

regiones puede ser diferente, la respuesta general robusta observada entre los sujetos con o sin anticuerpos bactericidas al basal suministran un reaseguro respecto del amplio uso de la vacuna en poblaciones geográficamente diversas. Los estudios V72P6, V72P9, V72P12, V72P13, V72P16 y sus extensiones V72P12E1, V72P13E1 se presentaron en respaldo de los siguientes regímenes de administración de dosis en lactantes y niños pequeños de entre 2 y 23 meses de edad: 1) un esquema de 3 dosis en lactantes menores a partir de los 2 meses de edad con o sin vacunas concomitantes de rutina, seguido de una dosis de refuerzo en el segundo año de vida; 2) un esquema de 2 dosis en lactantes mayores que no están vacunados de entre 6 y 11 meses de edad seguido de una dosis de refuerzo en el segundo año de vida (con un intervalo de por lo menos 2 meses entre la serie primaria y la dosis de refuerzo), y 3) un esquema de 2 dosis en niños pequeños de entre 12 y 23 meses de edad, seguido por un refuerzo administrado 12 a 23 meses luego de la primera serie. Por último, la recomendación sugerida para el mismo esquema de dos dosis en niños de entre 2 y 10 años de edad, no vacunados se basa en los datos de inmunogenicidad y seguridad de los estudios V72P6E1, V72P9E1, V72P12E1, y V72P13E2.

Tabla 1 Estudios Concluidos en el Desarrollo Clínico para la Vacuna de la Meningitis B

	Fase	Estudio Ubicación Año	Edad al Enrolamiento ^{a,b} (Esquema)	Tipo de Estudio	Grupo de Vacuna	N Enrolados
Formulación Prematura de la Vacuna	1	V72P1	19-40y	simple ciego	rMenB + OMV (NW)	15
		US	(0,1,2,6 ^c)	randomizado	rMenB	13
		2004/05		controlado		
		V72P1E1	Refuerzo 12 meses después de la última vacunación en V72P1	extensión abierta	rMenB + OMV (NW) rMenB	7 7
		V72P2	19-40y	simple ciego	rMenB + OMV (NW)	32
		US	(0,1,2,6 o 0,2,6 ^c)	randomizado	rMenB	32
	2004/06		controlado	Vacunas control (Engerix B para los meses 0, 1, 6 a Menomune el mes 2)	14	
2	V72P3	11-18y	simple ciego	rMenB + OMV (NW)	79	
	US	(0,2,6 ^c)	randomizado	rMenB	83	
	2006/07		controlado	placebo	41	

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Ibrhrtzian
Gle. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11.521
Apoderado

	Fase	Estudio Ubicación Año	Edad al Enrolamiento ^{a,b} (Esquema)	Tipo de Estudio	Grupo de Vacuna	N Enrolados
Formulación Final de la Vacuna (rMenB+OMV NZ)	1	V72P5 Suiza 2006	18-40y (0,1,2 ^c)	observador ciego centro único randomizado	<ul style="list-style-type: none"> • rMenB + OMV NZ • rMenB + OMV (NW) • rMenB 	28 28 14
	2	V72P4 Italia, Alemania 2007/09	18-50y (0,2,6 ^c) (MenACWY al mes 7)	abierto Multicéntrico	<ul style="list-style-type: none"> • rMenB + OMV NZ 	54
		V72P6 UK 2006/08	2 m (2,4,6,12 o 12 m)	abierto Multicéntrico randomizado controlado	<ul style="list-style-type: none"> • rMenB (2,4,6,12) • rMenB+OMV NZ(2,4,6,12) • rMenB (12) • rMenB+OMV NZ (12) 	48 50 25 24
		V72P6E1 2010/en curso	<ul style="list-style-type: none"> • dosis de refuerzo a los 40 meses después de 4 dosis (a 2,4,6,12 m) • 2 dosis de refuerzo a los 40,42 meses después de 1 dosis los 12 meses • 2 dosis a los 40,42 meses 	Abierto centro único extensión	<ul style="list-style-type: none"> • rMenB (2,4,6,12,40) • rMenB+OMV NZ(2,4,6,12,40) • rMenB (12,40,42) • rMenB+OMV NZ(12,40,42) • rMenB+OMV NZ(sin tratamiento previo 40,42) 	29 19 14 8 43
		V72P9 Reino Unido 2007/08	6-8meses (6,8,12 meses)	Ciego simple centro único randomizado	<ul style="list-style-type: none"> • rMenB • rMenB+OMV NZ 	30 30


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


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 17521
 Apoderado

Fase	Estudio Ubicación Año	Edad al Enrolamiento ^{a,b} (Esquema)	Tipo de Estudio	Grupo de Vacuna	N Enrolados
	V72P9E1 2010/12	40,60 meses • 4° dosis de refuerzo al mes 40 • 2 dosis en niños sin tratamiento previo (40,42 meses y 60,62 meses)	Abierto centro único extensión	<ul style="list-style-type: none"> • rMenB (6,8,12,40) • rMenB+OMV NZ(6,8,12,40) • rMenB+OMV NZ(sin tratamiento previo 40,42) • rMenB+OMV NZ(sin tratamiento previo 60,62) 	16 14 41 49
	V72P12 ^d Bélgica, Italia, Alemania, España, República Checa 2008/10	2m (2,4,6 o 2,3,4m)	abierto multicéntrico randomizado	<ul style="list-style-type: none"> • rMenB+OMV NZ 2,4,6 o 2,3,4 con las vacunas concomitantes de rutina • rMenB+OMV NZ 2,4,6 + Rutina (3,5,7) • Rutina (2,3,4) 	627/318 ^e 628 312
	V72P12E1 ^d 2009/11	12, 18, 24 meses • 4° dosis de refuerzo a los 12, 18 o 24 meses; • 2 dosis de actualización a los meses 12-14, 18-20 (sin tratamiento previo) y en niños sin tratamiento previo (24-26 meses)	Abierto multicéntrico extensión	<ul style="list-style-type: none"> • rMenB+OMV NZ refuerzo a los 12, 18 o 24 meses de edad en sujetos que recibieron 3 dosis de rMenB+OMV NZ 2,4,6 + Rutina a los 2,3,4 o 2,4,6 meses en V72P12 • rMenB+OMV NZ a los 12 y 14 meses (en sujetos que recibieron la rutina a los 2,3,4 meses) • rMenB+OMV NZ a los 18, 20 y a los 24, 26 meses de edad 	Total 1588 73+78+106 143+164+1 74 152+157+1 88 246 51+56




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



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzian
Gie. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 17521
Apoderado

Fase	Estudio Ubicación Año	Edad al Enrolamiento ^{a,b} (Esquema)	Tipo de Estudio	Grupo de Vacuna	N Enrolados
	V72P16 República Checa Hungria e Italia Argentina Chile 2009/11	2m (2,3,4m)	observador parcialmente ciego multicéntrico randomizado controlado rango de dosis hallazgos de la formulación	los 8 grupos de vacuna inyectados con ya sea diferente composición o diferente proceso de formulación de los antígenos meningocócicos B (grupos I-VI), o en la administración concomitante de paracetamol (Par+B+OMV, grupo VIII), o en recibir la vacuna de control (MenC ^f , grupo VII)	Total 1507 761 (Grupos II- V) 188 (Grupo I) ^g 188 (Grupo VI) ^g 184 (Grupo VIII) ^g 186 (Grupo VII)
3	V72P10 ^d Chile 2008/10	11-17y (1 dosis, o 2 dosis [0,1 o 0,2], o 3 dosis [0,1,2 o 0,2,6 o 0,1,6] ^e)	observador ciego multicéntrico randomizado controlado	8 grupos de vacunas inyectadas con cronologías diferentes de rMenB+OMV NZ o placebo en el mes 0,1,2,6 del estudio	Total 1631 375 (1 dosis) 628 (2 dosis) 628 (3 dosis)
	V72P13 Italia, Alemania, Austria, República Checa, Finlandia 2008/10	2meses (2,4,6 meses)	parcialmente ciego multicéntrico randomizado controlado	<ul style="list-style-type: none"> • 3 lotes de rMenB+OMV NZ concomitantes con la vacuna de Rutina • Rutina • Routine+MenC^f 	2481 (833+ 828+ 820) 659 490


 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. 11621
 Apoderado

Fase	Estudio Ubicación Año	Edad al Enrolamiento ^{a,b} (Esquema)	Tipo de Estudio	Grupo de Vacuna	N Enrolados
	V72P13E1 Italia, Alemania, Austria, República Checa, Finlandia 2009/10	12 meses • (2 dosis de actualización a los 12, 14 o 13, 15 m) • 4° refuerzo de dosis al mes 12 • 1 dosis al mes 12	abierto randomizado multicéntrico extensión	A cada uno de los tres grupos de V72P13 se les administró un refuerzo de MenB a los 12 meses y MMRV concomitantemente o 1 mes después, haciendo 6 grupos en total	Total 2249 402 1555 292
	V72P13E2 2010/11	Sin tratamiento previo a los 23 meses	abierto randomizado multicéntrico extensión	<ul style="list-style-type: none"> 12 meses de persistencia a 12 meses de refuerzo administrado en V72P13E1 3° rMenB+OMV NZ dosis a 2 dosis de actualización en sujetos de V72P13E1 2 rMenB+OMV NZ dosis in niños sin tratamiento previo (24, 26 meses) 	Total 508 ^h 305 86 116

^a - años; ^b m - meses; ^c los esquemas son en meses; ^dV72P12 es de fase 2b y s extensión V72P12E1; V72P10 y su extensión V72P10E1 son de fase 2b/3; ^eN = 627 para el esquema 2, 4, 6 rMenB+OMV NZ con las vacunas concomitantes Infanrix Hexa y Prevenar y N= 318 para el esquema 2, 3, 4 rMenB+OMV NZ con las vacunas concomitantes Infanrix Hexa y Prevenar; ^f Menjugate, vacuna conjugada meningocócica C de Novartis. ^g Grupo I, Grupo VI and Grupo VII: rMenB+OMV NZ con las vacunas concomitantes Infanrix Hexa y Prevenar a los 2,4, 6, 12 meses de edad y Menjugate a los 13 meses de edad con (Grupo VII) y sin (Grupo I and Grupo VI, los cuales utilizaron rMenB+OMV NZ fabricados por un proceso de fase 2) administración profiláctica de paracetamol; ^hEste total adicional incluye 1 sujeto sin vacunar que fue excluido del análisis;

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronimo
Director Técnico
MN 14847

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11621
Apoderado

Tabla 1a Estudios en el Programa de Desarrollo Clínico de la Vacuna rMenB+OMV NZ – Estado Actual de la Solicitud a la EMA ya sea Remitidos para Avalar Inmunogenicidad, Seguridad, o Ambas

	Estudio	Remitido	Avalando Inmunogenicidad	Avalando Seguridad
Formulación Prematura de	V72P1	Con MAA	-	-
	V72P1E1	Con MAA	-	-
	V72P2	Con MAA	-	-
	V72P3	Con MAA	-	-
Formulación Final de la Vacuna (rMenB+OMV NZ)	V72P5	Con MAA	+	+
	V72P4	Con MAA	+	+
	V72P6	Con MAA	+	+
	V72P6E1	CSR V72P6E1_40 Meses presentado con las respuestas al día 180	+	+
	V72P9	Con MAA	+	+
	V72P9E1	CSR V72P6E1_40 Meses presentado con las respuestas al día 180	+	+
	V72P12	Con MAA	+	+
	V72P12E1	Remitido con Seq.0005 como un resultado del PAM reportado en el RMP versión 4	+	+
	V72P16	Remitido con Seq. 0005 como un resultado del PAM reportado en el RMP versión 4	+	+
	V72P10	CSR V72P10 Visitas 1-4 remitidas con MAA	+	+
		CSR V72P10 Visitas 1-7 presentado con las respuestas al día 180	+	+
	V72P13	Con MAA	+	+
	V72P13E1	Con MAA	+	+

	V72P13E2	CSR presentado con las respuestas al día 180	+	+
--	----------	--	---	---

3) Cobertura de Cepas de la Vacuna

La evaluación de la extensión hasta la cual la vacunación con la vacuna de Novartis rMenB+OMV NZ protegerá contra la infección de las cepas circulantes del serogrupo B meningocócico es de importancia esencial para entender la efectividad y la potencial utilización de la vacuna en las diferentes regiones del mundo.

Aunque los sistemas tradicionales de tipificación, tales como el MLST, pueden monitorear efectivamente la propagación de cepas virulentas para propósitos epidemiológicos, no son capaces de predecir la efectividad de la vacuna rMenB+OMV NZ dado que existe una correlación limitada e inconsistente con la presencia, nivel de expresión y variación de la secuencia (colectivamente, perfil de expresión del antígeno) de los antígenos de proteínas de la vacuna recientemente identificados. Todos los últimos son predictores importantes de si las cepas de serogrupo B circulantes pueden ser eficientemente matadas por los anticuerpos bactericidas de las vacunas.

Por lo tanto, para clasificar los aislados invasivos de *N. meningitidis* de acuerdo a la expresión y variabilidad de los antígenos de las proteínas que están contenidas en la vacuna rMenB+OMV NZ, Novartis ha desarrollado un nuevo método de tipificación ELISA denominado Sistema de Tipificación de Antígeno Meningocócico (MATS) el que servirá como modelo predictivo de la cobertura de la cepa de la vacuna. A fin de estandarizar el ensayo MATS, el método ha sido transferido a laboratorios de referencia en los Estados Unidos, Reino Unido, Noruega, Alemania, Francia e Italia para realizar comparaciones inter-laboratorio.

La expresión del antígeno de la vacuna en las cepas de Serogrupo B causantes de la enfermedad de diferentes regiones y países están siendo caracterizadas actualmente mediante MATS. Las cepas que representan diferente perfiles de expresión del antígeno de la vacuna fueron probada en la SBA y se ha determinado su sensibilidad para matar a través del suero post-vacunación con la vacuna rMenB+OMV NZ. Estos datos avalan un modelo predictivo uniendo el perfil de la cepa del antígeno de la vacuna para matar a través de suero con inmunidad inducida por la vacuna. Utilizando el modelo predictivo combinado con el de tipificación de datos MATS, se puede estimar la cobertura de la vacuna para la región o país.

Novartis definirá la efectividad potencial de la vacuna rMenB+OMV NZ utilizando un subgrupo representativo de cepas meningocócicas suministradas por cinco laboratorios europeos de referencia, y en acuerdo con el Centro Europeo de Prevención y Control de la Enfermedad (ECDC) y reguladores europeos. La colección consiste de 1052 cepas invasivas de enfermedad meningocócica aisladas durante el año epidemiológico de 2007-2008. Casi dos tercios de los casos totales de serogrupo B meningocócico en países europeos en 2006 ocurrieron en estos cinco países (Reino Unido, Noruega, Alemania, Francia e Italia). La cobertura de la cepa de este panel europeo será evaluada utilizando la

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

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

plataforma MATS; Los estimados de cobertura basados en los análisis parciales de la cepa se suministran en esta presentación. El estimado preliminar general de la cobertura de la cepa mediante MATS basadas sobre la colección de 1052 cepas invasivas de enfermedad meningocócica aisladas durante 2007-2008 en estos 5 países europeos es del 78% (95%CI: 63%-90%) después de 12 meses de que los lactantes recibieran un refuerzo del esquema de las 3 dosis primarias a los 2, 4, 6 meses. Dependiendo del país de origen, entre el 73% y el 87% de los aislados de serogrupo B meningocócico tuvieron la tipificación del antígeno realizada a través de MATS para ser cubierta por la vacuna. Estos 5 países representan el 50% del total de casos notificados (3.396) en Europa en 2007.

1.2 Resumen de Datos Biofarmacéuticos

Los estudios de biodisponibilidad (BA), BA comparativa, y estudios de bioequivalencia no fueron pertinentes para el desarrollo de la fórmula de la vacuna y, por lo tanto, no fueron llevados a cabo. Los estudios farmacocinéticos no son generalmente realizados para vacunas inyectables dado que las propiedades farmacocinéticas de las vacunas no proveen información útil para establecer recomendaciones sobre una dosificación adecuada (como en EMEA/CHMP/WP/164653/2005). No se condujeron estudios farmacodinámicos y la información sobre las características de la respuesta inmune de acuerdo a las actividades conocidas o presumidas de la vacuna se basó en experiencia previa en el desarrollo de otras vacunas meningocócicas de Novartis. Como es rutina en estas vacunas meningocócicas, la respuesta inmune se evaluó un mes después de la vacunación con rMenB+OMV NZ. Por lo tanto, no se remiten reportes. No existen diferencias entre la formulación de la vacuna rMenB+OMV NZ a ser comercializada y la utilizada en los estudios clínicos de fase 2b y fase 3.

1.3 Resumen de Farmacología Clínica

Formulación y selección de la dosis

Como se mencionó previamente, el programa de la vacuna de Novartis rMenB+OMV NZ se construye sobre la experiencia previa con la vacuna MenBvac en base al serogrupo B OMV Noruego, la vacuna MeNZB en base al OMV de Nueva Zelanda; y la vacuna de primera generación de Novartis de proteína recombinante conteniendo antígeno 287, una proteína recombinante única, formulada con y sin OMV NW, el OMV contenido en la vacuna Noruega MenBvac.

La formulación de la vacuna cuya autorización se requiere en esta solicitud incluye tres antígenos de proteínas recombinantes (fHbp, NadA, y NHBA) y OMV NZ y se refiere a lo largo de este documento como rMenB+OMV NZ.

Los tres antígenos recombinantes de la vacuna, contenidos en la formulación final seleccionada incluyen:

50µg of fHbp, es decir, i.e., proteína recombinante de unión al factor H (derivada de la cepa MenB MC58) fusionada a la proteína accesoria 936 (derivada de la cepa 2996 de MenB), o antígeno purificado 936-741 *N. meningitidis*. La proteína 741 (fHbp) se une al factor H, ayudando a las bacterias a evadir la destrucción dependiente del complemento (Welsh and Ram, 2008).

50µg de NadA, es decir, la adhesina A de *Neisseria* (NadA) recombinante (derivada de la cepa 2996 de MenB), o antígeno purificado de *N. meningitidis* 961c. La NadA está involucrada en la adhesión y penetración en el epitelio nasofaríngeo humano (Capecchi et al. 2005).

50µg of NHBA, es decir, el antígeno de Unión a la Heparina de *Neisseria* recombinante (derivada de la cepa NZ98/254 de MenB) fusionados a la proteína accesoria 953 (derivada de la cepa 2996 de MenB), o *N. meningitidis* antígeno purificado 287-953. El antígeno de proteína 287 es un objetivo tanto para las proteasas meningocócicas como humanas y se une a la heparina en una región rica en arginina, sugiriendo el posible rol sobre la resistencia sérica (Serruto et al. 2010).

El componente de OMV es:

25µg de OMV NZ, es decir, la vesícula de la membrana externa (OMV) derivada de *N. meningitidis* serogrupo B cepa NZ98/254 (cepa Nueva Zelanda) en la cual el PorA P1.4 es el antígeno inmunodominante.

La formulación de la vacuna también incluye hidróxido de aluminio como adyuvante (1.5 mg/0.5mL, correspondiente a 0.5mg/0.5mL de Al³⁺).

El CHMP ha acordado previamente la cantidad de OMV en rMenB+OMV NZ (EMA/H/SA/834/1/2006/III), la cual es idéntica en identidad y cantidad al componente de OMV presente en la vacuna MeNZB y fue seleccionada por la Compañía en base a la experiencia clínica con la vacuna en Nueva Zelanda. Los datos obtenidos del estudio V72P16 confirmaron esta elección dado que una reducción en la cantidad de la OMV se acompaña por una disminución de la respuesta al componente OMV de la vacuna. En el mismo Consejo Científico, se requirió una mayor justificación para la cantidad seleccionada de proteínas recombinantes. La cantidad de proteínas recombinantes (50µg cada) fue seleccionada en base a los datos de los estudios pre-clínicos en ratones junto con la experiencia de otras vacunas registradas y luego confirmadas en estudios clínicos con la vacuna rMenB+OMV NZ. La cantidad total de proteína recombinante (150µg) se encuentra dentro del rango de otras vacunas registradas, y escalar la dosis requeriría un aumento en el contenido de hidróxido de aluminio adyuvante. El contenido de aluminio en la formulación actual se encuentra ya al límite más alto de otras vacunas que contienen aluminio. De esta forma, cualquier aumento requeriría de una formulación significativamente más reactogénica. Aún más importante, las observaciones sobre la inmunogenicidad clínica sugieren que la dosis seleccionada fue suficiente para imprimir a los lactantes menores una buena respuesta de refuerzo y avala la dosis recomendada de las proteínas para la vacuna rMenB+OMV NZ. Más aún, los datos que avalan la elección de 50µg para cada una de las proteínas recombinantes vienen del estudio V72P16 que mostró una disminución de la respuesta de hSBA con vacunas formuladas con la misma cantidad de OMV pero la mitad de las proteínas recombinantes.

Selección del esquema

En base a los datos obtenidos de los estudios V72P6, V72P12, V72P13 y su extensión V72P13E1, y V72P16 para la vacunación de lactantes menores (es decir, entre 2 a 5 meses de edad), se propone un esquema de tres dosis administradas por lo menos con una separación de 1 mes con o sin la

administración concomitante de las vacunas de rutina para lactantes, seguido de una dosis de refuerzo en el segundo año de vida.

En base a los resultados obtenidos del estudio V72P9, para lactantes mayores de entre 6 y 11 meses de edad no vacunados anteriormente, se propone un esquema de administración de dos dosis separadas por lo menos por 2 meses cada una, seguida de una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, con un intervalo de por lo menos 2 meses luego de la última vacunación primaria.

En base a los datos obtenidos de los estudios V72P13E1 y V72P12E1 en niños pequeños, para los niños de entre 12 meses y 23 meses de edad sin vacunación previa, se recomienda la administración de un esquema de dos dosis con un intervalo de 2 meses, seguidas de una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, con un intervalo de 12 a 23 meses entre la serie primaria y la dosis de refuerzo.

En base a los resultados obtenidos de los estudios V72P6E1, V72P9E1, V72P12E1 y V72P13E2, para niños de 2 a 10 años de edad se recomienda un esquema de administración de dos dosis con un intervalo de 2 meses entre cada dosis.

En base a los resultados obtenidos de los estudios V72P10 en adolescentes, y V72P4 y V72P5 en adultos, se recomienda un esquema de administración de dos dosis con un intervalo de 1 mes entre cada una para uso en adolescentes y adultos de 11 años y mayores.

1.4 Resumen de Eficacia

1.4.1 Evaluación de Eficacia

Correlaciones de protección

Por razones prácticas, los ensayos meningocócicos de eficacia en entornos no epidémicos, previos a su comercialización no son factibles de realización. De esta manera, la licencia de comercialización para las vacunas meningocócicas se ha basado en un marcador serológico sustituto para protección, anticuerpo bactericida en suero. El ensayo bactericida en suero (SBA) mide el nivel de anticuerpos que reconocen antígenos de superficie bacterianos y son capaces de dirigir la lisis bacteriana mediada por el complemento, el mecanismo principal por el que se destruyen las cepas del serogrupo B de la *N. meningitidis* después de una infección natural. Cada uno de los antígenos de la vacuna provoca anticuerpos en todos los grupos etarios que son capaces de destruir (en el SBA) la cepa específica objeto del serogrupo B meningocócico que expresa el antígeno.

Aunque muchos factores influyen en el desempeño del SBA, entre ellos, el origen del complemento (conejo versus humano) y el laboratorio, el ensayo bactericida en suero que utiliza complemento humano (hSBA) continúa siendo el método de elección para evaluar la protección contra la enfermedad y Novartis Vaccines lo ha seleccionado para la evaluación de rMenB+OMV NZ.

El criterio de valoración primario de los estudios contenidos en este reporte es determinar la proporción de sujetos con títulos de hSBA equivalentes o superiores al umbral de 1:4 contra cada una de las tres cepas de referencia del serogrupo meningocócico B, de referencia (véase abajo, Selección de las Cepas de "Referencia" del Serogrupo B). La utilización de este umbral se basa en el trabajo de Goldschneider que demuestra que un título de anticuerpos bactericidas en suero de $\geq 1:4$ adquirido naturalmente (mediante el SBA que utiliza complemento endógeno humano) proporcionó protección

