

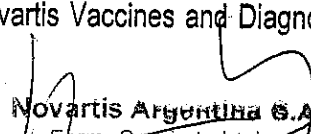
y para el desarrollo (Estudio N° UBA00041, Estudio N° UBA00044) en conejos. Varias formulaciones de vacunas de rMenB, incluyendo Bexsero, fueron examinadas en estos estudios. La toxicidad sistémica fue totalmente caracterizada y la tolerancia local se evaluó en el estudio de toxicidad de dosis repetidas por medio de un puntaje de Draize modificado de reacciones cutáneas durante y después del curso de las cinco aplicaciones intramusculares administradas cada dos semanas. También se realizaron evaluaciones macro y microscópicas de los tejidos en el lugar de inyección (Estudio N° 1228-102). En todos estos estudios, al menos un grupo de conejos recibió Bexsero en el nivel de dosis clínica, el volumen de dosis clínica, se utilizó la vía de administración clínica, y el régimen de dosificación (cada dos semanas) se comprimió en comparación con el régimen clínico (al menos un mes de diferencia). Las diversas formulaciones de vacunas de rMenB se toleraron bien en todos los estudios. No se identificaron problemas de toxicidad sistémica o tolerancia local con cualquiera de las formulaciones examinadas.

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad reproductiva y para el desarrollo usando la administración intramuscular en conejas, y se evaluaron la fertilidad, el desarrollo embrionario temprano y el desarrollo prenatal y postnatal, incluyendo la función materna (Estudio N° UBA00041 y N° UBA00044.). No hubo evidencia de toxicidad reproductiva o para el desarrollo en los animales madres, en los fetos en el día de gestación 29, o en conejos jóvenes en el día 29 de lactancia. La inmunogenicidad de las formulaciones examinadas, incluyendo Bexsero, fue demostrada en todos los estudios.

Además de los estudios *in vivo*, se realizaron estudios *in vitro* usando modelos celulares humanos para explorar cualquier posible problema de seguridad asociado con los antígenos proteicos de rMenB o las OMV que podría estar relacionado con la patogénesis de la enfermedad causada por cepas del serogrupo B de *N. meningitidis* (Documento N° 263463). Se investigaron la citotoxicidad, la activación de células endoteliales humanas y los efectos sobre la sangre entera, los componentes de la sangre y la hemostasia. Se observó la unión de los antígenos proteicos de rMenB a las células endoteliales a concentraciones altas, pero no se asoció con citotoxicidad. El componente OMV, particularmente OMV NW, también se unió a las células endoteliales, pero sin evidencia de citotoxicidad. Los perfiles de citoquinas inducidas por antígenos proteicos de rMenB en cultivos de células de sangre periférica y células endoteliales fueron consistentes con los inducidos por otras vacunas autorizadas. Como era de esperar, las actividades biológicas del componente OMV *in vitro* parecían similares a los de LPS, un componente natural de las OMV. No hubo indicaciones de que los antígenos proteicos de rMenB o las OMV interactuaran con las vías de la coagulación o tuvieran efectos en el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activado o la actividad de la proteína C activada. Los antígenos proteicos de rMenB no tuvieron efectos notables sobre la agregación plaquetaria. Estos resultados *in vitro* son consistentes con el perfil de seguridad que se ha establecido en los estudios de toxicología *in vivo* no clínicos.

En mayo de 2009 la CHMP acordó que el programa no clínico de la vacuna Meningocócica Multicomponente del grupo B de los estudios presentados por Novartis Vaccines and Diagnostics (el


Novartis Argentina
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

mismo de esta solicitud) era apropiado para apoyar la autorización. Teniendo en cuenta que no se han publicado nuevas directrices para vacunas o adyuvantes en el último año, Novartis considera que el paquete no clínico actual todavía es adecuado para la revisión de esta Solicitud de Autorización de Comercialización.

Se llevaron a cabo tres estudios de apoyo con formulaciones de MenB relacionadas en conejos. La vacuna MenB287+OMV, una versión anterior de la vacuna candidata actual, fue examinada en estudios de dosis únicas y repetidas (Estudio N° CIQ/007 y Estudio N° CIQ/006). MeNZB (una vacuna de MenB OMV NZ sin proteínas recombinantes autorizada en Nueva Zelanda) fue evaluada en cuanto a la toxicidad reproductiva y para el desarrollo prenatal (Estudio N° UBA00002). Las formulaciones administradas fueron bien toleradas y no afectaron los parámetros evaluados. Los resultados de estos estudios apoyan el perfil de seguridad de los componentes de Bexsero.

En resumen, el programa de pruebas no clínicas para Bexsero ha proporcionado datos que apoyan su inmunogenicidad y tolerabilidad en numerosas especies cuando se administra a dosis clínicamente relevantes. Los estudios de farmacología y toxicología no clínicos que se han realizado durante el desarrollo de Bexsero se resumen a continuación. Los datos de estos estudios no clínicos apoyan el uso clínico previsto de la vacuna.

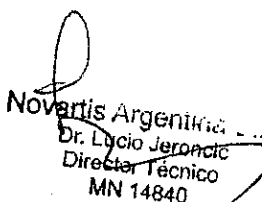
2 Farmacología

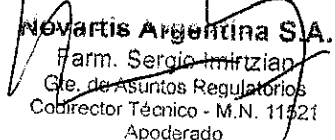
2.1 Actividad farmacodinámica de Bexsero

Estudios GLP y no GLP han evaluado la inmunogenicidad de los componentes antigénicos individuales de Bexsero y de Bexsero en sí mismo. Estos estudios se llevaron a cabo en ratones, cobayos y conejos y fueron diseñados principalmente para determinar la generación de anticuerpos y la inducción de la SBA después de administraciones únicas y repetidas de Bexsero a dosis comparables a, o mayores que, las indicadas para uso clínico. La presencia de anticuerpos séricos contra los antígenos de la vacuna confirma la exposición a la misma mientras que la inducción de la SBA demuestra que los anticuerpos son funcionales. En los seres humanos, se ha establecido a la SBA como un correlato clínico de protección para las vacunas basadas en polisacáridos meningocócicos (Andrews 2003, Goldschneider 1969, VRBPAC 1999, WHO 1976, WHO 1999) y para las vacunas meningocócicas del serogrupo B (Andrews 2003, Goldschneider 1969, VRBPAC 1999, WHO 1976). Además, los estudios en ratas lactantes han evaluado la capacidad de los componentes antigénicos de Bexsero para conferir protección pasiva contra la bacteriemia causada por varias cepas del serogrupo B de *N. meningitidis*.

La inmunogenicidad de Bexsero y de sus componentes en diversas especies animales se ha evaluado con el uso de determinaciones de anticuerpos en suero y la medición de la SBA.

En estudios no GLP en ratones CD1 (Documento N° 263903-01), tres administraciones intraperitoneales (de 0,2 ml cada una; dadas con dos a tres semanas de diferencia) de componentes antigénicos individuales o de Bexsero indujeron títulos de SBA contra un amplio panel de cepas del serogrupo B de *N. meningitidis* (2996, MC58, H44/76 y NZ98/254). Es de destacar que la formulación


Novartis Argentina
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Ge. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11321
Apoderado

clínica indujo títulos de SBA mayores y más amplios contra las cepas del serogrupo B que ninguno de los antígenos individuales.

Un estudio no GLP similar en cobayos (Estudio N° 263903-01) demostró que cuatro administraciones subcutáneas (de 0,25 ml cada una; dadas con dos a tres semanas de diferencia) de Bexsero indujeron títulos de SBA contra tres cepas del serogrupo B (2996, MC58 y H44/76) y una SBA débil contra una cepa (NZ98/254).

Se han llevado a cabo estudios GLP en conejos usando la formulación clínica de Bexsero y la vía clínica (inyección intramuscular). Las evaluaciones de inmunogenicidad (no GLP) en estos estudios indicaron que se indujeron la formación de anticuerpos y la SBA contra un panel de cepas de *N. meningitidis* serogrupo B (2996, MC58 y H44/76). Dos semanas después de una administración intramuscular única (0,5 ml) de Bexsero a conejos machos y hembras, se observaron una SBA solamente muy leve y niveles bajos de anticuerpos séricos contra los componentes antigénicos de la vacuna (Estudio N° 1228-102). Sin embargo, se observaron un título de SBA robusto y títulos altos de anticuerpos séricos después de la segunda dosis que se mantuvieron durante las dosis siguientes y permanecieron en niveles relativamente elevados durante dos semanas después de la quinta (última) dosis cuando se administraron dosis cada dos semanas. (Estudio N° 1228-102).

Es importante destacar que la administración intramuscular de cinco dosis de Bexsero a conejas antes y durante la gestación ha demostrado ser inmunogénica y que los anticuerpos fueron transferidos a los fetos y a los conejos jóvenes sin ningún efecto adverso. En el estudio piloto (Estudio N° UBA00041), las conejas recibieron un total de cinco administraciones intramusculares de 1x (0,5 ml por dosis) o 2x (1,0 ml por dosis, con 0,5 ml en cada extremidad) la dosis clínica de Bexsero; (tres dosis antes del apareamiento y dos dosis durante la gestación). Se observaron títulos altos de anticuerpos séricos contra los componentes antigénicos de la vacuna después de la segunda dosis. Por otra parte, se detectaron también SBA elevadas contra las cepas del serogrupo B H44/76 y NZ98/254. Cuando se evaluaron después de la quinta dosis, los títulos de anticuerpos séricos habían disminuido ligeramente, mientras que la SBA no. No se observaron diferencias en la inmunogenicidad (títulos de anticuerpos séricos o SBA) o toxicidad entre los grupos de dosis clínicas y 1x 2x, por lo que se seleccionó la dosis clínica 1x para el estudio fundamental de reproducción y desarrollo.

En el estudio fundamental (Estudio N° UBA00044), las conejas recibieron un total de cinco administraciones intramusculares de la dosis clínica en el mismo esquema que en el estudio piloto. Las madres y los fetos examinados en el día 29 de gestación (después de haberse administrado cinco dosis de la vacuna) tuvieron títulos de anticuerpos séricos y SBA medibles contra las cepas de *N. meningitidis* serogrupo B H44/76 y NZ98/254. Del mismo modo, las madres y los conejos jóvenes examinados en el día 29 de lactancia demostraron títulos de anticuerpos en suero y SBA contra estas cepas del serogrupo B. Estos resultados demuestran que la administración a conejos hembra de Bexsero en el volumen de la dosis clínica (0,5 ml) tres veces antes y dos veces durante la gestación produce anticuerpos maternos que pasan al feto, persisten en la descendencia durante al menos 29 días y proporcionan SBA contra cepas del serogrupo B de *N. meningitidis*.

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronide
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

En el estudio de primates no humanos (Estudio N° CNPRC MEN12) se inmunizaron macacos rhesus lactantes con la dosis clínica de Bexsero en tres ocasiones por vía intramuscular (0,5 ml por dosis). Sobre la base de la GMT de SBA, 4CMenB provocó anticuerpos bactericidas contra cepas de MenB genéticamente diversas en primates no humanos.

Además de los datos de inmunogenicidad de Bexsero que se han generado en ratones, cobayos, conejos y monos, se ha demostrado la protección pasiva contra la bacteriemia en ratas lactantes causada por cepas del serogrupo B de *N. meningitidis* con antisueros contra los componentes de Bexsero (Giuliani 2006, Masignani 2003, Welsch 2003, Welsch 2004). Específicamente, se ha demostrado que los antisueros de ratón contra el antígeno 287, el antígeno 741 o la combinación de antígenos 287-953+936-741+961c protege completamente contra la bacteriemia cuando se inyecta por vía intraperitoneal en ratas lactantes dos horas antes de la estimulación con diversas cepas del serogrupo B (2996, 8047, NZ98/254). Estos informes publicados proporcionan evidencia de que los componentes antigénicos de Bexsero confieren protección contra la infección por *N. meningitidis* en un modelo de enfermedad.

En resumen, Bexsero, administrado a 1/4 a 1/5 de la dosis clínica a ratones y cobayos y a la dosis clínica en conejos y monos, ha demostrado ser inmunogénico. En particular, se ha observado inmunogenicidad sustancial y no toxicidad inesperada en estudios con conejos en los que se han evaluado la formulación clínica, el nivel de dosis, el volumen de dosis y la vía de administración para Bexsero. Además de estos datos, se ha demostrado que diversos componentes antigénicos de la vacuna proporcionan protección pasiva contra la bacteriemia en ratas lactantes causada por cepas del serogrupo B de *N. meningitidis*. Los datos acumulados de estudios de inmunogenicidad y modelo de enfermedad indican que Bexsero tiene un perfil farmacológico favorable contra cepas del serogrupo B de *N. meningitidis*.

No se han realizado estudios específicos que aborden la farmacodinamia secundaria o las interacciones farmacodinámicas entre medicamentos. Como se indica en las Directrices de la OMS sobre evaluación preclínica de vacunas (Informe Técnico de la OMS N° 927.2005), "un estudio farmacodinámico para un producto de vacuna significa esencialmente la evaluación de la inmunogenicidad". Por lo tanto, no se requieren estos estudios para una vacuna.

2.2 Seguridad en Farmacología

Generalmente no se requieren estudios de seguridad en farmacología para vacunas y, por lo tanto, no se realizaron estudios *in vivo* específicos (CPMP/SWP/465/95). No se identificaron efectos evidentes sobre el sistema cardiovascular y/o respiratorio en los estudios de farmacología y toxicología no clínicos realizados con Bexsero sobre la base de observaciones de rutina. En los estudios de toxicología GLP realizados en conejos, no se observaron cambios relacionados con el tratamiento en las frecuencias cardíaca o respiratoria después de la administración de cualquiera de las formulaciones de vacuna examinadas, incluyendo Bexsero.

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronimo
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

3 Farmacocinética

De acuerdo con la orientación actual (CPMP/SWP/465/95), generalmente no se requieren estudios farmacocinéticos para las vacunas, por lo tanto, no se han realizado estudios farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) con Bexsero. La Nota de orientación sobre ensayos farmacológicos y toxicológicos no clínicos (CPMP/SWP/465/95) indica "normalmente no se necesitan estudios farmacocinéticos (por ejemplo, para determinar las concentraciones séricas de antígenos)". El estado de no GLP de los ensayos de ELISA y SBA utilizados para evaluar los sueros de los estudios GLP en conejos no constituye una deficiencia en el programa debido a que el propósito de estos ensayos no se relacionó con la evaluación de la seguridad. Se evaluó la inmunogenicidad con el fin de demostrar que los conejos eran una especie toxicológica apropiada que exhibe una respuesta inmunológica que es cualitativamente similar a la de los seres humanos, que los conejos de control no recibieron la(s) vacuna(s) de prueba, y que los conejos tratados recibieron la(s) vacuna(s) de prueba.

4 Toxicología

El perfil toxicológico de Bexsero y otras formulaciones relacionadas se ha caracterizado en una serie de estudios GLP *in vivo* realizados en conejos. Los estudios toxicológicos no clínicos GLP realizados hasta la fecha han evaluado la toxicidad de dosis únicas y repetidas, la toxicidad reproductiva y para el desarrollo y la tolerancia local de Bexsero y formulaciones relacionadas en conejos. De acuerdo con la Nota de orientación sobre ensayos farmacológicos y toxicológicos no clínicos de vacunas (CPMP/SWP/465/95) y la Directriz de la OMS sobre la evaluación no clínica de vacunas (Informe Técnico de la OMS N° 927, 2005), se evaluó la tolerabilidad local durante el estudio de toxicidad de dosis repetidas.

Se utilizaron la formulación, el volumen de dosis y la vía de administración (inyección intramuscular) clínicas en cada estudio. Por otra parte, en algunos de estos estudios la dosis de los antígenos proteicos de rMenB o de Bexsero era del doble de la dosis clínica prevista. No se observaron eventos adversos en ninguno de estos estudios. En particular, los efectos locales fueron menores y predecibles para una vacuna con adyuvante Al(OH)₃ (Giuliani 2006, Massignani 2003, Welsch 2003, Welsch 2004). Los datos *in vitro* sobre el potencial de citotoxicidad y los efectos de Bexsero y sus componentes en sangre entera, componentes de la sangre y la hemostasia demostraron que las formulaciones no fueron citotóxicas y no afectan a la coagulación.

Los datos de toxicidad de dosis única se incluyen en el informe del estudio de toxicidad N° 1228-102. En el estudio de dosis única se evaluaron conejos machos y hembras (2/sexo) a los que se les administró una dosis clínica única de Bexsero por inyección intramuscular para determinar la toxicidad local y sistémica 2 y 14 días post-dosis (Estudio N° 1228-102). En otros grupos, los conejos recibieron antígenos proteicos de rMenB en ausencia de OMV NZ o a 2x el nivel de dosis clínica de los antígenos proteicos de rMenB (es decir, 100 µg de cada antígeno proteico de rMenB) con 1x OMV (en este caso 25 µg de OMV NW). Los parámetros examinados durante el estudio incluyeron observaciones junto a la jaula, observaciones clínicas, frecuencias cardíaca y respiratoria,

Novartis Argentina
Dr. Lucio Jeronice
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Mirtzjan
Glo. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

observaciones de la piel en el lugar de inyección (puntuación de Draize), peso corporal y temperatura, exámenes oftalmológicos, consumo de alimentos, patología clínica y exámenes post- mortem macroscópicos, peso de los órganos e histopatología. La vacuna fue inmunogénica 14 días después de una dosis única.

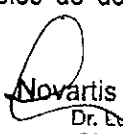
El estudio de dosis repetidas utilizó los mismos grupos de dosis que el estudio de dosis única (Estudio N° 1228-102). Específicamente, cinco dosis intramusculares de la formulación clínica de Bexsero [50 µg de cada antígeno proteico de rMenB, 25 µg de OMV y 1,5 mg de Al(OH)₃] se administraron a intervalos de dos semanas a conejos machos y hembras (♂/sexo). Otros conejos recibieron cinco dosis intramusculares de rMenB en ausencia de OMV NZ o 2x el nivel de dosis clínica de antígenos proteicos de rMenB (es decir, 100 µg de cada uno de 287-953, 936-741 y 961c) con 1x OMV (en este caso 25 µg de OMV NW). Este esquema de dosificación supera el esquema clínico que se pretende para cualquier población humana por al menos una dosis (N+1) y también fue comprimido en comparación con el régimen de dosificación clínica previsto de al menos 1 mes de diferencia.

Los tejidos se recogieron y se analizaron como se especifica en la orientación de la OMS relevante (con la excepción de los uréteres, los oviductos, la laringe, las placas de Peyer y las glándulas salivales parótidas y sublingual). No se observaron efectos adversos en uno u otro sexo y Bexsero fue bien tolerado en conejos a nivel sistémico y local. El hecho de que los uréteres, los oviductos, la laringe, las placas de Peyer y las glándulas salivales parótidas y sublinguales no se evaluaron histopatológicamente no constituye una deficiencia en el programa porque no se identificaron efectos sobre otros tejidos sistémicos, se evaluaron otros órganos dentro de los mismos sistemas, y estos tejidos no están relacionados con la vía de administración.

En presencia o ausencia de OMV NZ las proteínas de rMenB fueron inmunogénicas en ambos sexos y bien toleradas a nivel local y sistémico. No se identificaron riesgos de seguridad. No se observó evidencia de irritación local (según la puntuación de Draize modificada), y los hallazgos histopatológicos del lugar de inyección en todos los grupos de dosis fueron menores, en comparación con los del grupo control [Al(OH)₃] y mostraron evidencia de reversibilidad después de un período de recuperación de 14 días después de la dosis final.

Sobre la base del peso corporal, cada dosis clínica de Bexsero administrada a conejos (peso aproximado de 4 kg) representó aproximadamente 10 veces la cantidad de Bexsero que recibiría un adolescente de 40 kg y aproximadamente 1,25 a 2,5 veces la dosis que recibiría un niño (con un peso de aproximadamente 5 a 10 kg). Por lo tanto, Bexsero parece seguro para el uso clínico previsto, desde el punto de vista toxicológico.

Se realizaron estudios de toxicidad reproductiva y para el desarrollo usando la administración intramuscular en conejos hembra, y se evaluó la fertilidad, el desarrollo embrionario temprano y el desarrollo prenatal y postnatal, incluyendo la función materna. Los estudios de toxicidad reproductiva y para el desarrollo piloto y fundamentales en conejos (Estudio N° UBA00041 y N° UBA00044; 4.2.3.5) proporcionan información sobre los posibles efectos tóxicos de Bexsero en la reproducción y el desarrollo cuando se administra a niveles de dosis clínicas (o superiores). En el estudio piloto se

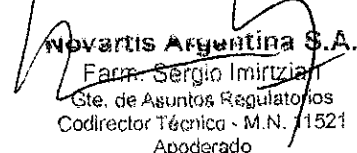

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jerončić
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

evaluaron 7 hembras/grupo, y en el estudio fundamental se evaluaron 27 hembras /grupo. En ambos estudios, las conejas recibieron antígenos proteicos de rMenB en presencia o ausencia de OMV NZ un total de cinco veces por inyección intramuscular; tres dosis se administraron antes del apareamiento y dos dosis se administraron durante la gestación presunta. En el estudio piloto (Estudio N° UBA00041), 1-2× la dosis humana máxima prevista de Bexsero no identificó ningún riesgo de la vacunación evidente para los animales madres o sus fetos en desarrollo hasta el día 29 de gestación. Del mismo modo, las proteínas de rMenB sin OMV NZ no fueron tóxicas para los animales madres o sus fetos cuando se probaron en 1-2× la dosis clínica. Es importante destacar que la inmunogenicidad de todas las formulaciones de vacuna examinadas se demostró en animales madres por los títulos de anticuerpos contra los componentes antigénicos de la vacuna y los títulos de SBA contra cepas del serogrupo B de *N. meningitidis*. También se han detectado anticuerpos en la mezcla de sueros fetales. Al igual que en el estudio piloto, el esquema de dosificación para el estudio fundamental de toxicidad reproductiva y para el desarrollo en conejos consistía en cinco dosis intramusculares que abarcaban los períodos pre-apareamiento y de gestación (Estudio N° UBA00044). Sólo se evaluó la dosis clínica de Bexsero (1× la dosis humana). Las conejas fueron asignadas para su evaluación por cesárea en el día 29 de gestación o se les permitió tener un parto natural y se evaluaron en el día 29 de lactancia. Este estudio no identificó ningún riesgo de la vacunación evidente para los animales madres, sus fetos en desarrollo o la descendencia. Se desarrolló una respuesta inmunológica en las madres, y no se detectaron títulos de anticuerpos circulantes y SBA en los fetos y en la descendencia a las cuatro semanas después del nacimiento. Estos resultados indican que Bexsero fue inmunogénico pero no tóxico para la reproducción o el desarrollo en conejos.

Los antígenos proteicos de rMenB, solos y en combinación con OMV y adyuvante Al(OH)₃, también han sido examinados en una serie de estudios *in vitro* con células endoteliales humanas para identificar toxicidades potenciales (Documento N° 263463). Los efectos potenciales de los antígenos proteicos de rMenB en la citotoxicidad, la permeabilidad de monocapas celulares, la inducción de citoquinas, y la activación celular se examinaron en células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) y células endoteliales microvasculares de cerebro humano (HBMECs). La unión de los antígenos proteicos de rMenB a las células endoteliales se observó a concentraciones altas, pero sin evidencia de toxicidad. El componente OMV, particularmente OMV NW (de la cepa H44/76 noruega, serogrupo B), también se unió a las células endoteliales *in vitro*, pero no fue tóxico. Los perfiles de citoquinas inducidas por antígenos proteicos de rMenB en células de sangre periférica y cultivos de células endoteliales fueron consistentes con los inducidos por otras vacunas autorizadas. Como era de esperar, las actividades biológicas del componente OMV *in vitro* parecían similares a las de LPS, un componente de las OMV. También se examinaron los efectos sobre la sangre humana entera, los componentes de la sangre y la hemostasia. Los estudios de las interacciones entre los antígenos proteicos de rMenB y OMV sobre las vías de coagulación mostraron que no hubo efectos sobre el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina activada o la actividad de la proteína C activada. Los antígenos proteicos de rMenB no tuvieron efectos notables sobre la agregación plaquetaria ni


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jernic
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Ste. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1521
Apoderado

sobre la agregación de plaquetas-leucocitos. Estos resultados *in vitro* son consistentes con el perfil de seguridad establecido en los estudios de toxicología *in vivo*.

Se llevaron a cabo tres estudios de apoyo con formulaciones de MenB relacionadas en conejos. La vacuna MenB287+OMV, una versión anterior de la vacuna candidata actual, se examinó en estudios de dosis individuales y repetidas (Estudio N° CIQ/007 y Estudio CIQ/006). MeNZB (una vacuna de MenB OMV NZ sin proteínas recombinantes autorizada en Nueva Zelanda) se evaluó en cuanto a toxicidad reproductiva y para el desarrollo prenatal (Estudio N° UBA00002). En estudios de dosis intramusculares únicas y repetidas en conejos, MenB287+OMV con adyuvante Al(OH)₃ fue bien tolerado a nivel local y sistémico. En el estudio de reproducción y desarrollo en conejos, MeNZB no indujo toxicidad materna o embrionofetal o efectos teratogénicos. Sobre la base de los resultados del estudio, el componente OMV de la vacuna Bexsero no fue un tóxico o teratógeno reproductivo o embrionofetal. Las formulaciones administradas fueron bien toleradas y no afectaron los parámetros evaluados. Los resultados de estos estudios apoyan el perfil de seguridad de los componentes de Bexsero.

No se realizaron estudios de mutagenicidad o carcinogenicidad con Bexsero. Estos estudios se consideran en general innecesarios para las vacunas a menos que existan preocupaciones con respecto a adyuvantes o aditivos particulares. Este no era el caso con Bexsero y por lo tanto no ha habido ninguna razón clara para llevarlos a cabo.

En resumen, Bexsero no planteó problemas toxicológicos en conejos. En particular, cuando se administró por vía intramuscular a los conejos a dosis clínicamente relevantes y volúmenes de dosis en un esquema comprimido en comparación con el propuesto para la clínica, no hubo evidencia de efectos adversos locales o sistémicos ni toxicidad reproductiva o para el desarrollo. Los datos de estudios *in vitro* apoyan una falta de citotoxicidad de los componentes de Bexsero y predicen un riesgo mínimo de efectos sobre la coagulación en los seres humanos. En total, los datos de seguridad no clínicos indican un perfil de seguridad favorable y avalan la administración clínica de hasta cuatro dosis intramusculares de la vacuna Bexsero.

5. Resumen integrado y conclusiones

Una dosis clínica de la vacuna Bexsero que es el objeto de esta solicitud se compone de 50 µg de cada uno de los antígenos recombinantes proteína recombinante de fusión fHbp, proteína recombinante de fusión NHBA y proteína recombinante NadA; 25 µg de vesículas de la membrana externa (OMV) NZ, y 1,5 mg de adyuvante Al(OH)₃. El régimen de dosificación clínica no es más frecuente que una vez por mes. La formulación clínica de Bexsero fue examinada en estudios de farmacología y toxicología no clínicos y se encontró que era inmunogénico y motivo de preocupación toxicológica mínima cuando se administra a dosis clínicamente relevantes, volúmenes de dosis y por la vía de administración intramuscular para uso clínico. Un resumen de la utilización clínica propuesta de Bexsero y de las dosis, volúmenes de dosis, vías de administración y frecuencias de dosificación de Bexsero que se examinaron en los estudios no clínicos se proporciona en la Tabla 1.

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Fam. Sergio Imirtziar
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Tabla 1 Dosificación comparativa con formulaciones de Bexsero

Especies	Bexsero (µg/dosis) ^a		Detalles de la dosificación		
	Cada uno de proteína recombinante de fusión fHbp, proteína recombinante de fusión NHBA, proteína recombinante NadA	vesículas de la membrana externa (OMV) NZ	Volumen (ml)	Vía	Frecuencia
Uso clínico propuesto					
Ser humano	50	25	0,5	IM	Dos a cuatro dosis administradas a intervalos mensuales (o mayores)
Estudios de inmunogenicidad					
Ratón	20	10	0,2	IP	Días 0, 21 y 35
Cobayo	25	12,5	0,25	SC	Días 0, 21, 35 y 48
Macaco rhesus	50	25	0,5	IM	Días 0, semana 4 y 18
Estudio de toxicidad de dosis únicas y repetidas ^b					
Conejo	50	25	0,5	IM	Cada 2 semanas (días 1, 15, 29, 43 y 57)
	100	25	1,0		
Estudios reproductivos y del desarrollo ^b					
Conejo	50	25	0,5	IM	Cada 2 semanas (días 1, 15 y 29 del período pre-apareamiento y Días 7 y 20 de gestación)
	100	50	1,0 ^c		
Conejo	50	25	0,5	IM	Cada 2 semanas (días 1, 15 y 29 del período pre-apareamiento y Días 7 y 20 de gestación)

IM, intramuscular; IP, intraperitoneal; SC, subcutáneo

^a Todas estas formulaciones contenían Al(OH)₃ a 3 mg/ml.

^b Incluyó una evaluación de inmunogenicidad.

^c Administrado como 0,5 ml por extremidad.


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

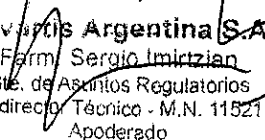
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Mirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico: M.N. 11521
Apoderado

La farmacodinamia primaria (es decir, la inmunogenicidad) de Bexsero se ha demostrado en ratones, cobayos y conejos sobre la base de la evaluación de títulos de anticuerpos séricos contra los componentes antigénicos de la vacuna y mediante la determinación de la SBA contra varias cepas del serogrupo B de *N. meningitidis*. Acumulativamente, estos datos apoyan la inmunogenicidad de Bexsero y de sus componentes antigénicos en estas especies. En los seres humanos, la SBA se ha establecido como un correlato clínico de la protección para las vacunas basadas en polisacáridos meningocócicos (Giuliani 2006, Masignani 2003, Welsch 2003, Welsch 2004) y para las vacunas meningocócicas del grupo B (Giuliani 2006, Masignani 2003, Welsch 2003, Welsch 2004). Pueden estar involucrados mecanismos adicionales en conferir protección contra la enfermedad, en particular para la enfermedad causada por las cepas del serogrupo B (Vermont 2002), pero no han sido suficientemente caracterizados, validados o estandarizados para ser considerados como correlatos de protección creíbles. Por lo tanto, dado que otros mecanismos pueden desempeñar también un papel en la protección, el uso de la SBA como un correlato de protección representa un enfoque conservador. De acuerdo con estas observaciones, representantes de la industria y los organismos de salud, tanto de la Unión Europea como de los Estados Unidos llegaron a la conclusión de que si una vacuna candidata induce SBA alta contra una variedad de cepas, no se requieren necesariamente estudios de eficacia para obtener la autorización, y que la SBA es un marcador sustituto apropiado y robusto de la eficacia de una vacuna meningocócica del grupo B (Borrow 2006).

Una serie de estudios no GLP en ratones, cobayos y monos han confirmado la inmunogenicidad de Bexsero después de la administración mediante tres inyecciones intraperitoneales o cuatro inyecciones subcutáneas, o tres inyecciones intramusculares, respectivamente. En todas las especies se detectaron títulos de anticuerpos séricos contra los antígenos proteicos de rMenB y/o SBA contra varias cepas del serogrupo B de *N. meningitidis* (2996, MC58, NZ98/254 y/o H44/76). Aspectos de inmunogenicidad de los estudios de toxicología GLP llevados a cabo en conejos demostraron también que Bexsero es inmunogénica en términos de producción de anticuerpos séricos y de la SBA. Esto es válido para conejos machos y hembras que recibieron cinco dosis clínicas intramusculares de Bexsero cada dos semanas en el estudio de toxicidad de dosis repetidas. La inmunogenicidad de Bexsero también se demostró en las madres, fetos y conejos jóvenes en los estudios de toxicidad reproductiva y para el desarrollo en los que las conejas recibieron cinco dosis clínicas de la vacuna cada dos semanas por vía intramuscular.

Si bien se han evaluado diversos modelos animales de la enfermedad de la meningitis ((Gorringe 2005, Johansson 2003, Koedel 1999, Zarantonelli 2007), no hay ningún modelo animal robusto que imite fielmente la infección y la enfermedad humanas causadas por *N. meningitidis*. Los seres humanos son el único huésped natural para *N. meningitidis* debido a la alta especificidad de las proteínas de superficie que interactúan con el huésped, la mayoría de los determinantes de virulencia reconocen receptores que se expresan específicamente en los tejidos humanos. Estos incluyen CD46 humano, que es un receptor para pili, CEACAM1 (CD66), que es un receptor para Opa y Opc (proteínas de opacidad A y C) y transferrina y lactoferrina, las proteínas de transporte de hierro


Novartis Argentina
Dr. Lucio Jerez
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

humanas que se requieren para la captación de hierro por *Neisseria*. Por otra parte, el mecanismo de patogénesis es complejo, comenzando con la portación en la mucosa nasofaríngea y progresando a septicemia y/o meningitis. Esto hace que el desarrollo de un modelo animal para estudios de virulencia y la evaluación de la protección por vacunas candidatas sea aún más desafiante. La patogénesis de la enfermedad en modelos animales es algo artificial en cuanto a que la diseminación natural de las bacterias desde el compartimiento intravascular al sistema nervioso central es pasada por alto (Koedel 1999, Zarantonelli 2007). Se han desarrollado modelos de ratón lactante que utilizan las vías intravenosa e intraperitoneal de la infección, ambos de los cuales requieren una fuente de hierro adicional, tal como hierro dextrano o transferrina humana (Koedel 1999, Zarantonelli 2007). Estos modelos se han aplicado al estudio de diversos aspectos de la virulencia meningocócica y la actividad protectora de anticuerpos, sin embargo, la ruta natural de la infección en los seres humanos es la vía intranasal (IN). Después de la infección IN de ratones lactantes, puede establecerse la colonización nasal, pero la colonización pulmonar es necesaria para obtener bacterias en la sangre (Gorringe 2005). Esto no es comparable con el curso natural de la infección en los seres humanos.

El modelo de protección pasiva en rata lactante es otro modelo para la evaluación de la vacuna e involucra la infección intraperitoneal de ratas lactantes con *N. meningitidis*. Este modelo ha sido utilizado para evaluar la protección pasiva proporcionada por los sueros inmunes animal (Saukkonen 1989, Welsch 2003) y humano (Toropainen 1999) generados contra una serie de antígenos. Este modelo tiene la ventaja de que no necesita de una fuente de hierro exógeno (como se requiere en los modelos de exposición intraperitoneal en ratón y en modelos IN en ratón), pero sólo puede utilizarse para evaluar la protección pasiva. Estudios GLP no publicados que han utilizado el modelo de protección pasiva en rata lactante han demostrado la capacidad de los antisueros de ratón contra antígenos proteicos de rMenB para conferir protección contra la bacteriemia causada por varias cepas de *N. meningitidis* serogrupo B. Específicamente, se ha demostrado que los antisueros de ratón contra el antígeno 287, el antígeno 741 o la combinación de 287-953+936-741+961c (proteína recombinante de fusión fHbp + proteína recombinante de fusión NHBA + proteína recombinante NadA) protegen completamente contra la bacteriemia cuando se inyectan por vía intraperitoneal en ratas lactantes dos horas antes de la estimulación con diversas cepas del serogrupo B (2996, 8047, NZ98/254). Estos informes publicados proporcionan evidencia de que los componentes antigénicos de Bexsero confieren protección contra la infección por *N. meningitidis* en un modelo de enfermedad.

No se han realizado otros estudios farmacológicos no clínicos con Bexsero. No se han llevado a cabo evaluaciones de seguridad en farmacología, pero no se observaron efectos adversos evidentes en los sistemas de órganos vitales en ninguno de los estudios farmacológicos realizados en ratones y cobayos, o estudios de toxicología en conejos.

Sobre la base de la orientación de la EMA (CPMP/SWP/465/95) no se han realizado estudios farmacocinéticos. Para las vacunas, la respuesta inmunológica, en lugar de los niveles en sangre, es el parámetro relevante para la evaluación. Además, el alumbre no es un adyuvante nuevo y, por lo tanto, no se justifica realizar estudios adicionales.


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

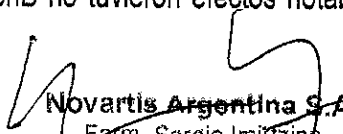
La seguridad de Bexsero se ha demostrado en varios estudios de toxicología *in vivo* e *in vitro*. El programa de ensayo de toxicología incluye estudios de GLP en conejos que han evaluado la toxicidad de dosis únicas, dosis repetidas, y reproductiva y para el desarrollo de diversas formulaciones de vacunas de rMenB, incluyendo Bexsero. En todos estos estudios, al menos un grupo de conejos recibió Bexsero en el nivel de dosis clínica, en el volumen de dosis clínica y por la vía clínica prevista (inyección intramuscular). Las diversas formulaciones de vacunas de rMenB fueron inmunogénicas (débilmente en el estudio de dosis única) y bien toleradas en todos los estudios. No se observaron problemas de toxicidad sistémica o de tolerancia local persistentes con ninguna de las formulaciones examinadas en los estudios de toxicidad de dosis única y repetida.

Con respecto a la tolerancia local, los posibles efectos de las diversas formulaciones de vacunas de rMenB se determinaron en el estudio de toxicidad de dosis repetidas por medio de la evaluación de Draize de reacciones cutáneas durante y después del curso de las cinco dosis intramusculares administradas cada dos semanas. No se observó evidencia de irritación local (según la evaluación mediante la puntuación de Draize), y los hallazgos histopatológicos en el lugar de inyección en todos los grupos de dosis fueron menores, comparables a los del grupo control $Al(OH)_3$ y mostraron evidencia de reversibilidad después del período de recuperación de 14 días luego de la dosis final.

No se observó evidencia de toxicidad reproductiva o para el desarrollo en los animales madres que recibieron cinco dosis intramusculares de Bexsero (tres dosis pre-apareamiento y dos dosis durante la gestación) o en los fetos o los conejos jóvenes examinados en el día 29 de gestación o el día 29 de lactancia, respectivamente. Es importante destacar que se observó inmunogenicidad en todos los animales evaluados, incluidos los fetos y los conejos jóvenes. La falta de efectos adversos luego de la administración de 2x la dosis clínica de rMenB+OMV NW o de 2x Bexsero en el estudio de toxicidad de dosis repetidas y el estudio piloto de toxicidad reproductiva y para el desarrollo, respectivamente, proporciona un margen adicional de seguridad. Los datos acumulados de los estudios de toxicología *in vivo* indican que Bexsero es inmunogénica y carece de toxicidad local o sistémica significativa.

Los antígenos proteicos de rMenB, ya sea solos o en combinación con OMV y adyuvante $Al(OH)_3$, también se han probado *in vitro* para examinar las capacidades funcionales de las proteínas debido a la posibilidad de que pudieran imitar aspectos de la infección y la enfermedad meningocócica por serogrupo B. Se observó unión *in vitro* de los antígenos proteicos de rMenB y del componente OMV (particularmente OMV NW) a las células endoteliales a concentraciones altas, pero sin evidencia de toxicidad directa. Los antígenos proteicos de rMenB indujeron perfiles de citoquinas en células de sangre periférica y cultivos de células endoteliales que fueron consistentes con los inducidos por otras vacunas autorizadas. Como era de esperar, las actividades biológicas del componente OMV *in vitro* parecían similares a las de LPS, un componente de las OMV. No hubo indicaciones de que los antígenos proteicos de rMenB o las OMV interactuaran con las vías de la coagulación o hubieran tenido efectos directos sobre el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activado o la actividad de proteína C activada. Los antígenos proteicos de rMenB no tuvieron efectos notables


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imiltzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

sobre la agregación plaquetaria. Estos resultados *in vitro* son consistentes con el perfil de seguridad que se ha establecido en los estudios de toxicología no clínicos *in vivo*.

Se llevaron a cabo tres estudios de apoyo con formulaciones de MenB relacionadas en conejos. La vacuna MenB287+OMV, una versión anterior de la vacuna candidata actual, se examinó en estudios de dosis únicas y repetidas. MeNZB (una vacuna de MenB OMV NZ sin proteínas recombinantes con licencia en Nueva Zelanda) se evaluó en cuanto a toxicidad reproductiva y para el desarrollo prenatal. Las formulaciones administradas fueron bien toleradas y no afectaron los parámetros evaluados. Los resultados de estos estudios apoyan el perfil de seguridad de los componentes de Bexsero.


En consonancia con la orientación regulatoria sobre ensayos preclínicos de vacunas, Bexsero no se ha evaluado en cuanto a genotoxicidad o carcinogénesis debido a la falta de preocupación con respecto a posibles efectos de los adyuvantes o impurezas. No se han identificado problemas de seguridad inesperados en los estudios no clínicos y clínicos realizados con Bexsero hasta la fecha.

La seguridad de Bexsero es apoyada por los resultados del programa de toxicología que se ha llevado a cabo. Vale la pena señalar que en función del peso corporal, cada dosis administrada a conejos (peso aproximado de 4 kg) en los estudios de toxicidad de dosis únicas, dosis repetidas y de toxicidad reproductiva y para el desarrollo representa aproximadamente 10 veces la cantidad de Bexsero que un adolescente de 40 kg recibiría de una dosis clínica individual y aproximadamente 1,25 a 2,5 veces la dosis que un lactante (con un peso aproximado de 5 a 10 kg) recibiría de una dosis clínica individual. Por otra parte, a pesar de que el esquema de dosificación en los estudios de toxicidad de dosis repetidas y de toxicidad reproductiva y para el desarrollo en conejos fue acelerado (dosificación cada dos semanas) y mayor (cinco dosis vs. un máximo de cuatro dosis) en comparación con el propuesto para la clínica, no se observó evidencia de toxicidad significativa local o sistémica o de toxicidad reproductiva o para el desarrollo cuando Bexsero se administró por vía intramuscular al nivel de dosis clínica y en el volumen de la dosis clínica.

En resumen, Bexsero administrado a niveles de dosis comparables (ratones, cobayos) o iguales (conejos) a los indicados para uso clínico ha demostrado ser inmunogénica en ratones, cobayos, conejos y monos y de preocupación toxicológica mínima en conejos. En particular, se observaron inmunogenicidad sustancial y ausencia de toxicidades locales, sistémicas, o reproductivas o para el desarrollo en estudios GLP con conejos en los que se evaluaron la formulación clínica, el nivel de dosis, el volumen de dosis y la vía de administración para Bexsero.

Además de estos datos, se ha demostrado que diversos componentes antigénicos de Bexsero proporcionan protección pasiva contra la bacteriemia en ratas lactantes causada por cepas del serogrupo B de *N. meningitidis*. En conjunto, los datos no clínicos disponibles apoyan la dosis, el volumen de dosis, la formulación, la frecuencia de dosificación y la vía de administración que se proponen para el uso clínico de Bexsero.

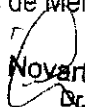
Novartis Argentina S.A.
Dr. Lujo Jeronic
Director Técnico
C.M.N. 14840



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

INFORMACION CLINICA

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS

BA	Biodisponibilidad
CI	Intervalo de Confianza
CSR	Informe de Estudio Clínico
DTPa-HBV-IPV/Hib	Infanrix Hexa™ (vacuna combinada contra el toxoide diftérico y tetánico, la tos ferina acelular adsorbida, la hepatitis B (recombinante), el virus de pollo inactivado, y la Haemophilus Influenzae tipo b)
ECDC	Centro Europeo para la Prevención y Control de la Enfermedad.
ELISA	Ensayo por Inmuno-adsorción Ligado a Enzimas
EU	Unión Europea
GCP	Buena Práctica Clínica
GMC	Media geométrica de concentración
GMR	Media Geométrica del Índice
GMT	Media Geométrica del Título
HHE	Episodio hipotónico-hiporreactivo
HPA	Agencia de Protección de la Salud
hSBA	Ensayo Bactericida en Suero utilizando un Complemento Humano
IMPACT	Programa de Monitoreo de Inmunización ACTIVE
KD	Enfermedad de Kawasaki
LL	Límite inferior
MATS	Sistema de Tipificación de Antígenos Meningocócicos
MedDRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatorias
MenB	Meningococo, Serogrupo B
MenBvac	Vesícula de membrana externa proveniente de <i>Neisseria meningitidis</i> serogrupo B, cepa H44/76. Esta vacuna fue desarrollada por el Instituto de Salud Pública Noruego en respuesta a un brote de enfermedad meningocócica de grupo B en ese país, que comenzó en la década de 1970. En algunas publicaciones y reportes de estudios clínicos se los ha referido como 44/76 o 44/76-SL
MeNZB	Vesícula de membrana externa proveniente de <i>Neisseria meningitidis</i> serogrupo B, cepa NZ98/254. Esta vacuna ha sido desarrollada para combatir un brote de la enfermedad meningocócica de grupo B en Nueva Zelanda
MITT	Intención de Tratamiento Modificada
MMRV	Priorix Tetra™ (vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubéola y vacuna de virus vivos contra la varicela)
NDS	Solicitud de Nueva Droga
NML	Laboratorio Nacional de Microbiología
OMV	Vesículas de Membrana Externa


Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeronico
 Director Técnico
 MN 14840


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imizian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

OMV NZ	Vesícula de membrana externa proveniente de la cepa NZ98/254 (cepa de Nueva Zelanda) de Neisseria meningitidis serogrupo B
OMV NZ	Vesícula de membrana externa proveniente de Neisseria meningitidis serogrupo B de la cepa H44/76 (cepa de Noruega)
PCV7	Prevenar™ vacuna neumocócica (vacuna conjugada neumocócica heptavalente)
PP	Según Protocolo
SBA	Ensayo Bactericida del Suero
SOC	Clase de Órgano o Sistema
WHO	Organización Mundial de la Salud


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jerovic
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 14521
Apoderado

Antígenos de la Vacuna:


fHbp	<p>proteína de unión al factor H</p> <p>fHbp; derivada de la cepa MenB MC58, se incluye en la vacuna como una proteína recombinante la cual se fusiona con una proteína accesoria codificada 936, derivada de la cepa MenB 2996. fHbp, como proteína recombinante individual, también ha sido denominada por la compañía con el código 741. Los antígenos de proteínas recombinantes 936 y 741 también son conocidos en la literatura como GNA2091 y GNA1870, respectivamente (GNA [antígeno Neisseria derivado del genoma]). En base a estas terminologías, la proteína recombinante de fusión fHbp se ha mencionado previamente como 936-741 o GNA2091-1870</p> <p>Para esta solicitud, la proteína recombinante de fusión se denominará como fHbp, dado que esta porción de la proteína de fusión es el principal inductor de los anticuerpos bactericidas</p>
NadA	<p>Adhesina A de Neisseria</p> <p>NadA se incluye en la vacuna como una proteína recombinante única derivada de la cepa MenB 2996. El antígeno de la vacuna NadA también es mencionado por la compañía con el código 961c</p>
NHBA	<p>Proteína de fusión de Antígenos de Unión a la Heparina de Neisseria NHBA, derivado de la cepa MenB NZ98/254, se incluye en la vacuna como una proteína recombinante fusionada con una proteína accesoria codificada como 953, derivada de la cepa MenB 2996. NHBA, como proteína individual recombinante, ha sido mencionada por la compañía con el código 287. Los antígenos de proteínas recombinantes 287 y 953 también son conocidos en la literatura como GNA2132 y GNA1030, respectivamente (GNA [antígeno Neisseria derivado del genoma]). En base a estas terminologías, la proteína de fusión recombinante NHBA se ha mencionado previamente como 287-953 o GNA2132-1030</p> <p>Para esta solicitud, la proteína recombinante de fusión se denominará como NHBA, dado que esta porción de la proteína de fusión es el principal inductor de los anticuerpos bactericidas</p>
PorA P1.4	<p>PorA P1.4 es el antígeno proteína inmunodominante contenido en la vesícula de membrana externa proveniente de la cepa NZ98/254 MenB (OMV NZ) PorA P1.4 es el objetivo principal para los anticuerpos bactericidas generados después de la inmunización con OMV NZ</p>

Formulaciones de la vacuna

- rMenB** Formulación de la vacuna que contiene solamente los tres antígenos de proteínas recombinantes fHBP, NadA y NHBA. Originalmente denominada 5CVMB (Vacuna de 5 componentes contra MenB) en algunas publicaciones. Evaluado en los estudios V72P1, V72P1E1, V72P2, V72P3, V72P5, V72P6, V72P9, V72P6E1, V72P16, y V72P9E1
- rMenB+OMV NW** Vacuna formulada con los tres antígenos de proteínas recombinantes (fHBP, NadA, NHBA) y OMV NW derivadas de la cepa H44/76 (cepa noruega) de *Neisseria meningitidis* serogrupo B. Evaluado en los estudios V72P1, V72P2, V72P3 y V72P5
- rMenB+OMV NW** La formulación final de la vacuna Fase 2b/3 contiene los tres antígenos de proteínas recombinantes (fHBP, NadA y NHBA) y OMV NZ provenientes de la cepa NZ98/254 (cepa de Nueva Zelanda) de *Neisseria meningitidis* serogrupo B. Nombre genérico: Vacuna Meningocócica grupo B (rDNA, componente, adsorbida). Nombre del producto: Bexsero: Evaluado en estudios V72P4, V72P5, V72P6, V72P6E1, V72P9, V72P9E1, V72P10, V72P12, V72P12E1, V72P13, V72P13E1, V72P13E2, y V72P16.



Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncic
Director Técnico
MN 14840



NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Farm. Sergio Imirizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

1. **Resumen Clínico**
- 1.1 **Fundamento de Desarrollo de Producto**

1) Enfermedad Meningocócica

a) Resumen y Fundamentos

La enfermedad meningocócica se produce cuando la bacteria *Neisseria meningitidis* gram-negativa encapsulada, portada de manera asintomática y normal ingresa en el torrente sanguíneo, se multiplica y causa sepsis. Si la bacteria cruza el límite sangre-cerebro, se produce meningitis (Khatami and Pollard, 2010).

La enfermedad meningocócica invasiva se produce a nivel mundial. Aunque la incidencia varía en diferentes regiones del mundo, los lactantes, los niños y los adolescentes son los más vulnerables a la enfermedad invasiva en desarrollo. Los síntomas de la enfermedad ocurren rápidamente y, por lo general, producen consecuencias graves. En horas, individuos sanos pueden quedar discapacitados de manera permanente, desfigurados o morir por la enfermedad. A pesar de la disponibilidad de tratamiento médico y antibióticos efectivos, el 8% de los pacientes que contraen la enfermedad meningocócica invasiva europea mueren, con la tendencia aumentando con la edad (ECDC reporte de vigilancia para 2007 [2010]), y hasta 11-19% de sobrevivientes con secuelas de por vida (Kirsch et al. 1996, Edmond et al., 2010).

Globalmente, cada año ocurren aproximadamente 500.000 casos y 50.000 muertes causados por la *Neisseria meningitidis* (Organización Mundial de la Salud (WHO), 2002). La incidencia general en los países europeos oscila entre aproximadamente uno y cuatro casos por población de 100.000 (ECDC reporte de vigilancia para 2007 [2010]; Figura 1). Sin embargo, durante las epidemias tales como la del "cinturón meningítico", en África subsahariana, este número se puede incrementar a 8'00 casos o más por cada 100.000 personas (Guías Prácticas WHO, 2nd ed., 1997).



Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncic
Director Técnico
MN 14840



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Iribizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11421
Anotada

