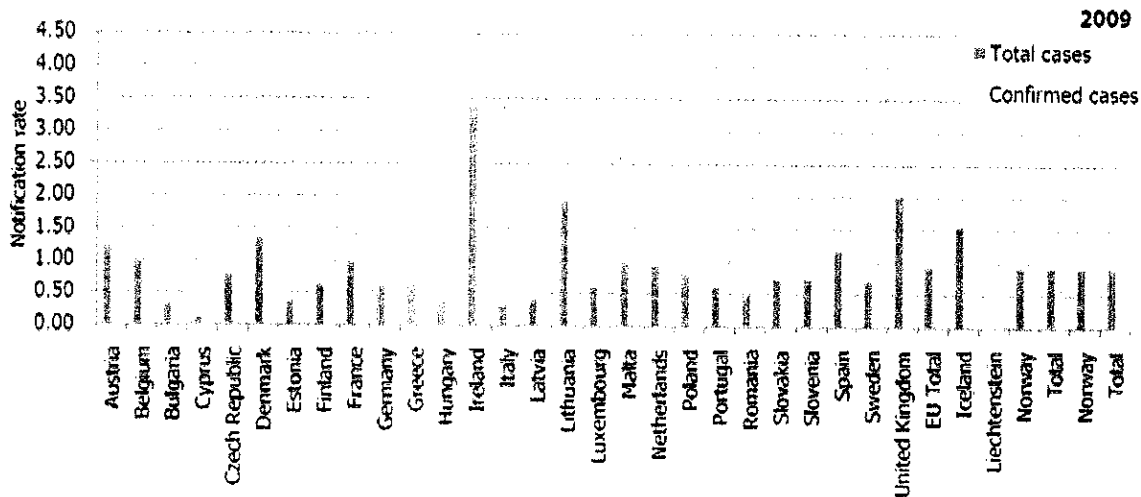


Figura 1 Tasa de Notificación Global (por cada 100.000 personas) de Enfermedad Meningocócica Invasiva por Clasificación de Casos y País, 2009 (N=4.637)



Tasa de Notificación

Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Holanda, Polonia, Portugal, Rumania, Eslovaquia, Eslovenia, España, Suecia, Reino Unido, Total EU, Islandia Liechtenstein, Noruega, Total, Noruega, total

Fuente: ECDC reporte de vigilancia para 2009 (June 2011)

Más del 90% de las meningitis y septicemias meningocócicas son causadas por cinco de los 13 serogrupos meningocócicos, por ejemplo, serogrupos A, B, C, W-135 y (Girard et al., 2006). La introducción de las vacunas conjugadas meningocócicas del serogrupo C ha cambiado dramáticamente la epidemiología de la enfermedad en las naciones industrializadas, mostrando un potencial para un mayor control con los conjugados A, C, Y y W135, y dejando al serogrupo B como la causa predominante de la enfermedad. El desarrollo de vacunas para la prevención de la enfermedad con el serogrupo B en las naciones industrializadas y de vacunas conjugadas para el serogrupo A para África podría llevar a un control global de la enfermedad meningocócica (Khatami and Pollard, 2010). Como se muestra a continuación en la Figura 2, el serogrupo B representa una alta proporción de casos de la enfermedad meningocócica en América, Australia y Europa.

b) Enfermedad Meningocócica Serogrupo B

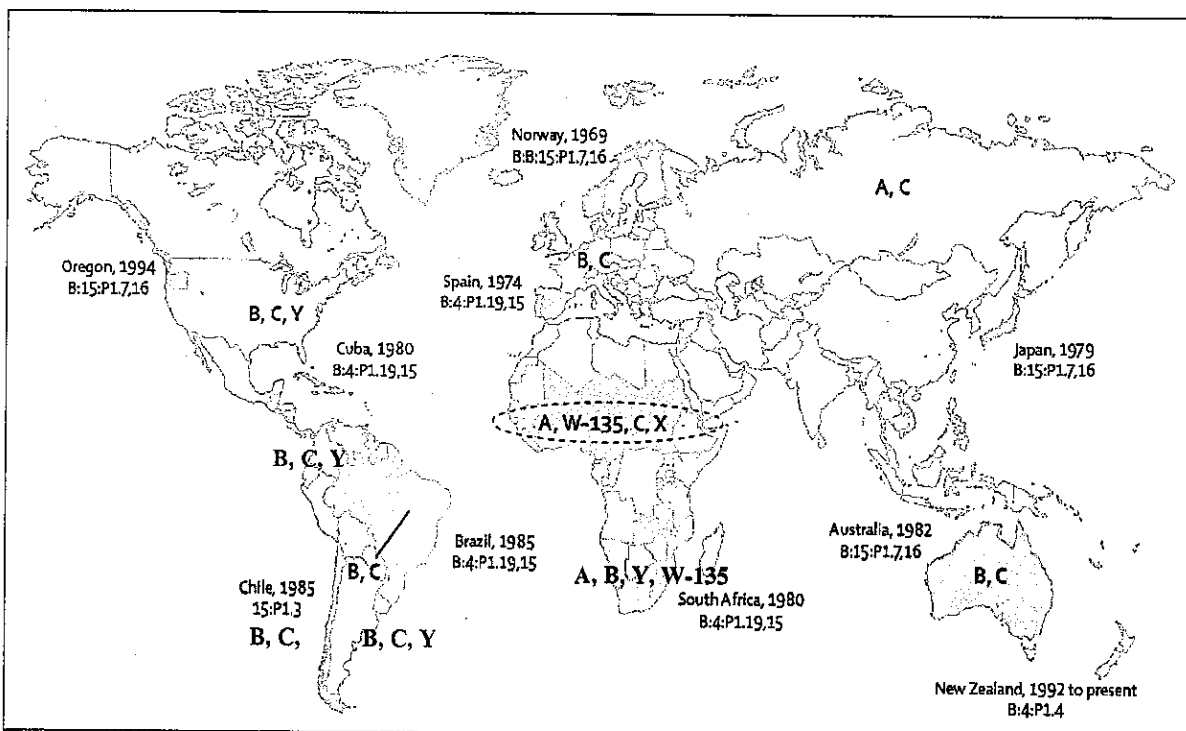
Se ha estimado una incidencia mundial del serogrupo B de entre 20.000 y 80.000 casos por año, lo que representa 2.000-8.000 muertes por año (Girard et al., 2006). En Europa, la incidencia de la enfermedad debido al serogrupo B es particularmente alta en Irlanda, el Reino Unido, Bélgica y España. Estos mismos países tuvieron una introducción temprana de la vacunación MCC después de las altas incidencias del serogrupo C a fines de la década de 1990 (ECDC reporte de vigilancia para 2007 [2010]). La incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo B puede incrementar drásticamente durante una epidemia, como se demostró en los países de América Latina (Cuba, Brasil y Chile), en Noruega y, más recientemente, en la región de Normandía de Francia (Girard et al., 2006; Rouaud et al., 2006). Nueva Zelanda sufrió una epidemia de la enfermedad meningocócica del

Novartis Argentina
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Fernando Mirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

serogrupo B con tasas de incidencia de hasta 10 veces superiores a las usuales, lo que afectó especialmente a los isleños del Pacífico y a las poblaciones Maorí, donde las tasas incrementaron de 1,6 casos por población de 100.000 en 1990 a 17,4 por 100.000 en 2001. A diferencia de las epidemias del serogrupo A y C, que, por lo general, se resuelven de 1 a 3 años, las epidemias del serogrupo B comienzan lentamente, pero pueden persistir durante 10 años o más, como se observó en Cuba, Noruega, áreas de Chile y Nueva Zelanda (Girard et al., 2006).

Figura 2 Distribución Global de los Principales Serogrupos de Neisseria meningitidis y de Brotes del Serogrupo B por Serotipo (Sombreado en Violeta), Hasta Aproximadamente 2008.



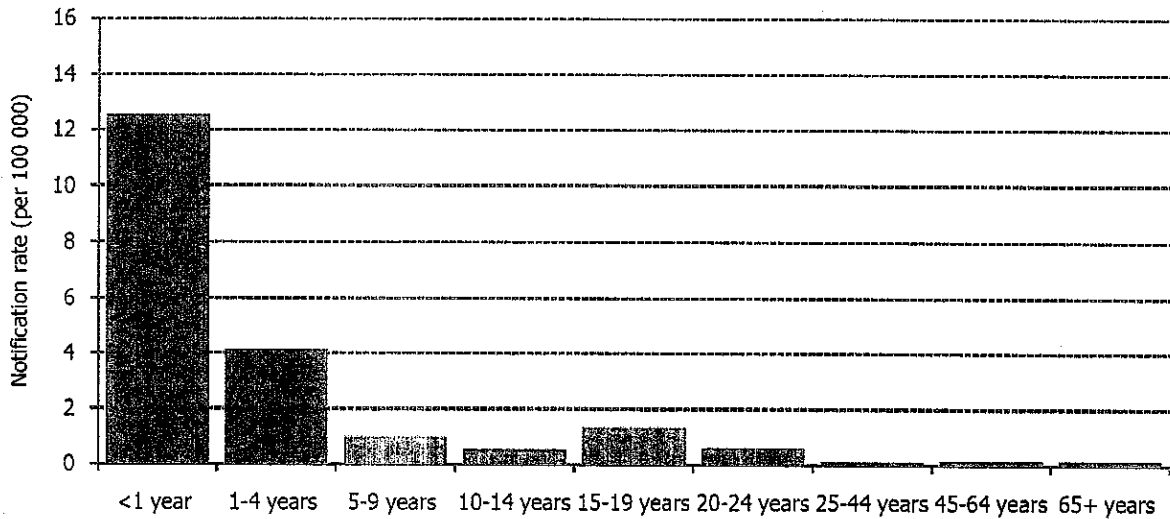
Fuentes: Stephens et al, 2007; Harrison et al, 2009.

En Europa, la mayor parte de la enfermedad se produce en lactantes menores a 1 año de edad, seguidos de niños de 1 a 5 años. Un segundo pico se produce en adolescentes de 15 a 19 años de edad (Figura 3 ECDC reporte de vigilancia para 2009 (June 2011)).

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

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

Figura 3 Tasa de Notificación Específica por Grupo Etario (por 100.000) de Casos de Enfermedad Meningocócica Invasiva del Serogrupo B, 2009 (N = 3.138)



Population data: Eurostat

Contributing countries: Austria, Belgium, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Malta, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

Tasa de Notificación (por cada 100.000)

- < 1 año
- 1-4 años
- 5-9 años
- 10-14 años
- 15-19 años
- 20-24 años
- 25-44 años
- 45-64 años
- 65+ años

Datos de Población: Eurostat

Países contribuyentes: Austria, Bélgica, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Islandia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Malta, Holanda, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, Eslovaquia, Eslovenia, España, Suecia y el Reino Unido

Fuente: ECDC Reporte de vigilancia para 2009 (June 2011)

Los datos de la epidemia de la enfermedad meningocócica del serogrupo B en Nueva Zelanda recolectados desde 1998 hasta 2003 también indicaron que las tasas más altas de la enfermedad se produjeron constantemente en niños menores a 5 años de edad. En 2003, la tasa para niños menores a 1 año fue de 124,4 por población de 100.000 y para niños de entre 1 y 4 años, de 59,7 por población de 100.000. En 1999, los niños de menos de 5 años de edad representaron el 56,7% del total de los casos. En general, cerca del 80% de la enfermedad se produjo en los de menos de 20 años (Dyet et al. 2005).

Dentro de las cepas del serogrupo B, la mayor parte de la enfermedad es causada por un número limitado de grupos de bacterias relacionadas genéticamente, clasificadas por tipificación por secuencia de multilocus (MLST) en varios linajes hipervirulentos (ST11, ST32, ST8, ST41/44, ST1, ST5 y ST4).

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

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

Las agrupaciones genéticas conforme a estas técnicas han demostrado ser útiles para el rastreo de la propagación de cepas virulentas de meningococos alrededor del mundo. La demostración de anticuerpos bactericidas protectores contra muchos de estos linajes hipervirulentos de meningococos sería, de manera evidente, importante para una vacuna ampliamente efectiva del serogrupo B.

Desarrollo de la Vacuna y Programa de Desarrollo Clínico

No se encuentran disponibles vacunas meningocócicas para el serogrupo B ampliamente efectivas. Las vacunas de polisacáridos capsulares se han utilizado de manera exitosa para prevenir enfermedades y limitar epidemias y brotes causados por los serogrupos meningocócicos A, C, W135 e Y. Sin embargo, el polisacárido capsular del serogrupo meningocócico B es poco inmunogénico en humanos, posiblemente, debido a las similitudes en los grupos de carbohidratos del serogrupo B con los carbohidratos ampliamente distribuidos en el cuerpo humano. Como consecuencia, la investigación se ha centrado en las proteínas de la membrana externa de meningococos como antígenos potenciales para las vacunas candidatas. Las vacunas del serogrupo B basadas en vesículas de membrana externa (OMV) que contienen proteínas han sido seguras y efectivas para el control de enfermedades epidémicas causadas por cepas homólogas a la cepa de la vacuna en Cuba, Brasil, Chile, Noruega y Nueva Zelanda. Sin embargo, se ha limitado el uso de estas vacunas de OMV para combatir la enfermedad meningocócica del serogrupo B debido a la naturaleza de la protección específica de la cepa y a la falta de eficacia constante en niños jóvenes.

La vacuna meningocócica de Novartis para el serogrupo B (rMenB+OMV NZ) utilizó el conocimiento adquirido durante el desarrollo de la vacuna para las epidemias Noruega (MenBvac) y de Nueva Zelanda (MeNZB), junto con la identificación de la secuencia del genoma de la *N. meningitidis* serogrupo B para desarrollar una vacuna efectiva para el serogrupo B. La disponibilidad de la secuencia del genoma bacteriano permitió la identificación de las proteínas conservadas de la membrana externa expuestas en la superficie de las cepas del serogrupo B que fueron los blancos para los anticuerpos bactericidas (Pizza et al. 2000). La primera formulación de la vacuna meningocócica recombinante para el serogrupo B estaba compuesta de un antígeno recombinante único, el Antígeno conservado Recombinante de Neisseria de Unión a la Heparina (NHBA o 287) formulado con o sin componente OMV derivado de la cepa noruega H44/76 de la *N. meningitidis*. Esta vacuna resultó segura en los estudios clínicos realizados en voluntarios adultos sanos; sin embargo, para mejorar la inmunogenicidad y la protección cepa-cruzada, la vacuna se rediseñó y en la formulación se incluyeron antígenos adicionales de proteínas recombinantes. Para aumentar aún más la inmunogenicidad de los antígenos, se generaron fusiones entre proteínas de los antígenos candidatos y, luego, en estudios preclínicos y clínicos, se evaluaron las vacunas formuladas con hidróxido de aluminio y con o sin OMV derivadas de la cepa noruega H44/76 (OMV NW) o de la cepa neozelandesa NZ98/54 (OMV NZ).

La formulación de la vacuna actual (a la que hace referencia como rMenB+OMV NZ, es decir, vacuna recombinante meningocócica B con OMV derivadas de la cepa de Nueva Zelanda) está basada en tres proteínas: i) proteína de unión al factor H (fHBP), ii) adhesina A de Neisseria (NadA) y iii) NHBA o

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

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

287. Para aumentar la potencia de la respuesta inmunológica y para facilitar la fabricación de la vacuna en gran escala (Giullani 2006), se ha combinado la proteína fHBP con la proteína adicional GNA2091 (936) y la proteína 287 se ha combinado con GNA1030 (953) para crear dos proteínas de fusión. Además, la vacuna también contiene OMV provenientes de la cepa epidémica de Nueva Zelanda.

Resumen de los Estudios del Programa de Desarrollo Clínico

Un resumen de los estudios incluidos en el programa de desarrollo clínico y para el cual los Reportes de Estudios Clínicos (CSRs) se provee en la Tabla 1. Como se detalla en la Tabla 1a y como se acordó en las medidas posteriores a la aprobación en el plan de manejo del riesgo RMP v.4, se presentará algún estudio de los CSRs con una variación posterior a la solicitud. La Tabla 1 también aclara qué estudios han sido utilizados para avalar la inmunogenicidad y cuáles para avalar la seguridad en esta solicitud. Todos los estudios fueron realizados de acuerdo a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y en cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y los requerimientos regulatorios aplicables para el país en el cual se condujeron.

Primera Formulación de la Vacuna y Selección de OMV para la Inclusión en la Vacuna

Los estudios de Fase 1 y 2 V72P1, V72P1E1, V72P2 y V72P3 se llevaron a cabo en adultos sanos y adolescentes (V72P3). Estos estudios investigaron la respuesta inmunológica para la primera formulación de la vacuna (a la que se hace referencia como rMenB) que contiene las tres proteínas recombinantes meningocócicas, es decir, 961c o NadA, antígenos de fusión 287-953 o NHBA y 936-741 o fHBP, con o sin OMV provenientes de la cepa noruega H44/76 (OMV NW). En estos estudios, se administró rMenB o rMenB+OMV NW conforme a un esquema de 0, 1, 2, 6 meses (V72P1 y V72P2) o a un esquema de 0, 2, 6 meses (V72P2 y V72P3). En el estudio de extensión V72P1E1, se administró una 5ta dosis, 12 meses después de la última vacunación del estudio original. Los resultados de estos estudios no se utilizan para avalar los reclamos actuales de seguridad e inmunogenicidad de la formulación de la vacuna rMenB+OMV NZ pero suministran información útil para el diseño de estudios siguientes. En particular, hubo una tendencia general hacia una respuesta inmunológica superior en los grupos de tratamiento con rMenB+OMV NW comparados con los grupos de tratamiento con rMenB, aunque estuvo acompañada de una reactogenicidad levemente superior, especialmente en adolescentes.

El estudio V72P5 fue el primero utilizado para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la formulación final de la vacuna que contiene las tres proteínas recombinantes con OMV purificadas provenientes *N. meningitidis* Serogrupo B Cepa de Nueva Zelanda NZ98/254 (es decir, rMenB+OMV NZ). Adultos sanos de entre 18 y 40 años de edad recibieron tres dosis de rMenB+OMV NZ, rMenB OMV NW o rMenB de acuerdo con un esquema de 0, 1, 2 meses. Aunque las tres vacunas fueron inmunogénicas con perfiles de seguridad similares, la respuesta inmunológica contra las cepas hipervirulentas ST-41/44 complejo/linaje III fue superior en el grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ. Por lo tanto, esta formulación se seleccionó para desarrollo clínico posterior conforme a: 1) La


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


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

evidencia de cobertura mejorada contra las cepas hipervirulentas ST41/44 complejo/linaje III, 2) la experiencia en la fabricación y uso en campañas de vacunación masiva también en la población de lactantes con la vacuna basada en OMV NZ98/254 de Novartis, MeNZB, la que demostró ser segura y eficaz para el control de la epidemia en Nueva Zelanda.

Estudios de Fase 2 y 3 con rMenB+OMV VZ

Un ensayo clínico de fase 2 (V72P4) evaluó la seguridad e inmunogenicidad de rMenB+OMV NZ en adultos en riesgo (debido a la exposición ocupacional a N. meningitidis) de entre 18 y 40 años de edad, de acuerdo con un esquema de inmunización de 0, 2, 6 meses seguido de una dosis única de Menveo® (Vacuna conjugada MenACWY de Novartis) el mes 7. El estudio confirmó los resultados de V72P5, con respuestas inmunológicas altas para rMenB+OMV NZ, incluso después de la primera vacunación y un perfil de seguridad bueno en general y tolerabilidad aceptable.

Ya que el principal grupo etario objetivo para la vacuna rMenB+OMV NZ es el de lactantes, Novartis también llevó a cabo dos estudios clínicos de fase 2 en esta población en el Reino Unido para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de las vacunas rMenB y rMenB+OMV NZ. En el estudio V72P6, la administración de estas vacunas fue integrada al esquema de vacunación de rutina para lactantes en el Reino Unido ya que todos los sujetos también iban a recibir las vacunas de rutina para lactantes recomendadas en ese país. En este estudio, los lactantes recibieron rMenB o rMenB+OMV NZ a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad concomitantemente (solo a los 2, 4 y 12 meses) con las vacunas de rutina para lactantes recomendadas en el Reino Unido o una dosis única de rMenB o rMenB+OMV NZ a los 12 meses de edad después de haber recibido las vacunas de rutina recomendadas en el Reino Unido. Luego de dos dosis de rMenB+OMV NZ hubo una buena respuesta bactericida contra las cepas de referencia de N. meningitidis (H44/76, 5/99 y NZ98/254 [véase, Selección de Cepas de "Referencia" del Serogrupo B en la sección 1.4.1]) con mayor incremento después de la tercera vacunación. Los anticuerpos bactericidas a los 6 meses después de la tercera dosis declinaron, en particular, para la cepa NZ98/254 (PorA P1.4) pero se observó una respuesta sólida a la dosis de refuerzo luego de la cuarta dosis a los 12 meses de edad. Ambas vacunas demostraron perfiles de seguridad y semejanza general similares a los de las vacunas de rutina (p. ej.: Prevenar®), con la excepción de fiebre, que fue más común para rMenB+OMV NZ con las vacunas de rutina que para rMenB con las vacunas de rutina y también para las vacunas de rutina.

El estudio V72P9 evaluó la seguridad e inmunogenicidad de 3 dosis de rMenB o rMenB+OMV NZ administradas conforme a un esquema de 3 dosis en lactantes mayores de 6 a 8 meses de edad en el enrolamiento (es decir, a los 6-8, 8-10 y 12 meses de edad). Se observaron respuestas inmunológicas altas a las tres cepas de referencia un mes después de la segunda y tercera vacunación con rMenB+OMV NZ. De modo similar a los resultados del estudio V72P6, ambas vacunas demostraron un buen perfil de tolerancia y este estudio confirmó la fiebre leve y transitoria mayor para rMenB+OMV NZ en comparación con rMenB.

El programa de lactantes continuó con un estudio de fase 2b (V72P12) en múltiples países europeos que evaluó dos esquemas alternativos de tres dosis para rMenB+OMV NZ administrada con vacunas

Novartis Argentina
Dr. Lucio Jeronec
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Corrección Técnico - M.N. 1152
Apoderado

concomitantes de rutina (Infanrix Hexa® y Prevenar®) a los 2, 4, 6 o 2, 3, 4 meses de edad para adaptarlos a esquemas de rutina de uso común en los países de la EU. La decisión se había tomado en ese momento para proceder con la formulación de rMenB que incluía el componente OMV NZ. Además, un grupo de tratamiento con control recibió las vacunas de rutina solas a los 2, 3, 4 meses de edad y otro grupo recibió rMenB+OMV NZ a los 2, 4, 6 meses de edad y las vacunas de rutina a los 3, 5, 7 meses de edad para permitir la evaluación del perfil de inmunogenicidad y seguridad de la vacuna rMenB+OMV NZ administrada sola o en combinación con las vacunas de rutina para lactantes. El estudio fue adecuadamente potenciado para demostrar 1) inmunogenicidad suficiente para las tres cepas de referencia después de 3 dosis con un esquema 2, 4, 6 y con el esquema de provocación más acelerado 2, 3, 4 y 2) que la inmunogenicidad de las vacunas de rutina para lactantes administradas concomitantemente con rMenB+OMV NZ a los 2, 3 y 4 meses de edad no fue inferior a la de las vacunas de rutina para lactantes administradas solas. Los resultados de este estudio sugirieron que un esquema primario de 3 dosis con o sin vacunas de rutina concomitantes a los 2, 4, 6 meses de edad es capaz de provocar una respuesta inmunológica sólida para las tres cepas de referencia con un perfil de seguridad aceptable. Además, se observó inmunogenicidad suficiente para las tres cepas de referencia y ninguna interferencia clínicamente relevante sobre la respuesta inmunológica para los antígenos de las vacunas concomitantes en el esquema de vacunación acelerado 2, 3, 4 más desafiante mientras que el perfil de seguridad fue similar al observado con el esquema 2, 4, 6. Las tasas de fiebre para rMenB+OMV NZ administrada sola fueron inferiores a cuando se la administró concomitantemente con las vacunas de rutina y fueron comparables a las observadas para las vacunas concomitantes administradas solas.

En base a estos resultados, más recientemente un estudio de Fase 2 en lactantes evaluó, entre otros objetivos, el efecto profiláctico del tratamiento antipirético sobre la fiebre cuando rMenB+OMV NZ se administró en forma concomitante con las vacunas de rutina. Este estudio evaluó la seguridad e inmunogenicidad de dosis y formulaciones diferentes (incluyendo la disminución de los contenidos OMV) administradas en los esquemas de vacunación a los 2, 3 y 4 meses. Los resultados de inmunogenicidad de este estudio se discuten en este documento, pero los datos de seguridad no se evalúan aquí y se proveerán posteriormente en una variación a la aplicación, como se acordó en las medidas posteriores a la autorización (PAM) en el plan de manejo del riesgo (RMP) v.4.

Aunque luego de la serie primaria de tres dosis todas las formulaciones alcanzaron el límite predefinido especificado por el protocolo respecto de una respuesta inmune suficiente (por ejemplo, los porcentajes de sujetos con hSBA $\geq 1:5$ un mes después de la serie de tres dosis en lactantes fue $\geq 65\%$) en cuanto a las cepas de referencia H44/76 y 5/99, sólo los grupos que recibieron la dosis completa de la formulación de OMV alcanzaron una respuesta suficiente para la cepa de referencia NZ98/254. Aunque se mantuvo una respuesta inmune suficiente respecto de la cepa de referencia H44/76 y 5/99 luego de la reducción de la cantidad de antígeno recombinante a la mitad (en vacunas formuladas con la mitad de contenido de OMV), los hSBA GMTs fueron menores que para la formulación de vacuna con la cantidad completa de antígenos. La administración profiláctica de paracetamol disminuyó la incidencia de reacciones febriles asociadas con la vacunación con

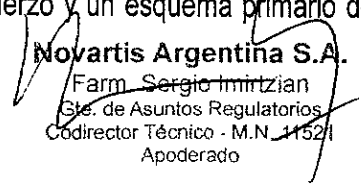
Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jerencic
Director Técnico
MN 14840

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

rMenB+OMV NZ cuando se la administró en forma concomitante con Infanrix Hexa y Prevenar en lactantes con un esquema acelerado en los meses 2, 3, 4. No se observó una diferencia sustancial en la respuesta inmune a los antígenos de la vacuna rMenB+OMV NZ un mes después de la tercera dosis de la serie primaria y luego del refuerzo de los 12 meses de edad con y sin tratamiento profiláctico con paracetamol. Aunque el estudio no fue impulsado por un análisis de no-inferioridad, se evaluó el impacto del tratamiento profiláctico antipirético sobre las respuestas a las vacunas de antígenos de rutina. Aunque se observó una diferencia en la respuesta para los 4 antígenos (pertactina y neumococo, serotipos 4, 6B y 149 luego de completar las tres dosis principales, este hecho no se confirmó luego del refuerzo. No es clara la relevancia clínica de estas diferencias.

En múltiples países europeos, también se llevó a cabo un estudio de fase 3 (V72P13) con el objetivo de homogeneidad entre lotes. Dicho estudio proporcionó datos de seguridad e inmunogenicidad sobre la vacuna rMenB+OMV NZ con la administración de vacunas concomitantes de rutina (Infanrix Hexa® y Prevenar®) a los 2, 4 y 6 meses de edad. En el diseño del estudio se incluyeron dos brazos de estudio de vacunas de rutina: 1) un brazo de vacunas de rutina solamente para el subgrupo de inmunogenicidad (parte del estudio abierta) para ser usado para evaluar el impacto de la vacuna concomitante sobre la respuesta a las vacunas de rutina, el cual también contribuyó a los datos de seguridad; 2) un brazo con vacunas de rutina administradas concomitantemente con la vacuna conjugada meningocócica C de Novartis (parte del estudio ciega para el observador) que ofreció una oportunidad para realizar una comparación de seguridad ciega, pero no incluyó ningún dato de inmunogenicidad. El estudio demostró la equivalencia inmunológica entre los tres lotes consecutivos de rMenB+OMV NZ administrados en un esquema de 3 dosis a los 2, 4, 6 meses de edad con vacunas concomitantes de rutina para lactantes. No se observó ninguna interferencia clínicamente relevante sobre la respuesta inmunológica a los antígenos de las vacunas de rutina para lactantes cuando se las administró concomitantemente con rMenB+OMV NZ en el primer año de vida en comparación con las vacunas de rutina para lactantes administradas solas. Se observó reactogenicidad sistémica superior cuando se administró rMenB+OMV NZ en forma concomitante con las vacunas de rutina y, en particular, con respecto a las tasas de fiebre. En el estudio de extensión V72P13E1, se evaluaron la persistencia de anticuerpos y la respuesta a una cuarta dosis de la vacuna administrada con o sin la vacuna de rutina combinada con la vacuna contra sarampión, paperas, rubeola y varicela (MMRV) a los 12 meses de edad junto con un esquema primario de 2 dosis para niños pequeños que no recibieron tratamiento previo administradas con o sin la vacuna MMRV concomitante. Entre los objetivos del estudio V72P13E1 se encontraba la demostración de 1) una respuesta inmunológica suficiente a la 4ta dosis y 2) que la inmunogenicidad de la vacuna de rutina para lactantes (MMRV [Priorix Tetra®]) cuando se la administró concomitantemente con rMenB+OMV NZ no fue inferior a la de MMRV administrada sola, 3) la evaluación de inmunogenicidad de un esquema de 2 dosis de rMenB+OMV NZ administrada a niños pequeños no recibieron tratamiento previo. En este reporte se presentan: la persistencia de anticuerpos bactericidas a los 6 meses luego de la serie primaria de tres dosis, los datos de la vacunación de refuerzo a los 12 meses de edad con datos de seguridad de seguimiento de 6 meses después del refuerzo y un esquema primario de dos


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


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

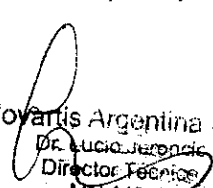
dosis para niños que recién empiezan a caminar que no recibieron tratamiento previo surge de este estudio.

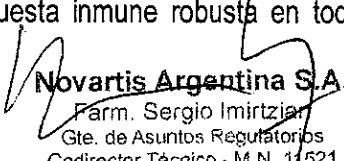
Por último, en Chile se llevó a cabo un estudio de fase 2b/3 (V72P10) para evaluar los diferentes esquemas en adolescentes de entre 11 y 17 años de edad. Los sujetos recibieron 1 dosis, 2 dosis (con un intervalo de uno, dos o 6 meses) o tres dosis de rMenB+OMV NZ.

Comparado con los esquemas de dos dosis, no se produjo un aumento en la respuesta en el hSBA a las tres cepas de referencia en sujetos que recibieron el esquema de las tres dosis. La vacuna fue segura sin aumento en la reactogenicidad o eventos adversos con el aumento de las dosis. Por lo tanto, los resultados de inmunogenicidad y seguridad de este estudio, junto con los de los dos estudios en adultos, avalan el uso de un esquema de dos dosis en individuos de 11 años y mayores.

Adicionalmente los datos de los estudios de extensión (V72P6E1, V72P9E1, V72P12E1, y V72P13E2) suministran datos de seguridad e inmunogenicidad que avalan el esquema de dos dosis en niños así como también información útil sobre la seguridad a largo plazo y persistencia de la actividad bactericida sérica, junto con una evaluación de la necesidad de una vacunación de refuerzo con rMenB+OMV NZ en niños pequeños, niños mayores y adolescentes. Los resultados de inmunogenicidad de estos estudios se discuten en este documento, pero los datos de seguridad no se evalúan aquí y se proveerán posteriormente en una variación a la aplicación, como se acordó en las medidas posteriores a la autorización (PAM) en el (RMP) v.4.

Esta extensión del Estudio V72P12E1 está diseñada para investigar la seguridad, tolerancia e inmunogenicidad de una cuarta dosis (refuerzo) de rMenB+OMV NZ a los 12, 18 y 24 meses de edad en sujetos previamente vacunados con rMenB+OMV NZ en el Estudio V72P12 original conforme a los dos esquemas de inmunización de tres dosis diferentes en lactantes (2, 3, 4 y 2, 4, 6 meses de edad) y al esquema de 2, 4, 6 con rMenB+OMV NZ, de acuerdo a dos esquemas diferentes de inmunización para las vacunas de rutina (concomitante con rMenB+OMV NZ y escalonada). Los tres esquemas de refuerzo de vacunación demostraron respuestas inmunes suficientes (por ejemplo, el límite inferior del CI bilateral del 98.3% para el porcentaje de sujetos con un hSBA $\geq 1:5 \geq 75\%$) para las tres cepas de referencia (H44/76, NZ98/254 y 5/99), en por lo menos uno de los momentos predeterminados. También se demostró la persistencia de anticuerpos en sujetos a los 12, 18 y 24 meses de edad de dos esquemas diferentes de inmunización para las tres cepas de referencia mediante el test de ELISA para el antígeno NHBA de la vacuna en comparación a los títulos en el momento inicial para sujetos sin tratamiento previo de edad similar. Por último, el estudio V72P12E1 proporcionó datos adicionales sobre la vacunación principal en niños pequeños y niños mayores. Se administrarán dos dosis de actualización de rMenB+OMV NZ, con un intervalo de 2 meses, a niños pequeños, sanos sin vacunación previa comenzando ya sea a los 12 meses (sujetos enrolados en el grupo de control de V72P12), o 18 meses de edad (nuevo cohorte de sujetos enrolados) dando como resultado en una respuesta inmune robusta para las tres cepas de referencia y para la cepa M10713. En forma similar, las dos dosis de 2 rMenB+OMV NZ administradas con un intervalo de 2 meses a niños de 24 meses de edad (nuevo cohorte de sujetos enrolados) indujo una respuesta inmune robusta en todas las cepas.


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


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

El estudio de extensión V72P13E2 demostró la persistencia de anticuerpos para las tres cepas de referencias y para el antígeno NHBA de la vacuna (medido mediante el test de ELISA) un año después de la cuarta dosis (refuerzo) de rMenB+OMV NZ en sujetos de 24 meses de edad que recibieron previamente la serie de tres dosis principales a los 2, 4, 6 meses de edad en comparación con sujetos sin tratamiento previo de la misma edad. También se analizó la persistencia de anticuerpos a los 24 meses, es decir 1 año después de las 2 dosis de actualización a los 12, 14 o 13, 15 meses administradas en el estudio V72P13E1 así como también la seguridad e inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de rMenB+OMV NZ administrada en este momento. Para las cuatro cepas, se demostró la persistencia de anticuerpos un año después de la administración del esquema de dos dosis a niños pequeños. Se observó una respuesta inmune robusta luego de la vacunación de refuerzo en este momento con una buena persistencia durante los 6 meses posteriores a la vacunación. Por último, se incluyó en el estudio el análisis de la seguridad e inmunogenicidad de un esquema de dos dosis en niños a los 24 y 26 meses de edad que también sirvieron como controles para la persistencia de anticuerpos. Se observó una respuesta robusta en hSBA para las tres cepas de referencia así como también para la cepa M10713 luego de la administración de un esquema de dos dosis.

Los estudios de extensión V72P6E1 y V72P9E1, además de suministrar datos sobre la persistencia de anticuerpos y del refuerzo a los 40 meses de edad para los sujetos que habían recibido previamente rMenB+OMV NZ a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad y a los 6, 8 y 12 meses de edad, respectivamente, demostró respuestas inmunes robustas para avalar el esquema de dos dosis en niños.

Para esta solicitud sólo se utilizan los datos de los estudios con la formulación final de la vacuna para avalar los perfiles de inmunogenicidad y seguridad de rMenB+OMV NZ. De estos 13 estudios, tres fueron controlados ya sea con placebo o con una vacuna comercializada (V72P10, V72P13 y V72P16), mientras que otros, a excepción del estudio sin control V72P4 y los estudios de extensión, incluyeron en su diseño ya sea un grupo control que recibió las vacunas de rutina para lactantes o una formulación de la vacuna sin el componente OMV. Estos estudios, todos ellos se llevaron a cabo en Europa excepto por el estudio V72P10 (que fue llevado a cabo en Chile), y V72P16 (realizado en Europa, Argentina y Chile). Los datos de inmunogenicidad y seguridad de tres estudios, V72P10 en adolescentes y V72P4 y V72P5 en adultos, se utilizan para respaldar un esquema de 2 dosis en individuos de 11 años de edad o mayores. Los datos generados en Chile pueden ser utilizados para respaldar la licencia en EU dado que: *i)* la epidemiología es similar en ambas regiones, en las cuales el serogrupo B da cuenta de la mayoría de los casos de la enfermedad; *ii)* la población chilena tiene una ascendencia Europea ampliamente difundida; *iii)* el estado inmunológico basal de los adultos europeos en los estudios V72P4 y V72P5 y el de los adolescentes chilenos fue similar, avalando una dinámica similar para la exposición y colonización meningocócica; y *iv)* la respuesta inmune en adolescentes, ya sea que tuvieran títulos seronegativos (hSBA <1:4) o seropositivos (hSBA ≥1:4) en el estado inicial, fue similarmente alto a través de las cepas de referencia, avalando fuerte inmunogenicidad de la vacuna independientemente de la exposición previa y de la impronta inmunológica de cepas circulantes. Además, aunque el estado inicial de adolescentes de otras

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

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

