



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]
Producto en investigación:	Vacuna combinada DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, elaborada por Sanofi Pasteur S.A.
Forma:	Suspensión líquida estéril, suministrada en un vial.
Composición:	<p>Cada dosis de 0,5 mL contiene:</p> <p>Toxoide diftérico purificado ≥20 UI*</p> <p>Toxoide tetánico purificado ≥40 UI*</p> <p>Toxoide pertúsico (PT) purificado 25 µg</p> <p>Hemaglutinina filamentosa (FHA) pertúsica purificada 25 µg</p> <p>Virus de la poliomielitis inactivados:</p> <p style="padding-left: 20px;">Tipo 1 (Mahoney), antígeno D 40 unidades†</p> <p style="padding-left: 20px;">Tipo 2 (MEF 1), antígeno D 8 unidades</p> <p style="padding-left: 20px;">Tipo 3 (Saukett), antígeno D 32 unidades</p> <p>Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b:</p> <p style="padding-left: 20px;">Fosfato de polirribosil ribitol 12 µg</p> <p style="padding-left: 20px;">conjugado a proteína tetánica: 18-30 µg</p> <p>Antígeno de superficie de Hep B (HBsAg) 10 µg</p> <p>Hidróxido de aluminio 0,6 mg</p> <p>*UI: Unidades internacionales</p> <p>† o cantidad equivalente de antígenos determinada por el método inmunoquímico apropiado</p>
Vía:	Inyección intramuscular en el área anterolateral del muslo derecho .
Números de lote:	S4312 (lote A, grupo 1), S4313 (lote B, grupo 2), S4314 (lote C, grupo 3)
Producto de control:	Infanrix hexa™, elaborada por GlaxoSmithKline Biologicals (GSK)
Forma:	Suspensión suministrada en forma de dos componentes de vacuna individuales: DTaP-Hep B-IPV como suspensión en una jeringa prellenada e Hib como un microgránulo blanco en un vial de vidrio.

Roxana Montemilone
 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

Christian Dominguez
 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.



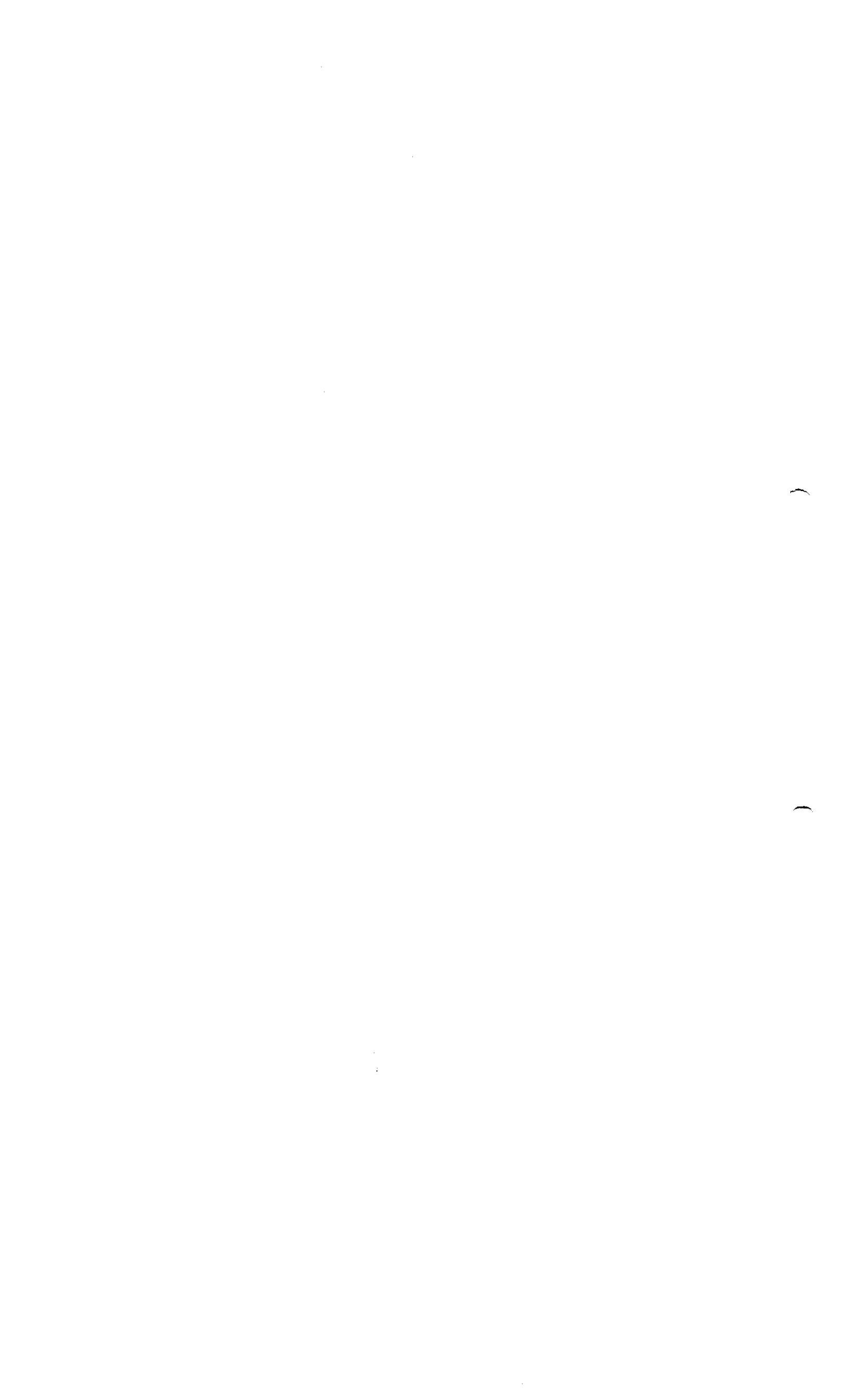


Compañía:	sanofi pasteur																														
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T																														
Principios activos:	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]																														
Composición:	<p><u>Vacuna DTPa-HBV-IPV:</u> Suspensión líquida estéril, suministrada en una jeringa prellenada de 0,5 mL lista para usar.</p> <p>Cada dosis de 0,5 mL contiene:</p> <table> <tr> <td>Toxoide diftérico (D)</td> <td>no menos de 30 UI</td> </tr> <tr> <td>Toxoide tetánico (T)</td> <td>no menos de 40 UI</td> </tr> <tr> <td>Toxoide pertúsico (PT)</td> <td>25 µg</td> </tr> <tr> <td>Hemaglutinina filamentosa (FHA)</td> <td>25 µg</td> </tr> <tr> <td>Pertactina</td> <td>8 µg</td> </tr> <tr> <td>HBsAg</td> <td>10 µg</td> </tr> <tr> <td>Poliovirus inactivado tipo 1, antígeno D</td> <td>40 unidades</td> </tr> <tr> <td>Poliovirus inactivado tipo 2, antígeno D</td> <td>8 unidades</td> </tr> <tr> <td>Poliovirus inactivado tipo 3, antígeno D</td> <td>32 unidades</td> </tr> <tr> <td>Agua para inyectables</td> <td>hasta 0,5 mL</td> </tr> </table> <p><u>Vacuna liofilizada contra Hib:</u> cada dosis contiene:</p> <table> <tr> <td>Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b</td> <td>10 µg</td> </tr> <tr> <td>conjugado a toxoide tetánico (unión covalente):</td> <td>20-40 µg</td> </tr> <tr> <td>Hidróxido de aluminio, hidratado</td> <td>0,95 mg</td> </tr> <tr> <td>Fosfato de aluminio</td> <td>1,45 mg</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(contenido total de 0,83 mg de Al³⁺)</td> </tr> </table>	Toxoide diftérico (D)	no menos de 30 UI	Toxoide tetánico (T)	no menos de 40 UI	Toxoide pertúsico (PT)	25 µg	Hemaglutinina filamentosa (FHA)	25 µg	Pertactina	8 µg	HBsAg	10 µg	Poliovirus inactivado tipo 1, antígeno D	40 unidades	Poliovirus inactivado tipo 2, antígeno D	8 unidades	Poliovirus inactivado tipo 3, antígeno D	32 unidades	Agua para inyectables	hasta 0,5 mL	Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	10 µg	conjugado a toxoide tetánico (unión covalente):	20-40 µg	Hidróxido de aluminio, hidratado	0,95 mg	Fosfato de aluminio	1,45 mg	(contenido total de 0,83 mg de Al ³⁺)	
Toxoide diftérico (D)	no menos de 30 UI																														
Toxoide tetánico (T)	no menos de 40 UI																														
Toxoide pertúsico (PT)	25 µg																														
Hemaglutinina filamentosa (FHA)	25 µg																														
Pertactina	8 µg																														
HBsAg	10 µg																														
Poliovirus inactivado tipo 1, antígeno D	40 unidades																														
Poliovirus inactivado tipo 2, antígeno D	8 unidades																														
Poliovirus inactivado tipo 3, antígeno D	32 unidades																														
Agua para inyectables	hasta 0,5 mL																														
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	10 µg																														
conjugado a toxoide tetánico (unión covalente):	20-40 µg																														
Hidróxido de aluminio, hidratado	0,95 mg																														
Fosfato de aluminio	1,45 mg																														
(contenido total de 0,83 mg de Al ³⁺)																															
Vía:	Inyección intramuscular en el área anterolateral del muslo <i>derecho</i> .																														
Número de lote:	Lote comercial: A21CA635A																														
Otro producto:	Prevenar™, elaborada por Wyeth, Ltd.																														

Información confidencial/proprietaria
 Página 10 de 25

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





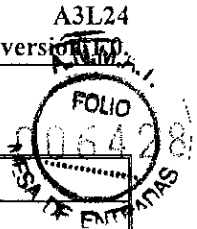
Compañía:	sanofi pasteur
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
Principios activos:	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]
	<ol style="list-style-type: none"> 3) Inmunodeficiencia congénita o adquirida, conocida o sospechada, terapias inmunosupresoras durante los tres meses anteriores o terapia con corticoesteroides sistémicos de largo plazo. 4) Hipersensibilidad sistémica a cualquiera de los componentes de la vacuna, o antecedentes de reacciones que pongan en peligro la vida por administración de la vacuna del estudio o una vacuna que contenga las mismas sustancias 5) Enfermedad crónica en una etapa que pudiese interferir con la realización o la finalización del estudio, en opinión del investigador. 6) Administración de sangre o de productos derivados de la sangre desde el nacimiento que pueda interferir con la evaluación de la respuesta inmunitaria. 7) Cualquier vacunación administrada antes de la vacunación del estudio (excepto Hep B y BCG aplicadas al nacer). 8) Cualquier vacunación planificada hasta un mes después de la última vacunación del estudio (excepto las vacunas del estudio, la vacunas conjugadas contra rotavirus y contra neumococos, y la vacunación contra la gripe pandémica, que se podría haber recibido al menos dos semanas antes de cada dosis de la vacuna del estudio). 9) Antecedentes documentados de infecciones por tos ferina, tétanos, difteria, poliomielitis, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b o hepatitis B (confirmadas de forma clínica, serológica o microbiológica). 10) Vacunación previa contra infecciones por tos ferina, tétanos, difteria, poliomielitis o <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b. 11) Antecedentes personales o de la madre conocidos de condición seropositiva al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B (HBsAg) o hepatitis C. 12) Sospecha clínica o confirmación mediante estudios de laboratorio de coagulopatía, trombocitopenia o trastorno hemorrágico, previos a la inclusión, por los cuales quede contraindicada una aplicación intramuscular (IM). 13) Antecedentes de convulsiones o encefalopatía. 14) Enfermedad febril (temperatura $\geq 38,0$ °C) o enfermedad aguda/infección moderada o grave el día de la inclusión, a criterio del investigador.
Métodos estadísticos:	<p>Análisis primario</p> <p><i>Hipótesis individuales de uniformidad lote a lote en cuanto a las GMT sólo para la valencia Hep B</i></p> <p>Se utilizó un método de pruebas de equivalencia para analizar las GMT un mes después de la tercera inyección entre cada par de lotes (i, k) para la valencia de Hep B, aplicando las siguientes hipótesis:</p> $H_0^{i,k} : GMT_i / GMT_k \leq 0.5 \text{ or } GMT_i / GMT_k \geq 2$ $H_1^{i,k} : 0.5 < GMT_i / GMT_k < 2$ <p>donde i, k en {1,2,3} = número de lote, $i \neq k$</p>

Información confidencial/propietaria
Página 12 de 25

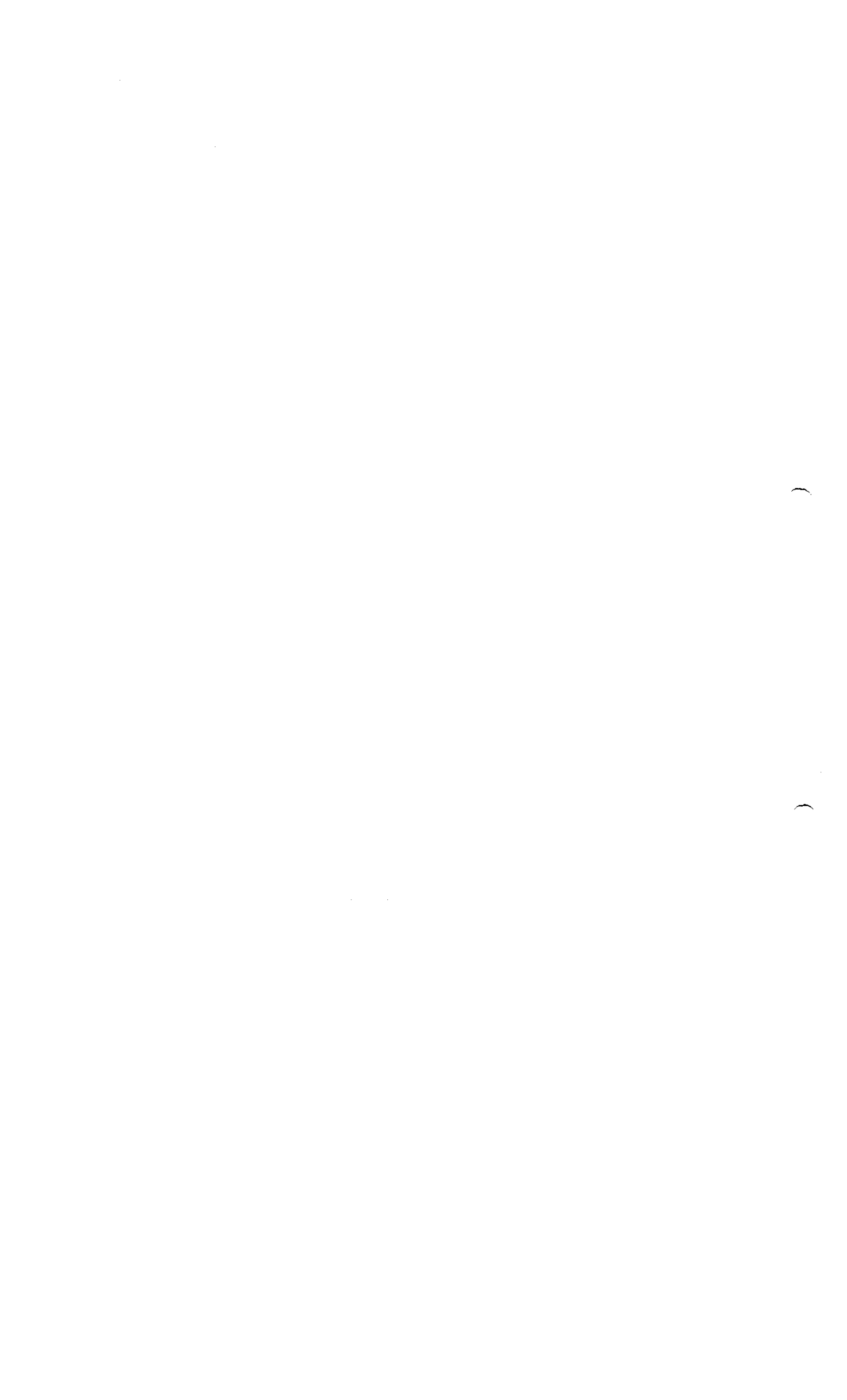
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

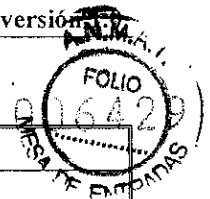
CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





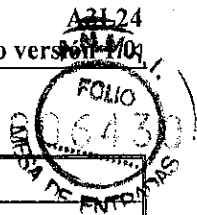
Compañía:	sanofi pasteur
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
Principios activos:	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]
	<p>La metodología estadística se basó en el uso del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % de la proporción de las GMT entre 2 pares de lotes.</p> <p>La hipótesis de equivalencia se demostraba si el IC del 95 % de todos los pares de proporciones se encontraba por completo dentro del intervalo de equivalencia (0,5; 2,0).</p> <p>El IC del 95 % de las proporciones entre los GMT se calculó mediante la aproximación normal del logaritmo de los títulos.</p> <p>Hipótesis individuales de uniformidad lote a lote en cuanto a la seroprotección/respuesta serológica</p> <p>Se utilizó un método de pruebas de equivalencia para hacer una prueba de la seroprotección (PRP, Hep B, D, T y poliovirus tipo 1, 2 y 3) y la respuesta serológica (PT y FHA) un mes después de la tercera inyección entre cada par de lotes (i, k) por cada valencia j aplicando las siguientes hipótesis:</p> $H_0^{i,k,j} : P_i^j - P_k^j \geq \delta$ $H_1^{i,k,j} : P_i^j - P_k^j < \delta$ <p>donde</p> <ul style="list-style-type: none"> • δ^j el límite de equivalencia se estableció en 10 % para Hep B, D, T, PRP, PT y FHA y en 5 % para poliovirus 1, 2 y 3 • i, k en {1,2,3} = número de lote, $i \neq k$ • valencia j en {D, T, polio tipo 1, 2 y 3, Hep B, PRP, PT, FHA} <p>La metodología estadística se basó en el uso del IC bilateral del 95 % de las diferencias de los índices de seroprotección y respuesta serológica entre dos pares de lotes.</p> <p>La hipótesis de equivalencia individual se demostraba si el IC del 95 % quedaba por completo dentro del intervalo de equivalencia (-δ; δ).</p> <p>El IC del 95 % de las diferencias se calculó utilizando el método de puntaje de Wilson sin corrección de continuidad.</p> <p>Hipótesis global: Hipótesis de uniformidad lote a lote en cuanto a la seroprotección/respuesta serológica</p> <p>Se llegaría a la conclusión de consistencia de la seroprotección/respuesta serológica si se demostraba la equivalencia para todas las valencias. Las hipótesis globales fueron las siguientes:</p> <p>H0G: La equivalencia entre los tres lotes en cuanto a la seroprotección/respuesta serológica no se demuestra en al menos una valencia.</p> <p>H1G: La equivalencia entre los tres lotes en cuanto a la seroprotección/respuesta serológica se demuestra en todas las valencias.</p> <p>Conclusión global de uniformidad lote a lote</p> <p>Se llegaría a la conclusión de que existe uniformidad entre los lotes si se demostraba la</p>






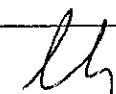
Compañía:	sanofi pasteur
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
Principios activos:	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]
	<p>uniformidad de la inmunogenicidad sobre la base de las GMT para Hep B y de los índices de seroprotección/ respuesta serológica para todas las valencias.</p> <p>Las hipótesis fueron las siguientes:</p> <p>H_{0G}: No se demuestra la uniformidad de las GMT de Hep B o de la seroprotección/respuesta serológica de al menos una valencia.</p> <p>H_{1G}: Se demuestra la uniformidad de las GMT de Hep B o de la seroprotección/respuesta serológica de todas las valencias.</p> <p>Hipótesis de no inferioridad frente a Infanrix hexa</p> <p>Si se demostraba la equivalencia entre los tres lotes en cuanto a la seroprotección/respuesta serológica, se utilizaría un método de pruebas de no inferioridad para comprobar si la respuesta global obtenida al agrupar los tres lotes era no inferior a la respuesta obtenida con la vacuna Infanrix hexa.</p> <p>La respuesta inmunitaria a la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T tenía que ser no inferior a la inducida por la vacuna Infanrix hexa en cuanto a los índices de seroprotección/respuesta serológica para todas las valencias (D, T, Hep B, PRP, PT, FHA y polio 1, 2, 3) un mes después de una serie primaria de tres dosis (2, 4 y 6 meses).</p> <p>Las hipótesis individuales analizadas para la valencia i fueron las siguientes:</p> $H_0^i : P_{\text{Tested}}^i - P_{\text{Reference}}^i \leq -\delta^i$ $H_1^i : P_{\text{Tested}}^i - P_{\text{Reference}}^i > -\delta^i$ <p>δ_i El límite de no inferioridad i se estableció en 10 % para D, T, Hep B, PRP, PT y FHA y en 5 % para poliovirus 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 $-\delta_i$.</p> <p>Si no se demostraba la equivalencia entre los tres lotes en cuanto a la seroprotección/respuesta serológica, se utilizaría un método de pruebas de no inferioridad para comprobar si cada lote era no inferior a la respuesta obtenida con la vacuna Infanrix hexa.</p> <p>Las hipótesis de no inferioridad se pusieron a prueba en el conjunto de análisis PP y luego en el conjunto de análisis de intención de tratamiento para confirmar los resultados obtenidos en el conjunto PP.</p> <p><u>Hipótesis globales de no inferioridad en cuanto a la seroprotección/respuesta serológica</u></p> <p>Las hipótesis globales fueron las siguientes:</p> <p>H_{0G}: No se demuestra la no inferioridad de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T frente a la vacuna Infanrix hexa al menos para una valencia.</p> <p>H_{1G}: Se demuestra la no inferioridad de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T frente a la vacuna Infanrix hexa para todas las valencias.</p>



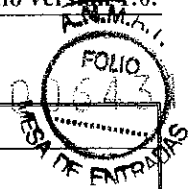


Compañía:	sanofi pasteur
Producto en investigación:	Vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T
Principios activos:	Vacuna adsorbida contra difteria (D), tétanos (T), tos ferina (acelular de dos componentes) (aP), hepatitis B (Hep B) en <i>Hansenula polymorpha</i> recombinante y poliomielitis (IPV) y vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) [fosfato de polirribosil ribitol (PRP) conjugado a proteína tetánica]
	<p> H_0^G : at least one H_0^i not rejected H_1^G : all H_0^i are rejected </p> <p>Hipótesis globales de inmunogenicidad</p> <p>El objetivo primario se lograría si se demostraba la uniformidad y la no inferioridad. Las hipótesis globales fueron las siguientes:</p> <p>H_{0G}: No se demuestra la uniformidad o la no inferioridad. H_{1G}: Se demuestra la uniformidad y la no inferioridad.</p> <p>Análisis secundarios</p> <p>Se generaron estadísticas descriptivas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Se resumieron los datos de seguridad en cada momento de medición por grupo de vacuna. Se presentaron los criterios de valoración de inmunogenicidad por grupo de vacuna. Se utilizaron los siguientes parámetros: <ul style="list-style-type: none"> La media geométrica de los títulos de Ac (GM de los títulos). La media geométrica del índice de títulos de Ac individuales (GM del índice de los títulos para D, Hep B, PT, FHA y rotavirus). Porcentaje de sujetos con títulos superiores a los umbrales predefinidos Índice de seroconversión para la IgA anti-RV definida como IgA anti-RV ≥ 20 U/mL, en sujetos seronegativos antes de la dosis uno (V04/V01) Índice de seroconversión para anti-PT y anti-FHA, definida como un incremento de ≥ 4 veces de los títulos de Ac anti-PT y anti-FHA de la V01 a la V06 <p>Los parámetros principales de seguridad e inmunogenicidad se describieron con un IC del 95 %.</p> <p>Análisis de observación</p> <p>Se produjeron análisis estadísticos descriptivos sólo para los sujetos del grupo integrado de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (uso de antipiréticos en comparación con el no uso de los mismos).</p> <p>Se utilizaron los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> La media geométrica de los títulos de Ac (GM de los títulos). Porcentaje de sujetos con títulos superiores a los umbrales predefinidos


 OXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





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]
	<p>Poblaciones</p> <p>Las hipótesis primaria y secundaria se sometieron a prueba en el conjunto de análisis per protocolo y luego en el conjunto de análisis de intención de tratamiento para confirmar los resultados.</p> <p>Tamaño de la muestra</p> <p>Se incluiría en el estudio un total de 1376 sujetos. Los sujetos se asignaron al azar a uno de los cuatro grupos (grupos 1, 2, 3 y 4).</p> <p>Trescientos cuarenta y cuatro (344) sujetos por cada lote de vacuna en investigación y 344 sujetos del grupo de Infanrix hexa darían las siguientes potencias para las diferentes pruebas (con base en una simulación):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Equivalencia entre los 3 lotes en cuanto a la inmunogenicidad: con un nivel alfa del 2,5 % y suponiendo que sólo el 85 % de los sujetos fueran evaluables, la potencia global fue superior al 94 %. - No inferioridad del grupo de vacuna en investigación integrado frente al grupo de Infanrix hexa en cuanto a la inmunogenicidad: con un nivel alfa del 2,5 % (hipótesis unilateral) y suponiendo que el 85 % de los sujetos fueran evaluables, la potencia global fue superior al 96,7 %. <p>Se analizaría la respuesta inmunitaria contra cada uno de los siete antígenos que contiene la vacuna Prevenar (PCV7) en un subconjunto de 544 sujetos (136 sujetos de cada grupo). La elección del número de sujetos que participan en este análisis secundario se extrapoló como si se realizara un análisis formal. Se calculó el tamaño de la muestra del subconjunto a fin de obtener una potencia del 90 % (tomando un índice de deserción del 15 %) para demostrar la no inferioridad de las respuestas inmunitarias de Prevenar (PCV7) entre los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (grupos 1, 2 y 3) frente al grupo de Infanrix hexa (grupo 4), en ambos casos administradas de forma concomitante con Prevenar (PCV7) y Rotarix.</p>

Resultados:

Cada uno de los lactantes recibiría las vacunas de Hep B y BCG entre el nacimiento y el primer mes de vida, de acuerdo con el calendario de inmunización nacional.

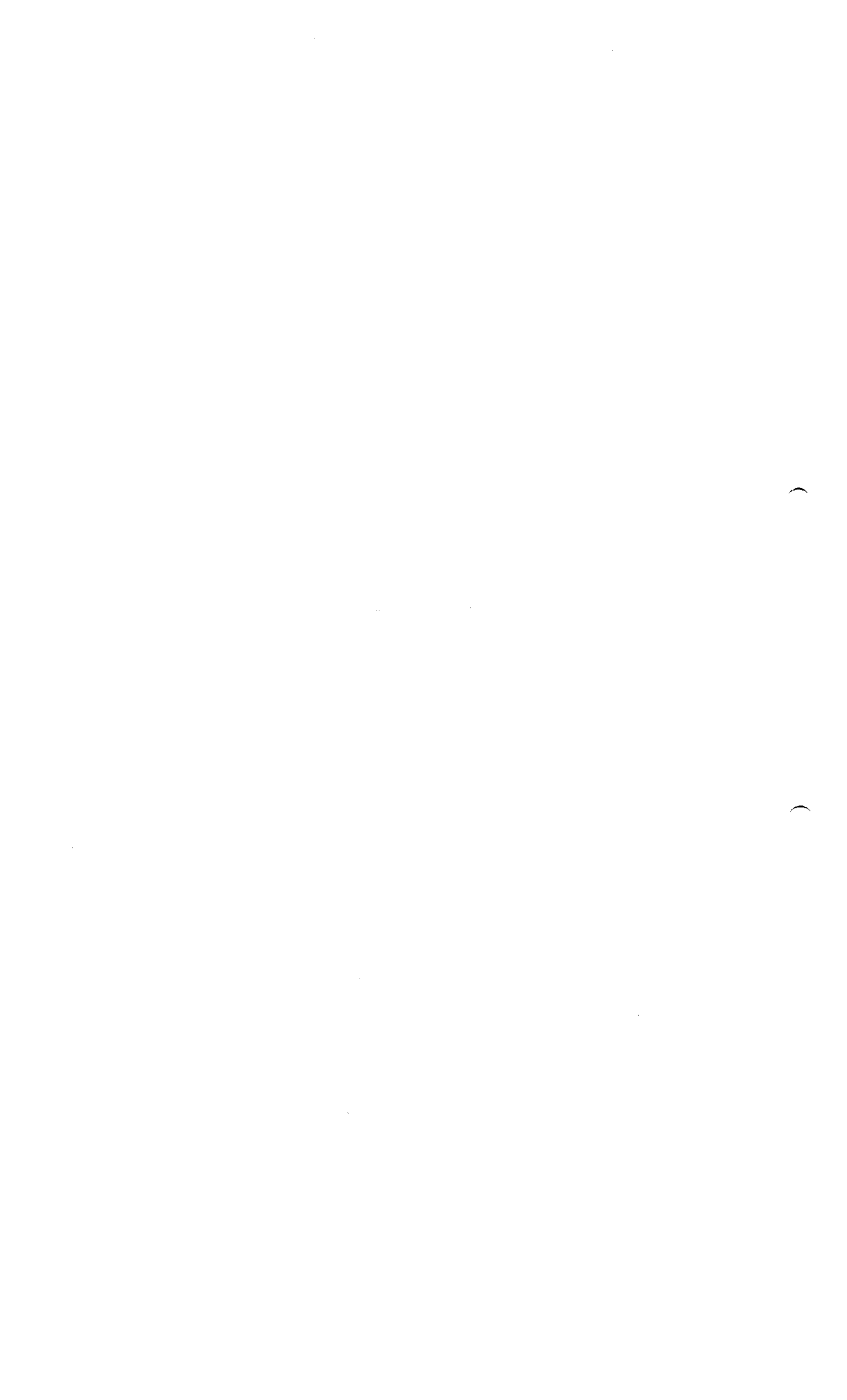
En el marco del estudio A3L24, cada uno de los lactantes recibiría 3 dosis, ya sea de:

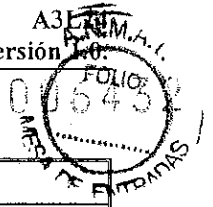
- uno de los tres lotes de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (grupo 1: lote A [S4312], grupo 2: lote B [S4313], grupo 3: lote C [S4314])
- o de la vacuna de control, Infanrix hexa™: grupo 4,

de forma concomitante con las vacunas Prevenar (PCV7) y Rotarix.

Demografía de los sujetos:

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





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]

	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch A (N=344)	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch B (N=344)	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Batch C (N=342)	Infanrix hexa (N=345)	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T pooled batches (N=1030)	Overall (N=1375)
Sex						
Male: n (%)	183 (53.2)	179 (52.0)	190 (55.6)	189 (54.8)	552 (53.6)	741 (53.9)
Ethnic origin						
Black: n (%)	35 (10.2)	37 (10.8)	38 (11.1)	43 (12.5)	110 (10.7)	153 (11.1)
Hispanic: n (%)	309 (89.8)	307 (89.2)	304 (88.9)	302 (87.5)	920 (89.3)	1222 (88.9)
Age (days) at V01						
Mean (SD)	58.8 (3.49)	58.7 (3.25)	58.5 (3.16)	58.7 (3.31)	58.7 (3.30)	58.7 (3.30)
Weight (kg) at V01						
Mean (SD)	5.29 (0.600)	5.29 (0.647)	5.29 (0.598)	5.28 (0.668)	5.29 (0.615)	5.29 (0.628)

Para el conjunto de análisis ITT, todos los grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a la edad, distribución de sexos, origen étnico y peso. Este también fue el caso del conjunto de análisis PP y del SafAS.

En general, la edad promedio de los sujetos era de 58,7 días \pm 3,30 (desviación estándar), hubo ligeramente más hombres (53,9 %) que mujeres y la mayoría de los sujetos (88,9 %) eran de origen hispano.

Inmunogenicidad:

Objetivos primarios de inmunogenicidad

1. Uniformidad lote a lote

Equivalencia de las medias geométricas para la valencia Hep B:

Objetivo primario: Equivalencia de las medias geométricas de los títulos de Hep B entre lotes un mes después de la tercera vacunación (V06-D140); conjunto de análisis PP

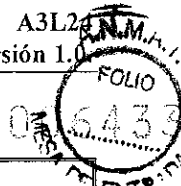
Component	A			B			GMT Ratio	A/B	
	Batch†	GMT	(95% CI)	Batch†	GMT	(95% CI)		2-sided (95% CI)*	Clinical Delta: 1/δ; δ
Anti-Hep B	1	3048	(2672; 3476)	2	2801	(2467; 3181)	1.09	(0.906; 1.31)	0.5; 2
(VITROS ECi -				3	3202	(2794; 3668)	0.952	(0.788; 1.15)	0.5; 2
mIU/mL)	2	2801	(2467; 3181)	3	3202	(2794; 3668)	0.875	(0.727; 1.05)	0.5; 2

* El IC del 95 % de las proporciones entre las GMT se calculó mediante la aproximación normal del logaritmo de los títulos.

†: en esta tabla, Lote 1 corresponde a Lote A, Lote 2 a Lote B, y Lote 3 a Lote C

Los IC del 95 % de la proporción de las GMT para la valencia Hep B entre cada par de lotes de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T se encuentran entre (0,5; 2). Por lo tanto, se rechazó la hipótesis nula y se llegó a la conclusión





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]

de que existe equivalencia entre los lotes de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T con base en las GMT de la valencia Hep B.

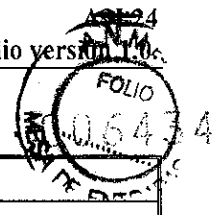
Equivalencia los índices de seroprotección / respuesta a la vacuna para todas las valencias:

Información confidencial/propietaria
Página 18 de 25


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





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]

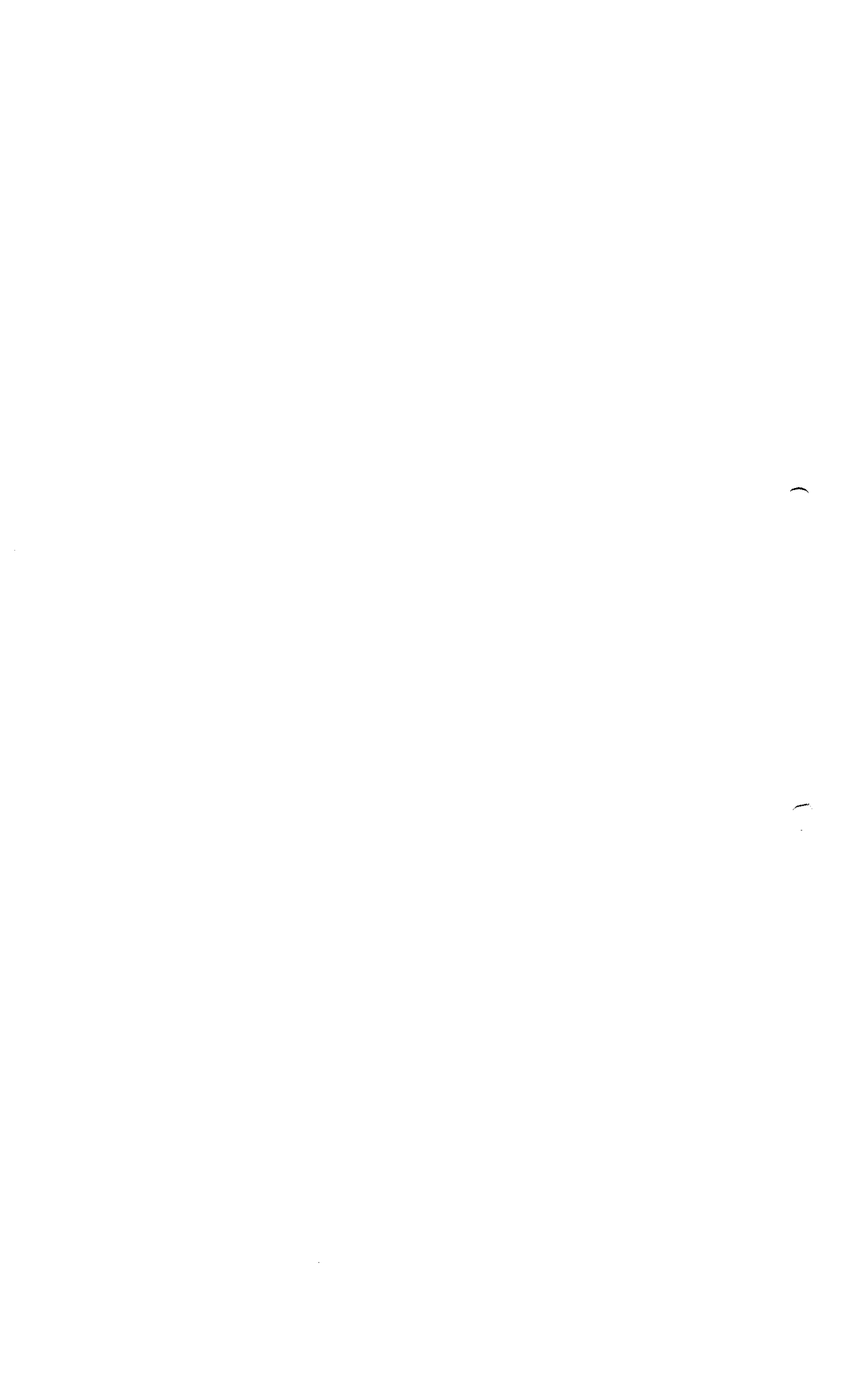
Objetivo primario: Equivalencia de los índices de seroprotección / respuesta a la vacuna entre lotes un mes después de la tercera vacunación (V06-D140); conjunto de análisis PP

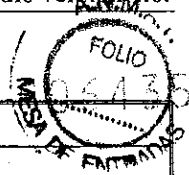
Comparison of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T batches									
Critería	A			B			A minus B		
	Batch†	%	(95% CI)	Batch†	%	(95% CI)	% observed	2-sided (95% CI)*	Clinical Delta (%): -δ ; +δ
Anti-D (MIT-CV- IU/mL)									
>=0,01 IU/mL	1	100.0	(98.8; 100.0)	2	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.22; 1.22)	-10; 10
				3	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.22; 1.22)	-10; 10
	2	100.0	(98.8; 100.0)	3	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.22; 1.22)	-10; 10
Anti-T (ELISA - IU/mL)									
>=0,01 IU/mL	1	100.0	(98.8; 100.0)	2	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.22; 1.22)	-10; 10
				3	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.22; 1.22)	-10; 10
	2	100.0	(98.8; 100.0)	3	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.22; 1.22)	-10; 10
Anti-PT (ELISA - EU/mL)									
Vaccine response**	1	98.7	(96.7; 99.6)	2	96.8	(94.1; 98.4)	1.94	(-0.54; 4.67)	-10; 10
				3	97.1	(94.5; 98.7)	1.62	(-0.80; 4.28)	-10; 10
	2	96.8	(94.1; 98.4)	3	97.1	(94.5; 98.7)	-0.31	(-3.27; 2.62)	+10; 10
Anti-FHA (ELISA - EU/mL)									
Vaccine response**	1	100.0	(98.8; 100.0)	2	99.7	(98.2; 100.0)	0.33	(-0.94; 1.83)	+10; 10
				3	99.7	(98.2; 100.0)	0.33	(-0.94; 1.84)	+10; 10
	2	99.7	(98.2; 100.0)	3	99.7	(98.2; 100.0)	0.00	(-1.52; 1.54)	+10; 10
Anti-polio 1 (MIT-WT - 1/dil)									
>=8 1/dil	1	100.0	(98.8; 100.0)	2	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.22; 1.23)	-5; 5
				3	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.22; 1.23)	-5; 5
	2	100.0	(98.8; 100.0)	3	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.23; 1.23)	-5; 5
Anti-polio 2 (MIT-WT - 1/dil)									
>=8 1/dil	1	100.0	(98.8; 100.0)	2	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.23; 1.23)	-5; 5
				3	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.23; 1.24)	-5; 5
	2	100.0	(98.8; 100.0)	3	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.23; 1.24)	-5; 5
Anti-polio 3 (MIT-WT - 1/dil)									
>=8 1/dil	1	100.0	(98.8; 100.0)	2	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.22; 1.23)	-5; 5
				3	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.22; 1.24)	-5; 5
	2	100.0	(98.8; 100.0)	3	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-1.23; 1.24)	-5; 5
Anti-Hep B (VITROS ECI - mIU/mL)									
>=10 mIU/mL	1	99.7	(98.2; 100.0)	2	100.0	(98.8; 100.0)	-0.32	(-1.79; 0.93)	-10; 10
				3	99.4	(97.7; 99.9)	0.32	(-1.22; 2.01)	-10; 10
	2	100.0	(98.8; 100.0)	3	99.4	(97.7; 99.9)	0.64	(-0.67; 2.31)	-10; 10
Anti-PRP (RIA - µg/mL)									
>=0.15 µg/mL	1	95.8	(93.0; 97.8)	2	96.1	(93.3; 98.0)	-0.30	(-3.57; 2.96)	-10; 10
				3	92.0	(88.4; 94.7)	3.85	(0.05; 7.79)	-10; 10
	2	96.1	(93.3; 98.0)	3	92.0	(88.4; 94.7)	4.14	(0.39; 8.05)	-10; 10

Información confidencial/proprietaria
Página 19 de 25


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





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]

%: los porcentajes y el IC del 95 % se calculan según 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.

** La respuesta a la vacuna se define de la siguiente manera: anti-PT o anti-FHA \geq LLOQ en sujetos inicialmente seronegativos, o al menos persistencia (título posterior \geq título anterior) del título de anticuerpo en sujetos inicialmente seropositivos (título \geq LLOQ).

† en esta tabla, Lote 1 corresponde a Lote A, Lote 2 a Lote B, y Lote 3 a Lote C

Los IC del 95 % de la diferencia en los índices de seroprotección / respuesta a la vacuna entre cada par de lotes de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T se encuentran dentro de (-5; 5) para los poliovirus de tipo 1, 2 y 3, y dentro de (-10; 10) para todas las otras valencias (D, T, Hep B, PRP, PT y FHA). Por lo tanto, se rechazaron las hipótesis nulas individuales. Por lo tanto, la hipótesis nula global también se rechazó y se llegó a la conclusión de que existe equivalencia con base en los índices de seroprotección / respuesta a la vacuna entre los lotes de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T

Conclusión de uniformidad lote a lote:

Se demostró la equivalencia de los 3 lotes de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T en las GMT para la valencia Hep B y en los índices de seroprotección / respuesta a la vacuna para todas las valencias. Por lo tanto, la hipótesis nula general se rechazó y se llegó a la conclusión de que existe equivalencia entre los lotes de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T.

También se llegó a la conclusión de que existe uniformidad entre los tres lotes de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T utilizando el conjunto de análisis ITT.

2. No inferioridad frente a Infanrix hexa

Información confidencial/propietaria

Página 20 de 25

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





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]

Objetivo primario: No inferioridad de los índices de seroprotección / respuesta a la vacuna de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T frente a Infanrix hexa un mes después de la tercera vacunación (V06-D140); conjunto de análisis PP

Component	Criteria	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T pooled batches* (All=935)		Infanrix hexa (All=316)		DTaP-IPV-Hep B-PRP-T pooled batches minus Infanrix hexa (i.e. Test - Reference)		Clinical Delta (-δ %)
		%	(95% CI)	%	(95% CI)	% observed	2-sided (95% CI)†	
Anti-D (MIT-CV)	≥0.01 IU/mL	100.0	(99.6; 100.0)	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-0.41; 1.20)	-10
Anti-T (ELISA)	≥0.01 IU/mL	100.0	(99.6; 100.0)	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-0.41; 1.21)	-10
Anti-PT (ELISA - EU/mL)	Vaccine response**	97.5	(96.3; 98.4)	98.4	(96.3; 99.5)	-0.88	(-2.41; 1.37)	-10
Anti-FHA (ELISA - EU/mL)	Vaccine response**	99.8	(99.2; 100.0)	99.4	(97.7; 99.9)	0.42	(-0.32; 2.10)	-10
Anti-poliovirus 1 (MIT-WT)	≥8 1/dil	100.0	(99.6; 100.0)	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-0.41; 1.22)	-5
Anti-poliovirus 2 (MIT-WT)	≥8 1/dil	100.0	(99.6; 100.0)	100.0	(98.8; 100.0)	0.00	(-0.41; 1.22)	-5
Anti-poliovirus 3 (MIT-WT)	≥8 1/dil	100.0	(99.6; 100.0)	99.7	(98.2; 100.0)	0.32	(-0.17; 1.79)	-5
Anti-Hep B (VITROS ECI)	≥10 mIU/mL	99.7	(99.1; 99.9)	100.0	(98.8; 100.0)	-0.32	(-0.94; 0.90)	-10
Anti-PRP (RIA)	≥0.15 µg/mL	94.6	(93.0; 96.0)	95.9	(93.1; 97.8)	-1.24	(-3.59; 1.83)	-10

%: los porcentajes y el IC del 95 % se calculan según los sujetos disponibles para el criterio de valoración

* Los 3 lotes de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP -T se agruparon para el análisis de no inferioridad.

** La respuesta a la vacuna se define de la siguiente manera: anti-PT o anti-FHA ≥ LLOQ en sujetos inicialmente seronegativos, o al menos persistencia (título posterior ≥ título anterior) del título de anticuerpo en sujetos inicialmente seropositivos (título ≥ LLOQ).

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

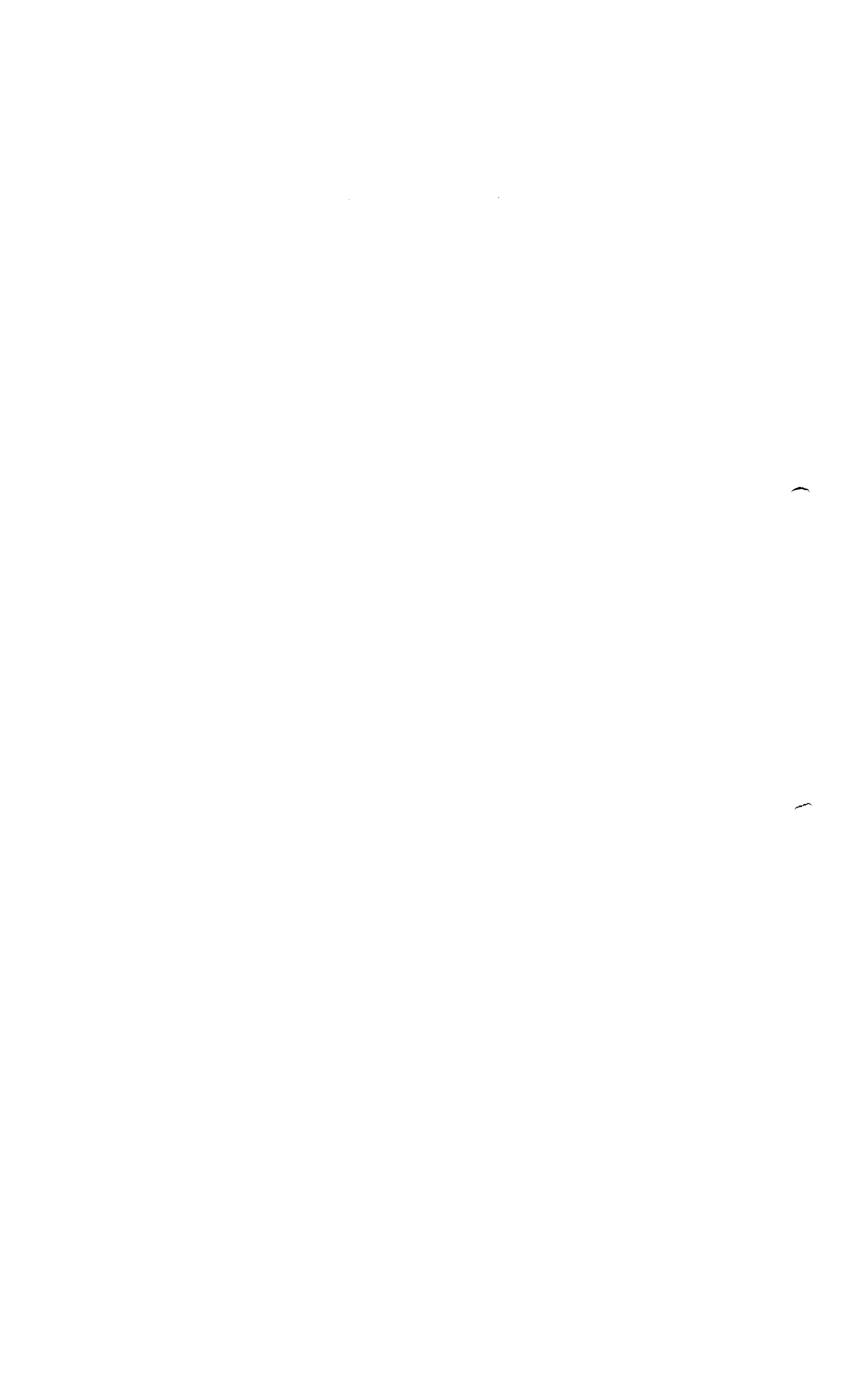
Dado que el límite inferior del IC bilateral del 95 % de la diferencia entre los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa fue mayor que -5 % para los poliovirus tipos 1, 2 y 3, y mayor que -10 % para todas las otras valencias, se rechazaron las hipótesis nulas individuales. Por lo tanto, la hipótesis nula global también se rechazó y se llegó a la conclusión de que los lotes agrupados de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T son no inferiores a los de Infanrix hexa para todas las valencias con respecto a los índices de seroprotección/respuesta a la vacuna 1 mes después de la tercera dosis.

También se llegó a la conclusión de que existe una condición de no inferioridad de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T frente a Infanrix hexa utilizando el conjunto de análisis de intención de tratamiento.

Información confidencial/propietaria
Página 21 de 25

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





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]

3. Conclusión global de los objetivos primarios

Se demostró la uniformidad entre los 3 lotes de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y la no inferioridad de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T frente a Infanrix hexa. Por lo tanto, se rechazó la hipótesis nula: se cumplió el primer objetivo del estudio.

Objetivos secundarios de inmunogenicidad

1. Análisis descriptivos de inmunogenicidad para las valencias individuales de la vacuna del estudio.

En el conjunto de análisis PP, los porcentajes de sujetos que alcanzaron la correlación de protección definida en el protocolo (para D, T, Hep B, PRP y poliovirus) o que tienen un índice de respuesta a la vacuna para los antígenos pertúsicos fueron casi igualmente altos para los 9 antígenos analizados en el grupo de los lotes agrupados de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y en el grupo de Infanrix hexa ($\geq 97,5\%$ para D, T, PT, FHA, poliovirus 1, 2 y 3 y Hep B, y $\geq 94,6\%$ para PRP). Se observaron algunas diferencias a umbrales más altos: para anti-T, hubo menos sujetos en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (73,1 %) que alcanzaron el umbral de $\geq 1,0$ UI/mL en comparación con el grupo Infanrix hexa (82,5 %).

Para anti-D, anti-PT y anti-Hep B, las GMT obtenidas en la V06 (D140) fueron similares en los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y en los grupos de Infanrix hexa. Para las otras valencias, se observaron algunas diferencias entre los grupos de tratamiento: Los valores de las GMT para anti-PRP y anti-FHA fueron más altos para los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (3,56 $\mu\text{g/mL}$ y 182 UE/mL, respectivamente) que para Infanrix hexa (2,24 $\mu\text{g/mL}$ y 118 UE/mL, respectivamente). Para los antipoliavirus tipos 1, 2 y 3, así como para anti-T, los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T dieron valores de GMT más bajos (680 frente a 1298 1/dil para el antipoliavirus 1; 1180 frente a 1981 1/dil para el antipoliavirus 2; 1106 frente a 1944 1/dil para el antipoliavirus 3 y 1,55 frente a 1,80 UI/mL para anti-T, para los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y para el grupo de Infanrix hexa, respectivamente).


Se obtuvieron resultados similares en el conjunto de análisis ITT.

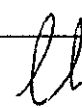
2. Análisis descriptivos de inmunogenicidad para las vacunas administradas de forma concomitante

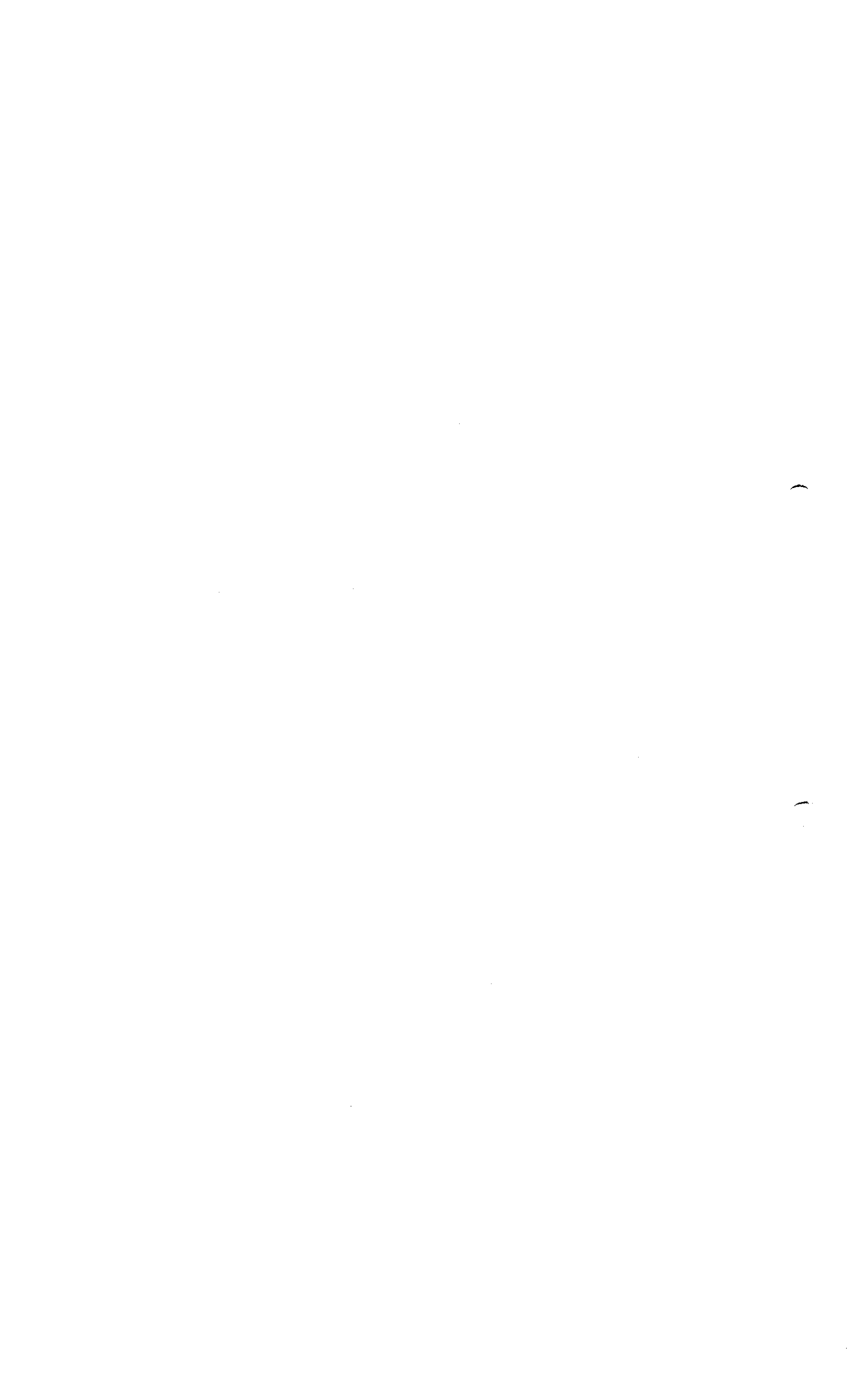
En el conjunto de análisis PP, en la V06, los porcentajes de los sujetos que alcanzaron el umbral de seroprotección definido en el protocolo de $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$, fueron altos para todos los antígenos de Prevenar (PCV7) para el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T ($\geq 99,2\%$ para los isotipos 4, 9V, 14, 18C, y 19F; 96,9 % para el isotipo 23F y 94,7 % para el isotipo 6B) y similares a los del grupo Infanrix hexa ($\geq 98,3\%$ para los isotipos 4, 9V, 14, 18C, y 19F; 95,1 % para el isotipo 23F y 96,7 % para el isotipo 6B). Las GMT también fueron similares en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y en el grupo de Infanrix hexa para 6 de los 7 antígenos neumocócicos. En cuanto a la respuesta contra el neumococo 14, los valores numéricos de las GMT fueron más bajos en los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (8,98 $\mu\text{g/mL}$) en comparación con el grupo de Infanrix hexa (12,1 $\mu\text{g/mL}$). Sin embargo, las GMT contra el neumococo 14 también fueron las más altas en comparación con todos los otros isotipos.

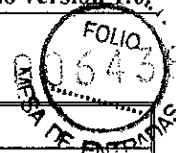
En el conjunto de análisis PP, en la V04, un mes después de la segunda administración de Rotarix, los porcentajes de los sujetos que se han seroconvertido fueron altos en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (77,9 %) pero tendieron a ser más bajos que en el grupo de Infanrix hexa (86,9%). En cuanto a las GMT de la V04, los valores de las GMT observados fueron altos en ambos grupos: 110 U/mL en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 155 U/mL en el grupo Infanrix hexa.

Se obtuvieron resultados similares en el conjunto de análisis ITT.


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





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]

Objetivo de observación de inmunogenicidad

En general, en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, no se observaron diferencias importantes en las respuestas de anticuerpos en cuanto a los índices de seroprotección / respuesta a la vacuna en el subconjunto de sujetos que no recibieron antipiréticos antes o después de cualquier inyección de la vacuna, sin importar en qué momento los recibieron. Los índices de seroprotección / respuesta a la vacuna fueron casi igualmente altos para los 9 antígenos de la vacuna en investigación en todos los sujetos, independientemente de si se usaron o no antipiréticos ($\geq 99,1$ % para D, T, FHA, poliovirus 1, 2, y 3, y Hep B; $\geq 95,9$ % para PT; $\geq 94,1$ % para PRP, conjunto de análisis PP), y las GMT también fueron de la misma magnitud.

Se observaron resultados similares al considerar la administración de antipiréticos antes o después de sólo una inyección, de dos inyecciones o de cada una de las inyecciones de la vacuna.

Se obtuvieron resultados similares también en el conjunto de análisis ITT.

Seguridad:

En general, los 3 lotes individuales de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T mostraron perfiles de seguridad comparables.

Los tres lotes individuales de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T mostraron incidencias comparables de reacciones solicitadas (reacciones en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas), AE no solicitados y AR no solicitadas. Los porcentajes de sujetos que experimentaron por lo menos un SAE durante el estudio hasta la V06 también fueron similares para los 3 lotes de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (entre 2,9 % y 4,7 %) y ninguno de estos SAE se evaluó como relacionado con la vacuna del estudio.

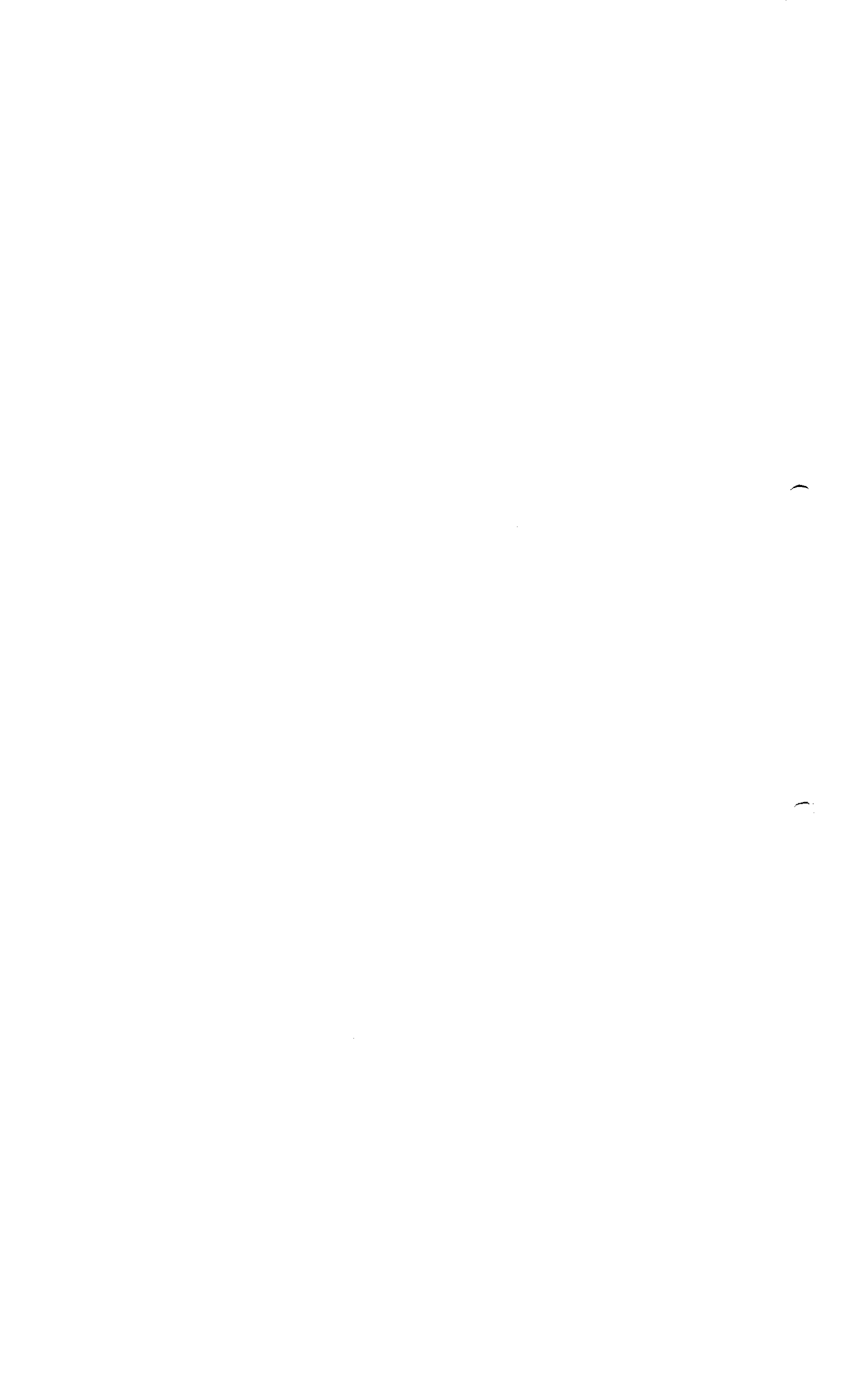
Dado que el perfil de seguridad de los tres lotes individuales de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T era comparable, se utilizaron los datos de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T para realizar la comparación de seguridad con Infanrix hexa.

En general, los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y de Infanrix hexa mostraron perfiles de seguridad comparables. Pocos sujetos informaron eventos sistémicos no solicitados inmediatos dentro de un lapso de 30 minutos después de cualquier inyección de la vacuna (3 sujetos [0,3 %] en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y ninguno en el grupo de Infanrix hexa).

Las incidencias globales de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección que se presentan dentro de un período de 7 días después de cualquier inyección de la vacuna fueron semejantes para el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y para el grupo de Infanrix hexa (83,3 % y 80,8 %, respectivamente). Las incidencias de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección fueron comparables después de la dosis 1 y después de la dosis 2, con una tendencia a ser más bajas después de la dosis 3 en los 2 grupos. El dolor en el lugar de la inyección fue la reacción en el lugar de la inyección más común después de cualquier dosis, con incidencias similares en ambos grupos: 78,9 % en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 75,9 % en el grupo Infanrix hexa. La incidencia total de eritema fue más alta para los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (43,5 %) que para Infanrix hexa (34,3 %), mientras que la incidencia de la hinchazón fue similar en ambos grupos (25,4 % y 24,4 %, respectivamente, después de cualquier dosis). Las incidencias totales de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección de grado 3 tendieron a ser más altas en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (14,0 %) que en el grupo de Infanrix hexa (9,3 %), generadas principalmente por el dolor de grado 3. Al distinguir las reacciones en el lugar de la inyección después de la administración de la vacuna del estudio o de la vacuna de control de la de Prevenar (PCV7), se hicieron las mismas observaciones, como se mencionó anteriormente. Las reacciones en el lugar de la inyección después de la inyección de Prevenar (PCV7) tuvieron un perfil similar y una incidencia semejante en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y en el grupo de Infanrix hexa.

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





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]

Las incidencias globales de reacciones sistémicas solicitadas que se presentan dentro de un período de 7 días después de cualquier inyección de la vacuna fueron semejantes para el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y para el grupo de Infanrix hexa (93,2 % y 91,3 %, respectivamente), con una disminución de la incidencia en las inyecciones sucesivas. La irritabilidad y el llanto fueron las reacciones sistémicas solicitadas más comunes tanto en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T como en el de Infanrix hexa después de cada una de cualquiera de las dosis. Las incidencias totales de pirexia, vómito, somnolencia e irritabilidad fueron similares para los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y para Infanrix hexa, mientras que las incidencias de llanto y anorexia fueron más altas para los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T que para Infanrix hexa (76,2 % frente a 68,6 % para el llanto y 45,6 % frente a 39,0 % para la anorexia). Las incidencias totales de reacciones sistémicas solicitadas de grado 3 tendieron a ser más altas en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (22,5%) que en el grupo de Infanrix hexa (16,3%), generadas principalmente por la irritabilidad y el llanto de grado 3.

La mayor parte de las reacciones solicitadas fueron de una intensidad de grado 1 ó 2. La mayoría de las reacciones solicitadas se produjeron en los 3 días posteriores a una inyección de vacuna y se resolvieron dentro de un período de 3 días. La mayor parte de las reacciones solicitadas de grado 3 se resolvieron dentro de un período de 3 días y la mayor parte se resolvió de manera espontánea.

Los porcentajes de sujetos que informaron cualquier AE no serio no solicitado en los 7 días siguientes a una inyección de vacuna fueron similares en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (31,2 %) y en el grupo de Infanrix hexa (27,5 %). Ambos grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a las clases de órganos y sistemas (SOC) y términos preferidos (PT) informados. La gran mayoría de los AE no serios fueron AE sistémicos en ambos grupos. En ambos grupos de tratamiento, los SOC asociados con mayor frecuencia a los AE no serios fueron infecciones e infestaciones (informados por un 18.8 % del grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y un 18.0 % del grupo de Infanrix hexa); trastornos torácicos y mediastínicos (informados por un 5,6 % del grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y un 4.1 % del grupo Infanrix hexa); y trastornos gastrointestinales (informados por un 5.4 % del grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y un 5.5 % del grupo Infanrix hexa). Los porcentajes generales de sujetos que informaron casos de AE no serios no solicitados se mantuvieron similares con las sucesivas inyecciones de vacuna. La mayor parte de los AE no serios no solicitados fueron de una intensidad de grado 1 o 2. En general, los AE no serios no solicitados de grado 3 fueron informados por porcentajes casi igualmente bajos de sujetos (1,2 % del grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 1,7 % del grupo de Infanrix hexa). El perfil de AE no serios no solicitados dentro los 30 días posteriores a la inyección de la vacuna fue similar al que se informó dentro de los 7 días posteriores a la inyección.

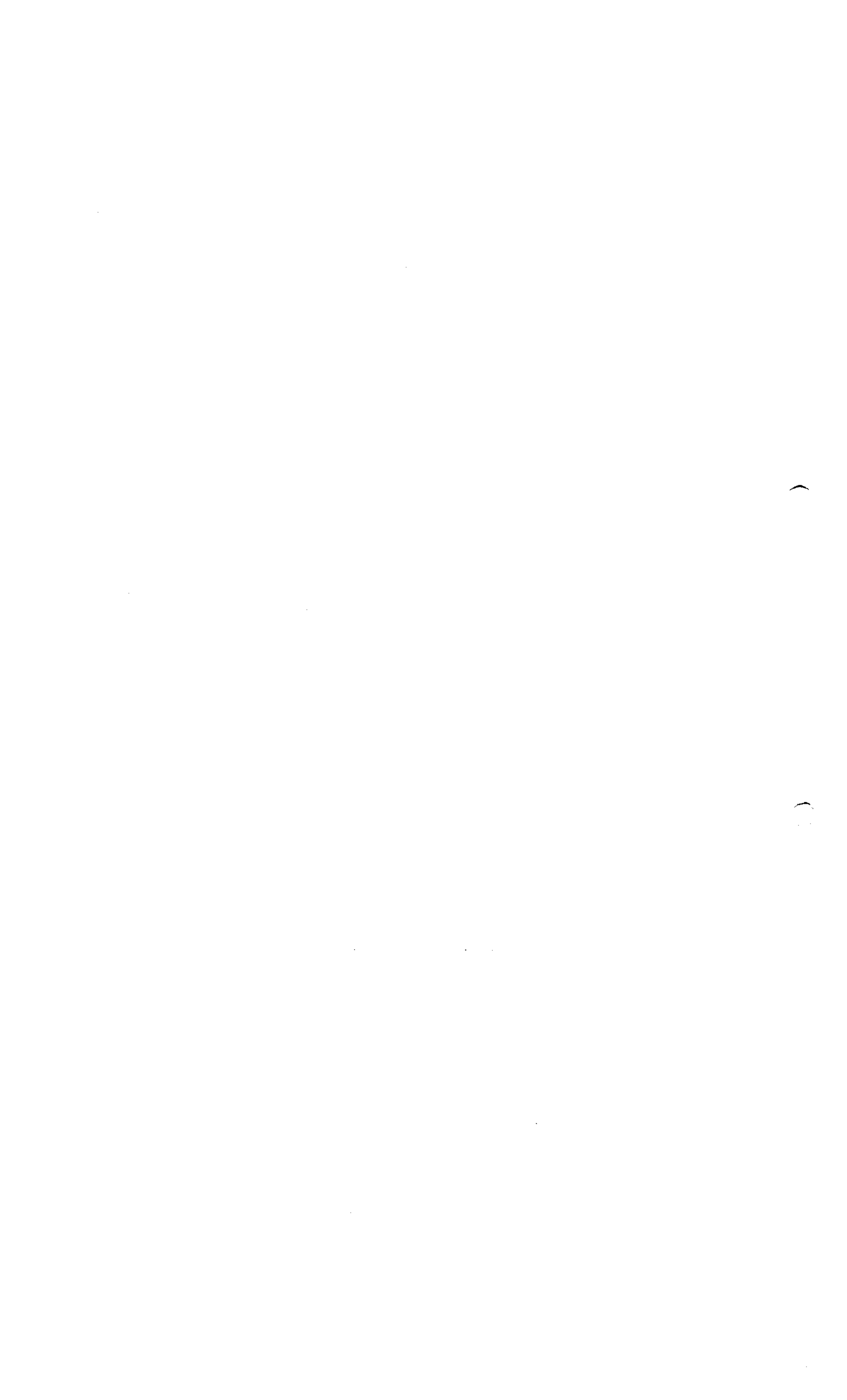
La incidencia de AR no serias no solicitadas dentro de los 7 días posteriores a cualquier vacunación fue casi igualmente baja ($\leq 2,4$ %) en cada grupo de tratamiento (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T e Infanrix hexa). Entre las AR no serias no solicitadas informadas con mayor frecuencia se encontraban las reacciones en el lugar de la inyección en los 2 grupos de tratamiento: 17 de 30 RA en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 7 de 8 AR en el grupo de Infanrix hexa, principalmente dolor en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección. Todas las AR no serias no solicitadas menos una tuvieron una intensidad de grado 1 o grado 2. Todas las AR no graves no solicitadas, con excepción de dos, en el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (irritabilidad y llanto) y todas las reacciones del grupo de Infanrix hexa se presentaron dentro de los 7 días posteriores a cualquier vacunación.

Hasta la V06, 1 mes después de la tercera dosis de la serie primaria, se informó un total de 62 SAE en el estudio por parte de 50 sujetos, con una incidencia total de 3,9 % para el grupo de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y 2,9 % para el grupo de Infanrix hexa. Entre éstos, 6 SAE ocurrieron dentro de los 7 días posteriores a la vacunación. Ninguno de los SAE se consideró relacionado con las vacunas del estudio.

Información confidencial/propietaria
Página 24 de 25

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





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]

Hasta la V06, 2 sujetos experimentaron un episodio de convulsiones no febriles, 30 días y 16 días después de la administración de la vacuna, respectivamente: uno del grupo del lote B de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y uno en el grupo del lote C de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T. Estos eventos no se consideraron relacionados con la vacuna del estudio.

Una muerte, que no se consideró relacionada con la vacuna del estudio, se informó hasta la V06: el sujeto murió por síndrome de muerte súbita infantil, 24 días después de haber recibido la segunda dosis de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T, lote C. El investigador informó los factores de riesgo como dormir en compañía de los padres, nivel de educación básico y una madre joven.

No se informó ningún otro AE que produjera el retiro del estudio.

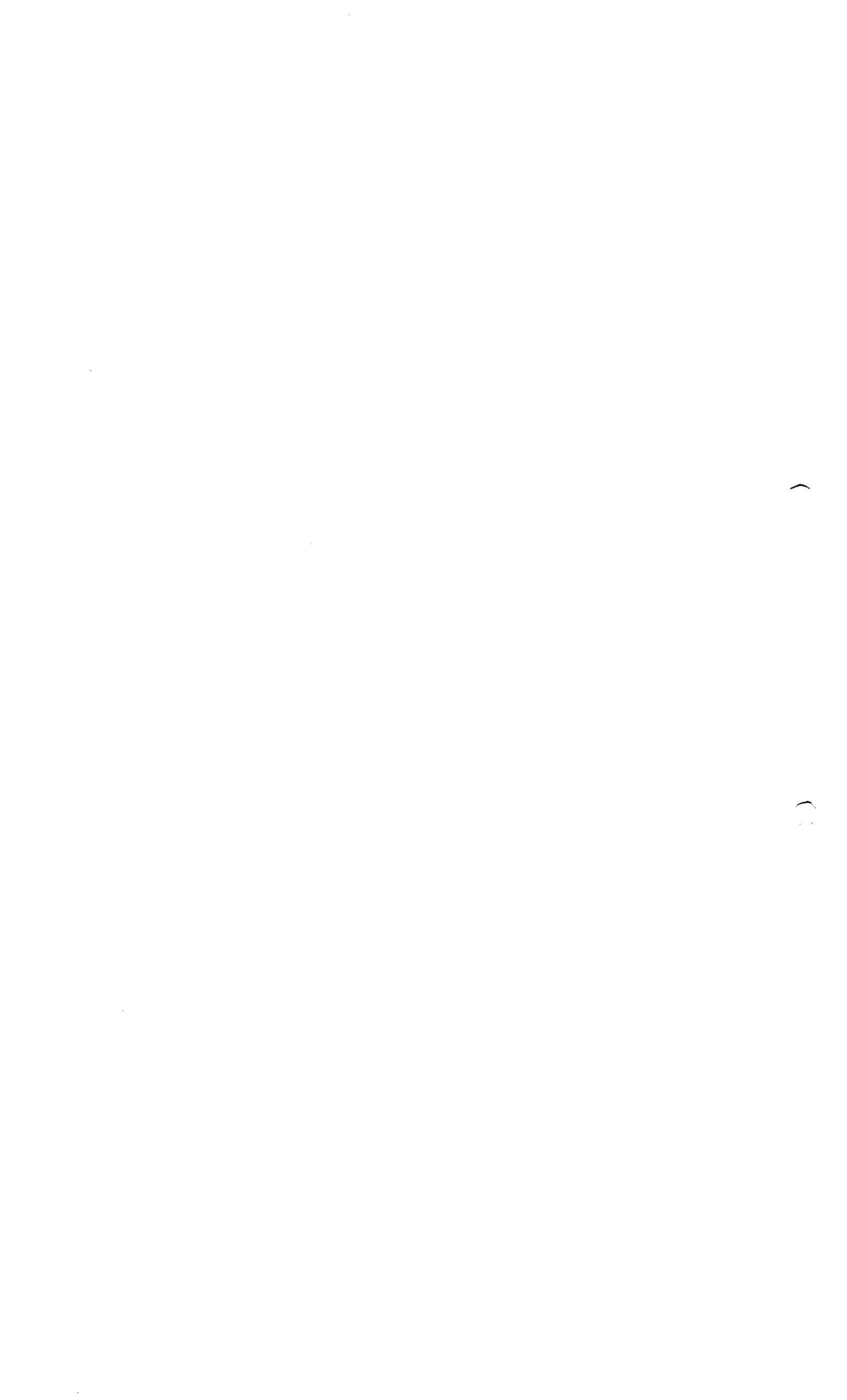
Conclusiones:

Inmunogenicidad

- El estudio proporcionó la confirmación clínica de que los 3 lotes de uniformidad de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T en investigación producen una respuesta inmunitaria uniforme en cuanto a las GMT para el antígeno de la Hep B y a los índices de seroprotección / respuesta a la vacuna para todas las valencias, un mes después de la tercera dosis de la serie primaria.
- Se demostró que los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T no fueron inferiores a Infanrix hexa en cuanto a los índices de seroprotección / respuesta a la vacuna para todas las valencias, un mes después de la tercera dosis de la serie primaria. Descriptivamente, tanto los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T como de Infanrix hexa produjeron una respuesta de anticuerpos alta en cuanto a los índices de seroprotección / respuesta a la vacuna y en cuanto a las GMT; esto demuestra que ambas vacunas ofrecen protección contra las seis enfermedades objetivo.
- Prevenar (PCV7) y Rotarix producen una alta respuesta de anticuerpos en cuanto a los índices de seroprotección / respuesta a la vacuna en el grupo de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las respuestas de inmunogenicidad de Prevenar (PCV7) y de Rotarix al administrarlas de forma concomitante con la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o con la vacuna Infanrix hexa.

Seguridad

- El perfil de seguridad de los 3 lotes individuales de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T fue similar y no reveló preocupaciones de seguridad.
- En general, el perfil de seguridad de los lotes agrupados de DTaP-IPV-Hep B-PRP-T fue bueno y similar al de Infanrix hexa. Los índices de incidencia de las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección, reacciones sistémicas solicitadas y eventos no solicitados fueron similares entre ambos productos.
- Ninguno de los SAE se consideró relacionado con las vacunas del estudio.
- El perfil de seguridad de las vacunas Prevenar (PCV7) y Rotarix administradas de forma concomitante fue similar, independientemente de las vacunas combinadas del estudio utilizadas, DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o Infanrix hexa. De manera semejante, el perfil de seguridad de la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T y el de Infanrix hexa fueron comparables al administrarse de forma concomitante con Prevenar (PCV7) y Rotarix.





sanofi pasteur Argentina	Procedimiento Operativo Estándar	ASD 3 0 0 0 2 /05
Farmacovigilancia		Número de versión 5
Gestión de los Datos de Farmacovigilancia en Argentina		

	Nombre	Función	Fecha	Firma
Autor	Soledad Nicosia	PERSONA DE RESPALDO DEL OFICIAL DE FARMACOVIGILANCIA LOCAL (LPO bup)	15.09.10	
Aprobador Local	Patricia Eriksson	GERENTE REGIONAL DE OPERACIONES CLÍNICAS	15.09.10	
Aprobador Local	Betzana Zambrano	DIRECTOR REGIONAL DE DESARROLLO CLÍNICO	15.09.10	
Aprobador Local	Roxana Montemilone	DIRECTOR TÉCNICO / GERENTE DE SQO	15.09.10	
Aprobador Local	Judith Armoni	OFICIAL DE FARMACOVIGILANCIA LOCAL (LEO) / DIRECTOR MÉDICO	15.09.10	
Aprobador Local	Martial Manti	DIRECTOR GENERAL	15/09/10	

Fecha de implementación:

Recepción del documento

Fecha / Firma:

Copia para

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.

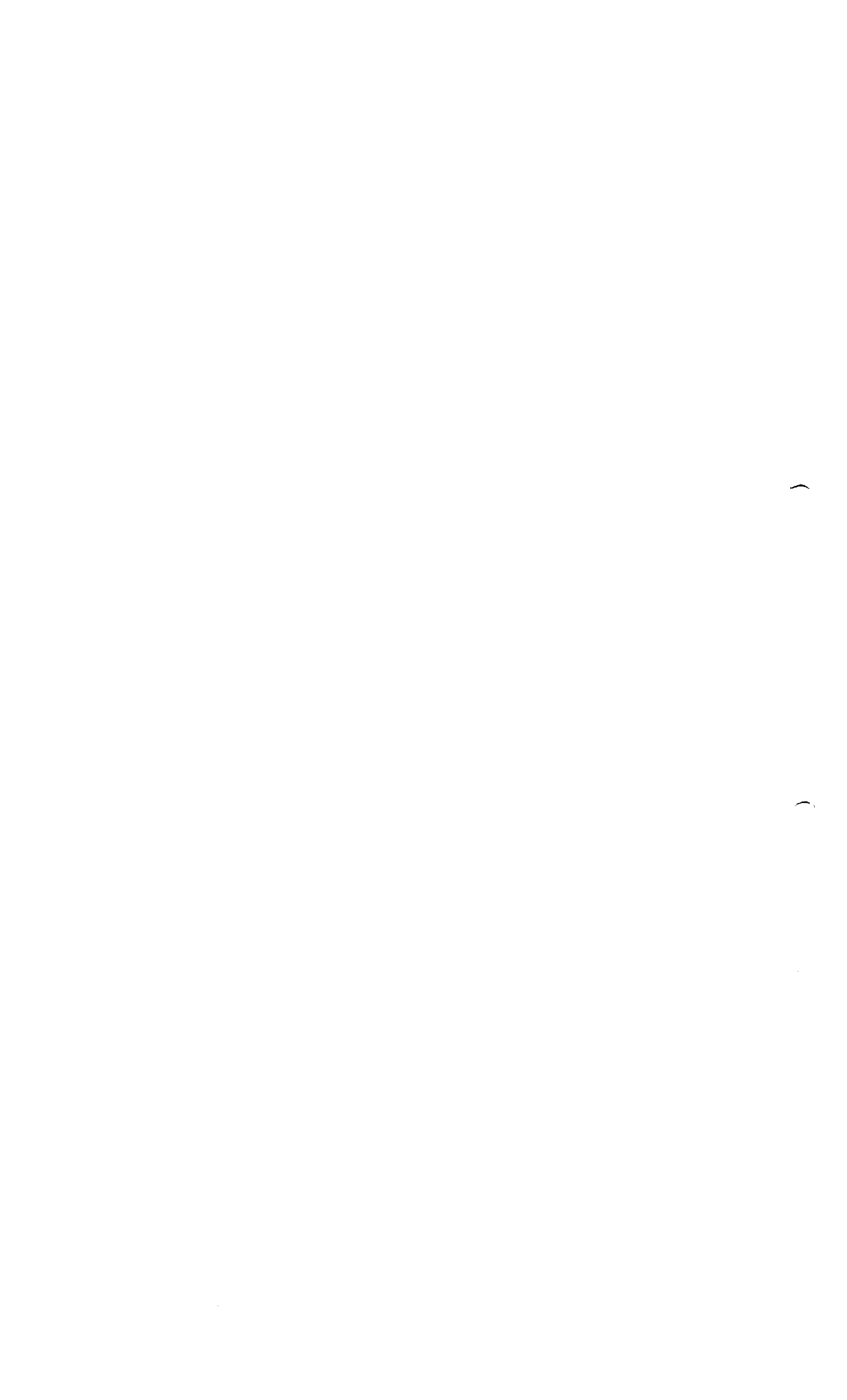






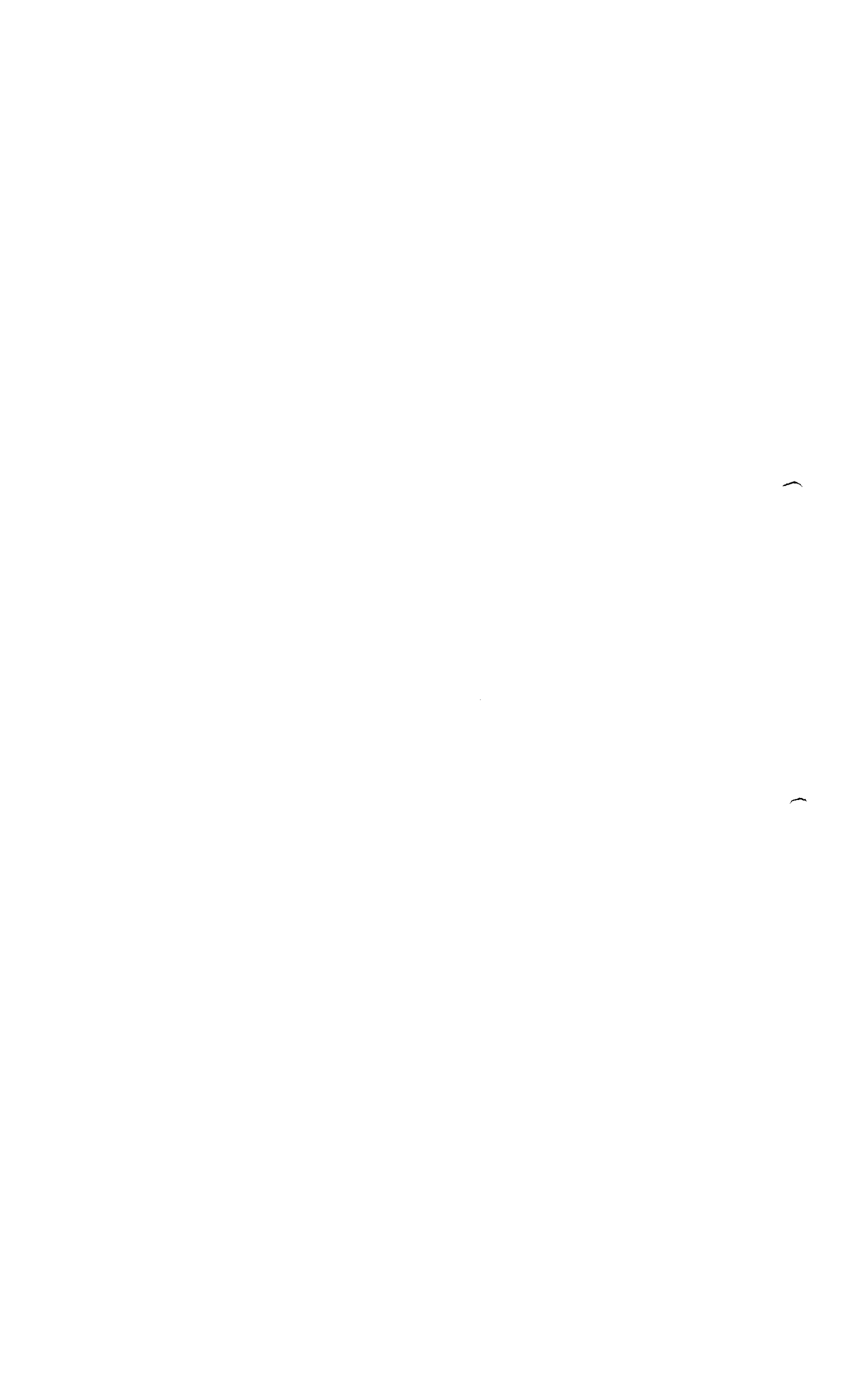
Tabla de revisión histórica

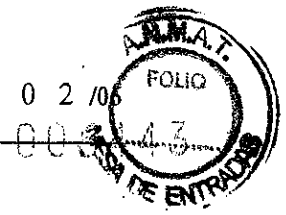
Versión Anterior n°	Fecha de revisión	Párrafos con cambios	Razón para el cambio
5	Agosto 2010	Todos	Nuevo nombre del Departamento de Farmacovigilancia y Epidemiología Global (GPE)
		4. Responsabilidades	Modificación de las responsabilidades
		5.4 Identificación del caso	Modificación del registro
		5.11 Notificación inmediata a las Autoridades Locales de Salud	Nuevos tiempos límites y formularios de FV para el reporte de SAEs y NSAEs de acuerdo con la nueva Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia publicada por las Autoridades Locales de Salud
		5.12 Seguimiento de la presentación ante las Autoridades Locales de Salud	Seguimiento de las notificaciones a disponibilidad de GPE

Copia para Informa


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.



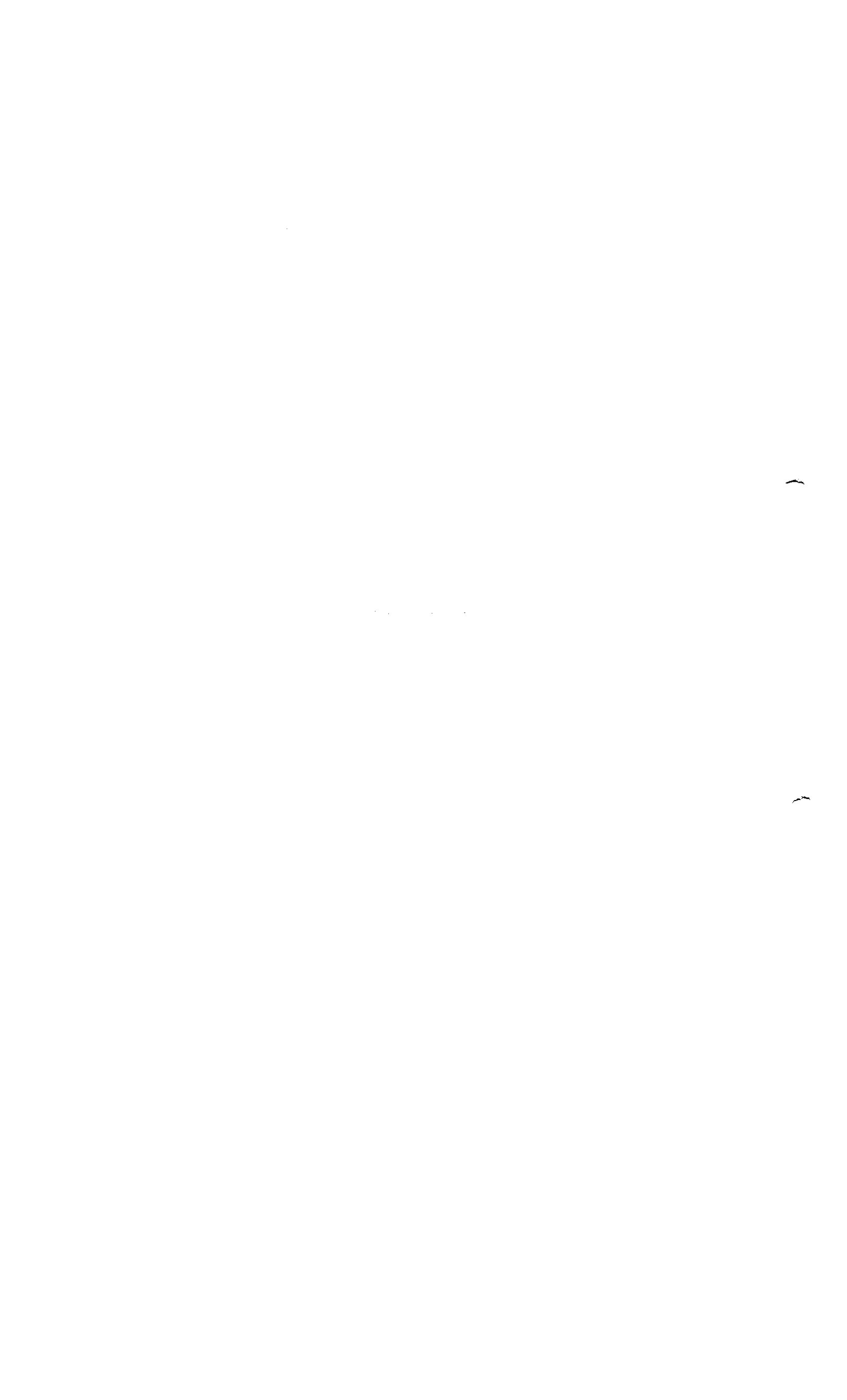


Índice

ABREVIATURAS	5
1 OBJETIVO	6
2 ALCANCE	6
2.1 EVENTOS / REPORTES INCLUIDOS EN EL PROCEDIMIENTO	6
2.2 PRODUCTOS INCLUIDOS EN EL PROCEDIMIENTO	6
2.3 PERSONAL INCLUIDO EN EL PROCEDIMIENTO	6
3 DEFINICIONES	6
4 RESPONSABILIDADES	7
4.1 DIRECTOR GENERAL	7
4.2 OFICIAL DE FARMACOVIGILANCIA LOCAL (LPO) / DIRECTOR MÉDICO	8
4.3 PERSONA DE RESPALDO DEL OFICIAL DE FARMACOVIGILANCIA LOCAL (LPO.bup)	8
4.4 ASISTENTE DE FARMACOVIGILANCIA LOCAL (LPA)	9
4.5 GERENTE REGIONAL DE ESTUDIOS CLINICOS	9
4.6 GERENTE REGIONAL DE OPERACIONES CLÍNICAS	9
4.7 DIRECTOR REGIONAL DE DESARROLLO CLÍNICO	9
5 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA GESTIÓN DE REPORTES DE SEGURIDAD DE CASOS INDIVIDUALES	9
5.1 FUENTE DE LAS NOTIFICACIONES	9
5.2 DÍA 0	10
5.3 RECOLECCIÓN DE LOS DATOS	10
5.4 IDENTIFICACIÓN DE LOS CASOS (N° ID DE LOS CASOS) / NUMERACIÓN	10
5.5 ARCHIVO DE FARMACOVIGILANCIA	11
5.6 TRADUCCIÓN AL INGLÉS DEL REPORTE DE EA	12
5.7 COMPROBACIÓN DE CALIDAD DEL FORMULARIO CIOMS I / FORMULARIO DE FV CON LOS DOCUMENTOS FUENTE	12
5.8 TRANSMISIÓN A GPE DE SANOFI PASTEUR	12
5.9 PROCESAMIENTO DEL CASO DE EA A NIVEL DE GPE	12
5.10 REVISIÓN DEL FORMULARIO CIOMS I RECIBIDO DE GPE	13
5.11 NOTIFICACIÓN INMEDIATA A LAS AUTORIDADES LOCALES DE SALUD	13
5.12 SEGUIMIENTO DE LA PRESENTACIÓN ANTE LAS AUTORIDADES LOCALES DE SALUD	14
5.13 RECONCILIACIÓN PERIÓDICA DE LOS CASOS DE EAs ENTRE ARGENTINA Y GPE	14
5.14 SEGUIMIENTO DE LOS CASOS	14
5.15 SEGUIMIENTO DE LOS CASOS / PROCESAMIENTO OPORTUNO	15
5.16 GUARDADO/ARCHIVADO/RETENCIÓN DE REGISTROS	15
6 OTRAS ACTIVIDADES DE FARMACOVIGILANCIA REALIZADAS EN EL PAÍS	15
6.1 NOTIFICACIÓN PERIÓDICA A LAS AUTORIDADES LOCALES DE SALUD	15
6.2 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	16
6.3 CAPACITACIÓN DE FARMACOVIGILANCIA	16

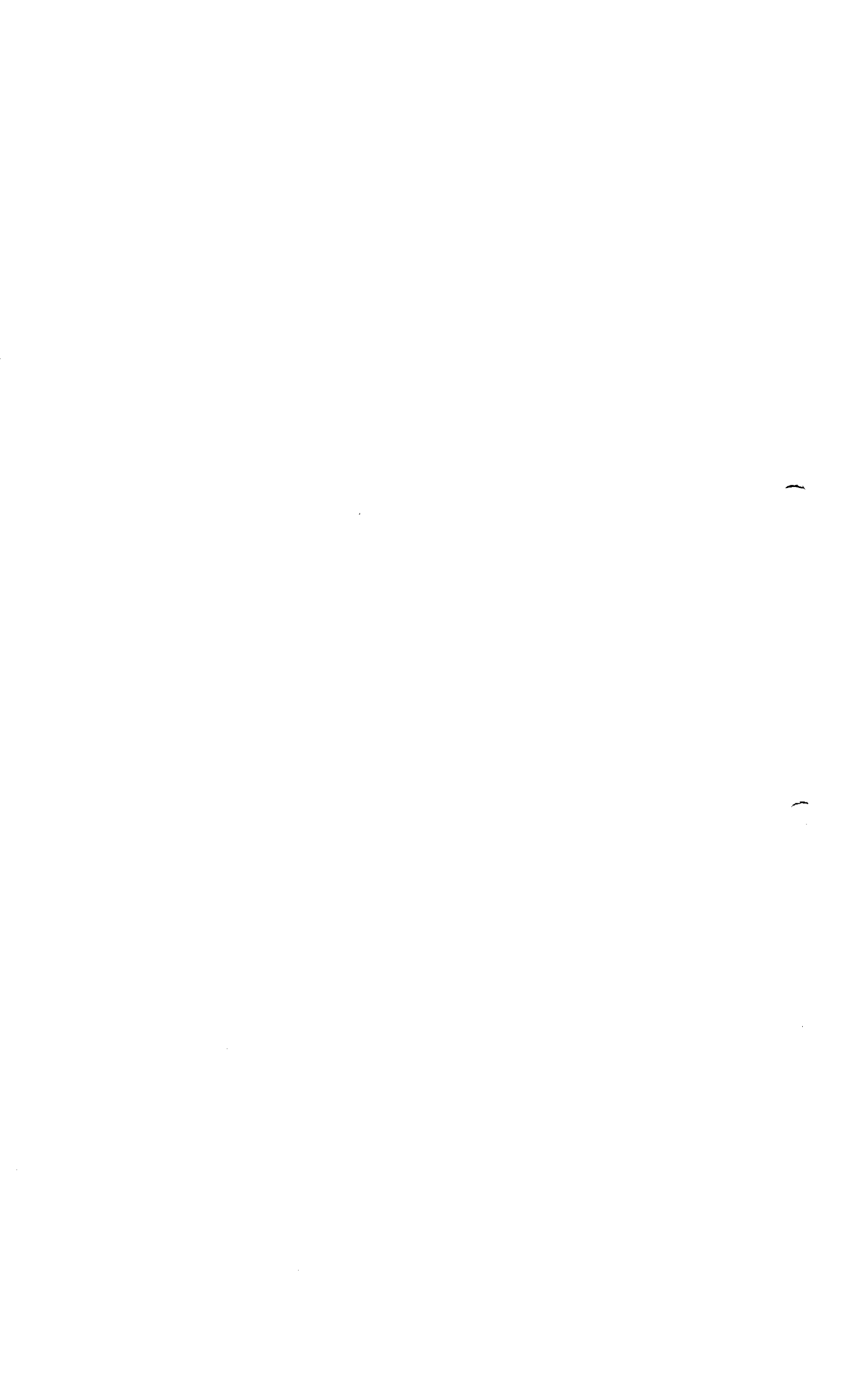
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
PODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





6.4 COMUNICACIÓN CON GPE	16
6.5 SEGUIMIENTO DE LAS REGLAMENTACIONES DE FARMACOVIGILANCIA	17
6.6 DETECCIÓN DE SEÑALES Y GESTIÓN DE PROBLEMAS DE SEGURIDAD	17
6.7 INVESTIGACIÓN / RESPUESTA	17
6.8 COMUNICACIÓN CON LAS AUTORIDADES LOCALES DE SALUD - RESPUESTA A LAS PREGUNTAS	17
6.9 MANEJO DE UN RECLAMO TÉCNICO O FALSIFICACION DE UN PRODUCTO ASOCIADO CON UN EA	17
6.10 MANEJO DE SAEs EN ESTUDIOS CLÍNICOS DE POSTMARKETING Y DE I&D	18
6.10.1 MANEJO DE SAEs EN ESTUDIOS CLÍNICOS DE POSTMARKETING	18
6.10.2 MANEJO DE SAEs EN ESTUDIOS CLÍNICOS DE I&D	18
6.10.2.1 REPORTE DE SAEs A GPE	18
6.10.2.2 REPORTE DE SAEs AL IEC	18
6.10.2.3 REPORTE DE SAEs A LAS AUTORIDADES LOCALES DE SALUD	18
6.10.2.4 REPORTES CIOMS I / MEDWATCH A LAS AUTORIDADES LOCALES DE SALUD	18
6.10.2.5 APERTURA DEL CIEGO DE LOS REPORTES DE SEGURIDAD DE ESTUDIOS CLINICOS PARA EL REPORTE A LAS AUTORIDADES REGULATORIAS	19
6.11 INTERCAMBIO DE DATOS CON SOCIOS LOCALES / DISTRIBUIDORES EN EL PAÍS	19
6.12 MANEJO DE CRISIS DE SALUD PÚBLICA	19
6.13 ARCHIVO MAESTRO DE FARMACOVIGILANCIA	19
7 REFERENCIAS	19
ANEXO 1: FLUJO DE LOS DATOS DE SEGURIDAD (ICSR)	21
ANEXO 2: EJEMPLO DE FORMULARIOS DE FARMACOVIGILANCIA	22
ANEXO 3A: EJEMPLO DE REGISTRO/ TABLA DE SEGUIMIENTO PARA CASOS LOCALES	23
ANEXO 3B: EJEMPLO DE TABLA DE SEGUIMIENTO DEL REPORTE DE ICSR PARA CASOS EXTRANJEROS Y DE ESTUDIOS CLINICOS	24
ANEXO 4: EJEMPLO DE TABLA DE SEGUIMIENTO DE LOS REPORTES PARA LA RECONCILIACION ENTRE ARGENTINA Y LAS AUTORIDADES LOCALES DE SALUD	24
ANEXO 5: EJEMPLO DE PORTADA DEL ARCHIVO DE FV	25
ANEXO 6: LISTA DE CONTROL DE SEGUIMIENTO	26
ANEXO 7: EJEMPLO DE REGISTRO / TABLA DE SEGUIMIENTO PARA LOS PSURs	27
ANEXO 8: LISTA DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS Y MÉDICAS DISPONIBLES	28
ANEXO 9: EJEMPLO DE REGISTRO DE CAPACITACIÓN	29
ANEXO 10: EJEMPLO DE FORMULARIO DE ASISTENCIA A LA CAPACITACIÓN	30
ANEXO 11: EJEMPLO DE TABLA DE SEGUIMIENTO DE ACUERDOS DE SEGURIDAD	31
ANEXO 12: LISTA DE DESTINATARIOS	32





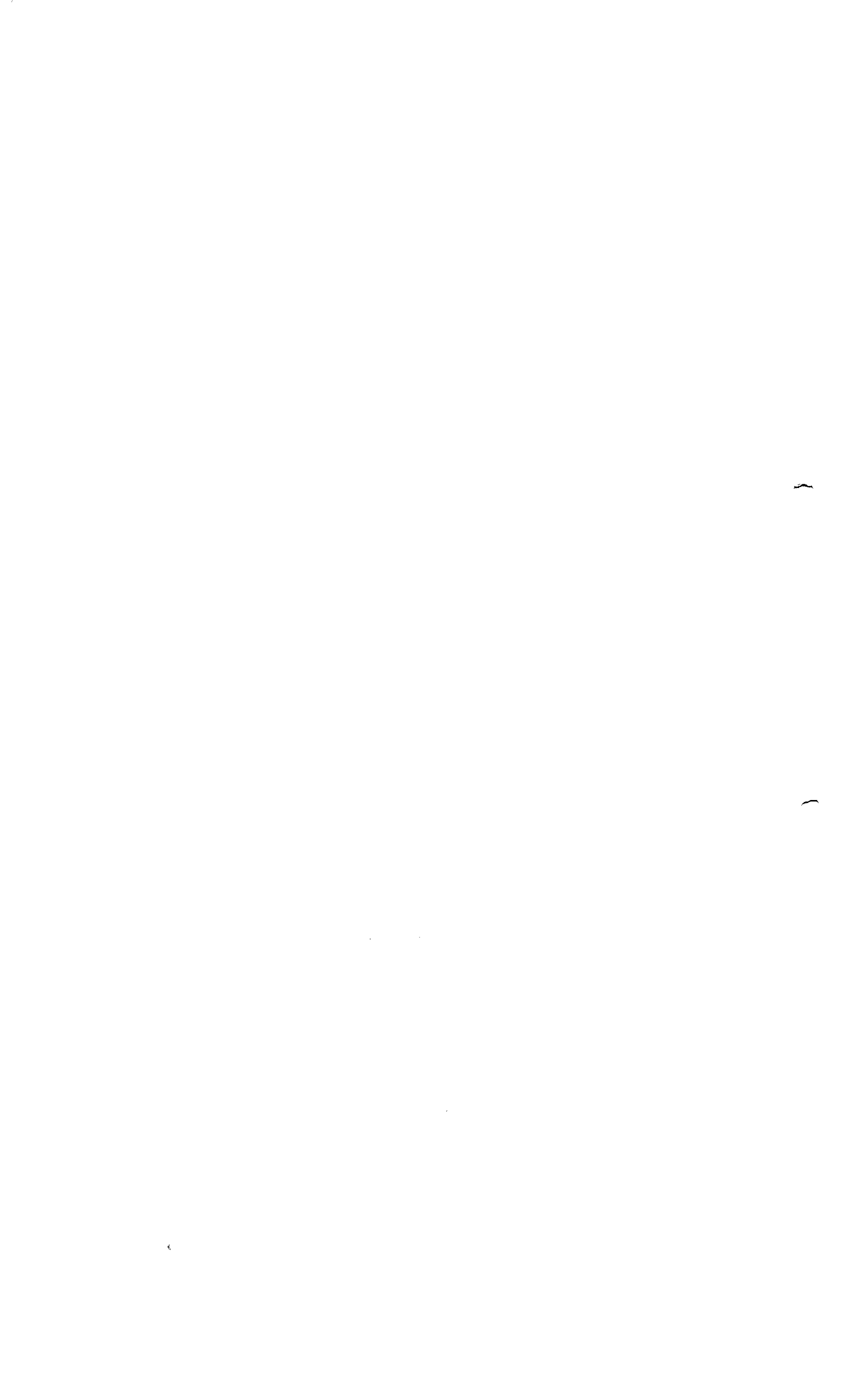
ABREVIATURAS

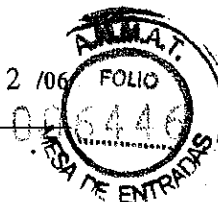
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
AS	Autoridad(es) de Salud
CC	Control de Calidad
CDS	Hoja de Datos Básicos (por sus siglas en inglés)
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (por sus siglas en inglés)
DB	Base de datos (por sus siglas en inglés)
DC	Día calendario
GPE	Farmacovigilancia y Epidemiología Global (por sus siglas en inglés)
DH	Día Hábil
EA	Evento adverso
EC	Estudio (s) Clínico (s)
ESPM	Estudios de Seguridad de Postmarketing
EPM	Estudio de Postmarketing
FV	Farmacovigilancia
HSML	Gerente Regional de Operaciones Clínicas (por sus siglas en inglés)
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización (por sus siglas en inglés)
ICSR	Reporte de Seguridad de Caso Individual (por sus siglas en inglés)
I & D	Investigación y Desarrollo
IEC	Comité Independiente de Ética (por sus siglas en inglés)
IP	Investigador Principal
LPA	Asistente de Farmacovigilancia Local (por sus siglas en inglés)
LPO	Oficial de Farmacovigilancia Local (por sus siglas en inglés)
LPO bup	Persona de Respaldo del Oficial de Farmacovigilancia Local (por sus siglas en inglés)
N° ID	Número de Identificación de caso de EA
NSAE	Evento Adverso No Serio (por sus siglas en inglés)
OSP	Oficial de Seguridad de Producto
POE	Procedimiento Operativo Estándar
PS	Profesional de la Salud
PSUR	Informe Periódico de Actualización de Seguridad (por sus siglas en inglés)
RAM	Reacción Adversa Medicamentosa
RCP	Resumen de Características del Producto
RCTM	Gerente Regional de Estudios Clínicos (por sus siglas en inglés)
RT	Reclamo Técnico
RDCD	Director Regional de Desarrollo Clínico (por sus siglas en inglés)
SAE	Evento Adverso Serio (por sus siglas en inglés)
SM & L	Gestión y Logística de Estudios (por sus siglas en inglés)

Copia

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





1 OBJETIVO

- Describir la recolección, identificación y gestión de los eventos adversos de productos comercializados en Argentina.
- Describir las responsabilidades específicas de Farmacovigilancia (FV) y actividades de todos los actores de FV a nivel local (subsidiarias, sucursales y distribuidores).

2 ALCANCE

2.1 Eventos / reportes incluidos en el procedimiento

- Cualquier Experiencia / Evento Adverso (EA, afección médica), serio o no serio, informado después del uso de cualquier producto de sanofi pasteur.
- Cualquier reporte de transmisión sospechada de agentes infecciosos y de contaminación sospechada con materiales biológicos.
- Cualquier reporte de falla terapéutica o de la vacuna, mal uso/error de medicación o sobredosis.
- Cualquier solicitud de información respecto a las actividades de Farmacovigilancia de los productos de sanofi pasteur, en especial con respecto al embarazo y la lactancia.

Nota: Los Reclamos Técnicos sobre Productos se encuentran dentro del alcance de este procedimiento SOLAMENTE si el cliente informa además un Evento Adverso (ver la Sección 6.9 Gestión de un Reclamo Técnico o Falsificación de un Producto asociado con un Evento Adverso).

2.2 Productos incluidos en el procedimiento

El procedimiento abarca todos los productos de sanofi pasteur comercializados en Argentina, con licencia de sanofi pasteur o un distribuidor, y/o productos de otros fabricantes distribuidos por sanofi pasteur.

Se aplica asimismo a productos con nombre de fabricante desconocido, que podrían ser productos de sanofi pasteur.

La lista de los productos registrados en Argentina se mantiene en un archivo local.

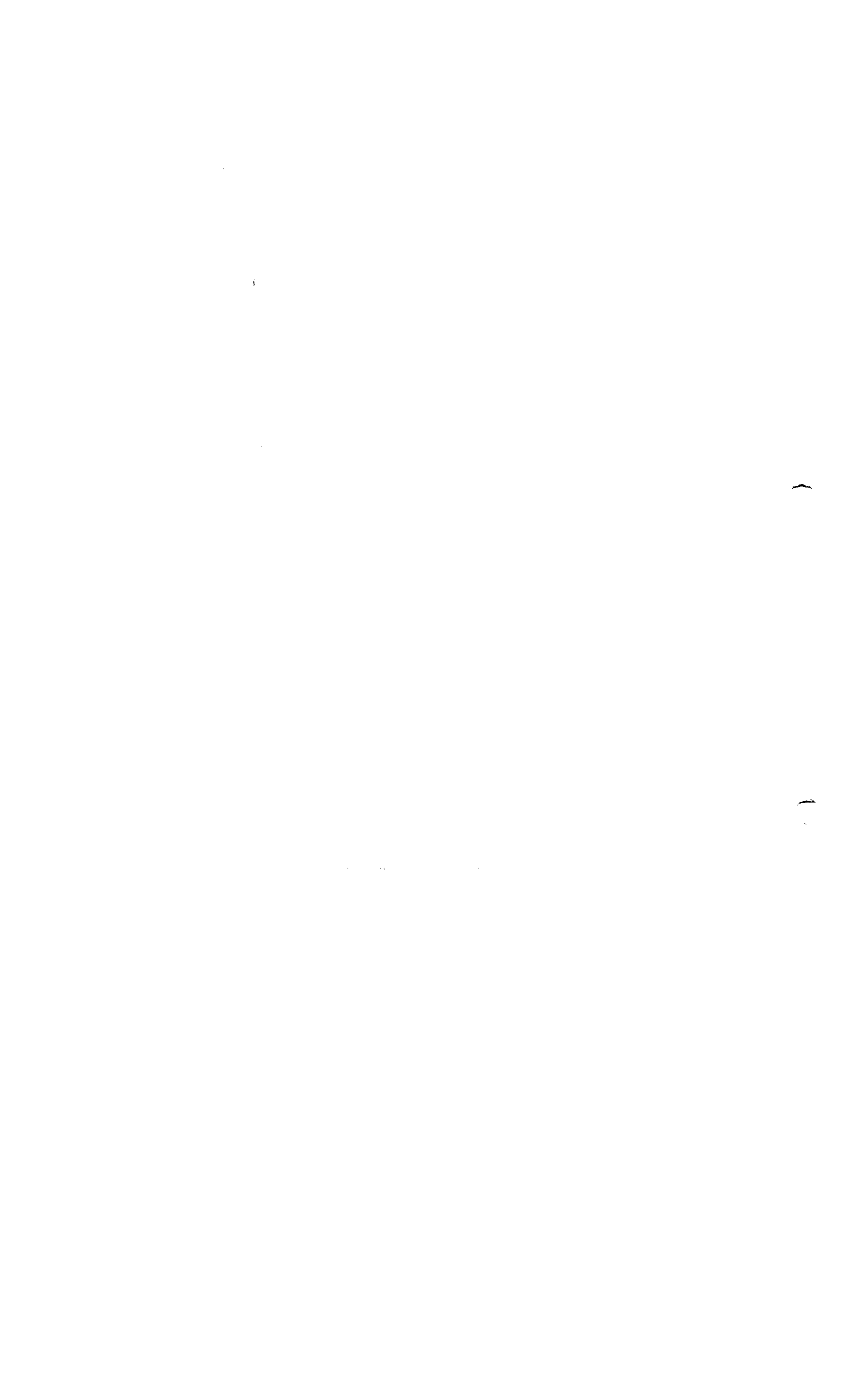
2.3 Personal incluido en el procedimiento

- Director General
- Oficial de Farmacovigilancia Local (LPO) / Director Médico
- Persona de Respaldo del Oficial de Farmacovigilancia Local (LPO bup)
- Asistente de Farmacovigilancia Local (LPA)
- Gerente Regional de Estudios Clínicos (RCTM)
- Gerente Regional de Operaciones Clínicas de Latinoamérica (HSML)
- Director Regional de Desarrollo Clínico de Latinoamérica (RDCCD)
- Representantes de ventas y su(s) gerente(s)

Se mantienen a nivel local un organigrama de sanofi pasteur Argentina, que identifica el cargo del LPO, y las descripciones laborales del personal que participa en las actividades de FV.

3 DEFINICIONES

La terminología y las definiciones utilizadas en el contexto de las actividades de Farmacovigilancia se presentan en las Definiciones de Farmacovigilancia de sanofi pasteur publicadas por Farmacovigilancia y Epidemiología Global (GPE).





• **EVENTO ADVERSO (O EXPERIENCIA ADVERSA)**

ICH E2A, Paso 5, nov. 1994; ICH E2D, Paso 5, nov. 2003

Toda ocurrencia médica desfavorable en un paciente o un sujeto de investigación clínica a quien se administró un producto farmacéutico, y que no necesariamente tiene que tener una relación causal con este tratamiento.

Un evento adverso puede ser por consiguiente cualquier signo desfavorable y no buscado (por ejemplo, un resultado anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad, que guarde relación temporal con la administración de un producto medicinal, se considere o no relacionado con este producto medicinal.

• **EVENTO ADVERSO SERIO**

ICH E2A, Paso 5, nov. 1994; ICH E2D, Paso 5, nov. 2003

Cualquier experiencia adversa con un fármaco que se manifieste con cualquier dosis y tenga alguno de los siguientes resultados: muerte, experiencia adversa con el fármaco que ponga en peligro la vida, hospitalización del paciente o extensión de una hospitalización existente, discapacidad/incapacidad persistente o significativa, o defecto de nacimiento/anomalía congénita. Otros eventos médicos importantes que tal vez no causen la muerte, no pongan en peligro la vida o no requieran hospitalización, podrán ser considerados una experiencia adversa seria con un fármaco cuando, según criterios médicos adecuados, puedan poner en peligro al paciente o sujeto y requerir intervención médica o quirúrgica para prevenir algunos de los resultados enumerados en esta definición.

• Información mínima requerida para reportar un caso ante las Autoridades Locales de Salud = Definición de un CASO "VÁLIDO":

Cuatro datos constituyen esta información mínima:

- Una fuente identificable / un consumidor o Profesional de la Salud (PS) notificador que pueda ser identificado: nombre o iniciales, o dirección o calificación (p.ej., para identificar al notificador: médico, dentista, farmacéutico, enfermera).
- Un paciente identificable:
El paciente puede identificarse con sus iniciales o un número de paciente, fecha de nacimiento (o información sobre la edad, si la fecha de nacimiento no está disponible) y sexo.
En ausencia de esta información, un paciente también se considera identificable si el notificador proporciona suficientes detalles clínicos para indicar que el paciente es real.
- Un medicamento sospechoso identificable / al menos una sustancia / producto medicinal sospechoso.
- Al menos un EVENTO adverso sospechoso o resultado fatal.

• **DÍA 0**

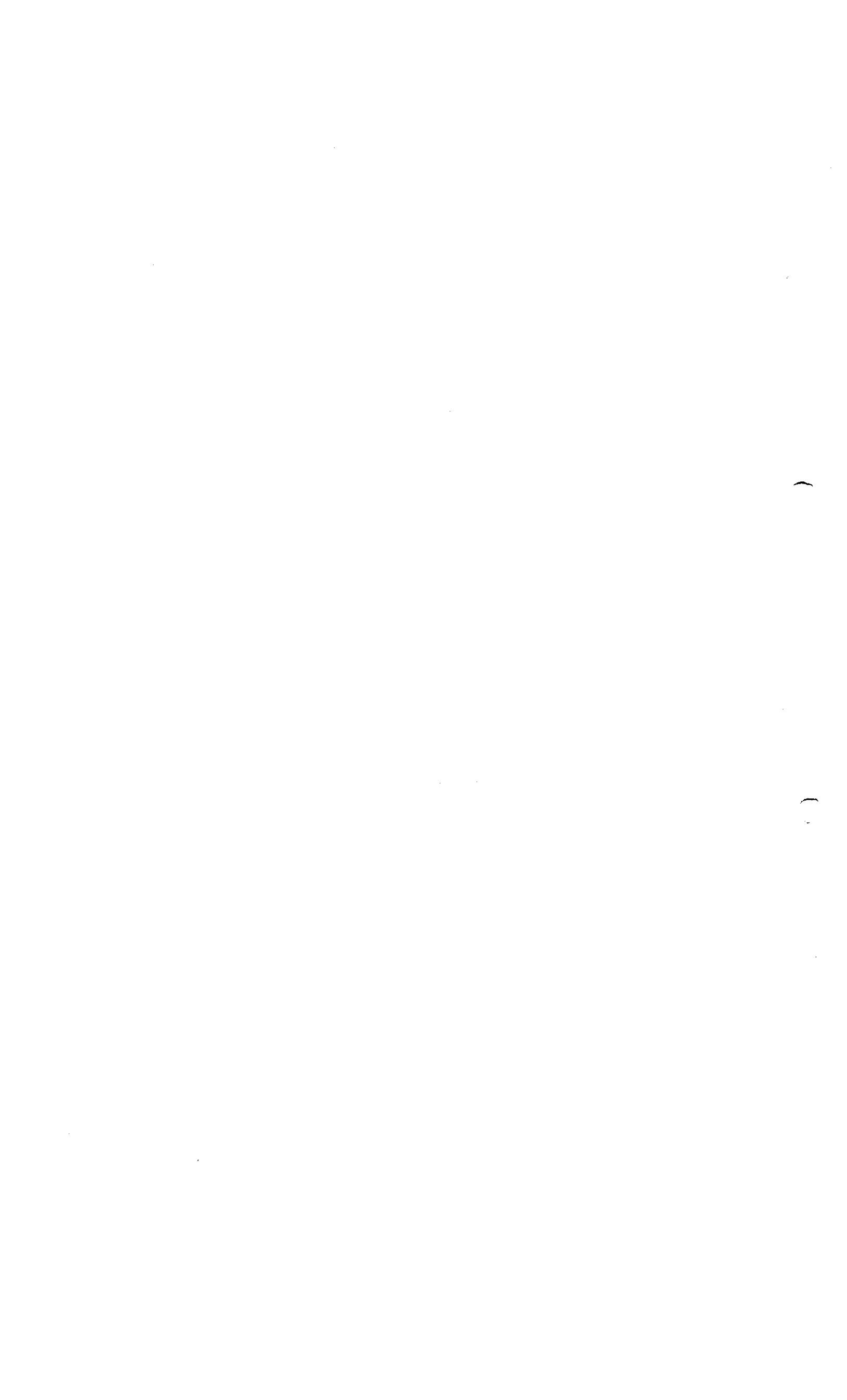
ICH E2D, Paso 5, nov. 2003

Se considera que el plazo de notificación regulatorio comienza en la fecha en que algún miembro del Poseedor de la Autorización de Comercialización recibe por primera vez la notificación de un caso que cumpla con los criterios mínimos, así como con los criterios para la notificación urgente. En general, esta fecha debería considerarse el Día 0.

4 RESPONSABILIDADES

4.1 Director General

El Director General tiene la responsabilidad de identificar el cargo de LPO y su persona de respaldo en la organización del país, en conjunto con el Director Médico. El Director General y el Director Médico





son responsables de asegurarse que el LPO y la LPO bup estén debidamente calificados y entrenados para la posición. El nombre del LPO y la LPO bup deberían ser comunicados oportunamente al Oficial de FV Internacional a cargo del país. El director del departamento de GPE puede asistir durante el proceso de selección.

Las decisiones que modifiquen la organización de FV local deberán ser comunicadas apropiadamente a GPE, preferentemente a través del Oficial de FV Internacional, para evaluar el impacto potencial en el cumplimiento de las regulaciones de FV y/o los objetivos o procesos del GPE.

Asimismo, el Director General tiene bajo su responsabilidad administrativa las posiciones con base en Argentina del Departamento de Investigación y Desarrollo (I&D). El Director General es el representante de la filial en Argentina legalmente autorizado para firmar los documentos enviados a las Autoridades Locales de Salud (ANMAT) en una carpeta numerada e identificada (es decir, un evento adverso serio (SAE) que se presente en un Estudio Clínico desarrollado por la filial).

Cualquier modificación propuesta respecto a las actividades locales de FV deberá acordarse con el Gerente de GPE antes de la finalización a fin de asegurar que no ponga en riesgo el cumplimiento de las reglamentaciones de FV y/o los objetivos o procesos de GPE.

4.2 Oficial de Farmacovigilancia Local (LPO)/Director Médico

- El LPO es responsable de la supervisión y el cumplimiento adecuado de los procedimientos de FV Global y Local, así como del cumplimiento de los requisitos de las Autoridades Locales de Salud.
- El LPO es responsable del cumplimiento de los procedimientos de FV en un estudio clínico de postmarketing desarrollado por la filial (ver Guía para Casos de Estudios Clínicos de Postmarketing).
- El LPO es responsable de designar y asegurar la presencia de una persona de respaldo del LPO.

4.3 Persona de Respaldo del Oficial de Farmacovigilancia Local (LPO bup)

Es responsable de las siguientes actividades:

- Manejar los Reportes de Seguridad de Casos Individuales (ICSR) y otros reportes definidos en la Sección 2.1, siguiendo los procedimientos descritos en la Sección 5, que se presentan a nivel local.
- Transmitir la información referida a los ICSR y cualquier dato de seguridad que se notifique localmente en forma directa o indirecta a GPE.
- Informar a GPE sobre las consultas de los Profesionales de Salud y las Autoridades Locales de Salud.
- Ser el nexo entre GPE y las Autoridades Locales de Salud.
- Cumplir con los requisitos de FV de las Autoridades Locales de Salud (ANMAT) y asegurar la notificación inmediata y periódica de los reportes de seguridad requeridos por las Autoridades Locales de Salud.
- Conocer las últimas regulaciones del país e implementarlas.
- Redactar y revisar los procedimientos locales de FV y asegurar su implementación y cumplimiento.
- Transmitir cualquier información de seguridad generada por GPE a cualquier persona involucrada, integrante de sanofi pasteur o socio / distribuidor.
- Capacitar y asegurar la capacitación del personal local (interno y externo) que participa en las actividades de FV (incluyendo a los representantes de ventas).
- Asegurar que todos los empleados que estén en contacto (o potencialmente) con Profesionales de Salud hayan recibido formación/capacitación adecuada sobre el modo en que deberían reportarse los EAs.

