

contra el serogrupo C entre adultos jóvenes (Goldschneider et al. 1969). Además, los datos de eficacia obtenidos de los ensayos de la vacuna de OMV noruega que sugieren que los títulos de hSBA $\geq 1:4$ guardan correlación con la eficacia clínica respaldan adicionalmente el uso del anticuerpo bactericida en suero como un marcador sustituto adecuado para la protección contra la enfermedad causada por el serogrupo meningocócico B (Holst et al. 2003). En respuesta a un requerimiento del Consejo Científico, el CHMP acordó que el título de anticuerpo bactericida sérico $\geq 1:4$ tuvo un correlato de protección apropiado (EMEA/H/SA/834/1/2006/III). La eficacia de la vacuna será inferida demostrando la inducción de anticuerpos bactericidas séricos contra los meningococos del serogrupo B.

Por lo tanto, en el desarrollo clínico de rMenB+OMV NZ, un hSBA $\geq 1:4$ se ha considerado protector. Mientras en los estudios tempranos se calculó el porcentaje de sujetos con un título superior o igual a 4, en los estudios de fase 2B y 3, se estableció un umbral más conservador, 1:5, ya que garantiza, con un intervalo de confianza del 95%, que los sujetos con un título de 5 o mayor hayan logrado un título de al menos 4. Esto se basó en una validación del hSBA de Novartis que había demostrado que el límite inferior del intervalo de confianza bilateral del 95% para un título de 5 es un título de 4 usando títulos de hSBA de interpolación lineal. Sin embargo, el límite $\geq 1:4$ se continuó usando en el estudio V72P10 más reciente y su extensión V72P10E1 ya que el ensayo hSBA se llevó a cabo por un laboratorio externo (es decir, los laboratorios de Health Protection Agency en Manchester)

En todos los estudios, las muestras de suero para la evaluación de inmunogenicidad se tomaron en el estado inicial (es decir, antes de recibir la vacuna) y, por lo menos, a un mes de la primera vacunación en curso. También se tomaron muestras séricas en los momentos seleccionados y un mes después de la vacunación de refuerzo para evaluar la persistencia de anticuerpos.

Selección de las Cepas de "Referencia" del Serogrupo B

En los estudios iniciales de fase 1 (es decir, V72P1, V72P2 y V72P5) se utilizó un panel de 15 cepas para analizar las respuestas inmunológicas funcionales mediante hSBA. Posteriormente, en todos los estudios que siguieron se utilizaron tres "cepas de referencia" (es decir, cepas virulentas aisladas de los casos de enfermedad invasiva y cada una susceptible de ser destruida mediante anticuerpos bactericidas en suero dirigidos principalmente contra uno solo de los tres antígenos de la vacuna). Así, la cepa NZ98/254 evalúa los anticuerpos bactericidas inducidos por el antígeno inmunodominante PorA1.4 en la OMV NZ, la cepa 44/76 para aquellos inducidos por fHBP, y la cepa 5/99 para aquellos de NadA (Giuliani et al. 2010). Cada cepa de referencia es antígeno específico, ya que los demás antígenos de la vacuna no están expresados ni presentes como una variante del antígeno de la vacuna que no presenta reactividad cruzada inmunológica. La especificidad de destrucción de estas cepas de referencia por anticuerpos bactericidas se estableció por inhibición competitiva de la actividad bactericida en SBA por antígenos exógenos de proteínas recombinantes purificadas. El uso de cepas únicas para evaluar la inmunogenicidad funcional de cada antígeno de la vacuna se consideró apropiada por el CHMP (EMEA/H/SA/834/1/2006/III, seguimiento EMEA/H/SA/834/1/FU/1/2007/III, y seguimiento EMEA/H/SA/384/1/FU/3/2008/III).

Originalmente, en ausencia de una cepa tipo salvaje, no recombinante, apropiada para evaluar la inmunogenicidad funcional para el antígeno restante de la vacuna (es decir, NHBA), se ha utilizado un ensayo ELISA específico para NHBA para medir las respuestas de anticuerpos contra el antígeno de proteínas recombinantes (una revisión de los datos se encuentra en Figura). Aunque el CHMP ha acordado previamente con este enfoque (EMEA/H/SA/834/1/FU/3/2008/III), se recomendó que Novartis deba continuar la búsqueda de una cepa de referencia apropiada. Más recientemente se ha identificado una cepa de referencia apropiada para evaluar la destrucción bactericida (cepa M10713) dirigida principalmente contra el antígeno NHBA. Los datos disponibles a la fecha de hSBA contra la cepa se presentan en esta solicitud, para lo cual se suministra un resumen en Figura 4 y Figura 5. Durante las reuniones previas a la presentación con los Ponentes y las Autoridades Nacionales Competentes, hemos propuesto y recibido la aceptación de que respuestas adecuadas contra la cepa avalarían la inclusión de la prevalencia de NHBA en nuestras estimaciones de la cobertura de la cepa de la vacuna en Europa.

Una revisión exhaustiva de los datos de inmunogenicidad de la NHBA avala el uso de la cepa M10713 como criterio de valoración primario como cepa de referencia para la determinación de las respuestas bactericidas que tienen como objetivo el antígeno NHBA de la vacuna. La actividad bactericida determinada contra la cepa M10713, sin embargo, es probablemente un estimado conservador de la actividad protectora general de los anticuerpos NHBA. Por ejemplo, existe evidencia que sugiere que los anticuerpos a NHBA también pueden proteger a través de la opsonofagocitosis, que ocurre a través de un mecanismo no medido en el hSBA (Welsch et al. 2003; Plested and Granoff, 2008; Plested et al. 2009).

1.4.2 Poblaciones de Eficacia del Estudio

Un resumen de las poblaciones del estudio para las cuales se presentan datos en este resumen clínico se muestra en la Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4, Tabla 5, y Tabla 6. Todos los sujetos fueron incluidos en los análisis de inmunogenicidad excepto en el estudio V72P13 y su extensión V72P13E1 en los que se pre-especificó en el protocolo que la inmunogenicidad sólo sería evaluada en un subgrupo de los sujetos enrolados. Los principales análisis de inmunogenicidad presentados en Resumen de Eficacia Clínica para lactantes, adolescentes y adultos fueron llevados a cabo en las poblaciones por protocolo (PP) de cada estudio, es decir, todos los sujetos en la población con intención de tratamiento modificada (MITT) para quienes no se reportó ninguna desviación mayor del protocolo, como se definió antes de la apertura del ciego del estudio. Los principales análisis de inmunogenicidad de los estudios V72P6E1, V72P9E1, y V72P13E2 se condujeron sobre la población MITT. En la mayoría de los estudios y para todos los grupos de vacuna, el número de sujetos incluidos en la población MITT, es decir, todos los sujetos enrolados y vacunados con muestras séricas evaluables posterior a la vacunación, y en la población PP fueron idénticos o en la mayoría de los casos difirieron en sólo unos pocos sujetos.

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

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

Para adolescentes y adultos a través de los estudios (V72P10, V72P4, V72P5) y grupos de vacunas, del 87% a 100% de los sujetos en la población MITT fueron incluidos en la población PP (Tabla 2).

Para lactantes y niños pequeños a lo largo de los estudios (V72P9, V72P12, V72P13, V72P13E1 y V72P16) y grupos de vacunas, del 81% al 100% de los sujetos en la población MITT fueron incluidos en la población PP (Tabla 3 y Tabla 4).

La población principal para el análisis en los estudios en niños (V72P12E1, V72P13E2, V72P6E1 y V72P9E1) fue la población MITT excepto para el estudio V72P12E1 en el cual la población PP incluía el 91% de los sujetos MITT (Tabla 5).

Un resumen de las poblaciones PP y MITT incluidas en el análisis de la persistencia y el refuerzo para los estudios en lactantes, se presenta en Tabla 6; Las poblaciones incluidas en estos análisis en los otros grupos etarios se presentan en el CSR relevante.

A lo largo de los estudios, las características demográficas y otras características del estado inicial de la población PP fueron generalmente equilibradas entre el grupo con rMenB+OMV NZ y los grupos control dentro de cada estudio, aunque la etnia de los sujetos en los estudios reflejaron la demografía de los países en los que fueron conducidos.

Tabla 2 Resumen de las Poblaciones de Adolescentes y Adultos del Estudio

	Número (%) de Sujetos									
	V72P10 ^a						V72P4		V72P5	
	rMenB0	rMenB01	rMenB02	rMenB012	rMenB06		rMenB + OMV NZ	rMenB + OMV NZ	rMenB+OMV NW	
Enrolados	375	375	380	373	128		54	28	28	
Vacunados	375	375	380	373	128		53	28	28	
Inmunogenicidad MITT	337 (100%)	345 (100%)	342 (100%)	335 (100%)	119 (100%)		53 (100%)	28 (100%)	28 (100%)	
Inmunogenicidad PP ^b	336 (99%)	344 (100%)	342 (100%)	335 (100%)	112 (94%)		46 (87%)	28 (100%)	27 (96%)	

fuente: CSR V72P10_ visitas 1-7; CSR V72P5 y CSR V72P4; ^arMenB0 = una dosis de rMenB+OMV NZ; rMenB01 = dos dosis de rMenB+OMV NZ, intervalo de 1 mes; rMenB02 = dos dosis de rMenB+OMV NZ, intervalo de 6 meses; rMenB06 = dos dosis de rMenB+OMV NZ, intervalo de 1 mes; rMenB012 = tres dosis de rMenB+OMV NZ, intervalo de 1 mes; rMenB06 = dos dosis de rMenB+OMV NZ, intervalo de 6 meses; ^búmero mayor entre la población PP para cada una de la 1°, 2° o 3° vacunación; ^clotes agrupados.

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

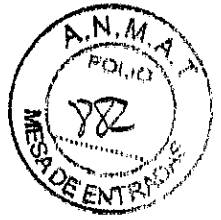


Tabla 3 Resumen de la Población de Lactantes del Estudio

	Número (%) de Sujetos													
	V72P9 ^a			V72P12 ^b				V72P13 ^{c,d}				V72P16 ^e		
	rMenB	rMenB + OMV NZ	B+R246	B246_R357	B+R234	R234	rMenB+OMV NZ lote 1	rMenB+OMV NZ lote 2	rMenB+OMV NZ lote 3	Rutina	MenC+ Rutina	B+R	B+R+Par	MenC+ Rutina
Enrolados	30	30	627	628	318	312	833	828	820	659	490	188	184	186
Vacunados	30	30	625	627	318	312	832	828	820	659	490	184	183	184
Inmunogenicidad	25 (100%)	24 (100%)	557 (100%)	557 (100%)	286 (100%)	267 (100%)	396 (100%)	394 (100%)	403 (100%)	124 (100%)	0	178 (100%)	174 (100%)	173 (100%)
Inmunogenicidad PP ^f	25 (100%)	24 (100%)	542 (97%)	543 (97%)	279 (97%)	266 (100%)	388 (98%)	381 (97%)	391 (97%)	122 (98%)	0	165 (93%)	161 (93%)	161 (93%)

Fuente: CSR V72P9, CSR V72P12, CSR V72P13 y CSR V72P16 ; ^a3 dosis a los 6-8, 8-10, y 12 meses de edad; ^bB+R246: rMenB+OMV NZ administrada con Infanrix Hexa y Prevenir a los 2, 4 y 6 meses de edad; B246 R357: rMenB+OMV NZ administrada a los 2, 4 y 6 meses; Infanrix Hexa y Prevenir administrada a los 3, 5 y 7 meses de edad; B+R234: rMenB+OMV NZ administrada con Infanrix Hexa y Prevenir a los 2, 3 y 4 meses de edad; R234: =Infanrix Hexa y Prevenir administradas a los 2, 3 y 4 meses; ^c3 dosis de rMenB+OMV NZ con las vacunas de rutina a los 2, 4, 6 meses de edad; ^dDe acuerdo al diseño del protocolo, este estudio sólo incluyó un subgrupo de sujetos para inmunogenicidad; la vacunación de rutina se realizó con Infanrix Hexa y Prevenir; ^eB+R: rMenB+OMV administrada en forma concomitante con las vacunas de rutina (Infanrix Hexa y Prevenir); B+R+Par: paracetamol administrada justo antes o al mismo tiempo que rMenB+OMV NZ + vacunas de rutina seguidas por otras dos dosis a intervalos de 4-6 horas; MenC+Rutina: MenC (Menjugate) con vacunas de rutina (Infanrix Hexa y Prevenir); número más alto entre la población PP para cada una de la 1°, 2° o 3° vacunación.

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

Novartis Argentina S.A.
Eduardo Gergely
Ste. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

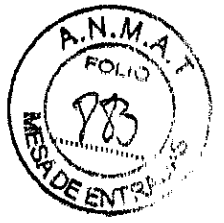


Tabla 4 Resumen de la Población de Niños Pequeños del Estudio

	Número (%) de Sujetos			
	V72P13E1 ^{a,b}		V72P12E1 ^c	
	12M13B15B	12M12B14B	MenB12 14	MenB18 20
Población Enrolada	285	117	246	51
Población Vacunada	285	117	239	51
Persistencia hSBA MITT	39 (100%)	17 (100%)	222 (100%)	50 (100%)
Persistencia hSBA PP	37 (95%)	15 (88%)	207 (93%)	47 (94%)
Actualización hSBA MITT	188 (100%)	77 (100%)	232 (100%)	51 (100%)
Actualización hSBA MITT	165 (88%)	68 (88%)	189 (81%)	44 (86%)

Fuente: CSR V72P13E1, CSR V72P12E1; ^a12M13B15B: en el subgrupo abierto (inmunogenicidad) de V72P13, estos sujetos habían recibido vacunación de rutina a los 2, 4 y 6 meses de edad. En el estudio V72P13E1, estos sujetos recibieron MMRV a los 12, y rMenB+OMV NZ a los 13 y 15 meses de edad. 12M12B14B: en el subgrupo abierto (inmunogenicidad) de V72P13, estos sujetos habían recibido vacunación de rutina a los 2, 4 y 6 meses de edad. En el estudio V72P13E1, estos sujetos recibieron MMRV y rMenB+OMV NZ a los 12 meses, y una segunda dosis de rMenB+OMV NZ a los 14 meses de edad; ^bDe acuerdo al diseño del protocolo, este estudio sólo incluyó un subgrupo de sujetos para inmunogenicidad; ^cMenB12 14: en el estudio V72P12, estos sujetos habían recibido la vacunación de rutina (a los 2, 3, 4 meses de edad); en el estudio de extensión sirvieron como control para la evaluación de la persistencia y se le administraron dos dosis de actualización de rMenB+OMV NZ a los 12 y 14 meses de edad; MenB18 20: sujetos sin vacunación previa que sirvieron como control para la evaluación de persistencia y recibieron dos dosis de actualización de rMenB+OMV NZ a los 18 y 20 meses de edad.

Tabla 5 Resumen de la Población de Niños del Estudio

Población	Número (%) de Sujetos			
	24-26 meses		40-42 meses	
	Estudio V72P12E1	Estudio V72P13E2	Estudio V72P6E1	Estudio V72P9E1
Enrolados	56	116	43	41
Vacunados	55	112	42	41
hSBA MITT	54 (100%)	112 (100%)	42 (100%)	39 (100%)
hSBA PP	49 (91%)	84 (75%)	8 (19%) ^a	29 (74%)

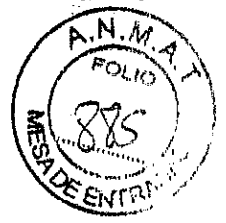
Fuente: CSR V72P12E1, CSR V72P13E2, CSR V72P6E1, CSR V72P9E1.

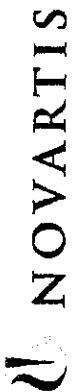
Tabla 6 Resumen de las Poblaciones de Persistencia y Refuerzo* - Estudios en Lactantes

Serie Primaria	2, 4, 6 meses						2, 3, 4 meses					
	V72P6 ^a		V72P13E1 ^b		V72P12E1 ^c		V72P12E1 ^c		V72P12E1 ^c		V72P16 ^d	
Grupo	rMenB + OMV NZ	12B12M (1a)	12B13M (1b)	B+R 12	B+R 18	B+R 24	B+R 12	B+R 18	B+R 24	MenB + OMV	MenB + OMV + Par	MenC
Población Enrolada	50	629	633	188	157	152	106	78	73	157	164	166
Población Expuesta	50	629	633	185	152	144	104	74	66	155	161	165
Persistencia hSBA MITT	46	141 (100%)	138 (100%)	180 (100%)	143 (100%)	133 (100%)	100 (100%)	67 (100%)	60 (100%)	73/-149 ^e	74/-153 ^e	76/-161 ^e
Persistencia hSBA PP	-	141 (100%)	134 (97%)	164 (91%)	115 (80%)	114 (86%)	92 (92%)	52 (78%)	43 (72%)	69/-141 ^e	70/-143 ^e	70/-148 ^e
Persistencia hSBA MITT	-	213 (100%)	223 (100%)	174 (100%)	148 (100%)	131 (100%)	93 (100%)	71 (100%)	62 (100%)	153 (100%)	160 (100%)	163 (100%)
Persistencia hSBA PP	30	211 (99%)	213 (95%)	162 (93%)	120 (81%)	108 (82%)	86 (92%)	58 (82%)	48 (77%)	139 (91%)	141 (88%)	147 (90%)
Persistencia después del refuerzo ^f hSBA MITT	17	148	153	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

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

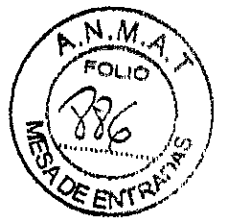




Fuente: CSR V72P6, V72P6E1, V72P12E1, CSR V72P13E1, CSR V72P16 *persistencia evaluada y refuerzo administrado en el segundo año de vida luego de la serie primaria de tres dosis a los 2, 4, 6, 0 2, 3, 4 meses de edad; a rMenB+OMV NZ + UK vacunaciones de rutina recomendadas para lactantes administradas a los 2, 4, 12 meses de edad; *12B12M(1a) = en el subgrupo abierto (inmunogenicidad) de V72P13, estos sujetos habían recibido rMenB+OMV NZ + las vacunas de rutina a los 2, 4 y 6 meses de edad. En V72P13E1, estos sujetos recibieron un refuerzo de rMenB+OMV NZ y MMRV a los 12 meses de edad; 12B13M (1b) = en un subgrupo abierto (inmunogenicidad) de V72P13, estos sujetos habían recibido rMenB+OMV NZ + las vacunas de rutina a los 2, 4 y 6 meses de edad. En el estudio V72P13E1, estos sujetos recibieron una dosis de refuerzo de rMenB+OMV NZ a los 12 meses de edad y MMRV a los 13 meses de edad; *B+R 12, B+R 18, B+R 24: rMenB+OMV NZ administrada junto con Infanrix Hexa y Prevenar a los 2, 4 y 6 meses de edad o a los 2, 3 y 4 meses de edad seguidas por una dosis de refuerzo de rMenB+OMV NZ a los 12, 18 o 24 meses de edad; *MenB+OMV: rMenB+OMV administrado en forma concomitante con las vacunas de rutina (Infanrix Hexa y Prevenar); MenB+OMV+Par: paracetamol administrado justo antes o al mismo tiempo que la dosis de rMenB+OMV NZ + las vacunas de rutina seguidas por otras dos dosis a intervalos de 4-6 horas; MenC: vacunas de rutina (Infanrix Hexa y Prevenar) y MenC (Menjugate); *fluctuaron a través de las cepas de referencia con el mayor número de sujetos para la cepa NZ98/254; *persistencia a los 28 meses después del refuerzo en el estudio V72P6E1 y a los 12 meses después del refuerzo en el estudio V72P13E2.

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11527
Apodado



1.4.3 Características Demográficas y del Estado Inicial

A lo largo de los estudios, las características demográficas y otras de la población enrolada fueron equilibradas entre la rMenB+OMV NZ y los grupos control dentro de cada estudio.

En el estudio V72P10 con adolescentes, la mayoría de los sujetos eran mujeres (52%-59% a través de los grupos). La etnicidad reflejó el país en el que el estudio fue conducido: los sujetos eran mayormente Hispánicos (99%-100%) dado que el estudio fue llevado a cabo en Chile. La media de edad de sujetos fue de aproximadamente 13 años. En estudios en adultos (V72P4 y V72P5) la mayoría de los sujetos fueron Caucásicos (86%-96% a través de los estudios y grupos), dado que ambos fueron conducidos en países europeos. En el estudio V72P5, las mujeres (14%-43% a través de los grupos) se encontraron menos representadas que los hombres; la media de edad fue de aproximadamente 32 años (CSRs individuales, Tabla 14.1.1.3).

En niños sin vacunación previa enrolados en los estudios V72P12E1 y V72P13E2 (desde 24 meses de edad), V72P6E1 (desde 40 meses de edad) y V72P9E1 (desde 40 meses de edad), los hombres fluctuaron desde el 46% (V72P9E1 grupo de 40 meses) al 53% (V72P12E1) y la mayoría de los sujetos fueron caucásicos (CSRs individual Tabla 14.1.1.3).

En general, en lactantes y niños pequeños, los géneros se encontraron igualmente representados y la mayoría de los sujetos fueron caucásicos. La media de edad para los sujetos enrolados a través de los estudios y grupos fluctuaron de aproximadamente 68 días (V72P12) a 70-75 días (V72P13), 74-75,3 días (V72P16) para lactantes, aproximadamente 7 meses (V72P9) o 12 meses (V72P12E1 y V72P13E1) a 18 meses (V72P12E1) para niños pequeños en el segundo año de vida (CSRs individuales Tabla 14.1.1.3 y para CSR V72P16 también la Tabla 14.1.1.3.1). La media de edad de la población PP en el enrolamiento fue la misma o similar a la de la población enrolada.

Basado en la diversidad étnica de las poblaciones estudiadas, los resultados de inmunogenicidad presentados en esta solicitud avalan la administración de rMenB+OMV NZ a poblaciones geográficamente diferentes.

1.4.4 Resultados de Inmunogenicidad

Esta sección presenta los resultados de inmunogenicidad obtenidos para rMenB+OMV NZ con el esquema propuesto en los diferentes grupos etarios.

Inmunogenicidad en Adolescentes y Adultos (11 años y mayores)

Dos dosis, por lo menos, con un intervalo de 1 mes en sujetos de 11 años de edad y mayores.

Los resultados de inmunogenicidad provenientes de los estudios de adolescentes y adultos respaldan un esquema de 2 dosis en este grupo etario (Tabla 7). En el estado inicial, las GMTs del hSBA y los porcentajes de sujetos con hSBA $\geq 1:4$ / $\geq 1:5$ fueron similares en los grupos de vacunación para cada cepa de referencia dentro de cada estudio. No existieron diferencias mayores en el estado de inmunidad en el estado inicial, que indicaran algún nivel de protección al estado inicial, entre los adolescentes del estudio V72P10 y adultos (siendo la única diferencia principal para los porcentajes de sujetos con un hSBA $\geq 1:4$ para la cepa de referencia NZ98/254: 18% - 22% de adultos vs. 33%-36%

de adolescentes). Un mes después de la segunda vacunación administrada a 1 o 2 meses después de la primer vacunación, un alto porcentaje de adolescentes alcanzaron un nivel de hSBA $\geq 1:4$ para cada una de las tres cepas de referencia (99%-100% para las cepas de referencia H44/76 y 5/99, 100% para la cepa de referencia NZ98/254). De manera similar, todos los adultos lograron alcanzar hSBA $\geq 1:4$ para las cepas de referencia H44/76 y 5/99, mientras que para la cepa de referencia NZ98/254, se observó un título de protección en el 91%-96% de los sujetos.

Se observaron consistentemente GMTs altas del hSBA para las tres cepas después de los esquemas de 0, 1 o 0, 2 meses, para los adolescentes y adultos que recibieron las vacunas de acuerdo con el mismo esquema (Tabla 7).

Además, en el estudio V72P10 las respuestas inmunes, medidas por el porcentaje de sujetos con niveles hSBA $\geq 1:4$ en adolescentes que recibieron dos dosis de rMenB+OMV NZ con un intervalo de 6 meses, fueron tan altos como aquellos posteriores a los esquemas con intervalos de 1 o 2 meses (Tabla 7).

Luego de la identificación de la cepa de referencia M10713 para el antígeno NHBA, los subgrupos de sujetos seleccionados al azar que recibieron dos dosis de rMenB+OMV NZ con un esquema de 0,1 o 0,2 meses en el estudio V72P10 fueron evaluados para detectar la actividad bactericida contra NHBA utilizando esta cepa. Aunque el porcentaje de sujetos con títulos pre-existentes de hSBA $\geq 1:4$ en el estado inicial fue muy alto (96% y 80% para el esquema de 0,1 y 0,2 meses, respectivamente; (Apéndice 1 a CSR V72P10 Visita 1-7 Tabla 1) todos los sujetos alcanzaron niveles de hSBA de $\geq 1:4$ contra la cepa M10713 luego de ambos esquemas de dos dosis (Tabla 7). En el estado inicial, el hSBA GMTs contra la cepa M10713 fueron 32 y 30 para los dos grupos de tratamiento, respectivamente (Apéndice 1 a CSR V72P10 Visita 1-7 Tabla 7). Luego de cada vacunación con rMenB+OMV NZ, se produjo un aumento sustancial de 3 a 3,5-veces en los niveles de hSBA GMTs (a 99 y 107). La fuerte respuesta bactericida en adolescentes luego de un esquema de dos dosis con rMenB+OMV NZ también fue avalada mediante los datos obtenidos en el test de ELISA demostrando aumentos de 87 y 83-veces, respectivamente, en niveles de GMC de anticuerpos IgG contra los antígenos de la vacuna 287-953 luego de dos dosis de rMenB+OMV NZ (Tabla 7).

En el estudio V72P5 con adultos, la respuesta inmune a NHBA fue sólo evaluada mediante el test de ELISA. En consistencia con las respuestas a anticuerpos IgG obtenidas mediante ELISA a los 287-953 observados en adolescentes, las respuestas de anticuerpos en adultos fueron muy robustas.

En general, estos datos avalan la recomendación para un esquema de dos dosis con un intervalo de 1 mes en individuos de 11 años de edad y mayores.

Inmunogenicidad en Lactantes, Niños pequeños y Niños mayores

Dos dosis, por lo menos, con un intervalo de 2 meses en lactantes mayores, niños pequeños y niños mayores

En el estudio V72P9, a los lactantes de 6 a 8 meses de edad en el enrolamiento se les administraron dos dosis de rMenB+OMV NZ con un intervalo de 2 meses (esquema 0, 2) a los 6-8 y 8-10 meses de edad. Los porcentajes de sujetos con un hSBA $\geq 1:4$ fueron similares a los observados después de un esquema de dos dosis en adolescentes y adultos (Tabla 7a). Todos los sujetos lograron alcanzar este

