

título para las dos cepas de referencia H44/76, 5/99 y el 95% para la cepa NZ98/254 (en comparación con todos los adultos para las cepas de referencia H44/76, 5/99 y 95% vs. 91%-96% para la cepa de referencia NZ98/254). Los títulos contra las 3 cepas de referencia conforme a lo medido por el hSBA como también el antígeno de la vacuna NHBA conforme a lo evaluado por ELISA también fueron también altos como fue demostrado por los incrementos de la GMT o la GMC por encima del estado inicial, respectivamente.

Las respuestas inmunológicas a dos dosis del esquema primario con la vacuna rMenB+OMV NZ en niños pequeños sin vacunación previa, administrada con un intervalo de 2 meses a los 12 (en forma concomitante con MMRV) y a los 14 meses o a los 13 y 15 meses de edad, obtenidas del estudio V72P13E1 se muestran en Tabla 7a. Los porcentajes de los sujetos con un hSBA $\geq 1:5$ y GMTs de hSBA para cada una de las tres cepas de referencia fueron similares en los dos grupos. Un mes después de la administración de la segunda vacuna, todos los sujetos presentaron un hSBA $\geq 1:5$ para las cepas H44/76 y 5/99. Para la cepa NZ98/254, los sujetos con un hSBA $\geq 1:5$ fueron el 96% y 100% en los grupos a los que se les administró la vacuna rMenB+OMV NZ a los 12, 14 meses y a los 13, 15 meses, respectivamente. Por último, los títulos de anticuerpos, conforme a lo medido mediante el test de ELISA, la GMCs para el antígeno NHBA de la vacuna y el porcentaje de los sujetos con un nivel de hSBA respecto de la cepa de referencia M10713 también aumentaron marcadamente con ambos esquemas. Posteriormente a la identificación de la cepa M10713 como una cepa de referencia adecuada para NHBA, se probó un subgrupo de muestras mediante hSBA contra la cepa y mostró que el 63%-74% (69% en el grupo en su conjunto) de los sujetos alcanzaron este título luego del esquema de dos dosis.

Estos resultados se confirmaron en el estudio V72P12E1 luego de la administración de 2 dosis de rMenB+OMV NZ a los 12, 14 meses de edad a los sujetos que recibieron las vacunas de rutina a los 2, 3, 4 meses de edad en el estudio original. todos los sujetos alcanzaron niveles de hSBA $\geq 1:5$ para las cepas de referencia de H44/76, y 5/99 y 99% para la cepa NZ98/254 y los valores de ELISA GMCs para el antígeno de la vacuna fueron de 287-953 y aumentaron 212 veces desde el estado inicial (a 5011; Tabla 7a).

En el estudio V72P12E1 se observaron resultados similares luego de la administración de rMenB+OMV NZ a los 18, 20 meses de edad en niños pequeños sin vacunación previa. Todos los sujetos alcanzaron niveles de hSBA $\geq 1:5$ para las cepas de referencia de H44/76, 98% para la cepa 5/99, 93%, para la cepa NZ98/254 y 86% para la cepa M10713 y los valores de ELISA GMCs para el antígeno de la vacuna fueron de 287-953 y aumentaron 174 veces desde el estado inicial (a 4383; Tabla 7a).

Los datos para la población de niños de 2 años de edad provienen de los estudios V72P12E1 (sujetos de 24- a 26-meses de edad), V72P13E2 (sujetos de 24- a 26-meses de edad), V72P6E1 (sujetos de 40- a 44-meses de edad), y V72P9E1 (sujetos de 40- a 44-meses de edad).

Para los sujetos de 24- a 26-meses de edad, los títulos bactericidas en el estado inicial o no estuvieron presentes o fueron muy bajos excepto para la cepa M10713 en ambos estudios (16% de los sujetos en el estudio V72P12E1 y 26% de los sujetos en el estudio V72P13E2 tuvieron un título hSBA $\geq 1:5$; Tabla 7b).

En los estudios V72P12E1 y V72P13E2, el porcentaje de los sujetos con títulos de hSBA $\geq 1:5$ luego de completar la serie de dos dosis fue del 100% para la cepa H44/76 (fHbp) y 100% y 99% para la cepa 5/99 (NadA), 92% y 98% para la cepa NZ98/254 (PorA P 1.4) y 82% y 97% para la cepa M10713 (NHBA) (Tabla 2.5.4.4-1b). Los porcentajes para las tres cepas de referencia H44/76, 5/99, NZ98/254 fueron consistentes con los presentados en la Tabla 7a para lactantes mayores 6-8 (V72P9), y niños pequeños (12-20 meses de edad, V72P12E1 y V72P13E1), y en la Tabla 7 para adolescentes de 11-17 años de edad (V72P10), todos quienes recibieron el esquema de dos dosis de rMenB+OMV NZ. Los porcentajes para la cepa M10713 estuvieron sobre todo en línea con las observadas en niños pequeños y adolescentes. En forma similar, luego de la serie de las dos dosis, los títulos de hSBA GMTs para las tres cepas de referencia y para la cepa M10713 en los estudios V72P12E1 y V72P13E2 se encontraron dentro de las expectativas en comparación con las respuestas obtenidas en lactantes mayores, niños pequeños y adolescentes.

Para los sujetos de 40- a 44-meses de edad, los títulos bactericidas en el estado inicial o no estuvieron presentes o fueron muy bajos, excepto para la cepa H44/76 en el estudio V72P6E1 (63% de los sujetos con títulos de hSBA $\geq 1:4$) y para la cepa M10713 en ambos estudios (68% y 51% de sujetos con títulos de hSBA $\geq 1:4$ en estudios V72P6E1 y V72P9E1, respectivamente). La razón para las diferencias del estado inicial para la cepa H44/76 no es clara dado que los sujetos fueron enrolados en el mismo estudio en UK y en el mismo lapso de tiempo.

En los estudios V72P6E1 y V72P9E2, el porcentaje de los sujetos con títulos de hSBA $\geq 1:4$ luego de completar la serie de dos dosis fue del 100% para las cepas H44/76 y 5/99, 94% y 90% para la cepa NZ98/254 y 89% y 72% para la cepa M10713 (Tabla 7b).

Luego de la serie de dos dosis, los títulos de hSBA GMTs para las tres cepas de referencia y para la cepa M10713 en el estudio V72P6E1 estuvieron dentro de las expectativas en comparación con las respuestas en lactantes mayores, niños pequeños y adolescentes (Tabla 7b vs. Tabla 7a y Tabla 7). Sin embargo, los niveles de títulos de, hSBA GMTs fueron consistentemente bajos en el estudio V72P9E1. Todavía no está clara la razón por la cual se obtuvieron respuestas variables. Los sujetos se enrolaron en el mismo centro de estudio y en el mismo lapso de tiempo en UK. Además, los mismos dos lotes de vacuna fueron utilizados para ambos estudios. Para mantener un ambiente de prueba consistente para el estudio original y los estudios de extensión, la medición de la actividad bactericida del hSBA dirigida contra las cepas de referencia H44/76, 5/99 y NZ98/254 se realizó en Novartis Clinical Serology (Marburg, Germany) para el estudio V72P9E1 y en la Agencia de Protección de la Salud (Manchester, UK) para el estudio V72P6E1. Todos los ensayos que utilizaron M10713 como cepa de referencia se realizaron en Novartis, sugiriendo que las diferencias en GMTs no estuvieron relacionadas con diferencias entre los laboratorios.

Existieron claramente altos porcentajes de sujetos con actividad bactericida pre-existente para la cepa M10713 en los estudios V72P6E1 y V72P9E1. Sin embargo, los aumentos en los niveles de títulos de hSBA GMTs, aunque pequeños en comparación con los observados con las otras tres cepas de referencia, demostraron claramente una respuesta bactericida a NHBA.

Aunque se observó alguna variabilidad, la rMenB+OMV NZ indujo anticuerpos bactericidas contra las cepas de referencia en un alto porcentaje de sujetos en todos los estudios.

En base a la respuesta robusta y en general muy similar a todos los antígenos de la vacuna, observada después del esquema de dos dosis entre lactantes mayores (V72P9), niños pequeños en el 2° año de vida (V72P12E1 y V72P13E1), niños (V72P12E1, V72P13E2, V72P6E1, V72P9E1), proponemos el uso de un esquema de administración de dos dosis con un intervalo de por lo menos 2 meses para niños de 6 meses hasta 10 años de edad.

Persistencia y refuerzo de anticuerpos

En la extensión del estudio V72P9E1 se evaluó la persistencia de anticuerpo a los aproximadamente 40 meses de edad, 28 meses después de la d administración del esquema de tres dosis (a los 6-8, 10, y 12-meses) así como también los lactantes en el estudio V72P9, y el efecto de una cuarta (refuerzo) dosis a los 40 meses de edad. A los 28 meses después de la tercera dosis, los niveles de títulos GMTs habían declinado contra las tres cepas de referencia y la cepa M10713 pero todavía eran más altos que los niveles de títulos GMTs determinados para los sujetos control de la misma edad que no habían recibido la vacuna. Para todas las cepas, los niveles de títulos GMTs regresaron a valores altos luego de una dosis de refuerzo administrada en este momento con todos los sujetos alcanzando un nivel de hSBA $\geq 1:4$ contra las tres cepas de referencia, y se observó una buena persistencia de los niveles de títulos GMTs contra las tres cepas y la cepa M10713 a los 20 meses posteriores a este refuerzo.

El estudio V72P13E2 exploró la persistencia de anticuerpos un año después de dos dosis de rMenB+OMV NZ, administradas previamente a niños pequeños ya sea a los 12 y 14 o 13 y 15 meses de edad en el estudio V72P13E1. El estudio también investigó los efectos de una dosis de refuerzo en este momento, y la persistencia de las respuestas a los 6 meses posteriores al refuerzo. Como se observó en los estudios con lactantes, el porcentaje de sujetos con niveles de anticuerpos bactericidas protectores (hSBA $\geq 1:5$) declinó más significativamente para el antígeno PorA de la vacuna (a 15%, en comparación con el 96% para NadA, 71% para fHbp, y a 28%-39% para NHBA aproximadamente 1 año después de la serie primaria). Una dosis de refuerzo administrada en este momento, restauró las respuestas contra las cepas de referencia, incluyendo M10713, a altos niveles (98% a 100%). La buena persistencia de la respuesta bactericida del anticuerpo se observó a los 6 meses después de la dosis de refuerzo. Una mayoría de sujetos mostró hSBA $\geq 1:5$ contra todas las cepas (99% a 100% de sujetos contra las cepas H44/76 y 5/99, 75% de los sujetos contra la cepa NZ98/254 y 92%-94% para la cepa M10713) y los niveles de títulos de hSBA GMTs fueron significativamente más altos que los títulos pre-refuerzo contra las cepas de referencia (significativamente más altas en base a la no-superposición en los intervalos de confianza del 95%).

Por último, en el estudio V72P13E2 se evaluó la persistencia de anticuerpos 6 meses después de dos dosis de rMenB+OMV NZ administradas a niños a los 24 y 26 meses de edad. Como se observó con grupos más jóvenes, el porcentaje de sujetos con un nivel de hSBA $\geq 1:5$ declinó más significativamente al antígeno PorA de la vacuna (de 98% después de la segunda dosis de rMenB+OMV NZ a 18% 6 meses más tarde), como se observó con la vacuna MeNZB. 6 meses después de la serie de dos dosis con un nivel de hSBA $\geq 1:5$ fueron todavía de 93%, 96% y 70% para las cepas H44/76, 5/99, y M10713, respectivamente.

En base a los resultados presentados en esta sección se recomienda una dosis de refuerzo en el segundo año de vida con un intervalo de 2 meses desde la serie primaria para lactantes de 6 a 11 meses de edad. Para los individuos que recibieron 2 dosis de rMenB+OMV NZ en el segundo año de vida, se considera apropiado administrar una dosis de refuerzo 12 a 23 meses de la serie primaria como refuerzo. Por último, la información respecto de si se requerirá una dosis de refuerzo de rMenB+OMV NZ en niños de 2 a 10 años de edad se suministrará a través de los estudios de extensión actuales y planeados.


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


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

Tabla 7 Respuestas Inmunológicas a rMenB+OMV NZ Luego de un Esquema de Dos Dosis en Adolescentes y Adultos (11 Años y Mayores) – (Población PP)

Referencia Cepa	Edad	18-40 años	11-17 años	18-50 años	11-17 años	11-17 años
		Esquema 0,1 V72P5 (N=28)	Esquema 0,1 V72P10 (N=639)	Esquema 0,2 V72P4 (N=46)	Esquema 0,2 V72P10 (N=320)	Esquema 0,6 V72P10 (N=112)
H44/76	% hSBA \geq 1:4/1:5 ^a (CI del 95%)	28 (100%) (88-100)	637 (100%) (99-100) N=638	46 (100%) (92-100)	319 (100%) (99-100) N=319	86 (100%) (96-100) N=86
	hSBA GMT (CI del 95%)	100 (75-133)	210 (193-229) N=638	93 (71-121)	234 (209-263) N=319	218 (157-302) N=86
	hSBA GMR ^c (CI del 95%)	43 (25-72)	54 (48-61) N=637	38 (27-53)	57 (48-68) N=319	74 (54-103) N=86
5 / 99	% hSBA \geq 1:4/1:5 ^a (CI del 95%)	28 (100%) (88-100)	638 (100%) (99-100)	46 (100%) (92-100)	318 (99%) (98-100)	85 (99%) (94-100) N=86
	hSBA GMT (CI del 95%)	566 (338-948)	490 (455-528)	144 (108-193)	734 (653-825)	880 (675-1147) N=86
	hSBA GMR ^c (CI del 95%)	139 (70-277)	186 (166-208) N=638	63 (44-92)	280 (236-332) N=320	355 (254-497) N=86
NZ98/254	% hSBA \geq 1:4/1:5 ^a (CI del 95%)	27 (96%) (82-100)	637 (100%) (99-100)	42 (91%) (79-98)	319 (100%) (99-100) N=319	86 (100%) (96-100) N=86
	hSBA GMT (CI del 95%)	47 (30-75)	92 (84-102)	32 (21-48)	123 (107-142) N=319	140 (101-195) N=86
	hSBA GMR ^c (CI del 95%)	27 (16-48)	31 (28-34) N=637	17 (12-26)	39 (33-47) N=319	59 (44-80) N=86
Anti NHBA (287-953)	ELISA GMC (95% CI)	2203 (1482-3274) N=28	3418 (2556-4570) N=69	ND	3128 (2386-4100) N=70	2240 (1385-3623) N=34

Referencia Cepa	Edad	18-40 años	11-17 años	18-50 años	11-17 años	11-17 años
		Esquema 0,1 V72P5 (N=28)	Esquema 0,1 V72P10 (N=639)	Esquema 0,2 V72P4 (N=46)	Esquema 0,2 V72P10 (N=320)	Esquema 0,6 V72P10 (N=112)
	ELISA GMR ^c (95% CI) N=28	28 (18-43)	87 (64-120) N=66	ND	83 (59-115) N=70	63 (34-119) N=34
M10713	% hSBA \geq 1:4/1:5 ^a (CI del 95%)	ND	46 (100%) (92-100) N=46	ND	46 (100%) (92-100) N=46	ND
	hSBA GMT (CI del 95%)	ND	99 (76-129) N=46	ND	107 (82-140) N=46	ND
	hSBA GMR ^c (CI del 95%)	ND	3,06 (2,16-4,35)	ND	3,54 (2,49-5,02)	ND

Fuente: CSR V72P4, Tabla 14.2.1.1, Tabla 14.2.1.5; CSR V72P5, Tabla 14.2.1.1, Tabla 14.2.1.8, Tabla 14.2.1.9; CSR V72P10 visita 1-7, Tabla 14.2.1.1, Tabla 14.2.1.4, Tabla 14.2.1.1.1, Tabla 14.2.1.4.1, Tabla 14.2.1.4.6, Tabla 14.2.1.4.6.1; Apéndice 1 a CSR V72P10, Tabla 1, Tabla 7; ^alímite utilizado para los títulos de hSBA fue 1:4 en estudios V72P4, V72P5, y V72P10 y 1:5 en el estudio V72_41; ^blos datos presentados aquí pertenecen a dos lotes de fabricación de rMenB+OMV NZ combinados; ^chSBA GMT o ELISA GMC a un mes después de la 2° vacunación sobre los títulos del estado inicial; ND = no realizado.

Tabla 7a
**Respuestas Inmunológicas a rMenB+OMV NZ Luego de un Esquema de
Dos Dosis en Lactantes Mayores y Niños (de 6 meses de edad) -
(Población PP)**

Referencia Cepa	Edad	6-8 mes	12-15 mes		12-14 mes	18-20 mes
		Esquema 0,2 ^a V72P9 (N=24)	12M13B15 B V72P13E1 ^b N=163	12M12B14B V72P13E1 ^c N=67	MenB12 14 V72P12E1 N=183	MenB12 20 V72P12E1 N=44
H44/76	% hSBA \geq 1:4/1:5 ^d (CI del 95%)	23 (100%) (85-100)	163 (100%) (98-100)	67 (100%) (95-100)	179 (100%) (98-100) N=179	44 (100%) (92-100)
	hSBA GMT (CI del 95%)	250 (173-361) N=23	271 (237-310)	248 (201-306)	187 (165-212) N=179	175 (135-226)
	hSBA GMR ^e (CI del 95%)	144 (101-204) N=23	217 (185-255) N=159	203 (158-261) N=66	113 (94-135) N=162	149 (105-213) N=42
5 / 99	% hSBA \geq 1:4/1:5 ^d (CI del 95%)	23 (100%) (85-100)	164 (100%) (98-100) N=164	67 (100%) (95-100)	183 (100%) (98-100)	42 (98%) (88-100) N=43
	hSBA GMT (CI del 95%)	534 (395-721) N=23	599 (520-690)	627 (502-783)	634 (547-734)	513 (378-697) N=43
	hSBA GMR ^e (CI del 95%)	509 (381-680) N=23	560 (478-656) N=159	620 (485-793) N=66	625 (533-733) N=164	451 (328-621) N=41
NZ98/254	% hSBA \geq 1:4/1:5 ^d (CI del 95%)	21 (95%) (77-100)	164 (100%) (98-100) N=164	65 (96%) (88-99) N=68	181 (99%) (96-100)	41 (93%) (81-99)
	hSBA GMT (CI del 95%)	27 (21-36) N=22	43 (38-49)	31 (25-38) N=67	41 (36-47)	23 (17-30)
	hSBA GMR ^e (CI del 95%)	27 (21-36) N=22	43 (37-49) N=161	31 (25-38) N=67	40 (35-46) N=170	23 (17-30)
Anti NHBA (287-953)	ELISA GMC (95% CI)	2912 (2178-3894) N=23	5698 (5030-6454) N=165	7154 (5880-8704) N=68	5011 (4441-5654) N=189	4383 (3413-5630)

Referencia Cepa	Edad	6-8 mes	12-15 mes		12-14 mes	18-20 mes
		Esquema 0,2 ^a V72P9 (N=24)	12M13B15 B V72P13E1 ^b N=163	12M12B14B V72P13E1 ^c N=67	MenB12 14 V72P12E1 N=183	MenB12 20 V72P12E1 N=44
	ELISA GMR ^e (95% CI)	139 (102-191) N=23	279 (245-317) N=162	326 (259-410) N=66	212 (181-248) N=175	174 (127-237)

M10713	% hSBA \geq 1:4/1:5 ^d (CI del 95%)	ND	29 (63%) ^f (48-77) N=46	32 (74%) ^f (59-86) N=43	NA	37 (86%) (72-95) N=43
	hSBA GMT (CI del 95%)	ND	11 ^f (7.07-16) N=46	15 ^f (9.7-23) N=43	NA	16 (9,88-25) N=43
	hSBA GMR ^e (CI del 95%)	ND	5,37 ^f (3,47-8,34) N=43	10 ^f (6,5-16) N=43	NA	5.84 (3.57-9.55) N=41

Fuente: CSR V72P9, Tabla 14.2.1.1, Tabla 14.2.1.4, Tabla 14.2.1.6; CSR V72P12E1, Tabla 14.2.1.1.4, Tabla 14.2.1.3.4, Tabla 14.2.1.5.3; CSR V72P13E1, Tabla 14.2.1.1.3, Tabla 14.2.1.3.3; Tabla 14.2.1.4.3; Apéndice 2 a CSR V72P13E1, Tabla 1, Tabla 7; ^asujetos que recibieron rMenB+OMV NZ a los 6 y 8 meses de edad; ^bsujetos que recibieron las vacunas de rutina sólo en el estudio V72P13 a los 2,4,6 meses y se administraron MMRV a los 12 meses y rMenB+OMV NZ a los 13 y 15 meses en la extensión V72P13E1; ^csujetos que recibieron vacunaciones de rutina sólo en el estudio V72P13 a los 2,4,6 meses y se les administró rMenB+OMV NZ en forma concomitante con MMRV a los 12 meses y rMenB+OMV NZ sola a los 14 meses en la extensión V72P13E1; ^dlímite utilizado para los títulos hSBA 1:4 en el estudio V72P9 y 1:5 en estudios V72P12E1 y V72P13E1; ^eGMT o GMC al mes posterior a la 2^o vacunación sobre los títulos del estado inicial; ^flos datos para los grupos combinados 12M13B15B y 12M12B14B (N=89), cepas M10713: porcentajes de sujetos con hSBA \geq 1:5 (95%CI): 69% (58%-78%); hSBA GMT (95%CI): 13 (9.53-17), GMR: 7,42 (5,43-10); Apéndice 2 a CSR V72P13E1, Tabla 1, Tabla 7.

Tabla 7b
Respuestas Bactericidas Luego de un Esquema de dos dosis de rMenB+OMV NZ en Niños de 2 a 10 Años de Edad No-Vacunados

Edad del Sujeto		24 a <26 meses		40-44 meses		
Cepa de Referencia (Antígeno)		Estudio V72P12E1	Estudio V72P13E2	Estudio V72P6E1	Estudio V72P9E1	
Momento Predeterminado / Resultado de Inmunogenicidad						
Cepa H4476 (Hbnp)	Estado Inicial	% hSBA $\geq 1:4$ o $\geq 1:5^*$ (95% CI)	4% (0-13) N=55	3% (1-8) N=112	63% (46-77) N=40	3% (0,067-14) N=38
		hSBA GMT (CI 95%)	1,03 (0,82-1,3) N=55	1,17 (1,06-1,28) N=112	4,25 (3,22-5,6) N=40	1,08 (0,97-1,21) N=38
	Posterior a la 2° Dosis	% hSBA $\geq 1:4$ o $\geq 1:5^*$ (95% CI)	100% (93-100) N=50	100% (97-100) N=105	100% (90-100) N=36	100% (88-100) N=30
		hSBA GMT (CI 95%)	174 (138-221) N=50	220 (186-261) N=105	88 (66-117) N=36	74 (57-94) N=30
		hSBA GMR (CI 95%)	161 (116-224) N=50	187 (156-224) N=105	20 (15-28) N=34	66 (49-90) N=29
	Cepa 5/99-SL (NadA)	Estado Inicial	% hSBA $\geq 1:4$ o $\geq 1:5^*$ (95% CI)	2% (0,049-10) N=52	1% (0,023-5) N=110	3% (0,063-13) N=40
hSBA GMT (CI 95%)			1,11 (0,92-1,33) N=52	1,04 (0,99-1,09) N=110	1,11 (0,9-1,36) N=40	1 (1-1) N=39
Posterior a la 2° Dosis		% hSBA $\geq 1:4$ o $\geq 1:5^*$ (95% CI)	100% (93-100) N=50	99% (95-100) N=103	100% (90-100) N=36	100% (89-100) N=31
		hSBA GMT (CI 95%)	601 (454-796) N=50	455 (372-556) N=103	1019 (762-1362) N=36	247 (188-323) N=31
		hSBA GMR (CI 95%)	496 (369-666) N=48	433 (350-536) N=101	910 (594-1394) N=34	247 (188-323) N=31

Edad del Sujeto		24 a <26 meses		40-44 meses		
Cepa de Referencia (Antígeno)		Estudio V72P12E1	Estudio V72P13E2	Estudio V72P6E1	Estudio V72P9E1	
Momento Predeterminado / Resultado de Inmunogenicidad						
Cepa NZ98/254 (PorA P1.4)	Estado Inicial	% hSBA ≥1:4 o ≥1:5* (95% CI)	4% (0-13) N=55	0% (0-3) N=112	0% (0-9) N=40	0% (0-9) N=38
		hSBA GMT (95%CI)	1,08 (0,99-1,19) N=55	1,01 (0,99-1,03) N=112	1 (1-1) N=40	1 (1-1) N=38
	Posterior a la 2° Dosis	% hSBA ≥1:4 o ≥1:5* (95% CI)	92% (80-98) N=49	98% (93-100) N=108	94% (81-99) N=36	90% (74-98) N=31
		hSBA GMT (95%CI)	25 (19-32) N=49	27 (23-32) N=108	47 (31-72) N=36	16 (11-23) N=31
		hSBA GMR (CI del 95%)	22 (17-29) N=49	27 (23-32) N=108	47 (31-74) N=34	16 (11-23) N=30
	Cepa M10713 (NHBA)	Estado Inicial	% hSBA ≥1:4 o ≥1:5* (95% CI)	16% (6-29) N=45	26% (18-35) N=109	68% (51-81) N=40
hSBA GMT (95%CI)			1.96 (1.17-3.28) N=45	2.32 (1.89-2.85) N=109	8.75 (5.22-15) N=40	4.76 (2.83-8) N=39
Posterior a la 2° Dosis		% hSBA ≥1:4 o ≥1:5* (95% CI)	82% (67-92) N=44	97% (91-99) N=100	89% (74-97) N=36	72% (53-87) N=29
		hSBA GMT (95%CI)	21 (13-34) N=44	38 (32-45) N=100	33 (22-51) N=36	8.91 (5.19-15) N=29
		hSBA GMR (CI del 95%)	9.06 (5.39-15) N=41	16 (12-22) N=99	3.94 (2,14-7,25) N=34	1.9 (1.12-3.22) N=29

Fuente: CSR V72P6E1, Tabla 14.2.1.5.2, Tabla 14.2.1.1.2; CSR V72P9E1, Tabla 14.2.1.5.3, Tabla 14.2.1.1.3; CSR V72P12E1, Apéndice 16.1.9.5.3, Apéndice 16.1.9.7.2; CSR V72P13E2, Tabla 14.2.1.5, Tabla 14.2.1.19; *% hSBA ≥1:4 para estudios V72P6E1 y V72P9E1, % hSBA ≥1:5 para estudios V72P12E1 y V72P13E2.

Tres dosis con, al menos, un intervalo de 1 mes en lactantes menores con o sin vacunas concomitantes de rutina para lactantes.

Se investigó un esquema primario de 3 dosis para rMenB+OMV NZ administrada con (estudios V72P12, V72P13, y V72P16) y sin (estudio V72P12) las vacunas concomitantes de rutina (Infanrix Hexa y Prevenar) a lactantes. Las tres dosis de rMenB+OMV NZ se administraron a los 2, 4, 6 meses de edad (esquema 2, 4, 6) o a los 2, 3, 4 meses de edad (esquema 2, 3, 4) para ofrecer mayor flexibilidad en la indicación y en la utilización de la vacuna.

Las respuestas inmunológicas a las tres dosis de rMenB+OMV NZ administradas a los 2, 4, 6 meses con y sin la vacunación concomitante de rutina (en el último grupo, las vacunas de rutina se administraron en forma no concomitante a los 3, 5, 7 meses) medidas un mes después de la tercer vacunación con rMenB+OMV NZ se presentan en la Tabla 8 (estudio V72P12).

La respuesta a un mes de la tercera dosis de rMenB+OMV NZ se evaluó conforme a la GMTs del hSBA, y el porcentaje de sujetos que logró un hSBA $\geq 1:5$ fue notablemente similar en los estudios de sujetos que recibieron un esquema 2, 4, 6, independientemente de las vacunas concomitantes de rutina (Tabla 2.5.4.4-2, primeras tres columnas). Los sujetos con un hSBA $\geq 1:5$ fueron del 100 % para la cepa H44/76, fluctuaron del 99% al 100 % para la cepa 5/99 y del 79% al 87% para la cepa NZ98/254. Los títulos de anticuerpos para el antígeno NHBA de la vacuna también fueron altos conforme a lo medido por la GMCs de ELISA, en ambos estudios realizados en lactantes. De acuerdo con esto, el 84% de los sujetos del estudio V72P13 analizados por el hSBA contra la cepa de referencia recientemente identificada (M10713) para el antígeno NHBA de la vacuna demostró un título $\geq 1:5$ (Tabla 8).

Además, en los estudios V72P12 y V72P16, se investigó un esquema de 3 dosis para rMenB+OMV NZ administrada a los 2, 3, 4 meses de edad concomitantemente con la vacunación de rutina para proporcionar datos de seguridad e inmunogenicidad adicionales útiles para este esquema que algunos países utilizan en sus programas de vacunación de rutina para lactantes.

En general, las respuestas inmunológicas a un mes de la administración de la tercera dosis, conforme a lo medido por el hSBA, en términos de porcentajes de sujetos con un título $\geq 1:5$ y de la GMTs para las tres cepas de referencia H44/76, 5/99, NZ98/254 y por la GMCs de ELISA para el antígeno NHBA de la vacuna rMenB+OMV NZ fueron muy similares entre los sujetos que recibieron el esquema 2, 3, 4 con las vacunas concomitantes de rutina en los estudios V72P12 y V72P16 y los sujetos que recibieron el esquema 2, 4, 6 tanto en el estudio V72P12 como en el estudio V72P13 (Tabla 8). En particular, para cada una de los 3 cepas de referencia, e límite inferior del IC bilateral del 95% para los porcentajes de sujetos con un hSBA $\geq 1:5$ estuvo por encima del límite pre-especificado por el protocolo (es decir, $\geq 70\%$ para los estudios V72P12 y V72P13 y $\geq 65\%$ para el estudio V72P16) asociado con el objetivo primario de inmunogenicidad. Sin embargo, se observó una modesta respuesta de anticuerpo bactericida para la cepa de referencia M10713 en sujetos en el esquema de 2, 3, 4 en comparación con las obtenidas en el esquema de 2, 4, 6, ambos cuando fueron administrados en forma concomitante con las vacunas de rutina. Es incierto el impacto clínico de respuestas más bajas luego del esquema de administración a los 2, 3, 4-meses en comparación con el régimen de administración a los 2, 4, 6-meses.



Cabe destacar, en el estudio V72P16, el tratamiento profiláctico con paracetamol no impactó en la respuesta inmunológica de antígenos en la vacuna rMenB+OMV NZ dado que no se observó una diferencia estadísticamente significativa tanto para el porcentaje de sujetos con niveles de hSBA \geq 1:5 y hSBA GMTs y GMRs luego del primer curso de vacunación (Tabla 8, última columna en la derecha) y las vacunaciones de refuerzo. Además, este estudio no mostró una diferencia sustancial en la respuesta inmunológica para los cuatro antígenos de la vacuna cuando se lo comparó con los resultados para el grupo de vacunas utilizadas en el proceso de fabricación de Fase 2 con aquellos que siguieron la rMenB+OMV NZ producidas en el actual proceso de fabricación de fase 3 (CSR V72P16 Tabla 11.4.1-1, Tabla 11.4.1-3, Tabla 11.4.1-21).


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

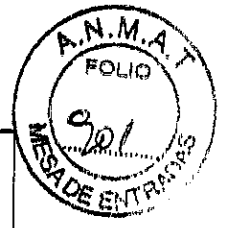

Novartis Argentina S.A.
 Pharm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Tabla 8 Respuestas Inmunológicas para rMenB+OMV NZ Luego de un Esquema Primario de Tres Dosis en Lactantes a partir de los 2 Meses de Edad Con o Sin Vacunas Concomitantes de Rutina para Lactantes - (Población PP)

Referencia Cepa (Antígeno)	V72P12			V72P16			Proporción de la diferencia en el Grupo de vacuna Paracet+MenB+R vs. MenB+R ^a
	V72P13 2, 4, 6 con vacunas concomitantes de rutina	2, 4, 6 con vacunas concomitantes de rutina	2,4,6 con 3,5,7 vacunas de rutina (no concomitantes)	2, 3, 4 con vacunas rutina concomitantes de rutina	2, 3, 4 con vacunas rutina concomitantes de rutina + paracetamol	2, 3, 4 con vacunas rutina concomitantes de rutina + paracetamol	
Cepa H44/76 (Fhbp)	% hSBA \geq 1:5 (CI del 95%) N=1149	100% (99-100) N=525	100% (99-100) N=534	99% (97-100) N=273	100% (98-100) N=170	100% (98-100) N=167	0% (-2-2)
	hSBA GMT (95%CI) N=1149	91 (87-95) N=525	113 (105-121) N=534	82 (75-91) N=273	101 (90-113) N=170	102 (91-115) N=167	1,02 (0,87-1,18)
	% hSBA \geq 1:5 (CI del 95%) N=1152	100% (99-100) N=537	99% (98-100) N=529	100% (99-100) N=275	99% (97-100) N=165	99% ^a (97-100) N=160	0% (-3-3)
	hSBA GMT (95%CI) N=1152	635 (606-665) N=537	699 (643-759) N=529	325 (292-362) N=275	396 (348-450) N=165	455 (399-519) N=160	1,15 (0,96-1,37)

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

Novartis Argentina S.A.
Gergio Imizian
Gre. de Asesoría Regulatoria
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Referencia Cepa (Antígeno)	V72P13			V72P12			V72P16		
	2, 4, 6 con vacunas concomitantes de rutina	2, 4, 6 con vacunas concomitantes de rutina	2, 4, 6 con 3, 5, 7 vacunas de rutina (no concomitantes)	2, 3, 4 con vacunas rutina	2, 3, 4 con vacunas concomitantes de rutina	2, 3, 4 con vacunas concomitantes de rutina + paracetamol	Proporción de la diferencia en el Grupo de vacuna Paracet+MenB+R vs. MenB+R ^a		
	N=1152	N=527	N=529	N=275	N=165	N=160			
% hSBA \geq 1:5 (CI del 95%)	84% (82-86)	79% (76-83)	87% (84-90)	81% (76-86)	78% (71-84)	74% ^a (67-81)	-4% (-13-5)		
hSBA GMT (95%CI)	14 (13-15)	12 (11-14)	18 (16-20)	11 (9.14-12)	10 (8.59-12)	8.48 (7.24-9.93)	0,85 (0,68-1,05)		
ELISA GMC (95%CI)	3370 (3270-3472) N=1823	3327 (3115-3553)	4244 (3978-4527)	3254 (2988-3545)	3562 (3161-4013)	3537 (3129-3997)	-		
% hSBA \geq 1:5 (CI del 95%)	84% (75-91)	-	-	37% (28-46)	43% (26-61)	N=168	-		
	N=100	N=545	N=557	N=281	N=173	N=168			

P1.4)
Cepa N298/254 (PORA

Anti NHBA
(287-953)

M/10/13
Novartis Argentina S.A.
Sra. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14846

