

LLOREDA & CIA. S. A.
A B O G A D O S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-088387- -00008-0000

Fecha: 2008-02-22 18:40:01 Dep: 2020 NULCRLACIONE
Tra: 11 PATENTILYH Lve: 375 PASLNACIONALI
Act: 444 RLSPULSTARLOUL Folios: 33

OMBIA
EN 1941
12304
-6069700
-6069701

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

Re: P1.-GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIÓN DE VACUNA PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR Bordetella pertussis, Clostridium tetani, & Corynebacterium diphteriae".-Clase A61K 39/295.-Expediente número 03-088.387.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 12 de Octubre de 2007 y a mi memorial de solicitud de plazo de 8 de Enero de 2008.
2. De acuerdo con el Concepto Técnico número **1843**, el señor Examinador ha establecido objeciones en relación con la claridad de la descripción y las reivindicaciones, la unidad de invención, reivindicaciones relativas a un uso o uso distinto, excepción a la patentabilidad, la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud.
3. **UNIDAD DE INVENCION**

Antes de entrar a discutir los argumentos técnicos y las modificaciones que permiten superar las objeciones anteriormente mencionadas, me permito manifestar a ese Despacho que con el fin de superar la objeción de unidad de invención, se presentan tres nuevas solicitudes divisionales dirigidas a reivindicar en forma particular las realizaciones preferidas que se encuentran bajo el alcance de la presente invención. Por lo tanto, debidamente autorizado por el solicitante, y de conformidad con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de Diciembre de 2000 y el Artículo 11 de la Resolución No. 00210 de 15 de Enero de 2001, se ha **dividido la presente solicitud de patente en cuatro (4) solicitudes**, a saber:

- (1) Una solicitud original compuesta por 15 reivindicaciones que encuentran su sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado a ese Despacho con la presente solicitud número **03-088.387**, y que corresponden específicamente a las reivindicaciones 1 a 16 que actualmente se encuentran bajo estudio, sobre las cuales se han hecho importantes modificaciones y limitaciones con el fin de superar las objeciones de claridad de la solicitud y excepción a la patentabilidad hechas por el señor

RV 1-16

LLORED A & CIA. S. A.

Examinador en su Concepto Técnico número **1843**, tal como se expone más adelante en este mismo memorial.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio de la solicitud número **03-088.387** original, se encuentra ahora dirigido a proteger una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes, en la que la composición que se encuentra en un primer contenedor comprende, entre otros, **un antígeno de superficie de Hepatitis B adsorbido sobre fosfato ^{H₂V} de aluminio**, la cual después de ser administrada confiere protección contra enfermedades causadas por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, y en la que los componentes de la vacuna no interfieren entre sí de manera significativa con el rendimiento inmunológico de ninguno de los demás componentes de la misma.

- (2) Una solicitud fraccionada número **03-088.387A** que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 15 reivindicaciones que encuentran su sustento tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio ^{QV 1-16} originalmente presentados, y que corresponden a la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 16 actualmente presentadas para la solicitud original número **03-088.387**, en las cuales también se han hecho aclaraciones y limitaciones significativas, teniendo en cuenta las objeciones presentadas respecto a la claridad de las reivindicaciones originales estudiadas dentro del Concepto Técnico número **1843**.

De esta manera, la nueva solicitud fraccionada número **03-088.387A** se encuentra dirigida a proteger una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes, en la que la composición que se encuentra en un ^{toxide} primer contenedor comprende **un contenido de DT de 60 a 120 µg** y el ^{difterico} segundo contenedor comprende uno o más polisacáridos u oligosacáridos conjugados a Dt y/o CRM197, la cual después de ser administrada confiere protección contra enfermedades causadas por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, y en la que los componentes de la vacuna no interfieren entre sí de manera significativa con el rendimiento inmunológico de ninguno de los demás componentes de la misma, en forma separada a la composición ahora reclamada en la solicitud original, y que lleva como título **"COMPOSICIÓN DE VACUNA PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, & *Corynebacterium diphtheriae*".**

- (3) Una solicitud fraccionada número **03-088.387B** que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 9 reivindicaciones que encuentran su sustento tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio originalmente presentados, y que corresponden a la materia objeto de las reivindicaciones 17 a 25 actualmente presentadas de la solicitud original ^{RV 17-25} número **03-088.387**, las cuales se han numerado ahora como nuevas reivindicaciones 1 a 9 y en las que se han modificado las dependencias de conformidad con dicha nueva numeración.

De esta manera, la nueva solicitud fraccionada número **03-088.387B** se encuentra dirigida a proteger una composición inmunogénica multivalente, que comprende (a) componentes de pertussis acelulares que comprenden toxoide de pertussis y FHA, (b) toxoide tetánico, (c) toxoide diftérico, (d) antígeno de superficie de la hepatitis B, (e) virus de la polio inactivado, y (f) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C, la cual confiere protección contra enfermedades causadas por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *N. meningitidis*, en forma separada a la composición ahora reclamada en la solicitud original, y que lleva como título "**COMPOSICIÓN INMUNOGÉNICA MULTIVALENTE PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, & *Corynebacterium diphtheriae***".

- (4) Una solicitud fraccionada número **03-088.387C** que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 17 reivindicaciones que encuentran su sustento tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio ^{RV 26-41 y 43} originalmente presentados, y que corresponden a la materia objeto de las reivindicaciones 26 a 41 y 43 actualmente presentadas de la solicitud original número **03-088.387**, las cuales se han numerado ahora como nuevas reivindicaciones 1 a 17 y en las que se han modificado las dependencias de conformidad con dicha nueva numeración.

De esta manera, la nueva solicitud fraccionada número **03-088.387C** se encuentra dirigida a proteger una composición inmunogénica multivalente, que comprende (a) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B, y (b) uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido

LLOREDA & CIA. S. A.

u oligosacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae*, la cual confiere protección contra enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, en forma separada a la composición ahora reclamada en la solicitud original, y que lleva como título "**COMPOSICIÓN INMUNOGENICA MULTIVALENTE PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR *Haemophilus influenzae* & *Streptococcus pneumoniae***".

- (5) Finalmente, me permito manifestar que, **debidamente autorizado por mí representado**, se ha **eliminado** la reivindicación independiente 44 actualmente presentada de la presente solicitud.

En consecuencia, teniendo en cuenta tanto las modificaciones realizadas al dividir la presente solicitud, mediante las cuales se han presentado solicitudes divisionales diferentes para las reivindicaciones independientes 1, 17 y 26, así como la eliminación de la reivindicación independiente 44, es completamente claro que se han superado plenamente todas las objeciones dirigidas en contra del requisito de Unidad de Invención de la presente solicitud, dando así respuesta definitiva a las observaciones que sobre este particular fueron formuladas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **1843**.

4. Acompaño los documentos que detallo a continuación, relacionados con cada una de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento:

- (1) **SOLICITUD No. 03-088.387: "COMPOSICIÓN DE VACUNA PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, & *Corynebacterium diphtheriae*"**

- (a) Recibos números 08 - 13,621, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (b) Nuevo capítulo reivindicatorio modificado compuesto por 15 reivindicaciones que comprende las reivindicaciones 1 a 16 actualmente presentadas, renumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 15, cuyo sustento se encuentra adicionalmente en la descripción de la solicitud número **03-088.387** inicialmente radicada el 3 de Octubre de 2003.

LLOREDA & CIA. S. A.

(2) **SOLICITUD DIVISIONAL A: "COMPOSICIÓN DE VACUNA PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR Bordetella pertussis, Clostridium tetani, & Corynebacterium diphteriae".**

- (a) Recibo número 08 - 14,800 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;
- (b) Páginas 1 a 33 del texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud número **03-088.387** inicialmente presentada;
- (c) Páginas 34 a 38 del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 15 reivindicaciones que comprenden las reivindicaciones 1 a 16 actualmente presentadas en la solicitud número **03-088.387**, reenumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 15, las cuales encuentran pleno sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio presentado con la solicitud número **03-088.387** inicialmente radicada;
- (d) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1;
- (e) Fotocopia del documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mí representado de sus derechos sobre el mismo junto con la Traducción Oficial número 2003-17-12-**096**;
- (f) Tarjeta de propietario; y
- (g) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes número 2000-14.

(3) **SOLICITUD DIVISIONAL B: "COMPOSICIÓN INMUNOGÉNICA MULTIVALENTE PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR Bordetella pertussis, Clostridium tetani, & Corynebacterium diphteriae".**

- (a) Recibo número 08 - 14,801 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;

- (b) Páginas 1 a 33 del texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud número **03-088.387** inicialmente presentada;
 - (c) Páginas 34 a 36 del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 9 reivindicaciones que comprenden las reivindicaciones 17 a 25 actualmente presentadas en la solicitud número **03-088.387**, reenumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 9, las cuales encuentran pleno sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio presentado con la solicitud número **03-088.387** inicialmente radicada;
 - (d) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1;
 - (e) Fotocopia del documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mí representado de sus derechos sobre el mismo junto con la Traducción Oficial número 2003-17-12-**096**;
 - (f) Tarjeta de propietario; y
 - (g) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes número 2000-14.
- (4) **SOLICITUD DIVISIONAL C: "COMPOSICIÓN INMUNOGENICA MULTIVALENTE PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR Haemophilus influenzae & Streptococcus pneumoniae".**
- (a) Recibo número 08 - 14,802 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;
 - (b) Páginas 1 a 33 del texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud número **03-088.387** inicialmente presentada;
 - (c) Páginas 34 a 37 del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 17 reivindicaciones que comprenden las reivindicaciones 26 a 41 y 43 actualmente presentadas en la solicitud número **03-088.387**, reenumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 17, las cuales encuentran

LLOREDA & CIA. S. A.

pleno sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio presentado con la solicitud número **03-088.387** inicialmente radicada;

- (d) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1;
- (e) Fotocopia del documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mí representado de sus derechos sobre el mismo junto con la Traducción Oficial número 2003-17-12-**096**;
- (f) Tarjeta de propietario; y
- (g) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes número 2000-14.

5. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD:**

Con el fin de superar las objeciones presentadas en contra de la claridad de la descripción y las reivindicaciones de la presente solicitud, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos y modificaciones, mediante los cuales se da respuesta plena a los requerimientos que al respecto fueron presentados en el Concepto Técnico número **1843**.

En primer lugar, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que la nueva reivindicación independiente 1 de la solicitud original **03-088.387**, se encuentra ahora dirigida a proteger una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes y no el equipo de vacuna para administración concomitante, el cual de acuerdo con su opinión "conciene a materia exceptuada de patentabilidad".

Sobre este particular, es necesario resaltar que la vacuna tal como ha sido ahora definida comprende **un antígeno de superficie de Hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio**, entre otros componentes, de conformidad con lo expuesto en las páginas 2 a 3, 14 a 15 y los ejemplos del capítulo descriptivo, identificando de esta manera el verdadero alcance de la solicitud presentada, no solo al definir claramente un producto como lo es una vacuna y señalando cuales son los componentes de dicho producto, sino adicionalmente al incluir en dicha nueva reivindicación 1 la materia originalmente comprendida en la reivindicación 3, relacionada con la presencia de un antígeno de superficie de Hepatitis B (HepB) que debe estar adsorbido sobre fosfato de aluminio.

En relación con lo anterior, resulta de la mayor importancia señalar que mediante la anterior limitación se supera cualquier inconsistencia entre lo revelado en la descripción y el objeto ahora reivindicado, toda vez que tanto la composición, como el efecto técnico de la misma, tienen pleno sustento en la memoria descriptiva tal como fue originalmente presentada.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito resaltar a esa Oficina que las modificaciones mencionadas **no amplían** de manera alguna el alcance de la presente solicitud número **03-088.387**. Por el contrario, dichas modificaciones se realizan con el fin de **superar las objeciones de claridad de la solicitud y unidad de invención**, así como también con el ánimo de caracterizar en forma más clara y consistente, respecto a las enseñanzas de la descripción, la composición de vacuna revelada en la presente invención.

6. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO Y EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD:**

En su Concepto Técnico número **1843**, el señor Examinador ha manifestado que "la reivindicación 42 reclama una composición definida por que se va a usar en un medicamento. Considerando que la Decisión 486 de 2000 contempla protección mediante patente para invenciones de producto o procedimiento pero no para los usos, se encuentra que la cláusula en mención está fuera del campo de patentabilidad nombrado en el artículo 14" y que "Tal como se mencionó en el numeral 3.1 que el 'equipo' para administración concomitante de dos composiciones de vacuna independientes, reivindicado en las cláusulas 1, dependientes y 44, caracterizado por el concepto de administrar dos vacunas simultáneamente constituye un método de tratamiento y no un Kit".

De conformidad con lo anterior, y con el ánimo de superar dichas objeciones, me permito manifestar que **debidamente autorizado por mí representado**, se ha desistido de las reivindicaciones 42 (uso) y 44 (equipo) inicialmente presentadas tanto en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado para la solicitud original, como en los capítulos reivindicatorios de las nuevas solicitudes divisionales, de acuerdo con lo expuesto en el presente escrito, dando así respuesta definitiva a las observaciones que en relación con tales reivindicaciones fueron incluidas en el Concepto Técnico anteriormente mencionado.

De otra parte, y tal como ya fue mencionado, el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud original se encuentra dirigido a una composición de vacuna y no a un equipo para administración concomitante, con lo cual se superan plenamente las objeciones expuestas para las reivindicaciones anteriormente mencionadas.

Ahora bien, de conformidad con las modificaciones realizadas, me permito manifestar que las nuevas reivindicaciones dirigidas a proteger la vacuna que comprende

LLOREDA & CIA. S. A.

dos composiciones inmunogénicas multivalentes no corresponden a un método de tratamiento, toda vez que las mismas no hacen referencia a la administración de las vacunas allí incluidas, sino que en su lugar reivindican vacunas **que tienen ventajas de compatibilidad sorprendentes** cuando se presentan las dos composiciones inmunogénicas tal como han sido definidas, ventajas que se traducen en el hecho de que **ningún componente de la vacuna interfiere de manera significativa con el rendimiento inmunológico de los demás componentes de la misma, a pesar de corresponder a una mezcla tan compleja de antígenos.**

Nuevamente, me permito señalar que las modificaciones arriba expuestas **no amplían** de manera alguna el alcance de la solicitud número **03-088.387** original, toda vez que las mismas se realizan con el fin de **superar las objeciones de excepción a la patentabilidad y reivindicaciones de uso**, constituyendo de esta forma una limitación con respecto a la materia originalmente presentada.

7. **NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO:**

Ahora bien, en su Concepto Técnico número **1843**, el señor Examinador ha objetado la novedad de las reivindicaciones 26 a 30 de la presente solicitud con base en las enseñanzas del documento "***New acellular pertussis-containing paediatric combined bacines***" (**D1**), argumentando que dicho documento "reporta un estudio clínico de una ^{no afecta} vacunación combinada con DPTw, Hib y Pn heptavalene". _{D1.}

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el capítulo reivindicatorio de la solicitud original ahora modificado, **no incluye las reivindicaciones 26 a 30, ni sus dependientes**, por lo que cualquier objeción en relación con dichas cláusulas no resulta aplicable para la materia objeto que se desea proteger tal como ha sido reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio.

Por lo tanto, es completamente claro que cualquier objeción a la Novedad de las reivindicaciones 26 a 30 del capítulo reivindicatorio originalmente estudiado, no resulta procedente de conformidad con los cambios realizados anteriormente mencionados.

Adicionalmente, me permito resaltar que, tal como se expondrá más adelante, el objeto de la presente solicitud tal como ha sido definido, es nuevo frente a las enseñanzas de todos los documentos citados, toda vez que ninguna de tales referencias enseña una nueva y favorable formulación de vacuna que comprende dos composiciones multivalentes inmunogénicas para conferir protección contra enfermedades causadas por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, en la que el antígeno de superficie de Hepatitis B se encuentra adsorbido sobre fosfato de aluminio y en la que adicionalmente **ningún**

componente de la vacuna interfiere de manera significativa con el rendimiento inmunológico de los demás componentes de la misma, a pesar de corresponder a una mezcla tan compleja de antígenos.

De otro lado, el señor Examinador ha objetado la altura inventiva de las reivindicaciones 1 a 16 y 17 a 25 actualmente presentadas de la solicitud bajo discusión, con base en las enseñanzas **de cinco documentos**, correspondientes a los artículos "*Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers*" (**D2**), "*Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants*" (**D3**), "*Infant immunization with pneumococcal CRM197 vaccines: effect of saccharide size on immunogenicity and interactions with simultaneously administered vaccines*" (**D4**), "*Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants*" (**D5**) y "*Development and clinical application of new polyvalent combined paediatric vaccines*" (**D6**).

Con el fin de dar respuesta a tales objeciones, y de demostrar como la presente solicitud sí posee la altura inventiva requerida frente al estado de la técnica citado (**D2 a D6**), me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, mediante los cuales es posible afirmar que la materia revelada en la presente invención no puede ser considerada como obvia para una persona versada en la materia que tomara como punto de partida las enseñanzas de dichas referencias.

Como primera medida, vale la pena resaltar que, tal como el mismo señor Examinador lo ha manifestado, el objeto de la invención debería tener un efecto técnico que sea mayor a la suma de sus partes, conformando así un resultado inesperado. Lo anterior corresponde, en efecto, al caso de la nueva reivindicación 1, tal como me permito señalar a continuación.

Hoy en día el número de vacunas disponibles que deben ser administradas en solamente unos pocos meses dentro del primer año de vida de un niño es tal, que **pueden ocurrir ciertas interferencias inmunológicas inesperadas** cuando las vacunas equivocadas se coadministran conjuntamente. **Este es precisamente el problema solucionado mediante la presente solicitud.**

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador a lo expuesto en las páginas 2 y 3 de la descripción de la presente solicitud, en donde se establece claramente que "las vacunas de combinación (las cuales brindan protección contra múltiples agentes patógenos) son muy deseables a fin de reducir al mínimo el número de inmunizaciones requeridas para conferir protección contra múltiples agentes patógenos, reducir los costos de administración e incrementar las tasas de aceptación y cobertura. **El fenómeno bien documentado de competición (o interferencia) antigénica**

complica el desarrollo de vacuna de múltiples componentes. La interferencia antigénica se refiere a la observación de que **administrar múltiples antígenos, con frecuencia da por resultado una respuesta disminuida** a ciertos antígenos **con relación a la respuesta inmune observada cuando tales antígenos se administran de manera individual.**

La presente invención se refiere a la fabricación de las vacunas multivalentes más ambiciosas hasta la fecha, la administración de las cuales puede prevenir o tratar infección por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B y *N. meningitidis*, y de preferencia también *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, virus de la hepatitis A y/o virus de la polio, **en donde los componentes de la vacuna no interfieren de manera significativa con el rendimiento inmunológico de ninguno de los componentes de la vacuna**" (resaltado fuera de texto).

Ahora bien, en relación con los requisitos de patentabilidad de la presente invención, me permito dirigir la atención del señor Examinador al artículo "*Immunogenicity and Reactogenicity of Four Doses of Diphtheria-Tetanus-Three-Component Acellular Pertussis-Hepatitis B-Inactivated Polio Virus-Haemophilus influenzae Type b Vaccine Coadministered with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine*", de Tichmann-Schumann, et al., del cual me permito anexar copia, en el cual se describe un ensayo clínico en el que se coadministró una vacuna DTPa hexavalente (DTPa-HBV-IPV-Hib) con una vacuna de un conjugado de polisacárido neumocócico heptavalente. **El antígeno de superficie de Hepatitis B fue adsorbido sobre fosfato de aluminio** antes de mezclarse con los otros componentes DTPa hexavalentes.

Los autores concluyen en las últimas líneas del artículo que el perfil de reactogenicidad y el perfil de inmunogenicidad es tal que "la efectividad y seguridad de la administración concomitante de la vacuna DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalente y la vacuna de conjugado neumocócico 7-valente **puede permitir la vacunación contra siete enfermedades infantiles significativas sin incrementar el número de visitas clínicas**". El artículo también establece en el mismo párrafo que un estudio alternativo (utilizando una vacuna hexavalente **que no tiene** un antígeno de superficie de hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio antes de mezclar con los otros ingredientes) arrojó como resultado que la vacuna coadministrada mostró **niveles inferiores de respuesta – particularmente a HBV** – que en estudio de Tichmann-Schumann.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al estudio alternativo mencionado anteriormente, correspondiente a la referencia 27 del artículo de Tichmann-Schumann, titulado "*Immunogenicity and Safety of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (7VPnC-Prenevar®) Coadministered with a Hexavalent Dtap-IPV-HBV-Hib Vaccine (Hexavac®)*", de Olivier, et al., del cual me permito anexar

copia, en el cual se enseña **que la inmunoprotección de HBV se reduce del 93.6% en la vacuna hexavalente⁴ al 87.9% en la vacuna coadministrada.** Lo anterior constituye una disminución significativa en las personas vacunadas que están siendo protegidas contra la Hepatitis B. Por el contrario, la tabla 1 de Tichmann-Schumann muestra que cuando **el antígeno de superficie de HepB está adsorbido sobre fosfato de aluminio la inmunoprotección en la vacuna coadministrada se mantiene alrededor del 97%.**

Signif. dismin?

De conformidad con lo anterior, si bien es sorprendente que la coadministración de una vacuna de un conjugado de polisacárido neumocócico tenga tal efecto indeseable sobre los títulos/inmunoprotección de HepB, no lo es menos el hecho de que la composición de vacuna ahora reivindicada **supere este problema al proporcionar una vacuna que al ser coadministrada mantiene la inmunoprotección para todos los componentes.**

En este sentido, resulta de la mayor importancia señalar que ninguno de los documentos citados como estado de la técnica más cercano revela una composición de vacuna tan ventajosa como la enseñada en la presente solicitud, por lo que se puede afirmar que la misma sí es novedosa frente a todas y cada una de las referencias citadas.

De la misma forma, ninguno de los documentos citados reconoce los problemas asociados con la coadministración de vacunas, particularmente en términos de los títulos del antígeno de superficie de HepB. Por lo tanto, **si el problema técnico solucionado por la presente invención ni siquiera ha sido reconocido por el estado de la técnica**, entonces ¿cómo podría ser obvio resolver dicho problema técnico a partir de estas referencias, cuando las mismas no lo consideran? y más aún ¿cómo podría ser obvio resolver dicho problema técnico a partir de estas referencias, hasta el punto de llegar en forma evidente a las ventajosas vacunas de la invención?.

De conformidad con lo anterior, vale la pena revisar documento por documento si sus enseñanzas podrían afectar los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud tal como ha sido reivindicada.

En primer lugar, el documento **D2** describe un estudio en el que se coadministró una vacuna de conjugado neumocócico heptavalente con una vacuna de combinación DTPwHib (y también se coadministró una vacuna oral de polio y se coadministró con una vacuna de Hepatitis B no especificada). La vacuna de la presente invención es, por lo tanto, novedosa frente a las vacunas de este documento en términos de: 1) el primer contenedor comprende una vacuna de combinación de antígeno de superficie de DTPaIPVHepB, y 2) el antígeno de superficie de HepB está adsorbido sobre fosfato de aluminio. *no se puede evidenciar diferencia.*

LLOREDA & CIA. S. A.

De otra parte, si bien se notaron títulos de anticuerpo inferiores (más bajos) para algunos de los antígenos cuando se comparan con la respuesta cuando las vacunas se administraron separadamente, los autores de **D2** concluyen que las diferencias no son clínicamente significativas. Debe anotarse, sin embargo, que se encontraron problemas no percibidos con la vacuna de Hepatitis cuando se administró bien sea concomitantemente con o separadamente de la vacuna pneumocócica conjugada. Por lo tanto, a partir de esta revelación no existe motivación para hacer las vacunas de la presente invención.

Por el contrario, si algo logran los autores de esta referencia, es **prevenir en contra de la administración concomitante de un número considerable de antígenos**, tal como se puede apreciar en la última línea del tercer párrafo de la pagina 8 de **D2**, en donde, bajo el acápite de "Discusión" se establece que "Por lo tanto la posibilidad de concentraciones rebajadas de anticuerpo debe ser considerada y se deben hacer estudios apropiados antes de proponer la administración simultánea de vacunas para la práctica clínica". En consecuencia, las reivindicaciones de la presente solicitud son ^{D2} ~~OK~~ ^{noved.} inventivas frente a esta referencia, particularmente porque **se proporciona una solución inesperada al problema de la reducción de los títulos de antígeno de superficie de HepB durante la coadministración.**

Por su parte, en **D3** se coadministró una vacuna de conjugado neumocócico heptavalente con una vacuna de combinación DTPwHib (y también se coadministró con una vacuna oral de polio). La vacuna de la presente invención es por lo tanto novedosa frente a las vacunas de esta referencia en términos de: 1) el primer contenedor comprende una vacuna de combinación de antígeno de superficie de DTPaIPVHepB, y 2) el antígeno de superficie de HepB esta adsorbido sobre fosfato de aluminio. ^{D3.} ~~OK~~ ^{novedad}

En relación con el requisito de nivel inventivo, basta con decir que en este estudio **no se hicieron controles para observar si existen problemas de inmunogenicidad cuando las vacunas son coadministradas.** ^{problem.} ~~coadmin.~~ ^{no estudio} Por lo tanto, no se pueden sacar conclusiones a partir de este estudio en términos de solucionar el problema enfrentado por la presente invención, por lo que la misma es, en consecuencia, inventiva frente a esta referencia.

En **D4** se coadministraron seis diferentes vacunas de conjugado neumocócico pentavalente con una vacuna de combinación DTPwHib (y también se coadministró con una vacuna oral de polio). Tal como sucede en los documentos anteriormente analizados, ^{D4} ~~OK~~ ^{novedad} la vacuna de la presente invención es novedosa frente a las vacunas de esta referencia en términos de: 1) el primer contenedor comprende una vacuna de combinación de antígeno de superficie de DTPaIPVHepB, y 2) el antígeno de superficie de HepB esta adsorbido sobre fosfato de aluminio.

LLOREDA & CIA. S. A.

Por otra parte, **en este estudio no se hicieron controles para observar si existen problemas de inmunogenicidad cuando las vacunas son coadministradas.** De hecho, **cualquier diferencia en inmunogenicidad se ha disminuido al simple hecho de si se utilizan polisacáridos u oligosacáridos de conjugados de sacárido neumocócico.** Por lo tanto, no se pueden sacar conclusiones a partir de este estudio en términos de solucionar el problema enfrentado por la presente invención, por lo que la misma es, en consecuencia, inventiva frente a este documento.

No estudio problema coadministración.

En **D5** se coadministró una vacuna de un conjugado neumocócico tetravalente con una vacuna DTPwIPVHib. La vacuna de la presente invención es por lo tanto novedosa frente a las vacunas de esta referencia en términos de: 1) el primer contenedor comprende una vacuna de combinación de antígeno de superficie de DTPaIPVHepB, y 2) el antígeno de superficie de HepB esta adsorbido sobre fosfato de aluminio.

D5 OK novedoso estado tecn. + cercano.

En esta referencia, los autores encontraron interferencia para el componente Hib conjugado a TT cuando la vacuna neumocócica tetravalente también estaba conjugada a TT. Los autores concluyeron que este fenómeno, debido a un portador de proteína común, debería ser tenido en cuenta cuando se presenta un problema de inmunización. Sin embargo, **no existe apreciación alguna respecto al problema de la reducción de los títulos de HepB cuando el antígeno de superficie se coadministra con vacunas de conjugados neumocócicos.**

No estudio títulos Hep B.

Por lo tanto, no existe razón o motivación en esta referencia para proporcionar la solución actualmente reivindicada. De hecho, es Sanofi Pasteur (formalmente Pasteur Merieux Connaught – un co-autor de este artículo) quien posteriormente produjo la vacuna Hexavac que comprende un antígeno de superficie de HepB no adsorbido **que tuvo los problemas cuando se coadministró con Prevenar**, tal como se detalló en los estudios mencionados anteriormente en el presente escrito (artículos de Tichmann-Schumann et al., y de Olivier et al.). De lo anterior es, por lo tanto, completamente claro que no puede resultar obvio para los autores de **D5** hacer una vacuna como la de la presente invención, y en consecuencia, dado no solo este hecho sino además las ventajas de la vacuna reclamada, se debe reconocer la altura inventiva de las reivindicaciones presentadas frente a este documento.

Finalmente, **D6** es un artículo de revisión sobre el desarrollo y aplicación clínica de novedosas vacunas pediátricas de DTP combinado polivalente. No está relacionado con vacunas coadministradas y en este sentido, la invención reivindicada es novedosa frente a esta referencia porque allí no existe una segunda composición inmunogénica descrita con conjugados de sacárido neumocócico.

D6 OK novedoso.

LLORED A & CIA. S. A.

Adicionalmente, la presente solicitud es inventiva frente a las enseñanzas de este documento, ya que si bien hace referencia a la interferencia que puede ocurrir dentro de un único contenedor de una vacuna de combinación, no existe apreciación alguna acerca de las interacciones de interferencia que pueden ocurrir entre vacunas coadministradas, y en particular, **el efecto de conjugados de sacárido neumocócico coadministrados sobre los títulos de anticuerpo de Hepatitis B**. De esta manera, dado que el problema técnico enfrentado por la solicitud no es discutido en **D6**, de ninguna forma podría dicho documento proporcionar cualquier solución o sugerencia de solución al problema descrito en la presente solicitud, por lo que se puede afirmar que la invención descrita por el solicitante sí es inventiva frente a las enseñanzas de esta referencia.

En conclusión, se ha demostrado en forma clara y contundente que el objeto de la presente solicitud **sí cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo frente a las enseñanzas del estado de la técnica, particularmente frente a los documentos D2 a D6**, ya que la composición de vacuna revelada por el solicitante no solo presenta un efecto técnico sorprendente e inesperado, sino que además ni la combinación específica de los constituyentes particulares que la componen, **ni el problema técnico enfrentado**, **habían sido enseñados ni al menos sugeridos en ninguna de tales referencias, por lo que no existía motivación alguna que pudiera permitir a una persona versada en la materia alcanzar dicho desarrollo en la forma obvia o evidente exigida por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.**

8. Como la fecha de presentación de la solicitud resultante del presente fraccionamiento es la misma --**3 de Octubre de 2003**-- atentamente solicito a usted se sirva dar a las solicitudes fraccionadas el mismo número de Expediente de la solicitud original, acompañadas de las letras **A, B y C**, respectivamente, para su identificación. Adicionalmente, la Clasificación Internacional para éstas solicitudes fraccionadas, acorde con el objeto de las mismas, es la siguiente: **A61K 39/295**.

9. En cuanto a la reivindicación de la **prioridad** respecto de la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud original, la cual fue reivindicada oportunamente en Fase Internacional de la solicitud número **0108364.1 de 3 de Abril de 2001**.

10. Ratifico a usted que la sociedad titular de la solicitud fraccionada en cuestión es **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**; organizada y existente de conformidad con las leyes Bélgica y domiciliada en Rixensart, Bélgica.

11. Así mismo, reitero a usted que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en dicha sociedad para todos los asuntos de la Propiedad Industrial, fue presentado con mi memorial de 21 de Octubre de 2004.

LLOREDA & CIA. S. A.

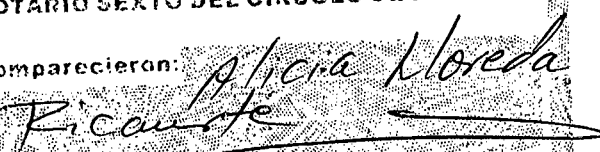
12. De conformidad con lo establecido por el Artículo 36 de la Decisión 486 de 2000, solicito a ese Despacho se sirva aceptar y estudiar la solicitud divisional presentada y conceder el privilegio de patente solicitado.

13. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

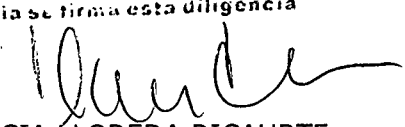
Señor Superintendente,

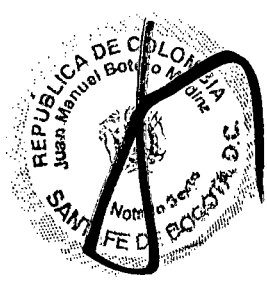

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T. P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **22 FEB 2008**
Ante mí **JUAN MANUEL BOTERO MEDINA**
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron: 
Ricaurte

quien (es) exhibió(eron) la(s) C.C.
Cc 39.690.713
T.P. 53.215
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) cuya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-088387- -00008-0000

Fecha: 2008-02-22 16:40:01 Dep: 2020 NULCREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASLNACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios 33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 13,621
FECHA : FEBRERO 15 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2926434	15/02/2008	11,405,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**"COMPOSICIÓN DE VACUNA PARA LA
PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR *Bordetella*
pertussis, *Clostridium tetani*, &
Corynebacterium diphtheriae"**

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una nueva y favorable formulación de vacuna que comprende dos composiciones multivalentes inmunogénicas para conferir protección contra enfermedades causadas por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, en la que los componentes de la vacuna no interfieren entre sí de manera significativa con el rendimiento inmunológico de ninguno de los componentes de la misma.



**"COMPOSICIÓN DE VACUNA PARA LA PREVENCIÓN DE
INFECCIÓN POR *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, &
Corynebacterium diphtheriae"**

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones de vacunas de combinación. Las vacunas de combinación (las cuales brindan protección contra múltiples agentes patógenos) son muy deseables a fin de reducir al mínimo el número de
10 inmunizaciones requeridas para conferir protección contra múltiples agentes patógenos, reducir los costos de administración e incrementar las tasas de aceptación y cobertura. El fenómeno bien documentado de competición (o interferencia) antigénica complica el desarrollo de vacunas de
15 múltiples componentes. La interferencia antigénica se refiere a la observación de que administrar múltiples antígenos, con frecuencia da por resultado una respuesta disminuida a ciertos antígenos con relación a la respuesta inmune observada cuando tales antígenos se administran de manera individual.

20 **Antecedentes de la Invención**

Se conocen vacunas de combinación que pueden prevenir *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae* y, de manera opcional, el virus de la hepatitis B y/o *Haemophilus influenzae* tipo b (ver, por ejemplo, los documentos
25 WO 93/24148 y WO 97/00697).

La presente invención se refiere a la fabricación de las vacunas multivalentes más ambiciosas hasta la fecha, la administración de las cuales puede prevenir o tratar infección por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B y *N. meningitidis*, y de preferencia también *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, virus de la hepatitis A y/o virus de la polio, en

REIVINDICACIONES

1. Una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, dicha vacuna comprende un primer contenedor que comprende:
- (a) componentes de pertussis acelulares que comprende toxoide de pertussis y FHA,
- (b) toxoide tetánico (TT),
- (c) toxoide diftérico (DT),
- (d) antígeno de superficie de la hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio, y
- (e) virus de la polio inactivado,
- y un segundo contenedor que comprende:
- (2a) uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae*.
2. La vacuna de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* se deriva de uno o más serotipos neumocócidos seleccionados del grupo consiste de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F.

3. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el primer contenedor comprende de manera adicional: (f) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y (g) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

4. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el segundo contenedor comprende de manera adicional: (2b) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y (2c) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

5. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el primer contenedor comprende de manera adicional: (f) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y el segundo contenedor comprende de manera adicional (2b) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib). ^{1er Men Y o Men C}
_{2do Hib.}

6. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el primer contenedor comprende

de manera adicional (f) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib), y el segundo contenedor comprende de manera adicional: (2b) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC).

1^{er} Hib
2^{do} MenC y/o MenY.

7. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende de manera adicional: (3a) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora como un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y (3b) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

Redondo en base a RV 3-6.

8. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque dos o más contenedores comprenden TT, la cantidad de TT en cada uno de dichos dos o más contenedores es no más de un umbral crítico de 50 µg de TT para prevenir o reducir al mínimo los efectos de interferencia inmune de TT o supresión de portador, pero el TT total en todos los contenedores es más de dicho umbral crítico.

esto depende de la cl. 2.

9. La vacuna de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque 1, 2 ó 3 de los contenedores incluyen uno o más polisacáridos u oligosacáridos conjugados con TT

seleccionados de una lista que consiste de un polisacárido u oligosacárido neumocócico, MenC, MenY y Hib.

10. La vacuna de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque uno o más de los polisacáridos u oligosacáridos conjugados con TT tienen una relación de polisacárido u oligosacárido: TT de 1:0.5-1.5 en peso.

11. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1-10, caracterizada porque el primer contenedor comprende un contenido de DT de 60-120 μ g, y el segundo o tercer contenedores[?] comprenden uno o más polisacáridos u oligosacáridos conjugados con DT y/o CRM197.

12. La vacuna de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque el primer contenedor comprende un contenido de DT de 70-100 μ g.

13. La vacuna de conformidad con las reivindicación 11 ó 12, caracterizada porque uno o más polisacáridos u oligosacáridos conjugados con DT y/o CRM197 se seleccionan de una lista que consiste de polisacáridos u oligosacáridos neumocócicos, 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F, polisacáridos u oligosacáridos meningocócicos MenC y MenY y *H. influenzae* tipo b Hib.

14. La vacuna de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizada porque el segundo contenedor comprende siete polisacáridos u oligosacáridos neumocócicos derivados de serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F los cuales están conjugados con CRM197.

15. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 11 a 14, caracterizada porque uno o más de los polisacáridos y oligosacáridos conjugados con DT y/o CRM197 tienen una relación de polisacáridos u oligosacárido:DT o CRM197 de 5 1:0.5-1.5 en peso.

Immunogenicity and Reactogenicity of Four Doses of Diphtheria-Tetanus-Three-Component Acellular Pertussis-Hepatitis B-Inactivated Polio Virus-*Haemophilus influenzae* Type b Vaccine Coadministered with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine

Irmingard Tichmann-Schumann, MD,* Peter Soemantri, MD,† Ulrich Behre, MD,‡
Johann Disselhoff, MD,§ Hans Mahler, MD,|| Gudrun Maechler, MD,¶ Roland Sanger, MD,¶
Jeanne-Marie Jacquet, PhD,# and Lode Schuerman, MD#

Background: The 7-valent pneumococcal (7vPn) conjugate vaccine is licensed for primary and booster vaccination according to the same immunization schedules as routinely recommended diphtheria-tetanus-pertussis-based childhood vaccines and can be coadministered during the same vaccination visit.

Methods: An open, randomized study evaluated the immunogenicity and safety of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-*Haemophilus influenzae* type b (DTPa-HBV-IPV/Hib) vaccine and a 7vPn conjugate vaccine when coadministered at 2, 3 and 4 months and 12–23 months of age, compared with the administration of the hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine given alone. Serum antibody titers were measured before and 1 month after the primary course and before and 1 month after the booster dose. Solicited local and general adverse events were recorded for 4 days and unsolicited adverse events were recorded for 30 days after each vaccine dose.

Results: A total of 345 subjects were enrolled for primary vaccination with the hexavalent vaccine (170 without and 175 with the 7vPn vaccine coadministered) and 266 returned for booster vaccination (122 without and 144 with coadministration of the 7vPn vaccine). After primary vaccination, antibody responses against the common antigens were similar in both groups, with seroprotection rates of 93.6–100% and with similar antibody decay before booster vacci-

nation. The fourth dose induced a vigorous booster response, with seroprotection/vaccine response rates of 96.8–100%. Response to the 7vPn primary and booster vaccination was within previously reported ranges. Differences in reactogenicity resulted from higher incidences of symptoms after concomitant vaccination. Rectal temperature $>39.5^{\circ}\text{C}$ was observed after 1.2% of the coadministered vaccine doses during primary vaccination and after 2.8% of the booster vaccine doses.

Conclusion: Coadministration of the DTPa-HBV-IPV/Hib and 7vPn vaccines at separate injection sites during the same vaccination visit was effective and safe.

Key Words: hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-*Haemophilus influenzae* type b vaccine, 7-valent pneumococcal vaccine conjugated, concomitant administration

(*Pediatr Infect Dis J* 2005;24: 70–77)

The use of combination vaccines to immunize against several diseases simultaneously is a recognized strategy for improving vaccine coverage in childhood vaccination programs.^{1–4} The ability to administer polyvalent vaccines simultaneously might further increase the convenience and acceptance provided by the use of combined vaccines and enhance compliance with vaccination schedules. Vaccine coadministrations must be tested to ensure that there is no immune interference between the vaccines and that concomitant vaccination is safe.

The 7-valent pneumococcal (7vPn) conjugate vaccine is currently licensed for primary and booster vaccination on the same immunization schedules as the diphtheria-tetanus-pertussis-based childhood vaccines. This multicenter study evaluated the feasibility of giving during the same vaccina-

Accepted for publication July 20, 2004.

From Medical Practices in *Munich, Germany, †Kleve-Materborn, Germany, ‡Kehl, Germany, §Offenburg, Germany and ||Flensburg, Germany; ¶GlaxoSmithKline Biologicals, Munich, Germany; and #GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium.

Supported by GlaxoSmithKline Biologicals.

Address for reprints: Roland Sanger, MD, GlaxoSmithKline, Theresienhoch 11, 80339 Munich, Germany. Fax 49 89 360 44 89 22; E-mail roland.sanger@gsk.com.

Copyright  2005 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0891-3668/05/2401-0070

DOI: 10.1097/01.inf.0000148923.46453.48

tion visit the 7vPn conjugate vaccine with hexavalent diphtheria-tetanus-3-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus types 1, 2 and 3-*Haemophilus influenzae* type b (DTPa-HBV-IPV/Hib) vaccine (GlaxoSmithKline Biologicals). The objective was to evaluate whether coadministration would induce a satisfactory immune response to all vaccine antigens administered and whether it would be well-tolerated and safe when given according to German recommendations (a 3-dose primary vaccination course at 2, 3 and 4 months of age followed by a fourth (booster) dose between 11 and 14 months of age).

MATERIALS AND METHODS

The study was approved by the respective ethics review committee of each of the 37 trial centers in Germany and conducted according to the Declaration of Helsinki as amended in 1996 and Good Clinical Practice guidelines effective at the time of study initiation. Written informed consent was obtained from the parents or guardians of all children in each phase of the study (primary and booster).

Trial Design and Subjects. The study design was open and randomized with 2 parallel groups. Infants were enrolled between 8 and 16 weeks of age and randomly assigned to receive either the combined DTPa-HBV-IPV/Hib and 7vPn vaccines during the same vaccination visit (Hexa+7vPn group) or a single administration of the combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine (Hexa group). During the primary phase of the study, children received a 3-dose vaccination course administered at 2, 3 and 4 months of age. This was followed by a booster phase given at ~13 months of age during which children received a single dose of the same vaccines they had received during the primary phase. Healthy infants born after a normal gestation period (between 36 and 42 weeks) were eligible for inclusion in the study. Exclusion criteria were: participation in another trial; a history of infection with any of the diseases represented by the vaccine components or any previous vaccination with similar vaccines; a history of seizures or progressive neurologic disease; immunosuppressive therapy; receipt of immunoglobulin or blood products since birth; or a history of allergic disease likely to be exacerbated by any vaccine component. Subjects were eligible to continue in the booster phase of the study if they had received the full 3-dose primary vaccination course. Contraindications and precautions for subsequent vaccine doses included: hypersensitivity reactions after vaccination; rectal temperature $\geq 40.5^{\circ}\text{C}$; collapse or shock-like state and/or persistent inconsolable crying for ≥ 3 hours within 48 hours after vaccination; seizures within 3 days after vaccination; encephalopathy within 7 days after vaccination.

Vaccines. The hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) vaccine is developed and manufactured by Glaxo-SmithKline Biologicals (Rixensart, Belgium). A 0.5-mL dose of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine was prepared by reconstituting the lyophilized Hib component with the liquid

DTPa-HBV-IPV. After reconstitution, the vaccine contained per dose ≥ 30 IU diphtheria toxoid, ≥ 40 IU tetanus toxoid; 3 acellular pertussis components: 25 μg of pertussis toxoid (PT), 25 μg of filamentous hemagglutinin (FHA), 8 μg of pertactin (PRN); 10 μg of recombinant hepatitis B surface antigen (HBsAg); 40 D-antigen units of type 1 (Mahoney), 8 D-antigen units of type 2 (MEF-1) and 32 D-antigen units of type 3 (Saukett) polio virus; 10 μg of the Hib polysaccharide polyribosylribitol phosphate (PRP) conjugated to 20–40 μg of tetanus toxoid and 0.82 mg of aluminum as salts. The DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine was administered by intramuscular injection in the right anterolateral thigh. The 7vPn conjugate vaccine (Prevenar) is developed and manufactured by Wyeth Lederle Vaccines (Pearl River, NY). A single dose of the 7vPn vaccine (0.5 mL) contained 2 μg of each polysaccharide from pneumococcal serotypes 4, 9V, 14, 18C, 19F and 23 F and 4 μg of polysaccharide from serotype 6B, each conjugated to CRM₁₉₇ as carrier protein (a nontoxic variant of diphtheria toxin) ~20 μg in total and 0.125 mg of aluminum as aluminum phosphate. The 7vPn vaccine was administered by intramuscular injection in the left anterolateral thigh. After the end of the primary vaccination phase and before the administration of the booster dose, subjects in the Hexa group received 2 doses of 7vPn vaccine, between the ages of 7 and 11 months, as recommended in this age group.

Assessment of Antibody Response. Venous blood samples were collected for measurement of serum antibody titer before the first dose and 1 month after the third primary vaccination dose and before and 1 month after the booster dose. All serologic testing was performed in a blinded manner by validated methods at GlaxoSmithKline Biologicals (Rixensart, Belgium). Antidiphtheria and antitetanus antibodies were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), with an assay cutoff of 0.1 IU/mL, above which there is a good correlation between the ELISA and in vivo neutralization tests.^{5,6} Antibodies against PT, FHA and PRN were measured by ELISA with an assay cutoff of 5 ELISA units/mL.⁷ Antibodies against HBsAg (anti-HBs) were measured against a World Health Organization (WHO) reference serum by ELISA with a commercial test kit (AUSAB from Abbott Laboratories in North Chicago, IL). The assay cutoff was set at 10 mIU/mL.⁸ Antibodies against poliovirus types 1, 2 and 3 were determined by a microneutralization assay (adapted from the WHO standard assay⁹) with a 1/8 dilution titer as cutoff. Anti-PRP antibody response was assessed by ELISA with an assay cutoff of 0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$.¹⁰ Antibodies against the 7 serotypes of pneumococcal capsular polysaccharides were measured with an ELISA with an assay cutoff of 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$.¹¹ Assay cutoff values for antidiphtheria; antitetanus; anti-HBs; anti-polio virus types 1, 2 and 3; and anti-PRP represented established seroprotective thresholds. Primary vaccine response to the pertussis antigens was de-

defined as seropositivity (detectable antibodies) after the third dose in subjects with previously undetectable antibodies or at least maintenance of prevaccination antibody concentration in subjects who were initially seropositive. This definition took into consideration the decay of maternal pertussis antibodies (half-life ~40 days).¹² Booster vaccine response for the pertussis antigens was defined as the appearance of antibodies in subjects who were seronegative before the booster, or at least 2-fold increase in antibody concentrations in those who were initially seropositive.

Assessment of Safety. Reactogenicity data were collected from diary cards completed by parents/guardians on the day of vaccination and during the 3 days after each dose. Parents/guardians were asked to measure and record the diameter of any injection site redness and/or swelling, to record rectal temperature and to assess the presence and intensity of local injection site pain, any irritability/fussiness, drowsiness, loss of appetite and any other symptom. Symptoms were graded from 1 to 3 in intensity. Grade 3 injection site pain was evidenced by the child's crying when the limb was moved. Grade 3 irritability/fussiness was defined as crying that could not be comforted; grade 3 loss of appetite was defined as not eating at all. At the time of analysis, fever was defined as rectal temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$, grade 3 fever as rectal temperature of $>39.5^{\circ}\text{C}$ and grade 3 injection site redness or swelling as a symptom with a diameter >20 mm. All other grade 3 symptoms were defined as preventing normal everyday activities. Any other adverse event that occurred within 1 month after each dose, and all serious adverse events occurring throughout the study period were reported by the investigators. The causality of all solicited systemic symptoms and unsolicited symptoms was assessed by the physician at each subsequent visit of the vaccinee.

Statistical Analysis. The percentages of subjects with seropositive/seroprotective antibody levels/vaccine response to pertussis antigens and geometric mean concentrations/titers (GMC/GMT) of antibodies against each vaccine antigen were determined in each group, with 95% confidence intervals (CIs). GMCs/GMTs were calculated by taking the antilog of the mean of the log concentration/titer transformations. Antibody concentrations/titers below the assay cutoff were given an arbitrary value of one-half the cutoff for the purpose of GMC/GMT calculation. The incidence of symptoms in each vaccine group was calculated with 95% CIs. Differences in GMCs/GMTs, seroprotection rates and incidence of symptoms between groups were explored with Student's *t* and Fisher's exact tests. Considering that there was no adjustment for multiple comparisons, statistically significant differences should be interpreted with caution. Inferential statistics were performed on antibody responses 1 month postprimary and 1 month postbooster. Exact 95% CIs on the difference in seroprotection/vaccine response rates were computed by the method of Chan and Zhang in StatXact 5.¹³ The limit for

clinical noninferiority was defined at 10%. The 95% CIs on GMC ratios (Hexa group divided by Hexa+7vPn group) were computed with a 1-way analysis of covariance model on the $\log_{10}$ transformation of the antibody concentrations. For antibodies against the 3 pertussis antigens, noninferiority of GMCs was defined at 1.5-fold. Immunogenicity analyses were performed on the according to protocol cohort defined as vaccinated subjects who met all eligibility criteria, complied with protocol-defined procedures and with antibody assay results available. Safety analysis was performed on the total vaccinated cohort.

RESULTS

Of the 345 subjects enrolled and randomly assigned to the Hexa group (170) or the Hexa+7vPn group (175), 335 completed the primary vaccination course. The mean age of the total cohort at the time of the first dose was 11.5 ± 2.51 (SD) weeks. Approximately one-half of the subjects were male (53%), and the race of the majority of subjects (95%) was white. Parents of 2 subjects (both in the Hexa+7vPn group) withdrew consent and 8 subjects (one in the Hexa+7vPn group and 7 in the Hexa group) were lost to follow-up; no withdrawals were the result of adverse events. A total of 266 subjects (122 in the Hexa group and 144 in the Hexa+7vPn group) returned for the booster phase of the study.

Mean age of the total cohort at the time of booster administration was 13.1 ± 1.0 months; 55.6% of the subjects were male. The main reason for not participating in the booster phase of the study was that children had already received their booster, recommended at 11–14 months.

Immunogenicity. The postprimary according to protocol immunogenicity cohort comprised 279 infants (141 in the Hexa+7vPn group and 138 in the Hexa group). Seroprotection was achieved in equally high proportions of infants whether the hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine was administered alone or concomitantly with the 7vPn vaccine (Table 1). Immunogenicity analysis of the total cohort yielded similar results. After the third dose, the observed immune responses elicited by the Hexa+7vPn combination in terms of seroprotection rates for anti-PRP, antitetanus, antidiphtheria, anti-HBs antigen and anti-poliovirus types 1, 2 and 3; GMCs of anti-PT, anti-FHA and anti-PRN antibodies met the preestablished criteria for noninferiority. For the anti-PRP antibodies, 93.6% of the Hexa+7vPn group achieved a level of ≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$ after primary immunization as compared with 95.7% in the Hexa group. Concomitant vaccination with 7vPn did not negatively impact the priming induced by the hepatitis B component of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as demonstrated by the high and equivalent seroprotection rates in the 2 groups (97.9 and 97.8% for the Hexa+7vPn and Hexa groups, respectively). Postprimary vaccine response rates for the 3 pertussis antigens were

TABLE 1. Seroprotection/Seropositivity Rates 1 Month After the 3-Dose Primary Vaccination, Before and 1 Month After Booster Vaccination

Antibody and Cutoff	DTPa-HBV-IPV/Hib (Hexa) (%)			DTPa-HBV-IPV/Hib + 7vPn (Hexa+7vPn) (%)		
	Primary (N = 138) (Post)	Booster (N = 114)		Primary (N = 141) (Post)	Booster (N = 128)	
		Pre	Post		Pre	Post
Anti-PRP ≥0.15 µg/mL	95.7 (90.8–98.4)*	89.6 (82.9–94.4)	100.0 (96.8–100.0)	93.6 (88.2–97.0)	79.4 (71.2–86.1)	100.0 (97.1–100.0)
≥1.0 µg/mL	75.4 (67.3–82.3)	32.5 (24.0–41.9)	99.1 (95.2–100.0)	57.4 (45.8–65.7)	28.6 (20.9–37.3)	96.8 (92.1–99.1)
Antidiphtheria (≥0.1 IU/mL)	100.0 (97.4–100.0)	91.2 (84.5–95.7)	100.0 (96.8–100.0)	100.0 (97.4–100.0)	94.4 (88.8–97.7)	100.0 (97.1–100.0)
Antitetanus (≥0.1 IU/mL)	100.0 (97.4–100.0)	93.0 (86.6–96.9)	100.0 (96.8–100.0)	100.0 (97.4–100.0)	86.4 (79.1–91.9)	100.0 (97.1–100.0)
Anti-Hib (≥10 mIU/mL)	97.3 (93.7–99.5)	93.0 (86.6–96.9)	99.1 (95.2–100.0)	97.9 (93.9–99.6)	92.9 (86.9–96.7)	98.8 (91.9–99.1)
Anti-poliovirus type 1 (≥1/8)	100.0 (97.2–100.0)	93.1 (86.4–97.2)	100.0 (96.6–100.0)	100.0 (97.3–100.0)	90.6 (83.8–95.2)	100.0 (96.6–100.0)
Anti-poliovirus type 2 (≥1/8)	98.4 (94.2–99.8)	95.2 (89.1–98.4)	100.0 (96.6–100.0)	99.3 (95.9–100.0)	89.7 (82.6–94.5)	100.0 (96.6–100.0)
Anti-poliovirus type 3 (≥1/8)	99.2 (95.4–100.0)	95.1 (88.9–98.4)	100.0 (96.3–100.0)	100.0 (97.2–100.0)	94.7 (88.8–98.0)	100.0 (96.4–100.0)

*Numbers in parentheses, 95% CI.

94.8–98.6% in the Hexa+7vPn group as compared with 97.8–98.2% in the Hexa group (Table 2). All vaccinees in both groups, who were seronegative for pertussis antibodies before vaccination, responded to vaccination. The coadministration of CRM₁₉₇ conjugate 7vPn vaccine resulted in higher antidiphtheria antibody GMC in the Hexa+7vPn group (2.344 IU/mL versus 1.429 IU/mL, *P* < 0.05; Table 3). Postprimary GMCs/GMTs for antibodies against all other common antigens were similar in the 2 groups. In the concomitant vaccination group, 97.2–100% of vaccinees exhibited a postdose 3 IgG antibody concentration ≥0.05 µg/mL against each of the 7 pneumococcal serotypes. GMCs (micrograms/mL) of capsular polysaccharides of the 7 pneumococcal serotypes included in the 7vPn vaccine confirmed a significant response against each of the 7 serotypes (Table 4).

In the 9–12 months between the last dose of the primary vaccination course at 4 months of age and the time of the booster vaccination at 12–16 months of age, the decay of antibodies against the antigens contained in the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine was comparable in both groups resulting in similar antibody GMCs/GMTs before booster vaccination (Table 3).

The fourth dose induced a vigorous booster response with seroprotection/seropositivity rates ranging from 96.8% to 100% in the 2 groups (Table 1). All subjects in both groups

exhibited anti-PRP antibody concentrations ≥0.15 µg/mL and at least 96.8% had anti-PRP antibody concentrations ≥1.0 µg/mL. The booster dose elicited seroprotective antibody concentrations (≥10 mIU/mL) against hepatitis B in at least 96.8% of the children regardless of whether or not the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine was coadministered with the 7vPn vaccine, and over 95% of the children in both groups achieved anti-HBs antibody concentrations ≥100 mIU/mL. All children in both groups had seroprotective antibody concentrations against diphtheria, tetanus and the 3 poliovirus types. Booster response rates for antibodies against the 3 pertussis antigens were also similar in the 2 groups (Table 3), and all vaccinees who were seronegative for antipertussis antibodies before the booster dose showed a booster response against the pertussis antigens. The majority of the subjects maintained seropositive levels of antibodies to the 3 pertussis antigens before the booster. Antibody concentrations against the 3 pertussis antigens increased >8-fold in the 2 groups, testifying to a strong response to the booster in both groups. Similar to the results after primary vaccination, antidiphtheria antibody GMCs 1 month after the booster dose were significantly higher in the hexa+7vPn group (*P* < 0.05). For all other antigens, lower antibody GMCs/GMTs were observed after the fourth dose of DTPa-HBV-IPV/Hib coadministered

TABLE 2. Post-Primary and Post-Booster Vaccine Response Rates to the 3 Pertussis Antigens*

Antibody	DTPa-HBV-IPV/Hib (Hexa)		DTPa-HBV-IPV/Hib + 7vPn (Hexa+7vPn)	
	(N = 138) Post-Primary	(N = 114) Post-Booster	(N = 141) Post-Primary	(N = 128) Post-Booster
Anti-PT	98.2 (93.5–99.8)*	98.2 (93.8–99.8)	98.6 (94.9–99.8)	100.0 (97.0–100.0)
Anti-FLIA	97.8 (93.6–99.5)	98.2 (93.8–99.8)	94.9 (89.6–97.9)	96.8 (91.9–99.1)
Anti-PRN	97.8 (93.7–99.5)	99.1 (95.2–100.0)	95.0 (90.0–98.0)	98.4 (94.2–99.8)

*Primary vaccine response to pertussis antigens defined as seropositivity in subjects who were initially seronegative (ie, with concentrations less than cutoff value) or at least maintenance of prevaccination antibody concentration in subjects who were initially seropositive (ie, with concentrations at cutoff value). Booster vaccine response to pertussis antigens defined as appearance of antibodies in subjects who were initially seronegative or a 2-fold increase of prevaccination antibody titers after the booster dose in subjects who were initially seropositive.

*Numbers in parentheses, 95% CI.

TABLE 3. GMC/GMTs for Antibodies Against Each of the DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine Antigens 1 Month After the 3-Dose Primary Vaccination, Before and 1 Month After Booster Vaccination

Antibody	DTPa-HBV-IPV/Hib (Hexa)				DTPa-HBV-IPV/Hib + 7vPn (Hexa+7vPn)			
	Primary (N = 138)		Booster (N = 114)		Primary (N = 141)		Booster (N = 128)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Anti-PRN (μg/mL)	2.274 (1.783-2.901)*	47.559 (38.531-58.948)	0.622 (0.495-0.782)	47.559 (38.531-58.948)	1.590 (1.232-2.052)	0.476 (0.374-0.606)	35.633 (27.570-46.056)	35.633 (27.570-46.056)
Anti-diphtheria (IU/mL)	1.429 (1.238-1.649)	6.909 (6.066-7.943)	0.398 (0.328-0.482)	6.909 (6.066-7.943)	2.344 (2.086-2.634)	0.331 (0.328-0.444)	8.461 (7.455-9.502)	8.461 (7.455-9.502)
Anti-tetanus (IU/mL)	1.710 (1.508-1.947)	6.811 (6.002-7.729)	0.357 (0.313-0.431)	6.811 (6.002-7.729)	1.380 (1.209-1.598)	0.300 (0.252-0.358)	4.795 (4.159-5.531)	4.795 (4.159-5.531)
Anti-PT (ELU/mL)	51.7 (46.5-57.3)	100.1 (83.2-113.5)	10.3 (8.8-12.1)	100.1 (83.2-113.5)	44.3 (39.6-49.6)	8.4 (7.2-9.9)	73.4 (64.5-83.5)	73.4 (64.5-83.5)
Anti-PHA (ELU/mL)	141.8 (126.2-159.2)	520.5 (464.4-583.3)	43.1 (36.6-50.7)	520.5 (464.4-583.3)	140.8 (123.9-160.0)	43.0 (35.8-51.7)	468.6 (402.6-522.3)	468.6 (402.6-522.3)
Anti-PRN (ELU/mL)	350.1 (311.5-371.3)	504.2 (425.0-598.3)	21.4 (17.8-25.8)	504.2 (425.0-598.3)	119.3 (103.8-136.8)	15.4 (13.6-19.7)	344.3 (294.3-403.0)	344.3 (294.3-403.0)
Anti-HBs (mIU/mL)	462.0 (383.5-567.1)	675.4 (479.3-789.4)	206.6 (155.9-272.1)	675.4 (479.3-789.4)	376.9 (296.1-479.9)	171.2 (130.9-223.9)	3909.4 (2751.8-5273.9)	3909.4 (2751.8-5273.9)
Anti-poliovirus type 1	262.0 (208.5-329.2)	1977.0 (1635.3-2390.1)	75.1 (56.1-97.3)	1977.0 (1635.3-2390.1)	255.1 (202.7-320.9)	62.1 (47.4-81.3)	1371.1 (1094.3-1717.9)	1371.1 (1094.3-1717.9)
Anti-poliovirus type 2	154.3 (130.0-209.0)	2135.6 (1756.0-2597.3)	63.3 (49.6-80.9)	2135.6 (1756.0-2597.3)	141.3 (113.0-176.7)	45.3 (35.0-59.8)	1429.7 (1144.1-1786.5)	1429.7 (1144.1-1786.5)
Anti-poliovirus type 3	580.5 (467.8-720.2)	3696.7 (2985.1-4578.0)	129.5 (108.1-180.1)	3696.7 (2985.1-4578.0)	560.7 (448.4-701.0)	107.1 (81.9-140.2)	2427.0 (1876.9-3140.1)	2427.0 (1876.9-3140.1)

*Numbers in parentheses, 95% CI.
†Two-sided $P < 0.05$, t test.
ELU indicates ELISA units.

TABLE 4. GMCs of Pneumococcal Antibodies in Subjects Who Received Concomitant DTPa-HBV-IPV/Hib and 7vPn (Hexa+7vPn) vaccines

Antibody	Primary (N = 141) (Post)	GMC (μg/mL)	
		Booster (N = 128)	
		Pre	Post
Anti-4	3.97 (3.48-4.53)*	0.46 (0.39-0.54)	4.29 (3.66-5.05)
Anti-6B	0.91 (0.73-1.12)	0.26 (0.20-0.33)	3.92 (3.13-4.91)
Anti-9V	3.21 (2.81-3.68)	0.61 (0.52-0.71)	6.77 (5.87-7.91)
Anti-14	4.65 (3.97-5.44)	2.18 (1.87-2.53)	12.27 (10.49-14.34)
Anti-18C	3.21 (2.80-3.67)	0.47 (0.40-0.54)	4.71 (3.91-5.67)
Anti-19F	3.72 (3.15-4.41)	0.38 (0.29-0.50)	2.82 (2.41-3.29)
Anti-23F	2.10 (1.73-2.55)	0.36 (0.29-0.44)	7.68 (6.20-9.60)

*Numbers in parentheses, 95% CI.

with 7vPn. This difference was statistically significant ($P < 0.05$) for antitetanus, anti-PT and anti-PRN antibody GMCs and GMTs for antibodies against the 3 poliovirus types. The coadministered 7vPn conjugate booster elicited at least a 5-fold increase in GMCs of antibodies against the 7 pneumococcal serotypes (Table 4).

Safety. Table 5 summarizes the incidence of solicited local symptoms reported after each of the primary and booster vaccine doses. Redness at the injection site was the most frequently reported solicited local symptom in both groups, for both vaccines (data not shown) after primary and booster vaccine doses. The 7vPn injection site reactions were as frequent as the DTPa-HBV-IPV/Hib injection site reactions (regardless whether the latter was given alone or coadministered with the 7vPn vaccine). A higher local reactogenicity was observed for all doses after concomitant administration of the DTPa-HBV-IPV/Hib and the 7vPn vaccines as compared with the administration of the hexavalent vaccine alone. However, these differences reached statistical significance only for swelling after the first dose and injection site pain or any redness and redness >20 mm after the booster dose ($P < 0.05$). The number of primary doses followed by local symptoms with grade 3 intensity remained low. In general, solicited local symptoms were reported more frequently after the booster dose.

The coadministration of the hexavalent and the 7vPn vaccines resulted in overall increased incidences of solicited general symptoms compared with the hexavalent vaccine given alone (Table 6). The most important increase was observed for fever which was the most frequently reported general symptom in the Hexa+7vPn group. The most frequently reported solicited general symptom after primary vaccination with DTPa-HBV-IPV/Hib alone was drowsiness. After each of the 3 doses of the primary vaccination course (Table 6), the increased incidence of any fever (rectal temperature, $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) after coadministration was statistically significant ($P < 0.05$) as was the increase in rectal temperature of $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ after the first 2 vaccine doses. However, the

TABLE 5. Incidence of Solicited Local Injection Site Symptoms Within 4 Days After Vaccination

Symptom	Intensity	Incidence (%)									
		3-Dose Primary Vaccination Course					Booster Vaccination				
		Dose 1		Dose 2		Dose 3		Dose 4		Dose 4	
		Hexa (N = 156)	Hexa + 7vPn (N = 173)	Hexa (N = 165)	Hexa + 7vPn (N = 172)	Hexa (N = 163)	Hexa + 7vPn (N = 170)	Hexa (N = 121)	Hexa + 7vPn (N = 138)	Hexa (N = 121)	Hexa + 7vPn (N = 138)
Pain	Any	17.5 (12.0–24.1) ^a	25.4 (19.1–32.0)	15.2 (10.1–21.5)	24.5 (16.6–32.4)	10.4 (6.2–15.2)	15.9 (10.7–22.3)	22.3 [†] (16.2–29.8)	37.7 [†] (29.6–46.3)	1.7 (0.2–5.8)	2.2 (0.5–5.2)
	Grade 3 [‡]	0.6 (0.0–3.3)	1.2 (0.1–4.1)	0.6 (0.0–3.3)	1.2 (0.1–4.1)	0.6 (0.0–3.4)	0.8 (0.0–3.2)	1.7 (0.2–5.8)	2.2 (0.5–5.2)	1.7 (0.2–5.8)	2.2 (0.5–5.2)
Redness	Any	30.1 (23.3–37.7)	39.3 (32.0–47.0)	36.4 (29.0–44.2)	42.4 (35.0–50.2)	33.1 (26.0–40.9)	37.1 (29.8–44.8)	38.0 [†] (29.8–47.3)	51.4 [†] (42.8–60.0)	2.5 [†] (0.5–7.1)	11.6 [†] (6.3–18.1)
	>20 mm	1.2 (0.1–4.3)	2.9 (0.9–6.6)	1.3 (0.4–5.2)	0.6 (0.0–3.2)	2.5 (0.7–6.2)	1.8 (0.4–5.1)	2.5 [†] (0.5–7.1)	11.6 [†] (6.3–18.1)	2.5 [†] (0.5–7.1)	11.6 [†] (6.3–18.1)
Swelling	Any	13.9 [†] (9.0–20.1)	22.5 [†] (16.5–29.5)	21.2 (15.2–28.2)	29.1 (22.4–36.5)	19.0 (13.3–25.9)	26.5 (20.0–33.8)	29.8 (21.8–38.7)	37.0 (28.9–45.5)	2.5 (0.5–7.1)	7.2 (3.5–12.9)
	>20 mm	2.4 (0.7–6.1)	2.9 (0.9–6.6)	3.0 (1.0–6.9)	2.9 (1.0–6.7)	2.5 (0.7–6.2)	2.4 (0.6–5.9)	2.5 (0.5–7.1)	7.2 (3.5–12.9)	2.5 (0.5–7.1)	7.2 (3.5–12.9)

^aNumbers in parentheses, 95% CI.

[†]Fisher's exact test: $P < 0.05$.

[‡]Grade 3 pain defined as spontaneously painful or crying when the limb was moved.

TABLE 6. Incidence of Solicited General Symptoms and Use of Antipyretic Medication Within 4 Days After Vaccination

Symptom	Intensity	Incidence (%)									
		3-Dose Primary Vaccination Course					Booster Vaccination				
		Dose 1		Dose 2		Dose 3		Dose 4		Dose 4	
		Hexa (N = 166)	Hexa + 7vPn (N = 173)	Hexa (N = 165)	Hexa + 7vPn (N = 172)	Hexa (N = 163)	Hexa + 7vPn (N = 170)	Hexa (N = 121)	Hexa + 7vPn (N = 138)	Hexa (N = 121)	Hexa + 7vPn (N = 138)
Drowsiness	Any	43.1 (35.5–51.0) [†]	44.6 (37.0–52.2)	32.7 (25.9–40.6)	41.3 (33.8–49)	26.4 (19.8–33.8)	32.4 (25.4–39.9)	31.4 [†] (23.3–40.5)	44.9 (36.5–53.6)	0.0 (0.0–3.0)	2.2 (0.4–6.0)
	Grade 3 [‡]	2.4 (0.7–6.0)	2.3 (0.6–5.8)	0.0 (0.0–2.2)	1.2 (0.1–4.1)	0.6 (0.0–3.4)	1.2 (0.1–4.2)	0.0 (0.0–3.0)	2.2 (0.4–6.0)	0.0 (0.0–3.0)	2.2 (0.4–6.0)
Irritability/fussiness	Any	32.3 (25.3–40.0)	37.0 (29.8–44.7)	31.5 (24.5–39.2)	36.6 (29.4–44.3)	22.7 (16.5–29.9)	31.8 (24.8–39.3)	31.4 (23.3–40.5)	42.0 (33.7–50.7)	1.7 (0.2–5.8)	1.4 (0.2–5.1)
	Grade 3	1.2 (0.1–4.3)	2.9 (0.9–6.6)	0.0 (0.0–2.2)	2.9 (1.0–6.7)	1.2 (0.1–4.4)	2.4 (0.6–5.9)	1.7 (0.2–5.8)	42.0 (33.7–50.7)	1.7 (0.2–5.8)	1.4 (0.2–5.1)
Loss of appetite	Any	22.3 (16.5–29.9)	24.9 (18.6–32.0)	18.2 [†] (12.6–24.9)	27.9 [†] (21.3–35.2)	11.7 (7.2–17.6)	14.7 (9.7–20.9)	24.8 (17.4–33.5)	34.8 (26.9–43.4)	0.0 (0.0–3.0)	2.2 (0.5–6.2)
	Grade 3	0.0 (0.0–2.2)	0.0 (0.0–2.1)	0.0 (0.0–2.2)	0.6 (0.0–3.2)	0.0 (0.0–2.2)	0.0 (0.0–2.1)	0.0 (0.0–3.0)	34.8 (26.9–43.4)	0.0 (0.0–3.0)	2.2 (0.5–6.2)
Fever	≥38.0°C	24.0 [†] (17.7–31.2)	42.8 [†] (35.3–50.5)	27.9 [†] (21.2–35.4)	49.4 [†] (41.7–57.1)	18.4 [†] (12.8–25.2)	33.5 [†] (26.5–41.2)	38.3 (30.1–48.1)	48.0 (40.0–57.2)	12.3 [†] (7.0–19.5)	22.4 [†] (15.8–30.1)
	>38.5°C	3.6 [†] (1.3–7.7)	15.0 [†] (10.1–21.2)	6.1 [†] (2.9–10.9)	15.7 [†] (10.6–22.0)	4.3 (1.7–8.6)	9.4 (5.5–14.8)	12.3 [†] (7.0–19.5)	22.4 [†] (15.8–30.1)	4.9 (1.8–10.4)	11.2 (6.5–17.5)
	>39.0°C	1.8 (0.4–5.2)	4.6 (2.0–8.9)	3.9 (1.0–6.9)	4.1 (1.7–8.2)	0.0 (0.0–2.2)	2.4 (0.6–5.9)	4.9 (1.8–10.4)	11.2 (6.5–17.5)	1.7 (0.2–5.8)	2.9 (0.8–7.3)
	>39.5°C	0.6 (0.0–3.3)	1.2 (0.1–4.1)	0.0 (0.0–2.2)	0.6 (0.0–3.2)	0.0 (0.0–2.2)	0.0 (0.0–2.2)	1.7 (0.2–5.8)	2.9 (0.8–7.3)	1.7 (0.2–5.8)	2.9 (0.8–7.3)
Antipyretic use		4.2 (1.7–8.4)	6.9 (3.6–11.8)	1.3 [†] (0.4–5.2)	9.3 [†] (5.4–14.7)	3.1 (1.0–7.0)	6.5 (3.3–11.3)	7.9 [†] (3.5–13.7)	16.7 [†] (10.9–24.0)	7.9 [†] (3.5–13.7)	16.7 [†] (10.9–24.0)

^aNumbers in parentheses, 95% CI.

[†]Fisher's exact test: $P < 0.05$.

[‡]Grade 3 drowsiness defined as drowsiness preventing normal daily activity; Grade 3 irritability/fussiness defined as crying that could not be comforted; Grade 3 loss of appetite defined as refusing all food.

increase in fever of $\geq 39^{\circ}\text{C}$ was no longer statistically significant, and the number of subjects with rectal temperature $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ remained small (3 subjects after doses 1 or 2 in the Hexa+7vPn group and 1 subject after the first dose of DTPa-HBV-IPV/Hib alone). The coadministration of the hexavalent and 7vPn vaccines for the booster dose in the second year of life did not result in a significant additional increase in fever. Although the group difference for the incidence of rectal temperature $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ reached statistical significance ($P < 0.05$), this was not the case for the difference in the incidence of higher grade fever, which remained relatively small (fever $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ was reported for only 4 subjects in the Hexa+7vPn group and 2 subjects in the Hexa group after the fourth dose). No febrile convulsions occurred in either group after primary or booster vaccination. Approximately 70–80% of all fever episodes lasted no more than 1 or 2 days with no trend for longer duration in the coadministration group. Although the percentage of subjects who received antipyretic medication after vaccination was higher after each dose in the Hexa+7vPn group (Table 6), the Fisher exact test indicated a statistically significant difference for only the second primary dose and the booster dose ($P < 0.05$).

The unsolicited symptoms reported during the 31-day follow-up period after each dose were those usually seen in a pediatric population with similar frequencies reported in the 2 study groups. During the primary course, unsolicited symptoms were reported after 29.5% (95% CI 25.6–33.7) of the vaccine doses in the Hexa+7vPn group and after 26.6% (95% CI 22.7–30.7) of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine doses when given alone. Unsolicited symptoms were reported at similar rates after the booster dose (37%; 95% CI 28.9–45.6 and 30.6%; 95% CI 22.5–39.6 in the Hexa+7vPn and Hexa groups, respectively). Events after 9 primary or booster vaccine doses in the Hexa+7vPn group (1.4%; 95% CI 0.6–2.6) and 16 primary or booster doses in the Hexa group (2.6%; 95% CI 1.5–4.2) were considered to have a causal relationship to vaccination. The most commonly reported causally related unsolicited events were injection site reactions (ie, induration, swelling after the 4-day follow-up period, hematoma and granuloma).

None of the 8 serious adverse events (6 in the Hexa+7vPn group and 2 in the Hexa group) reported during the primary and booster phases were determined by investigators to be related to vaccination.

DISCUSSION

The immune response induced by the hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine was not significantly affected by the concomitant administration of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Both the DTPa-HBV-IPV/Hib+7vPn and the DTPa-HBV-IPV/Hib primary immunization regimens were immunogenic and induced seroprotective antibody concentrations against Hib, diphtheria, tetanus, hepatitis B and poliovirus types 1, 2 and 3 and a vaccine response

against the pertussis antigens in most vaccinees. Antibody responses to primary immunization with all component antigens were within the same range as those previously reported for concomitant administration of the vaccines^{14,15} and were also in line with those reported for the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine administered separately, in trials conducted in Germany^{16,17} and those observed in the 7vPn efficacy trial conducted in the United States, where the vaccine was administered according to the 2–4–6 month schedule, as recommended by Immunization Practices Advisory Committee (U.S. Centers for Disease Control and Prevention).¹⁸ Seroprotection rates for antibodies against the hepatitis B component were high and well within the range reported after monovalent hepatitis B vaccination.¹⁹

Antibody persistence between the primary series and the booster dose and response to booster vaccination of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine were not clinically significantly impaired by the coadministration of the 7vPn vaccine. The vigorous boost in antibody concentrations elicited by the fourth dose confirmed that both vaccine regimens provided good priming and successful induction of immunologic memory with all component antigens. The clinical relevance of the differences in postbooster antibody GMCs/GMTs is therefore likely to be limited given the high pertussis vaccine response rates (at least 96.8%) and the high seroprotection rates observed in both groups (at least 96.8% for anti-HBs antibodies and 100% for antibodies against all other antigens).^{20,21} The 5 subjects who did not achieve anti-HBs antibody concentrations ≥ 10 mIU/mL after the booster were already nonresponders after the primary course. It is well-known that a small proportion of healthy vaccinated individuals fail to develop seroprotective levels of anti-HBs antibodies.²² Also, of the 16 subjects who did not achieve anti-PRP antibody concentration ≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$ after primary vaccination, all 15 who participated in the booster phase had seroprotective levels of anti-PRP antibodies after the booster and 11 of 15 achieved a concentration ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$.

Increased reactogenicity after coadministration of the hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine and the 7vPn vaccine was expected, given that the Hexa+7vPn group received 1 additional injection and 7 more antigens. However, the incidences of clinically significant adverse events remained low in both groups and occurred at frequencies comparable with those previously reported for vaccination with the hexavalent vaccine alone.^{16,18} The increased incidence of fever with any intensity (rectal temperature, $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) in the coadministration group can be considered not clinically significant given that only very few cases of rectal temperature $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ were reported in both groups. After the booster dose in the second year of life, a time when the risk for febrile convulsions is the highest,^{23,24} the incidence of fever $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ was not higher than that previously reported for booster vaccination with DTPa-HBV-IPV/Hib alone.²⁵ In addition, fever episodes were transient and of short duration and

did not lead to any hospitalizations, convulsions or other kinds of serious adverse events. Particularly episodes of fever $>39.5^{\circ}\text{C}$ never lasted for >1 day; that is, a rectal temperature of $>39.5^{\circ}\text{C}$ was never recorded during 2 consecutive days. This confirmed that the increased incidence of fever episodes in the Hexa+7vPn group had no clinically relevant consequences. Although more subjects received antipyretics within 4 days after vaccination in the Hexa+7vPn group than in the Hexa alone group, antipyretics were used relatively infrequently (after $<10\%$ of the doses overall). No particular instructions were given to parents with regard to the use of antipyretics before or after vaccination. Although one would expect that a more intensive use of antipyretics (either therapeutically or prophylactically) could reduce the incidence, intensity or duration of fever after coadministration, this warrants further investigations.

Findings in this study are in line with those previously reported^{14,26} and analogous to those observed previously for coadministration of the 7vPn vaccine and the combined DTPa-IPV/Hib vaccine from the same manufacturer.¹⁵ A study of the coadministration of the 7vPn vaccine with the DTPa-HBV-IPV-Hib vaccine from another manufacturer, conducted in France according to a 2-3-4 month primary vaccination schedule, reported lower levels of response especially to HBV²⁷ than in the study reported here. The effectiveness and safety of the concomitant administration of the hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine and the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine would enable vaccination against 7 significant childhood diseases without increasing the number of clinic visits.

REFERENCES

1. FitzSimons D, François G, Emirloglu N, Van Damme P. Combined hepatitis B vaccines. *Vaccine*. 2003;21:1310-1316.
2. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, Weniger BG, Iskander JK, Watson JC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR*. 2002; 51(RR-2):1-36.
3. Jacobson SH, Sewell EC, Allwine DA, Medina EA, Weniger BG. Designing pediatric vaccine formularies and pricing pediatric combination vaccines using operations research models and algorithms. *Expert Rev Vaccines*. 2003;2:15-19.
4. Frenkel LD, Nielsen K. Immunization issues for the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(suppl 3):45-52.
5. Melville-Smith ME, Balfour A. Estimation of *Corynebacterium diphtheriae* antitoxin in human sera: a comparison of enzyme-linked immunosorbent assay with the toxin neutralization test. *J Med Microbiol*. 1988;25:279-283.
6. Melville-Smith ME, Seagroat VA, Watkins JT. A comparison of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with the toxin neutralization test in mice as a method for the estimation of tetanus antitoxin in human sera. *J Biol Stand*. 1983;11:137-144.
7. Mandelkern CR, Meade BD, Burstin DG. Serological response to *Bordetella pertussis*. In: Rose NR, Friedman H, Fahey JL, eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 3rd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1985:388-394.
8. Hollinger FB, Adam E, Heiberg DF, Melnick JL. Response to hepatitis B vaccine in a young adult population. In: Szmuness W, Alter HJ, Maynard J, eds. *Viral Hepatitis International Symposium*. Philadelphia, PA: Franklin Institute Press; 1982:451-466.

9. Standard procedure for determining immunogenicity to poliovirus using microneutralization test (WHO/EPI/GEN 93.9).
10. Käyhkö H. Difficulties in establishing a serological correlate of protection after immunization with *Haemophilus influenzae* conjugate vaccines. *Biologicals*. 1994;22:397-402.
11. Quataert SA, Kirch CS, Wiedl LJ, et al. Assignment of weight-based antibody units to a human antipneumococcal standard reference serum lot 89-S. *Clin Diag Lab Immunol*. 1995;2:590-597.
12. Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH, Karzon DT. Natural history of pertussis antibody in the infant and the effect on vaccine response. *J Infect Dis*. 1990;161:487-492.
13. Chan ISF, Zhang Z. Test-based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. *Biometrics*. 1999;55:1201-1209.
14. Schmitt HJ, Petersen G, Laufer D, et al. Immunogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal vaccine (Prevenar) coadministered with a DTPa-IPV-HBV/Hib vaccine (Infanrix hexa). In: *42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 27-30, 2002; San Diego, CA*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2002. Poster G-835.
15. Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmöle-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7vPnC) concurrently administered with a combination DTPa-IPV-Hib vaccine. *Vaccine*. 2003;21:3653-3662.
16. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sängler R, Uvamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr*. 2000;137:304-312.
17. Zepp F, Heininger U, John K, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine*. 2004;22:2226-2233.
18. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-195.
19. Safary A, Andre F. Over a decade of experience with a yeast recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 2000;18:57-67.
20. Bogaerts H. Protection against six childhood diseases with a hexavalent vaccine. *An Esp Pediatr*. 2002;57(suppl 3):41-46.
21. Capiou C, Poolman J, Heet B, Bogaerts H, Andre F. Development and clinical testing of multivalent vaccines based on a diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine: difficulties encountered and lessons learned. *Vaccine*. 21;2003:2273-2287.
22. Koff RS. Hepatitis vaccines: recent advances. *Int J Parasitol*. 2003;33: 517-523.
23. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth: prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290:1307-1310.
24. Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA*. 1990;263:1641-1645.
25. Sängler R, Maechler G. German 074-Study Group, Zepp F, Schuerman L. Safety of a booster dose of DTPa-HBV-IPV/Hib compared with concomitant administration of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines. Paper presented at: 21st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; April 9-11, 2003; Giardini Naxos, Taormina. Poster 257.
26. Schmitt HJ, Petersen G, Corsaro B, Prevenar Study Group of Germany. Immunogenicity and safety of a fourth (booster) dose of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7vPnC) co-administered with a DTPa-IPV-HBV/Hib vaccine. In: *43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 14-17, 2003, Chicago, IL*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2003. Poster 89.
27. Olivier C, Liese JG, Stojanov S, et al. Immunogenicity and safety of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7vPnC-Prevenar®) coadministered with a hexavalent DTPa-IPV-HBV/Hib vaccine (Hexavac®). Paper presented at: 20th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2002, Vilnius, Lithuania. Poster 836.

IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF THE 7-VALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE (7VPnC-PREVENAR®) COADMINISTERED WITH A HEXAVALENT DTaP-IPV-HBV-Hib VACCINE (HEXAVAC®)

42

C. OLIVIER¹, J. G. LIESE², S. STOJANOV², R. TETELBOUM³, M. COTTARD³, B. FRITZELL³, D. LAUFER⁴, G. PETERSEN⁵, B. CORSARO⁶, B. H. BELOHRADSKY²; Hôpital L. Mourier, Colombes, France, ² University Children's Hosp., Munich, Germany, ³ Wyeth, Paris, France, ⁴ Wyeth, St Davids, PA, ⁵ Wyeth, Münster, Germany, ⁶ Wyeth, Rochester, NY. Hôpital Louis Mourier, Service de Pédiatrie, 92701 Colombes Cedex 01, France, tel : + 33 1 47 60 63 64

ABSTRACTS

Background:

To study immunogenicity and safety of 7VPnC (Prevenar®, Wyeth) given conco-mitantly with DTaPIP-V-HBV-Hib (Hexavac®, Aventis Pasteur MSD)

Methods:

From March to August 2001, 266 infants in France and Germany were randomi-zed in two groups to receive DTaP-IPV-HBV-Hib concomitantly with 7VPnC (test) or DTaP-IPV-HBV-Hib alone (control) at 2, 3 and 4 months of age. Antibody levels to all antigens were assayed at pre-dose 1 and post-dose 3. Safety data were col-lected after each vaccine dose. A booster phase will take place at 12-15 months.

Results:

257 infants (131 vs 126) completed the primary immunization. The test group sho-wed significant rises in antibodies to all 7VPnC antigens, whereas pneumococcal antibodies in the control group declined. Predefined seroprotective levels for all antigens were achieved by an equally high proportion of infants in both groups:

	Protective levels	Test (%)	Control (%)
Diphtheria	≥ 0.01 IU/ml	98.9	99.0
Tetanus	≥ 0.01 IU/ml	100	100
Pertussis FHA, PT	≥ 2 fold rise	93.4, 96.7	96.8, 96.8
Polio 1, 2, 3	≥ 1:8	97.8, 95.6, 98.9	95.8, 99.0, 100
Hep B	≥ 10 mIU/ml	87.9	93.6
PRP-T	≥ 0.15µg/ml	96.7	92.6

Frequency of local reactions was similar at 7VPnC and DTaP-IPV-HBV-Hib injection sites. Fever reactions between 38.0°C and 39.0°C (mostly below 38.5 °C) were more frequent in the test group. High fever > 39.0°C was seen only in single cases in both groups (no seizure)

Conclusion:

The 7VPnC (Prevenar®) and DTaP-IPV-HBV/Hib (Hexavac®) vaccines were immu-nogenic and safe when given concomitantly at 2, 3 and 4 months.