inyección tras la primera inyección fue mayor (en base a la no superposición de los IC del 95%) en el grupo DTaP-IPV-Hep B-PRP~T (25,8%) que en el grupo Infanrix hexa™ (9,2%). No obstante, ambos grupos de vacuna mostraron una incidencia comparable de hinchazón en general, y también después de la segunda y la tercera inyección.

DTaP-IPV-Hep B-PRP~T e Infanrix hexa™ mostraron asimismo incidencias generales comparables de reacciones sistémicas solicitadas (89,4% y 90,8%, respectivamente); las más comunes fueron llanto (75,8% y 71,0%) e irritabilidad (75,8% y 74,8%). La incidencia general observada de pirexia, vómitos, llanto, somnolencia, anorexia e irritabilidad fue comparable entre los grupos DTaP-IPV-Hep B-PRP~T e Infanrix hexa™. El grupo DTaP-IPV-Hep B-PRP~T mostró una menor incidencia de llanto (en base a la no superposición de los IC del 95%) tras la segunda y la tercera inyección al compararse con la primera; una menor incidencia de somnolencia después de la tercera inyección que después de la primera; y una menor incidencia de irritabilidad después de la dosis 3 que después de las dos dosis anteriores. En el grupo Infanrix hexa™, la incidencia de somnolencia tras la segunda y la tercera inyección fue menor que luego de la primera, y la incidencia de irritabilidad fue menor después de la tercera dosis que después de la primera.

DTaP-IPV-Hep B-PRP~T e Infanrix hexa™ mostraron incidencias similares de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección ( $\leq 9,8\%$ ) y sistémicas ( $\leq 5,5\%$ ) de grado 3, con poco o ningún cambio aparente en la incidencia con las sucesivas inyecciones.

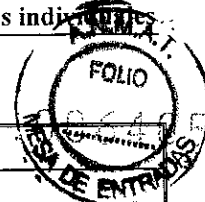
**Conclusiones:**

- Se demostró que DTaP-IPV-Hep B-PRP~T fue no inferior a Infanrix hexa™ en cuanto a los índices de seroprotección anti-Hep B un mes después de una serie primaria de vacunación administrada a los 2, 4 y 6 meses de edad.
- DTaP-IPV-Hep B-PRP~T e Infanrix hexa™ fueron comparables en cuanto a los índices de seroprotección contra Hep B, PRP y D.
- No se observaron diferencias relevantes entre DTaP-IPV-Hep B-PRP~T e Infanrix hexa™ en cuanto a los GMT inducidos por Hep B, PRP y D.
- DTaP-IPV-Hep B-PRP~T e Infanrix hexa™ demostraron presentar perfiles de seguridad comparables.
- En general, la mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección solicitadas fueron de grado 1. La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección (dolor y eritema en el lugar de la inyección [en general y después de cada inyección] e hinchazón [en general]) en los grupos DTaP-IPV-Hep B-PRP~T e Infanrix hexa™ fue comparable. Aunque los análisis descriptivos mostraron una mayor incidencia de hinchazón en el lugar de la inyección en el grupo DTaP-IPV-Hep B-PRP~T frente a Infanrix hexa™ tras la primera inyección, la incidencia en ambos grupos fue comparable luego de la segunda y la tercera inyección. La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección de grado 2+3 y grado 3 fue comparable entre ambos grupos de vacuna.
- En general, la mayoría de las reacciones sistémicas solicitadas fueron de grado 1. La incidencia de reacciones sistémicas solicitadas (pirexia, vómitos, llanto, somnolencia, anorexia e irritabilidad [en general y después de

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>	A3L17
	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
<b>Principio activo:</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 a proteína tetánica (PRP-T)]		
<p>cada inyección]) fue comparable en los grupos DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa™. Dentro de cada grupo de vacuna, la incidencia de pirexia tras la segunda y la tercera inyección tendió a ser mayor que luego de la primera, si bien estas incidencias seguían considerándose comparables. La incidencia de vómitos, llanto, somnolencia, anorexia e irritabilidad tendió a disminuir con las inyecciones posteriores. El grupo DTaP-IPV-Hep B-PRP-T mostró una menor incidencia de somnolencia grado 2+3 que el grupo Infanrix hexa™. La incidencia de reacciones sistémicas de grado 3 fue comparable entre ambos grupos de vacuna.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un número de sujetos similarmente bajo en cada grupo experimentaron casos de SAE, ninguno de los cuales se consideró relacionado con las vacunas del estudio. No se informaron muertes durante el estudio y no se produjeron retiros a raíz de un evento adverso.</li> </ul>			

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





## Persistencia de anticuerpos en niños sudafricanos sanos tras una vacunación de serie primaria y de refuerzo con una vacuna en investigación (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) o de control

Estudio multicéntrico de fase III en niños totalmente vacunados con 3 dosis primarias y de refuerzo de la vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o de CombAct-Hib™ administrada con OPV y Engerix™ B en el estudio A3L15.

### Informe intermedio de estudio clínico

(hasta 3,5 años de edad)

Número universal del estudio (UTN) de la OMS: U1111-1111-5789

Código del estudio: A3L26 Fase de desarrollo: III

Patrocinador: Sanofi Pasteur SA  
2, avenue Pont Pasteur, F-69367 Lyon cedex 07, Francia

Producto en investigación: Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T  
No se administró ninguna vacuna en este estudio.

Presentación/Vía: No se aplica

Investigador coordinador: **Dr. Shabir MADHI**  
Hospital Chris Hani-Baragwanath, Unidad de Investigación sobre Agentes Patógenos de las Vías Respiratorias y de las Meninges, BERTSHAM 2013, República de Sudáfrica  
Teléfono: 00 27 119 899 885 Fax: 00 27 119 899 886

Oficial Médico Responsable del patrocinador (firmante a nombre del patrocinador): **Dr. Eduardo SANTOS-LIMA**, Líder del Equipo Clínico

Fecha de inicio del estudio: Primera visita del primer sujeto (FVFS): 29 de abril de 2010

Fecha de finalización del estudio: Última visita del último sujeto a los 3,5 años de edad: 15 de octubre de 2010

Versión y fecha del informe: Informe intermedio, versión 1.0, 25 de julio de 2011

Este estudio se realiza conforme a las Buenas Prácticas Clínicas

*La información que contiene esta publicación es propiedad de sanofi pasteur y es confidencial. Esta información no puede difundirse a terceros sin que medie autorización escrita de sanofi pasteur. Este documento no se puede reproducir, almacenar en un sistema de consulta ni transmitir en forma alguna ni por vía alguna –electrónica, por registro mecánico o por cualquier otro medio– sin autorización previa de sanofi pasteur. Este documento se debe devolver a sanofi pasteur si así se solicita.*

Información confidencial/propietaria  
Página 1 de 10

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIANO DOMÍNGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





## Sinopsis

Este informe intermedio de estudio clínico (CSR) describe los resultados de la persistencia de anticuerpos a los 3,5 años de edad. Los resultados del análisis posterior a los 4,5 años de edad se presentarán en un CSR final.

<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
<b>Principios activos:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]
<b>Nombre del estudio:</b>	Persistencia de anticuerpos en niños sudafricanos sanos tras una vacunación de serie primaria y de refuerzo con una vacuna en investigación (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) o de control
<b>Fase de desarrollo:</b>	Fase III
<b>Investigador coordinador:</b>	Dr. Shabir MADHI Hospital Chris Hani-Baragwanath, Unidad de Investigación sobre Agentes Patógenos de las Vías Respiratorias y de las Meninges, BERTSHAM 2013 República de Sudáfrica
<b>Investigadores y centros del estudio:</b>	Este fue un estudio multicéntrico en el que participaron dos investigadores en la República de Sudáfrica. Los investigadores y los centros se enumeran en el anexo de este informe.
<b>Publicaciones:</b>	Ninguna a la fecha de redacción del informe.
<b>Periodo del estudio:</b>	Fecha de la primera visita del primer sujeto: 29 de abril de 2010 Fecha de la última visita del último sujeto: 15 de octubre de 2010 (última visita del último sujeto a los 3,5 años de edad) Fecha del análisis intermedio: 16 de febrero de 2011 Fecha del informe intermedio (3,5 años de edad): 25 de julio de 2011 Fecha planificada para el informe final del estudio clínico: Diciembre de 2012
<b>Metodología/Diseño del estudio:</b>	Este es un estudio multicéntrico de fase III en niños que habían completado una serie primaria de 3 dosis (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, con o sin vacunación contra hepatitis B al nacer o CombAct-Hib™+ vacuna antipoliomielítica oral [OPV]+Engerix™ B) y la fase de refuerzo (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o CombAct-Hib™+OPV*) en el estudio A3L15. Los sujetos, que se planificó que se inscribieran en la primera visita (V01, 3,5 años de edad), se agruparon de la siguiente manera: Grupo 1: 218 niños que recibieron 3 dosis de la vacuna en investigación DTaP-IPV-Hep B-PRP-T a las 6, 10 y 14 semanas de edad, y un refuerzo de la misma vacuna en investigación entre los 15 y los 18 meses de edad. Grupo 2: 219 niños que recibieron 3 dosis de la vacuna CombAct-Hib+Engerix B+OPV a las 6, 10 y 14 semanas de edad, y un refuerzo de CombAct-Hib+OPV entre los 15 y los 18 meses de edad.





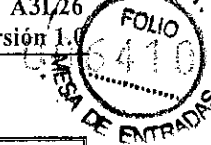
<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
<b>Principios activos:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]
	Grupo 3: 130 niños que recibieron 3 dosis de la vacuna en investigación DTaP-IPV-Hep B-PRP-T a las 6, 10 y 14 semanas de edad, y una dosis de la vacuna Engerix B al nacer y un refuerzo de la vacuna en investigación entre los 15 y los 18 meses de edad. * No recibieron ninguna dosis de vacuna contra hepatitis B en la fase de refuerzo.
<b>Objetivo:</b>	Describir la persistencia de largo plazo de anticuerpos (Ac) entre los 3,5 y los 4,5 años de edad tras una vacunación de serie primaria de 3 dosis ya sea con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o CombAct-Hib+OPV+Engerix B a las 6, 10 y 15 semanas de edad y una vacunación de refuerzo de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o de CombAct-Hib+OPV entre los 15 y los 18 meses de edad.
<b>Criterios de valoración:</b>	Se evaluaron los siguientes criterios de valoración serológicos en la V01 (3,5 años de edad = mes [M] 24 a M27 después de la dosis de refuerzo) y se evaluarán en la V02 (4,5 años de edad = M36 a M39 después de la dosis de refuerzo): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de Ac por cada valencia (excepto el poliovirus)</li> <li>• Los títulos de Ac por arriba de un valor de corte se definieron de la siguiente manera: <ul style="list-style-type: none"> <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-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-PT y anti-FHA (hemaglutinina filamentosa) <math>\geq</math> LLOQ (límite inferior de cuantificación), <math>\geq 2 \times</math> LLOQ y <math>\geq 4 \times</math> LLOQ</li> <li>• Títulos de Ac anti-Hep B <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> </ul> </li> </ul> <p>* los LLOQ establecidos para los ELISA anti-PT y anti-FHA es 2 UE/mL</p>
<b>Métodos estadísticos para el objetivo</b>	El método estadístico es descriptivo. No se puso a prueba ninguna hipótesis.
<b>Tamaño de la muestra:</b>	No se realizó ningún cálculo para el tamaño de la muestra. Se había planificado incluir un total de 567 sujetos en el estudio A3L26. Un total de 455 sujetos proporcionaron su consentimiento informado a través de sus padres o de sus representantes legales y estaban cualificados para ser incluidos en el estudio de seguimiento, de ellos, 453 fueron incluidos en el conjunto de análisis de inmunogenicidad para el momento de medición que se incluye en este análisis intermedio.
<b>Calendarios de vacunación y recolección de muestras, y duración de la participación en el estudio</b>	No se aplicaron vacunas en este estudio. Se extraen dos muestras de sangre (BL) de 5 mL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• a los 3,5 años de edad (BL1-V01)</li> <li>• a los 4,5 años de edad (BL2-V02)</li> </ul>



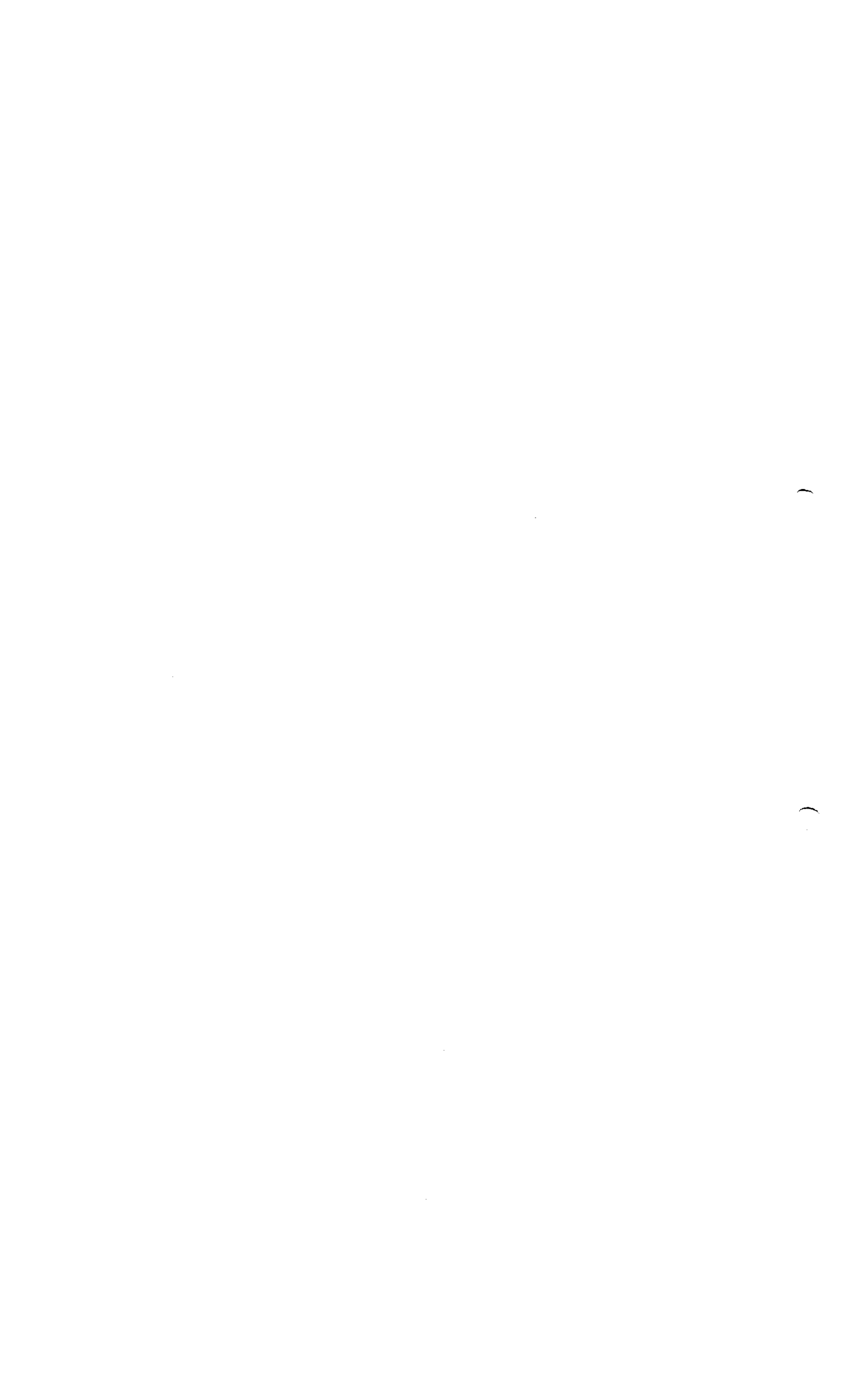


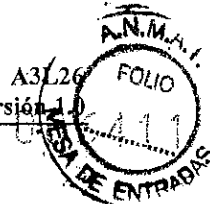
<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
<b>Principios activos:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]
<b>Producto en investigación:</b>	No se aplica
<b>Producto de control:</b>	No se aplica
<b>Otro producto:</b>	No se aplica.
<b>Criterios de inclusión:</b>	<p>Los sujetos debían cumplir <i>todos</i> los criterios siguientes a fin de ser elegible para inscribirse en el estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tener tres años y medio de edad al día de la inclusión (42 meses <math>\pm</math> 60 días)</li> <li>2) Formulario de consentimiento informado firmado por uno de los padres o por otro representante legal y por un testigo independiente en caso que el padre o tutor sean analfabetos.</li> <li>3) Posibilidad del sujeto y el padre/madre/representante legal de asistir a todas las visitas programadas y de cumplir con todos los procedimientos del estudio</li> <li>4) Recibir la vacunación primaria de 3 dosis de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o de CombAct-Hib+OPV+Engerix B y una dosis de refuerzo de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o de CombAct-Hib+OPV.</li> </ol>
<b>Criterios de exclusión:</b>	<p>Lo sujetos que cumplan cualquiera de los siguientes criterios deberán ser excluidos de la participación en el estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Participación en otro estudio clínico que investigue una vacuna, un medicamento, un dispositivo médico o un procedimiento médico en las 4 semanas anteriores a la inclusión en el estudio.</li> <li>2) Inmunización primaria y de refuerzo incompleta en el estudio A3L15.</li> <li>3) Diagnóstico confirmado mediante estudios clínicos, serológico o microbiológicos de infección previa con difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b o hepatitis B después de completar el estudio A3L15</li> <li>4) Sujetos que se sepa que recibieron una vacuna contra difteria, tétanos, tos ferina, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y hepatitis B después de completar el estudio A3L15</li> <li>5) Cualquier vacunación durante los 30 días previos a la inclusión, excepto con vacunas que contengan antígenos de sarampión o poliomielitis (monovalente) y vacunas contra la gripe pandémica, incluida la cepa pandémica H1N1-2009, que se pueden recibir al menos 2 semanas antes de extraerle la muestra de sangre al sujeto.</li> <li>6) Sangre o productos derivados de sangre recibidos al menos 3 meses antes de la inclusión, administración de fármacos inmunosupresores dentro de los 3 meses anteriores.</li> <li>7) Inmunodeficiencia congénita o adquirida, conocida o sospechada, desde la terminación del estudio A3L15.</li> <li>8) Enfermedad crónica grave después de la administración de la serie primaria y de refuerzo (p. ej., leucemia, linfoma [células T o B], enfermedad de Crohn)</li> <li>9) Seroconversión, conocida o sospechada, para el virus de la inmunodeficiencia</li> </ol>





<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
<b>Principios activos:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]
	humana (VIH) o seropositividad a la hepatitis C desde la finalización del estudio A3L15. 10) Enfermedad febril (temperatura $\geq 38,0$ °C) o enfermedad sistémica aguda, moderada o grave el día de la inclusión Los criterios 1, 5, 6 y 10 eran criterios de exclusión temporales. Si un sujeto cumplía uno de estos criterios se debía hacer una cita adicional para volver a evaluar la elegibilidad del sujeto.
<b>Métodos estadísticos:</b>	<p><u>Inmunogenicidad: Persistencia de anticuerpos de largo plazo</u></p> <p>El análisis de inmunogenicidad es descriptivo dependiendo del grupo de sujetos asignados a la serie primaria y de los grupos unificados. Las respuestas de anticuerpos de todos los antígenos, excepto el poliovirus, se consideraron para el análisis estadístico.* Los datos individuales brutos de la respuesta de anticuerpos del poliovirus se les proporcionarían a los investigadores.</p> <p>Los principales criterios de valoración de inmunogenicidad se describen utilizando los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Media geométrica (GM) de los títulos de Ac</li> <li>• Porcentaje de sujetos con títulos superiores a umbrales predefinidos, incluidos los de seroprotección predefinida.</li> </ul> <p>Los parámetros principales de inmunogenicidad se describen con los intervalos de confianza del 95 % correspondientes.</p> <p>Se presentan las curvas de distribución acumulada inversa de cada criterio de Ac.</p> <p>Las curvas cinéticas de cada criterio de Ac, basadas en las medias geométricas de los títulos (GMT) en cada punto de medición, se trazan e incluyen los puntos de medición de la serie primaria, del refuerzo y de largo plazo,</p> <p><u>Tamaño de la muestra</u></p> <p>No se calculó el tamaño de la muestra.</p> <p>Se incluyó a un total de 567 sujetos y fueron vacunados en la serie primaria y de refuerzo del estudio A3L15. Todos estos sujetos fueron invitados a participar en el estudio A3L26. Por lo tanto, se pudo dar seguimiento a un máximo de 567 sujetos durante el estudio A3L26.</p> <p>* Las autoridades regulatorias de Sudáfrica programaron una campaña de vacunación para aplicar la vacuna contra el sarampión administrada concomitantemente con una vacuna antipoliomielítica trivalente oral en abril de 2010. Por lo tanto, en los sujetos que recibieron la vacuna antipoliomielítica, no se pudieron analizar los títulos de anticuerpos de largo plazo contra la poliomielitis de la serie primaria/refuerzo del estudio A3L15. Dado que el seguimiento de los sujetos que recibieron esa vacunación no es fiable, no se analizó la persistencia de los anticuerpos contra poliomielitis en este estudio.</p>
<b>Resultados</b>	
<u>Demografía de los sujetos</u>	





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

En la siguiente tabla se resumen los datos demográficos para los sujetos disponibles en la V01:

	Grupo 1 (N=174)	Grupo 2 (N=178)	Grupo 3 (N=103)	Grupo 4 (N=277)	Total (N=455)
<b>Sexo</b>					
<b>M</b>	174	178	103	277	455
<b>Masculino: n (%)</b>	81 (46,6)	96 (53,9)	54 (52,4)	135 (48,7)	231 (50,8)
<b>Femenino: n (%)</b>	93 (53,4)	82 (46,1)	49 (47,6)	142 (51,3)	224 (49,2)
<b>Edad (meses) en la V01</b>					
<b>M</b>	174	178	103	277	455
<b>Media (DE)</b>	43,4 (0,964)	43,4 (0,992)	43,2 (0,994)	43,3 (0,978)	43,3 (0,983)
<b>Origen étnico</b>					
<b>M</b>	174	178	103	277	455
<b>Asiático: n (%)</b>	1 (0,6)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,4)	3 (0,7)
<b>Negro: n (%)</b>	171 (98,3)	174 (97,8)	103 (100,0)	274 (98,9)	448 (98,5)
<b>Caucásico: n (%)</b>	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (0,4)
<b>Hispano: n (%)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Nativo americano o nativo de Alaska: n (%)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Hawaiano o proveniente de otras islas del Pacífico: n (%)</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Otro: n (%)</b>	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (0,4)

N: número de sujetos analizados según todos los sujetos incluidos en la V01

n: número de sujetos

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración

%: los porcentajes se calculan según los sujetos disponibles para el criterio de valoración

Grupos del estudio A3L15:

Grupo 1: vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T administrada en la serie primaria;

Grupo 2: vacunas CombAct-Hib+Engerix B+OPV administradas en la serie primaria;

Grupo 3: vacunas DTaP-IPV-Hep B-PRP-T+Hep B al nacer administradas en la serie primaria;

Grupo 4: Grupo 1 + Grupo 3; total: Grupo 1 + Grupo 2 + Grupo 3

Para todos los sujetos incluidos en la V01, se observaron ligeras diferencias entre los grupos en cuanto a la proporción de hombres y mujeres, que no tienen impacto clínico. La media de la edad en general fue de 43,3 meses, no se observaron diferencias en cuanto a edad entre los grupos. La mayoría de los sujetos de todos los grupos eran negros, según se describe en el estudio A3L15. Se observaron los mismos resultados en el conjunto de análisis de inmunogenicidad.

#### Objetivo

Los resultados descriptivos de los criterios de evaluación para inmunogenicidad a los 3,5 años de edad se presentan en las siguientes tablas.

Resumen de los niveles descriptivos de anticuerpos a los 3,5 años de edad (V01):

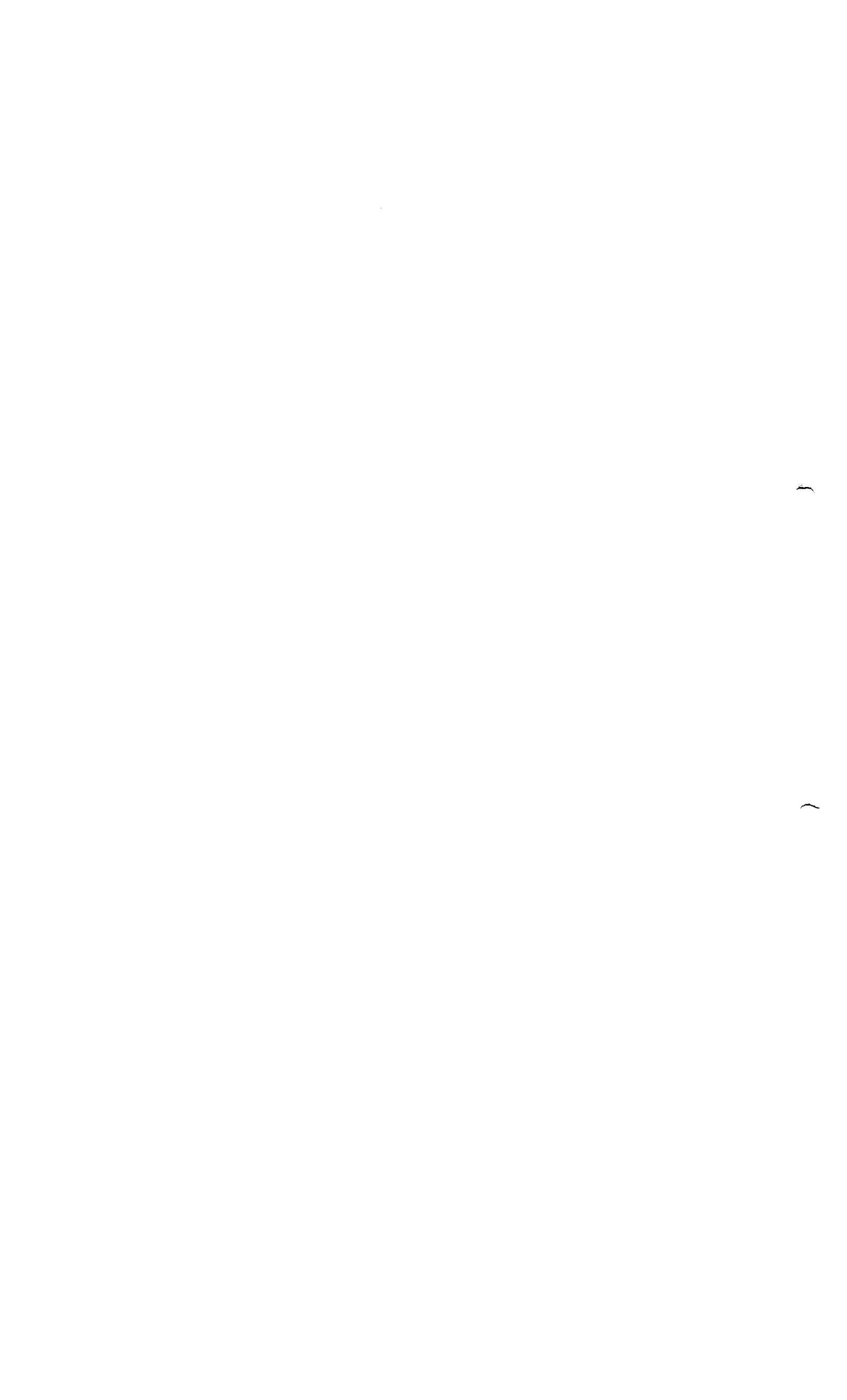




<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
<b>Principios activos:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV)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

Primary series vaccine A3L15		DTaP-IPV-Hep B-PRP-T			CombAct-Hib+Engerix B+OPV			DTaP-IPV-Hep B-PRP-T+ Hep B at birth		
Booster vaccine A3L15		DTaP-IPV-Hep B-PRP-T			CombAct-Hib+OPV			DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
		Group 1 (N=173)			Group 2 (N=177)			Group 3 (N=103)		
Component	Criteria	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Anti-D (MIT-CV-IU/mL)	≥ 0.01 IU/mL	169/171	98.8	(95.8;99.9)	161/176	91.5	(86.3; 95.2)	101/103	98.1	(93.2;99.8)
	≥ 0.1 IU/mL	139/171	81.3	(74.6;86.8)	83/176	47.2	(39.6; 54.8)	71/103	68.9	(59.1;77.7)
	≥ 1.0 IU/mL	56/171	32.7	(25.8;40.3)	5/176	2.8	(0.9; 6.5)	25/103	24.3	(16.4;33.7)
Anti-T (ELISA-IU/mL)	≥ 0.01 IU/mL	170/170	100.0	(97.9;100.0)	175/175	100.0	(97.9;100.0)	101/101	100.0	(96.4;100.0)
	≥ 0.1 IU/mL	161/170	94.7	(90.2; 97.6)	164/175	93.7	(89.0; 96.8)	95/101	94.1	(87.5; 97.8)
	≥ 1.0 IU/mL	65/170	38.2	(30.9; 46.0)	15/175	8.6	(4.9; 13.7)	37/101	36.6	(27.3; 46.8)
Anti-PT (ELISA-EU/mL)	≥ LLOQ	163/170	95.9	(91.7; 98.3)	150/173	86.7	(80.7; 91.4)	90/100	90.0	(82.4; 95.1)
	≥ 2xLLOQ	148/170	87.1	(81.1; 91.7)	140/173	80.9	(74.3; 86.5)	77/100	77.0	(67.5; 84.8)
	≥ 4xLLOQ	103/170	60.6	(52.8; 68.0)	96/173	55.5	(47.8; 63.0)	52/100	52.0	(41.8; 62.1)
Anti-FHA (ELISA-EU/mL)	≥ LLOQ	171/171	100.0	(97.9;100.0)	170/171	99.4	(96.8;100.0)	101/101	100.0	(96.4;100.0)
	≥ 2xLLOQ	170/171	99.4	(96.8;100.0)	158/171	92.4	(87.4; 95.9)	101/101	100.0	(96.4;100.0)
	≥ 4xLLOQ	167/171	97.7	(94.1; 99.4)	121/171	70.8	(63.3; 77.5)	96/101	95.0	(88.8; 98.4)
Anti-Hep B (VITROS-ECi - mIU/mL)	≥ 10 mIU/mL	132/173	76.3	(69.3; 82.4)	128/176	72.7	(65.5; 79.2)	99/103	96.1	(90.4; 98.9)
	≥ 100 mIU/mL	85/173	49.1	(41.5; 56.8)	39/176	22.2	(16.3; 29.0)	89/103	86.4	(78.2; 92.4)
Anti-PRP (RIA-µg/mL)	≥ 0.15 µg/mL	170/173	98.3	(95.0; 99.6)	176/177	99.4	(96.9;100.0)	102/103	99.0	(94.7;100.0)
	≥ 1.0 µg/mL	152/173	87.9	(82.0; 92.3)	154/177	87.0	(81.1; 91.6)	92/103	89.3	(81.7; 94.5)

N: N: número de sujetos analizados según el conjunto de análisis de inmunogenicidad; n: número de sujetos; M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración final; %: los porcentajes y el IC del 95 % se calculan según los sujetos disponibles para el criterio de valoración final  
El valor LLOQ para los anticuerpos anti-PT y anti-FHA es 2 UE/mL.





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

CombAct-Hib: DTwP-Hib; Engerix B: Hep B

**Persistencia de anticuerpos contra la difteria**

La persistencia de Ac reveló que un alto porcentaje de protección al nivel de  $\geq 0,1$  UI/mL persistía a los 3,5 años, después del estudio de serie primaria y de refuerzo, para los grupos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T con o sin vacuna contra Hep B al nacer (grupo 1: 81,3 %; grupo 3: 68,9 %).

Los porcentajes observados de sujetos que alcanzaron los niveles de  $\geq 0,1$  UI/mL y  $\geq 1$  UI/mL fueron más altos en el grupo 1 (81,3 % y 32,7 %, respectivamente) que en el grupo 2 (47,2 % y 2,8 %, respectivamente) y tendían a ser más altos en el grupo 1 que en el grupo 3 (al nivel de  $\geq 0,1$  UI/mL) o eran similares entre estos dos grupos (al nivel de  $\geq 1$  UI/mL).

**Persistencia de anticuerpos contra el tétanos**

La persistencia de Ac reveló que un alto porcentaje de protección al nivel de  $\geq 0,1$  UI/mL persistía a los 3,5 años, después del estudio de serie primaria y de refuerzo, para los grupos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T con o sin vacuna contra Hep B al nacer (grupo 1: 94,7 %; grupo 3: 94,1 %).

Los porcentajes observados de sujetos que alcanzaron el nivel de  $\geq 0,1$  UI/mL fueron similares en el grupo 1 (94,7 %) y en el grupo 2 (93,7 %). Al nivel de  $\geq 1$  UI/mL, el porcentaje de sujetos fue más alto en el grupo 1 (38,2 %) que en el grupo 2 (8,6%). En ambos niveles, no se observaron diferencias entre los grupos 1 y 3.

**Persistencia de anticuerpos contra la tos ferina**

Anti-PT

La persistencia de Ac reveló que un alto porcentaje de protección al nivel de  $\geq$  LLOQ (2 UE/mL) persistía a los 3,5 años, después del estudio de serie primaria y de refuerzo, para los grupos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T con o sin vacuna contra Hep B al nacer (grupo 1: 95,9 %; grupo 3: 90,0 %). En el nivel de  $\geq 4 \times$  LLOQ, los porcentajes de protección observados fueron de 60,6 % para el grupo 1 y de 52,0 % para el grupo 3.

Las respuestas inmunitarias para PT y FHA están disponibles y se describen en las secciones de resultados; sin embargo, no se consideran relevantes para comparar la vacuna aP con la vacuna de control, CombAct-Hib, que contenía antígenos pertúsicos de célula entera.

Anti-FHA

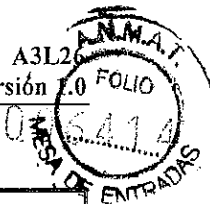
La persistencia de Ac reveló que persistían altos porcentajes de protección al nivel de  $\geq$  LLOQ (2 UE/mL) a los 3,5 años después del estudio de serie primaria y de refuerzo, para los grupos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T con o sin vacuna contra Hep B al nacer (grupos 1 y 3: 100,0 %). En el nivel de  $\geq 4 \times$  LLOQ, los porcentajes de protección observados también fueron altos (grupo 1: 97,7 %; grupo 3: 95,0 %).

**Persistencia de anticuerpos contra hepatitis B**

La persistencia de Ac reveló que persistían altos porcentajes de protección al nivel de  $\geq 10$  mUI/mL a los 3,5 años, después del estudio de serie primaria y de refuerzo, para los grupos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T con vacuna contra Hep B al nacer (grupo 3: 96,1 %) o sin vacuna contra Hep B al nacer (grupo 1: 76,3 %).

Los porcentajes observados de sujetos que alcanzaron el nivel  $\geq 10$  nUI/mL fueron similares en el grupo 1 (76,3 %) y en el grupo 2 (sin refuerzo de hepatitis B) (72,7%), y más altos en los sujetos que recibieron la vacuna contra Hep B al nacer (96,1 %) que en el grupo 1.





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

**Persistencia de anticuerpos contra *Haemophilus influenzae***

La persistencia de Ac reveló que persistían altos porcentajes de protección al nivel de  $\geq 1,0$   $\mu\text{g/mL}$  a los 3,5 años, después del estudio de serie primaria y de refuerzo, para los grupos primovacunados con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T con o sin vacuna contra Hep B al nacer (grupo 1: 87,9 %; grupo 3: 89,3 %).

Los porcentajes observados de sujetos que alcanzaron el nivel de  $\geq 1,0$   $\mu\text{g/mL}$  fueron similares en el grupo 1 (87,9 %) y en el grupo 2 (87,0 %), y similares entre los grupos 1 y 3.

Resumen de los títulos medios geométricos a los 3,5 años de edad (V01):

Vacuna de la serie primaria en A3L15	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T			CombAct-Hib+Engerix B+OPV			DTaP-IPV-Hep B-PRP-T + Hep B al nacer		
Vacuna de refuerzo en A3L15	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T			CombAct-Hib+OPV			DTaP-IPV-Hep B-PRP-T		
	Grupo 1 (N=173)			Grupo 2 (N=177)			Grupo 3 (N=103)		
Componente	M	GMT	(IC del 95 %)	M	GMT	(IC del 95 %)	M	GMT	(IC del 95 %)
Anti-D (MIT CV-UI/mL)	171	0,437	(0,344; 0,556)	176	0,886	(0,069; 0,107)	103	0,244	(0,175; 0,342)
Anti-T (ELISA- UI/mL)	170	0,703	(0,594; 0,831)	175	0,371	(0,329; 0,418)	101	0,588	(4,473; 0,731)
Anti-PT (ELISA-UE/mL)	170	10,8	(9,17; 0,831)	173	8,82	(7,34; 10,6)	100	7,09	(5,73; 8,76)
Anti-FHA (ELISA- UE/mL)	171	68,4	(9,17; 12,7)	171	17,0	(14,0; 20,7)	101	60,4	(46,8; 78,0)
Anti-Hep B (VITROS-ECL-mUI/mL)	173	76,3	(58,0; 80,7)	176	30,0	(23,8; 37,7)	103	1175	(756; 1827)
Anti-PRP (RIA- $\mu\text{g/mL}$ )	173	4,96	(3,98; 6,18)	177	4,33	(3,59; 5,22)	103	4,44	(3,31; 5,95)

N: número de sujetos analizados de acuerdo con el conjunto de análisis de inmunogenicidad

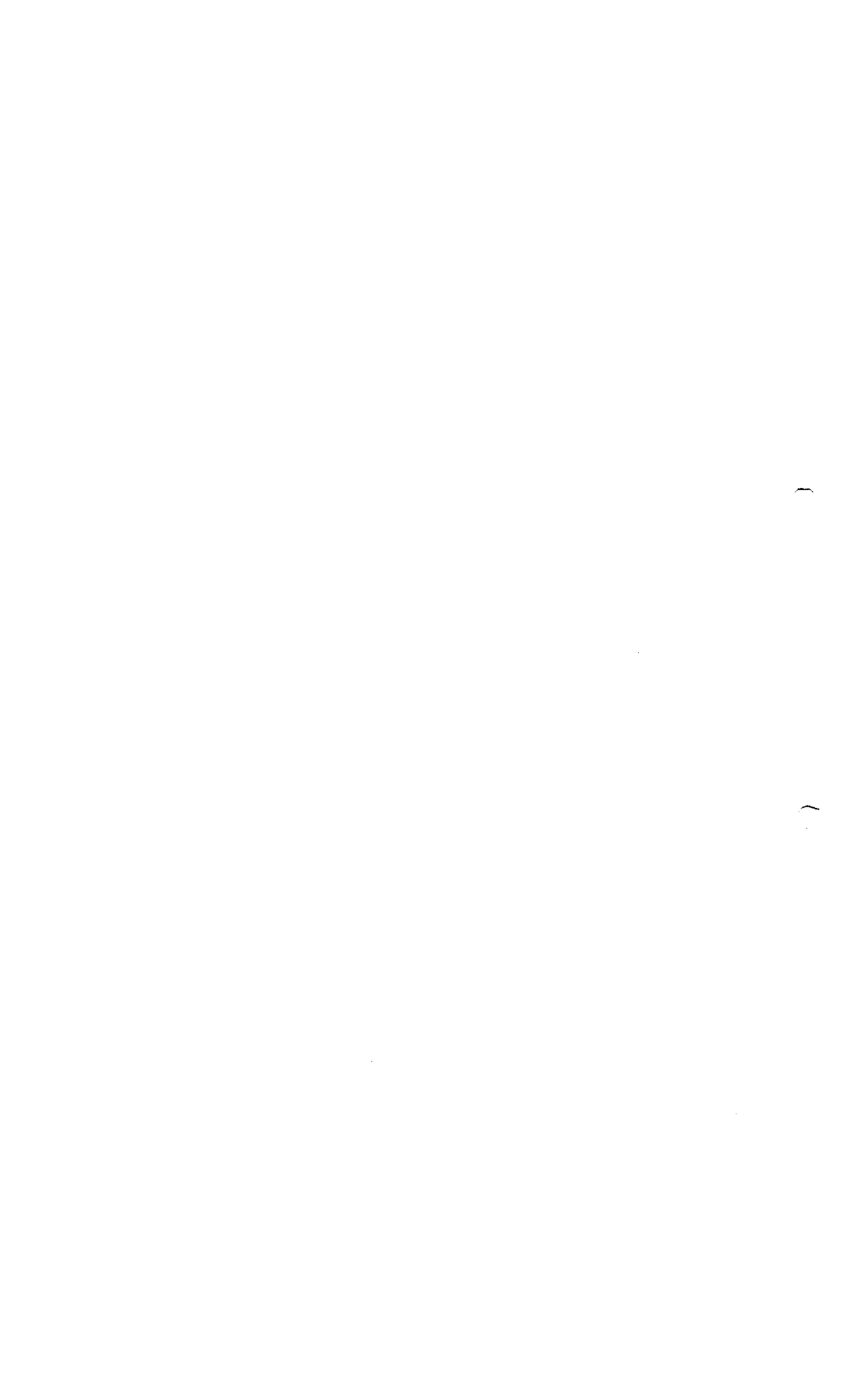
M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración

CombAct-Hib: DTwP-Hib; Engerix B: Hep B

A los 3,5 años, las GMT del grupo 1 fueron de 0,437 UI/mL para anti-D; 0,703 UI/mL para anti-T; 10,8 UE/mL para anti-PT; 68,4 UE/mL para anti-FHA; 76,3 mUI/mL para anti-Hep B, y 4,96  $\mu\text{g/mL}$  para anti-PRP.

En el conjunto de análisis de inmunogenicidad, las GMT en la V01 fueron más altas en el grupo primovacunado con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (grupo 1) que en el grupo 2 para anti-D, anti-T y anti-Hep B. Las GMT fueron similares en los grupos 1 y 2 para anti-PRP.

Las GMT fueron similares en los grupos 1 y 3 para anti-T, anti-FHA y anti-PRP. Para anti-Hep B, las GMT fueron más altas en los sujetos que recibieron la vacuna contra Hep B al nacer (grupo 3, GMT: 1175) que en los sujetos que no recibieron la vacuna contra Hep B al nacer (grupo 1, GMT: 76,3). En el caso de anti-D y anti-PT, las GMT observadas fueron más altas en el grupo 1 (0,437 y 10,8, respectivamente) que en el grupo 3 (0,244 y 7,09, respectivamente); sin embargo, dados los altos índices de protección que se lograron usando los umbrales predefinidos, es poco probable que las diferencias de las GMT anti-D y anti-PT sean clínicamente significativas.



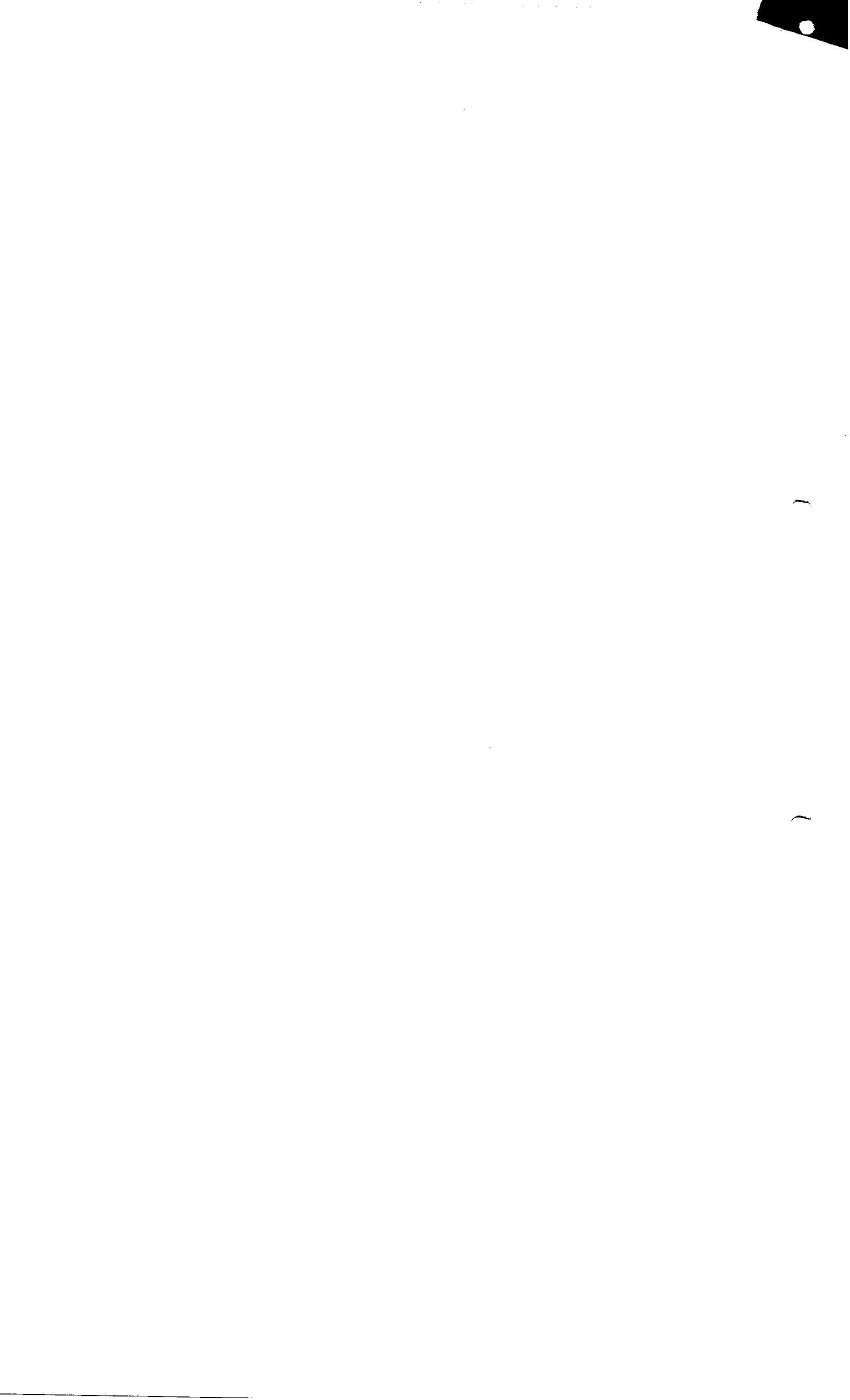


<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
<b>Principios activos:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]
<b>Conclusiones</b> Entender la persistencia de la protección contra las infecciones que inducen las vacunas es importante para informar los esquemas y las políticas de vacunación. Los resultados de la persistencia de los títulos de Ac de largo plazo muestran que la serie primaria de vacunación con DTaP-IPV-Hep B-PRP-T induce una memoria inmunitaria contra todos los antígenos, incluidos los de la Hep B. Asimismo, este estudio revela que la persistencia de largo plazo producida por la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T no difiere ni es mejor que la observada con las vacunas de control, al igual que la persistencia de los títulos de Ac informados históricamente para otras vacunas combinadas similares. Además, los resultados sugieren que se puede observar una fuerte respuesta anamnésica para cada componente antigénico en los sujetos que recibieron una segunda vacunación de refuerzo durante la edad preescolar. No se recabaron SAE relacionados con la vacuna en investigación en el estudio A3L15.	

Información confidencial/propietaria  
Página 10 de 10

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





## Estudio de uniformidad lote a lote de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T administrada a los 2, 4 y 6 meses de edad a lactantes latinoamericanos sanos de forma concomitante con Prevenar™ y Rotarix™

Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con observador ciego, en 1376 lactantes, utilizando Infanrix hexa™ como vacuna de control. Estudio de cuatro ramas con sujetos asignados de forma aleatoria para recibir 1 de 3 lotes de vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (pruebas de uniformidad), o la vacuna de control autorizada Infanrix hexa™ (pruebas de no inferioridad). Todos los sujetos recibirán la administración concomitante de Prevenar™ y Rotarix™ junto con la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o Infanrix hexa™.

### Resumen del informe intermedio del estudio clínico

Hasta 1 mes después de la 3a dosis de la serie de primovacunación.

Número universal del estudio (UTN) de la OMS: U1111-1111-5801

Código del estudio: A3L24 Fase de desarrollo: III

Patrocinador: Sanofi Pasteur SA  
2, avenue Pont Pasteur, F-69367 Lyon cedex 07, Francia

Producto en investigación: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T

Presentación/Vía: Solución líquida / intramuscular

Investigadores principales: Dr. Pío López, Centro de Estudios en Infectología Pediátrica, Cali, Colombia  
Tel.: 572-4860220 Fax: 572-5144336  
Dr. Adriano Arguedas Mohs, Instituto de Atención Pediátrica, San José de Costa Rica, Costa Rica  
Tel.: 506-22332301 Fax: 506-22333490

Oficial Médico Responsable del patrocinador (firmante a nombre del patrocinador): Dr. Eduardo SANTOS-LIMA, Líder del Equipo Clínico

Fecha de inicio del estudio: 03 de agosto de 2010 (primera visita del primer sujeto [FVFS])

Fecha de finalización del estudio (última, V06): 02 de mayo de 2011 (última visita del último sujeto [LVLS])

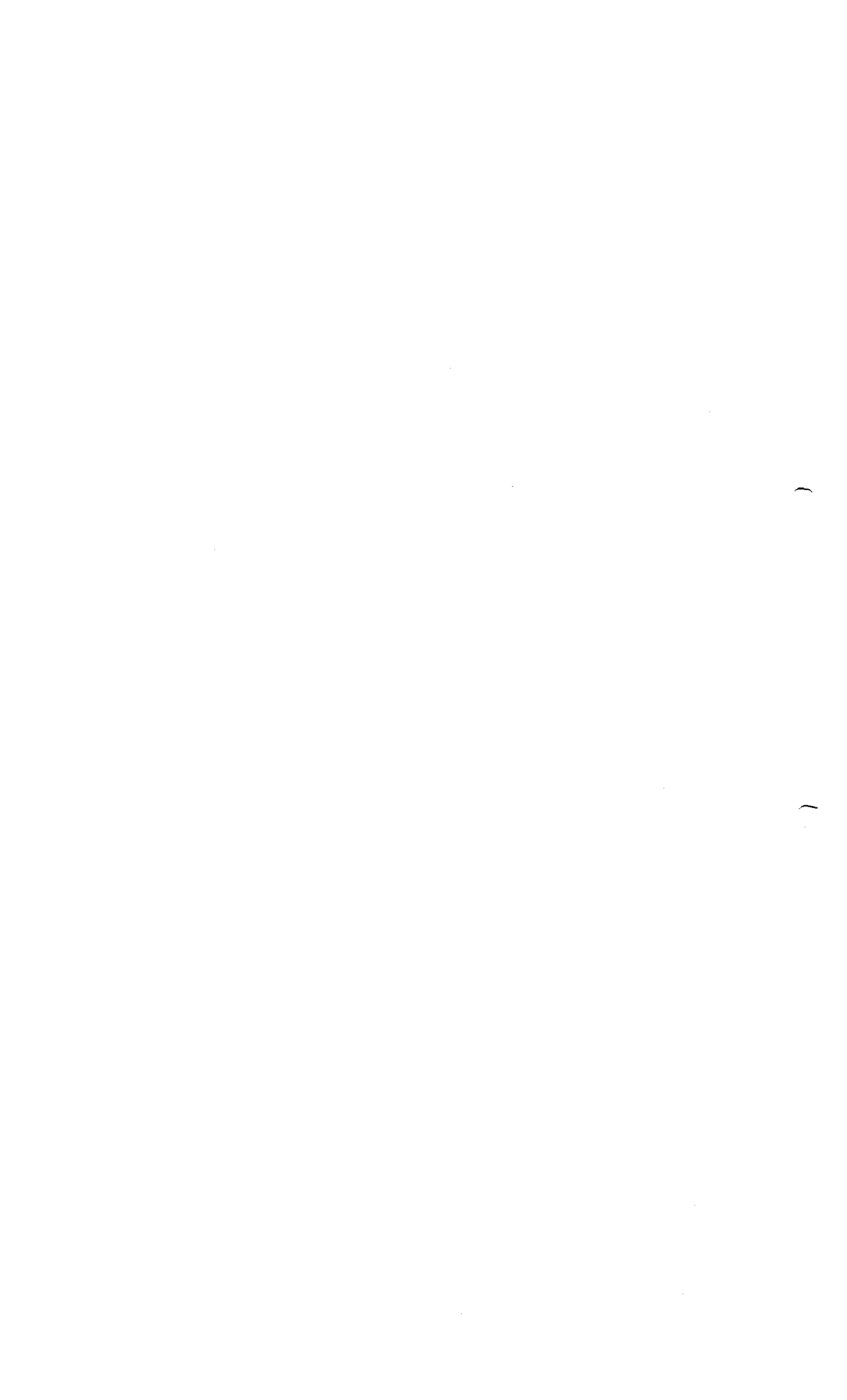
Versión y fecha del informe: Versión 1.0 – 23 de noviembre de 2011

Este estudio se realiza conforme a las Buenas Prácticas Clínicas

La información que contiene esta publicación es propiedad de sanofi pasteur y es confidencial. Esta información no puede difundirse a terceros sin que medie autorización escrita de sanofi pasteur. Este documento no se puede reproducir, almacenar en un sistema de consulta ni transmitir de ninguna manera ni por ninguna vía –electrónica, por registro mecánico o por cualquier otro medio– sin autorización previa de sanofi pasteur. Este documento se debe devolver a sanofi pasteur si así se solicita.

Información confidencial/propietaria  
Página 1 de 25

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





## Sinopsis

Este informe intermedio del estudio clínico (CSR) presenta los resultados obtenidos desde la inclusión hasta 1 mes después de la 3a dosis de la serie de primovacunación (día [D] 140, visita [V] 06). Los resultados del seguimiento de seguridad de seis meses se presentarán en el CSR final.

<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
<b>Principios activos:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]
<b>Nombre del estudio:</b>	Estudio de uniformidad lote a lote de la vacuna DTaP-IPV-HepB-PRP-T administrada a los 2-4-6 meses de edad a lactantes latinoamericanos sanos de forma concomitante con Prevenar™ y Rotarix™
<b>Fase de desarrollo:</b>	III
<b>Investigadores principales:</b>	Dr. Pío López, Centro de Estudios en Infectología Pediátrica, Cali, Colombia Dr. Adriano Arguedas Mohs, Instituto de Atención Pediátrica, San José de Costa Rica, Costa Rica
<b>Investigadores y centros del estudio:</b>	Éste es un estudio multicéntrico y multinacional en el que participan 2 investigadores principales en dos países (Colombia y Costa Rica). La lista completa de investigadores y centros se presenta en un anexo del informe final
<b>Publicaciones:</b>	Ninguna a la fecha de redacción del informe.
<b>Período del estudio:</b>	Fecha de la primera visita del primer sujeto: 03 de agosto de 2010 Fecha de la última visita del último sujeto (última, V06): 02 de mayo 2011
<b>Metodología/Diseño del estudio:</b>	Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con observador ciego, en 1376 lactantes latinoamericanos. Estudio de cuatro ramas con sujetos asignados de forma aleatoria para recibir 1 de 3 lotes de vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (pruebas de uniformidad), o la vacuna de control autorizada Infanrix hexa™ (pruebas de no inferioridad). Todas las dosis de la vacuna en investigación o de la vacuna de control se administrarán de forma concomitante con Prevenar™ a los 2, 4 y 6 meses de edad y con Rotarix™ a los 2 y a los 4 meses de edad.

Información confidencial/propietaria  
Página 2 de 25

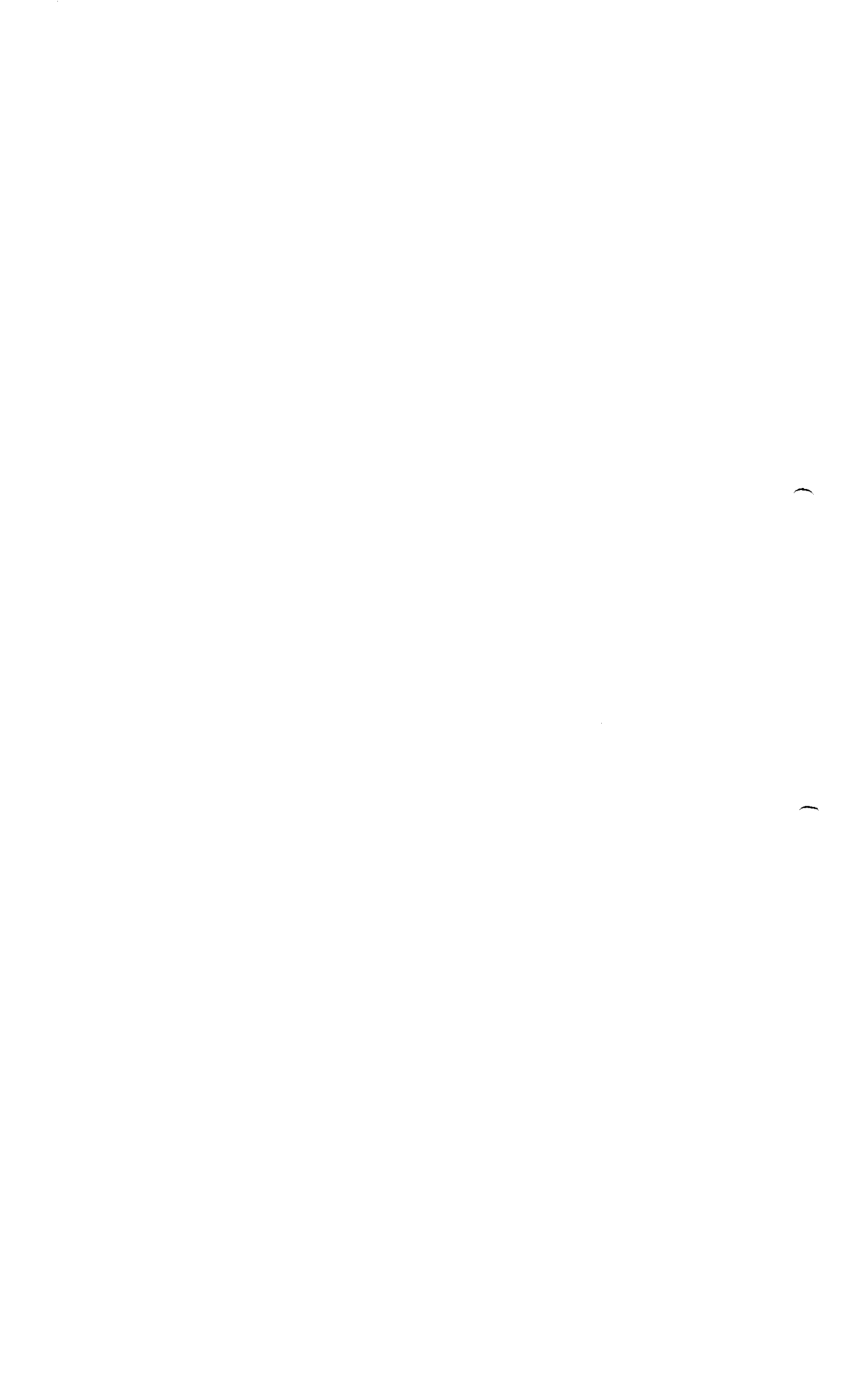
ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

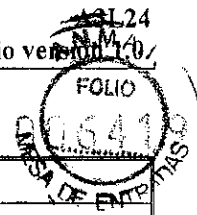
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



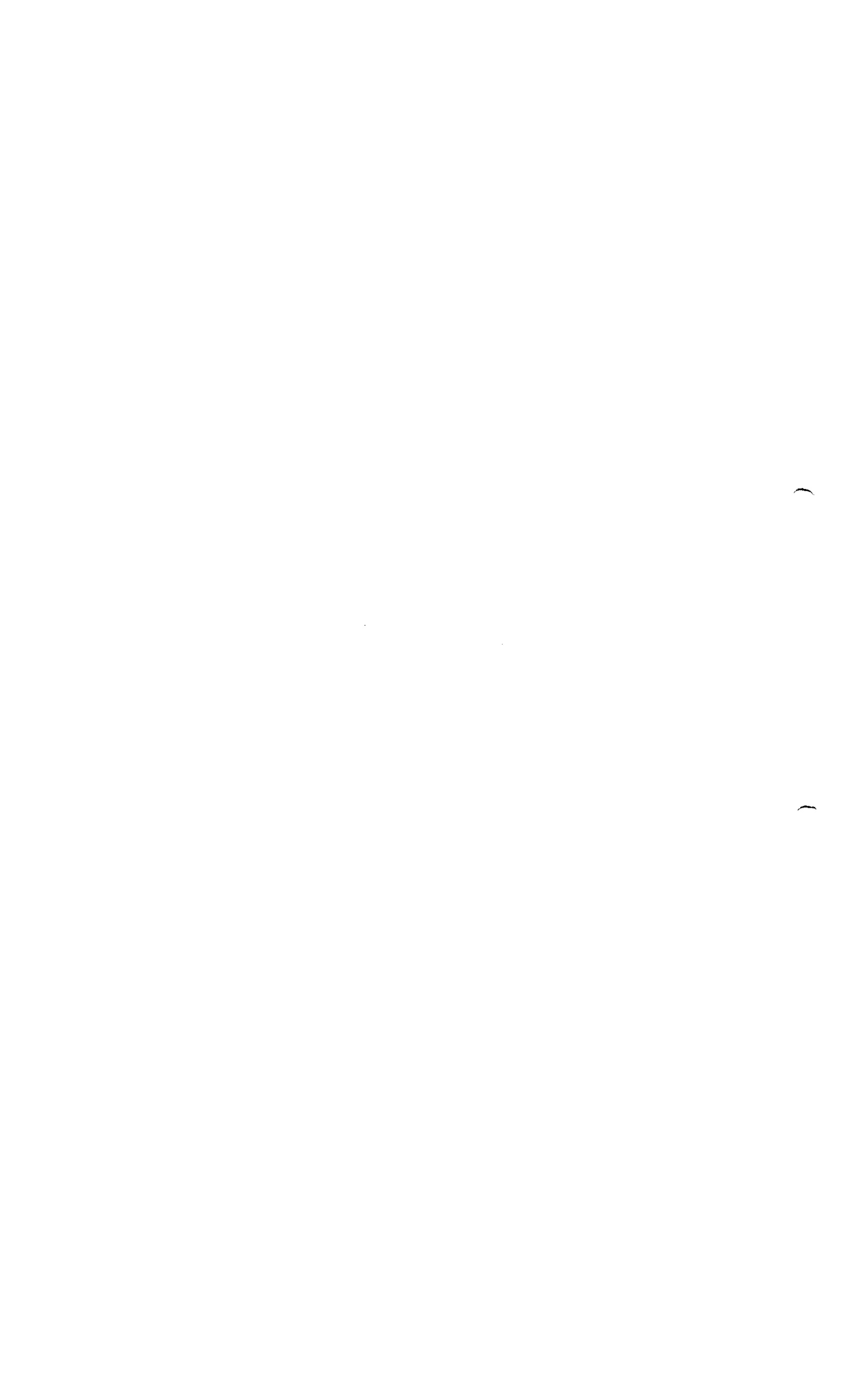


<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
<b>Principios activos:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]
<b>Objetivos primarios:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demostrar la equivalencia de la inmunogenicidad en tres lotes de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (producto final a granel [PFAG]) un mes después de una serie primaria de tres dosis (2, 4 y 6 meses) cuando se administra de forma concomitante con Prevenar (vacuna antineumocócica conjugada heptavalente [PCV]) y Rotarix, en cuanto a las respuestas inmunitarias, evaluadas mediante:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las medias geométricas de los títulos (GMT) para Hep B.</li> <li>• Los índices de seroprotección para D, T, Hep B, PRP y polio, y los índices de respuesta serológica anti-PT y anti-FHA.</li> </ul> </li> <li>• Demostrar la no inferioridad de la vacuna hexavalente DTaP-IPV-Hep B-PRP-T respecto de la vacuna hexavalente Infanrix hexa autorizada en cuanto a los índices de seroprotección o respuesta serológica a todos los antígenos, un mes después de una serie primaria de tres dosis administrada de forma concomitante con Prevenar (PCV7) y Rotarix.</li> </ul>
<b>Criterios de valoración primarios:</b>	<p>Se evaluaron los siguientes criterios de valoración serológicos un mes después de la tercera dosis de la serie primaria (V06, D140) para los análisis de uniformidad lote a lote y de no inferioridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de anticuerpos (Ac) para Hep B.</li> </ul> <p>Los índices de seroprotección para D, T, Hep B, PRP y polio se evaluaron con los siguientes criterios de valoración:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de Ac anti-T y anti-D <math>\geq 0,01</math> UI/mL</li> <li>• Títulos de anticuerpos anti-Hep B <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 antipoliiovirus 1, 2 y 3 <math>\geq 8</math> (1/dil)</li> </ul> <p>Los índices de respuesta serológica anti-PT y anti-FHA se evaluaron con los siguientes criterios de valoración:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta a los antígenos pertúsicos (PT, FHA) definida como una concentración anti-PT o anti-FHA <math>\geq</math> límite inferior de cuantificación (LLOQ) en sujetos inicialmente seronegativos, o al menos persistencia (título posterior <math>\geq</math> título previo) del título de anticuerpos en sujetos inicialmente seropositivos (título <math>\geq</math> LLOQ).</li> </ul>
<b>Métodos estadísticos para los objetivos primarios</b>	<p><b>Análisis de uniformidad lote a lote</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres pruebas pareadas de equivalencia sobre los GMT de Hep B, un mes después de la tercera dosis de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T administrada de forma concomitante con Prevenar (PCV7) y Rotarix. La metodología estadística se basará en el uso del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % de la proporción de las GMT entre los pares de lotes.</li> <li>• Tres pruebas pareadas de equivalencia sobre los índices de seroprotección/respuesta</li> </ul>



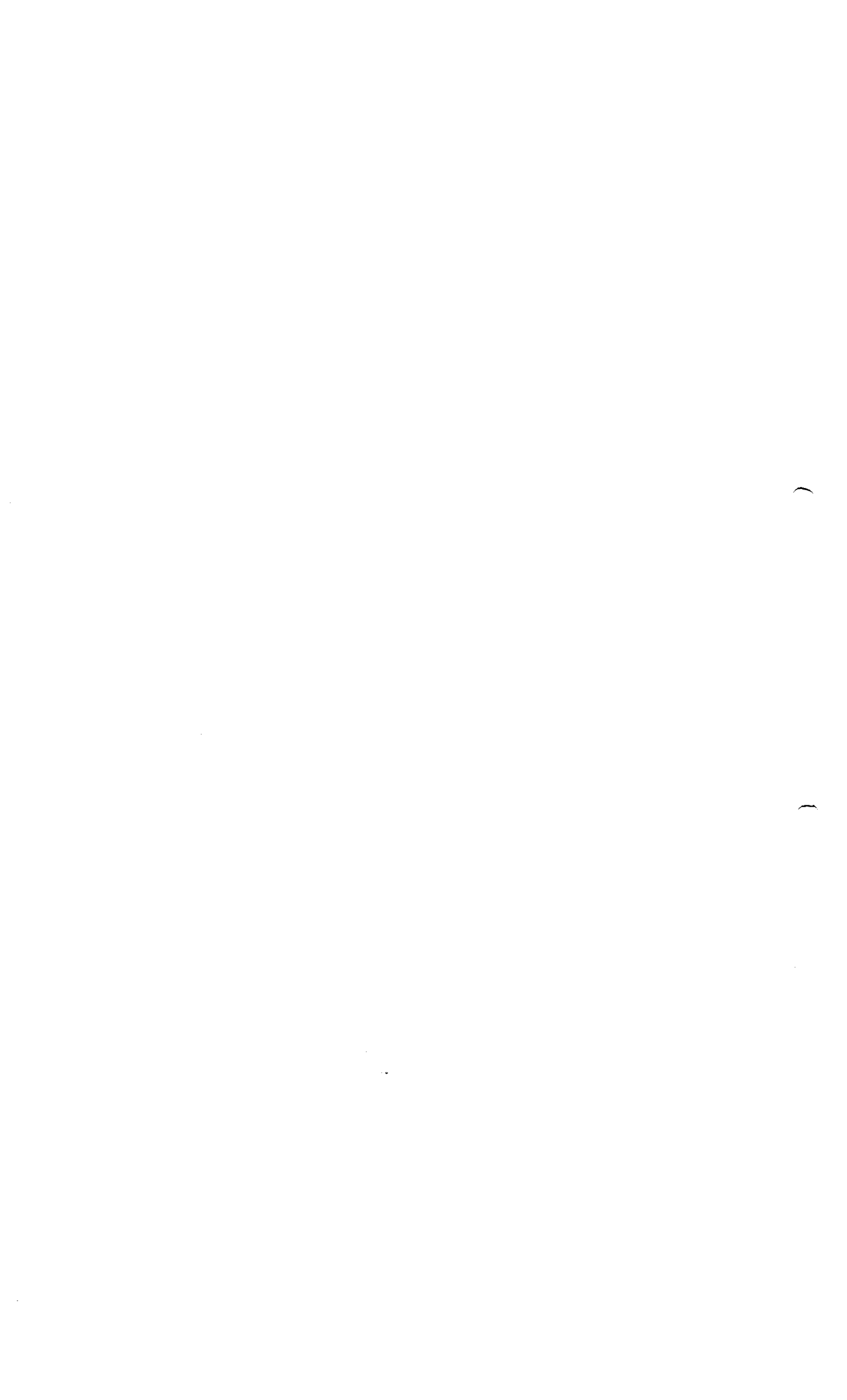


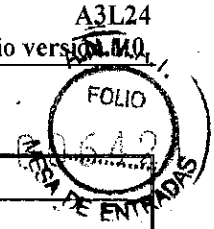
<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
<b>Principios activos:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]
	<p>serológica según la valencia, un mes después de la tercera dosis de vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T administrada de forma concomitante con Prevenar (PCV7) y Rotarix. La metodología estadística se basará en el uso del IC bilateral del 95 % de las diferencias de los índices de seroprotección/respuesta serológica entre los pares de lotes.</p> <p><b>Análisis de no inferioridad</b></p> <p>Se calcularían las diferencias en los índices de seroprotección/respuesta serológica según la valencia entre los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa [3 lotes de prueba agrupados – referencia] si se demostraba la uniformidad lote a lote. El límite relevante de no inferioridad fue de -10 % para los antígenos de D, T, Hep B, PRP, PT y FHA, y de -5 % para los antígenos del poliovirus. El método estadístico se basó en el límite inferior del intervalo de confianza bilateral del 95 % de la diferencia entre los índices de seroprotección / respuesta serológica. Si los tres lotes de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T no se hubieran podido agrupar, la comparación se realizaría en forma individual con cada lote por separado. El objetivo primario se cumpliría si se demostraba la uniformidad lote a lote y la no inferioridad de las respuestas inmunitarias.</p>
<b>Objetivos secundarios:</b>	<p><b>Inmunogenicidad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Describir en cada grupo los parámetros de inmunogenicidad para todos los antígenos de cada vacuna.</li> </ul> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Evaluar el perfil de seguridad en cada grupo, para cada vacuna, en cuanto a la incidencia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos (AE) sistémicos no solicitados ocurridos en los primeros 30 minutos siguientes a cada inyección.</li> <li>• Reacciones adversas (AR) solicitadas en el lugar de la inyección (excepto Rotarix) y sistémicas ocurridas en los primeros 7 días siguientes a cada inyección</li> <li>• Eventos adversos no serios no solicitados ocurridos en los primeros 30 días siguientes a cada inyección.</li> <li>• Eventos adversos serios (SAE) ocurridos durante el estudio (incluido el periodo de seguimiento de 6 meses).</li> </ul>
<b>Criterios de valoración secundarios:</b>	<p><b>Inmunogenicidad</b></p> <p>Los criterios de valoración de la respuesta inmunitaria (descriptivos) incluyeron los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de Ac para las valencias D, PT, FHA, Hep B y rotavirus en la V01.</li> <li>• Títulos de Ac por arriba del valor de corte (V01):           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de Ac anti-D <math>\geq 0,01</math> UI/mL y <math>\geq 0,1</math> UI/mL</li> <li>• Títulos Ac anti-PT <math>\geq</math> LLOQ</li> </ul> </li> </ul>





Compañía:	sanofi pasteur
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
Principios activos:	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) 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>• Títulos Ac anti-FHA <math>\geq</math> LLOQ</li> <li>• Títulos de Ac anti-Hep B <math>\geq</math> 10 mUI/mL y <math>\geq</math> 100 mUI/mL</li> <li>• IgA contra rotavirus (anti-RV) <math>\geq</math> 20 U/mL (en un subconjunto de sujetos solamente)</li> <li>• Títulos de Ac para la valencia Rotarix en la V04</li> <li>• Títulos Ac por arriba del valor de corte (V04):                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgA anti-RV <math>\geq</math> 20 U/mL (solo en un subconjunto de sujetos)</li> </ul> </li> <li>• Títulos de Ac para cada valencia en la V06 excepto Rotarix.</li> <li>• Títulos de Ac por encima del valor de corte (V06):                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de anticuerpos anti-T <math>\geq</math> 0,1 UI/mL y <math>\geq</math> 1,0 UI/mL</li> <li>• Títulos de anticuerpos anti-D <math>\geq</math> 0,1 UI/mL y <math>\geq</math> 1,0 UI/mL</li> <li>• Títulos de anticuerpos anti-Hep B <math>\geq</math> 100 mUI/mL</li> <li>• Títulos de Ac anti-PRP <math>\geq</math> 1,0 <math>\mu</math>g/mL</li> <li>• Títulos de Ac anti-PT <math>\geq</math> 4 UE/mL</li> <li>• Títulos de Ac anti-FHA <math>\geq</math> 4 UE/mL</li> <li>• Títulos de anticuerpos contra los serotipos neumocócicos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F <math>\geq</math> 0,35 <math>\mu</math>g/mL (solo en un subconjunto de sujetos)</li> </ul> </li> <li>• Índices de los títulos individuales de anticuerpos anti-D y anti-Hep B (V06/V01)</li> <li>• Índices de los títulos individuales de anticuerpos anti-PT y anti-FHA (V06/V01)</li> <li>• Índices de títulos individuales de Ac anti rotavirus (V04/V01).</li> <li>• Seroconversión para la IgA anti-RV definida como IgA anti-RV <math>\geq</math> 20 U/mL, en sujetos seronegativos antes de la dosis uno (V04/V01)</li> <li>• Seroconversión para anti-PT y anti-FHA, definida como un incremento de cuatro veces de los títulos de Ac anti-PT y anti-FHA <math>\geq</math> de la V01 a la V06</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, gravedad y relación con la vacunación de cualquier evento adverso sistémico no solicitado informado en los 30 minutos siguientes a cada vacunación.</li> <li>• Ocurrencia, tiempo hasta el inicio, número de días de ocurrencia y gravedad de las reacciones en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas solicitadas (enumeradas en el diario del sujeto y en el formulario electrónico de recolección de datos [CRF electrónico]) que se produzcan hasta 7 días después de cada vacunación.</li> </ul>



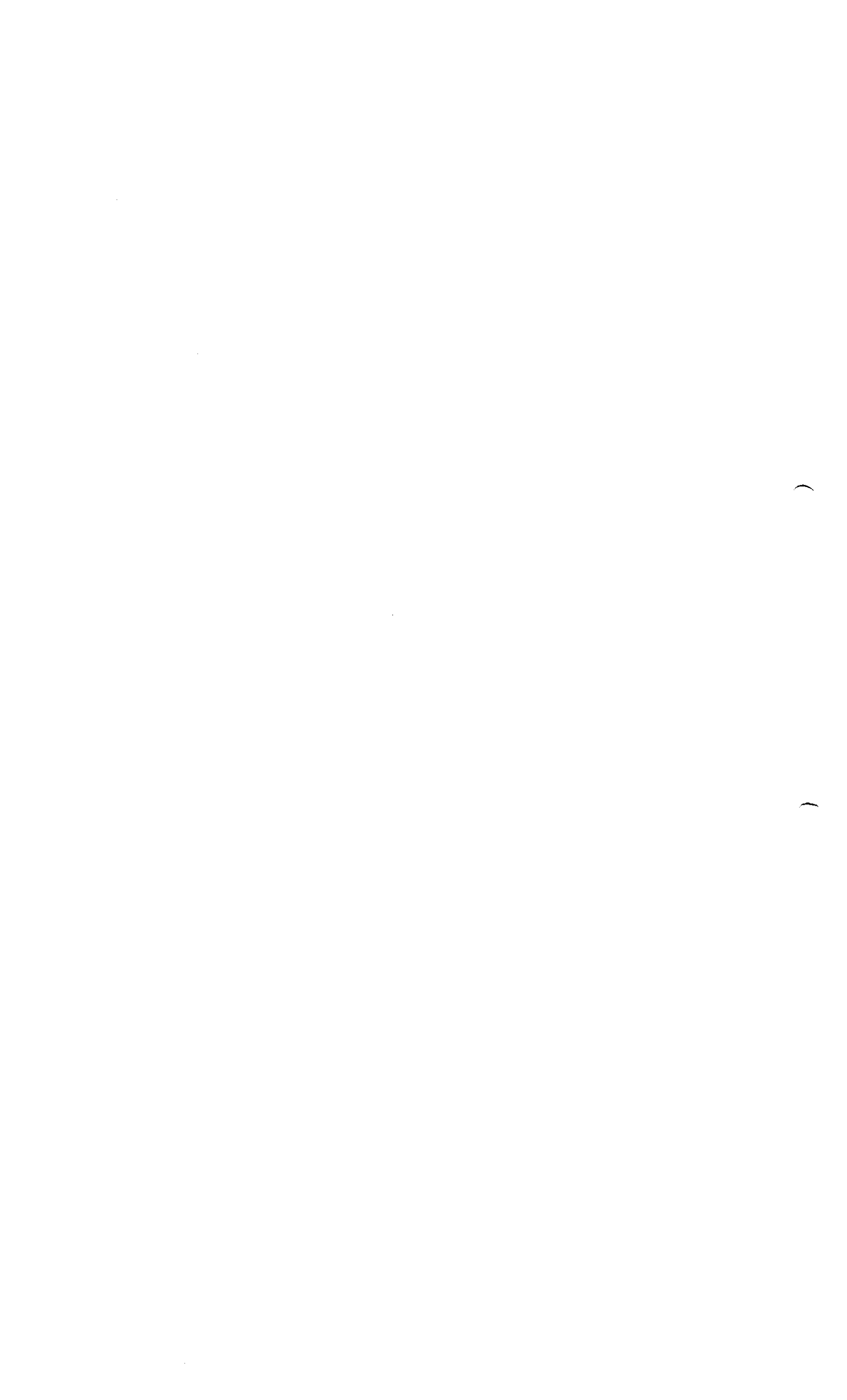


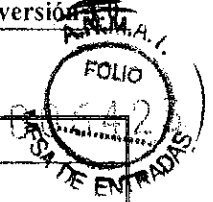
<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
<b>Principios activos:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) 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>Ocurrencia, naturaleza (término preferido de MedDRA), tiempo hasta el inicio, duración, gravedad y relación con la vacunación (sólo en el caso de eventos adversos sistémicos) de los eventos adversos no solicitados (informados de manera espontánea) hasta 30 días después de cada vacunación.</li> <li>Ocurrencia de SAE durante todo el estudio (incluido el periodo de seguimiento de 6 meses).</li> </ul>
<b>Objetivo de observación:</b>	Describir el efecto del uso de antipiréticos profilácticos en la inmunogenicidad solamente para el grupo de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T.
<b>Criterios de valoración de observación:</b>	<p>Títulos de Ac para cada valencia del grupo de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T solamente</p> <p>Títulos de Ac por encima del valor de corte (V06) para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Títulos de anticuerpos anti-D y 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-Hep B <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 de Ac antipoliiovirus 1, 2 y 3 <math>\geq 8</math> (1/dil)</li> <li>Títulos de Ac anti-PT <math>\geq 4</math> UE/mL</li> <li>Títulos de Ac anti-FHA <math>\geq 4</math> UE/mL</li> </ul> <p>Los índices de respuesta serológica anti-PT y anti-FHA se evaluaron con los siguientes criterios de valoración:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Respuesta a los antígenos pertúsicos (PT, FHA) definida como una concentración anti-PT o anti-FHA <math>\geq</math> LLOQ en sujetos inicialmente seronegativos, o al menos persistencia (título posterior <math>\geq</math> título previo) del título de Ac en sujetos inicialmente seropositivos (título <math>\geq</math> LLOQ).</li> </ul>
<b>Tamaño de la muestra:</b>	En la tabla que aparece a continuación se presentan el número de sujetos que se planeaba incluir en el estudio, el número exacto de sujetos incluidos y el número de sujetos que completaron el periodo D0-D140:





<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur																																																												
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T																																																												
<b>Principios activos:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]																																																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Vaccine group</th> <th>DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch A</th> <th>DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch B</th> <th>DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch C</th> <th>Infanrix hexa</th> <th>All</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Planned sample size</td> <td>344</td> <td>344</td> <td>344</td> <td>344</td> <td>1376</td> </tr> <tr> <td>Number (Nb) of subjects included in the trial*</td> <td>344</td> <td>344</td> <td>343</td> <td>345</td> <td>1376</td> </tr> <tr> <td>Nb of subjects who completed D0-D140†</td> <td>331</td> <td>334</td> <td>333</td> <td>338</td> <td>1336</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Subjects are analyzed according to randomization group                  † Subjects are analyzed according to the intent to treat (ITT) definition</p> <p>En la siguiente tabla se presenta el número de sujetos incluido en los conjuntos de análisis de intención de tratamiento (ITT), per protocolo (PP) y de seguridad, así como el número de sujetos evaluados para determinar sus respuestas inmunitarias antineumocócicas y antirrotavirus.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Vaccine group</th> <th>DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch A</th> <th>DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch B</th> <th>DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch C</th> <th>Infanrix hexa</th> <th>All</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number (Nb) of Subjects included in the ITT Analysis Set</td> <td>344</td> <td>344</td> <td>342</td> <td>345</td> <td>1375</td> </tr> <tr> <td>Nb of Subjects included in the PP Analysis Set</td> <td>312</td> <td>310</td> <td>313</td> <td>316</td> <td>1251</td> </tr> <tr> <td>Nb of Subjects included in the Safety Analysis Set</td> <td>345</td> <td>343</td> <td>342</td> <td>345</td> <td>1375</td> </tr> <tr> <td>Maximum nb of Subjects for the Assessment of Anti-pneumococcal Immune Response*</td> <td>116</td> <td>124</td> <td>119</td> <td>122</td> <td>481</td> </tr> <tr> <td>Nb of Subjects for the Assessment of Anti-Rotavirus Immune Response†</td> <td>60</td> <td>61</td> <td>60</td> <td>61</td> <td>242</td> </tr> </tbody> </table> <p>* PP Analysis Set. The number of assessable subjects varied according to the considered pneumococcal antigen                  † PP Analysis Set. Assessable subjects at V01 and V04.</p> <p>Nota: El SAFAS se definió como los sujetos que recibieron por lo menos 1 dosis de 1 de las vacunas, ya sea la vacuna en investigación o la de control. Se definió un SAFAS para cada dosis como el subconjunto de sujetos que hubieran recibido esta dosis. Para el análisis con cualquier dosis, se les hicieron análisis a los sujetos de acuerdo con el tratamiento recibido en la primera dosis. Si la vacuna administrada a un sujeto difería de la que se le había asignado mediante el código de aleatorización, los análisis de seguridad se llevaban a cabo de acuerdo con la vacuna administrada.</p>	Vaccine group	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch A	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch B	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch C	Infanrix hexa	All	Planned sample size	344	344	344	344	1376	Number (Nb) of subjects included in the trial*	344	344	343	345	1376	Nb of subjects who completed D0-D140†	331	334	333	338	1336	Vaccine group	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch A	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch B	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch C	Infanrix hexa	All	Number (Nb) of Subjects included in the ITT Analysis Set	344	344	342	345	1375	Nb of Subjects included in the PP Analysis Set	312	310	313	316	1251	Nb of Subjects included in the Safety Analysis Set	345	343	342	345	1375	Maximum nb of Subjects for the Assessment of Anti-pneumococcal Immune Response*	116	124	119	122	481	Nb of Subjects for the Assessment of Anti-Rotavirus Immune Response†	60	61	60	61	242
Vaccine group	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch A	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch B	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch C	Infanrix hexa	All																																																								
Planned sample size	344	344	344	344	1376																																																								
Number (Nb) of subjects included in the trial*	344	344	343	345	1376																																																								
Nb of subjects who completed D0-D140†	331	334	333	338	1336																																																								
Vaccine group	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch A	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch B	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch C	Infanrix hexa	All																																																								
Number (Nb) of Subjects included in the ITT Analysis Set	344	344	342	345	1375																																																								
Nb of Subjects included in the PP Analysis Set	312	310	313	316	1251																																																								
Nb of Subjects included in the Safety Analysis Set	345	343	342	345	1375																																																								
Maximum nb of Subjects for the Assessment of Anti-pneumococcal Immune Response*	116	124	119	122	481																																																								
Nb of Subjects for the Assessment of Anti-Rotavirus Immune Response†	60	61	60	61	242																																																								





<b>Compañía:</b>	sanofi pasteur
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
<b>Principios activos:</b>	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]
<b>Calendarios de vacunación y recolección de muestras, y duración de la participación en el estudio</b>	<p>Todos los sujetos de los grupos 1, 2 y 3 debían recibir tres dosis de uno de los tres lotes de la vacuna en investigación y todos los sujetos del grupo 4 debían recibir tres dosis de Infanrix hexa, a los 2, 4 y 6 meses de edad. Todas las vacunas se administraron de forma concomitante con Prevenar (PCV7) a los 2, 4 y 6 meses de edad y con Rotarix a los 2 y a los 4 meses de edad.</p> <p>Se les tomó una muestra de sangre de aproximadamente 4 mL a los 2 meses de edad (BL1-V01), antes de la vacunación; otra de 4 mL a los 5 meses de edad, 1 mes después de la segunda dosis (BL2 - V04) en un subconjunto de sujetos y otra de 5 mL a los 7 meses de edad, 1 mes después de la tercera dosis (BL3-V06).</p> <p>Cada sujeto participará en el estudio durante un periodo con una duración total de 10 meses (incluido un período de seguimiento de seguridad de 6 meses después de la última inyección).</p>

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

