

Estudio		V72P6 <sup>a</sup> V72P6E1 <sup>a</sup>	V72P13E1 <sup>b</sup> V72P13E2 <sup>b</sup>	V72P12E1		
Grupo		5rMenB+OMV	B246_12 Tot	B+R246 12	B+R246 18	B+246 24
Refuerzo a la edad de:		12 meses	12 meses	12 meses	18 meses	24 meses
H44/76	Estado Inicial	1,4 (1,16-1,69) N=45	1,15 (1,07-1,23) N=195	1,4 (1,26- 1,56) N=152	1,62 (1,43- 1,83) N=116	1,43 (1,26- 1,63) N=103
	1 mes después de la serie primaria	30 (19-46) N=39	84 (76-93) N=188	80 (71-90) N=152	80 (70-93) N=114	70 (60-81) N=99
	Persistencia (Pre-refuerzo)	5,07 (3,62-7,1) N=44	9,63 (8,61-11) N=298	10 (8,46-12) N=149	2,34 (1,9-2,89) N=112	1,78 (1,42- 2,22) N=99
	1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	106 (71-159) N=30	121 (109-133) N=195	125 (106-148) N=152	123 (101-149) N=116	108 (88-133) N=101
	12 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	-	6,5 (5,63-7,5) N=299	-	-	-
	28 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	5,34 (3,37-8,47) N=17	-	-	-	-
	Estado Inicial	1,43 (1,12-1,81) N=43	1,2 (1,09-1,32) N=193	1,39 (1,25- 1,56) N=151	1,26 (1,1-1,44) N=112	1,17 (1,02- 1,35) N=101
1 mes después de la serie primaria	126 (77-205) N=37	617 (558-681) N=189	472 (409-544) N=148	578 (491-679) N=116	500 (419-597) N=99	
Persistencia (Pre-refuerzo)	21 (13-37) N=40	80 (72-90) N=295	84 (69-102) N=148	54 (43-68) N=108	29 (23-37) N=100	
1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	1,43 (1,12-1,81) N=43	1471 (1338-1617) N=300	1276 (1092- 1491) N=156	2183 (1824- 2611) N=118	1820 (1497- 2212) N=100	



Estudio		V72P6 <sup>a</sup> V72P6E1 <sup>a</sup>	V72P13E1 <sup>b</sup> V72P13E2 <sup>b</sup>	V72P12E1		
Grupo		5rMenB+OMV	B246_12 Tot	B+R246 12	B+R246 18	B+246 24
Refuerzo a la edad de:		12 meses	12 meses	12 meses	18 meses	24 meses
	12 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	-	81 (71-94) N=298	-	-	-
	28 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	28 (13-59) N=17	-	-	-	-
30 (19-46)	Estado Inicial	1,15 (1,02-1,29) N=46	1,07 (1-1-13) N=195	1,14 (1,07-1,21) N=152	1,19 (1,11-1,29) N=113	1,1 (1,02-1,19) N=104
	1 mes después de la serie primaria	19 (11-33) N=40	15 (12-17) N=189	12 (9,62-14) N=153	10 (8,15-13) N=117	11 (8,67-14) N=98
	Persistencia (Pre-refuerzo)	,,38 (1,65-3,43) N=44	2,08 (1,85-2,34) N=297	2,23 (1,92-2,58) N=152	1,29 (1,08-1,53) N=114	1,23 (1,03-1,47) N=102
	1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	29 (15-56) N=29	32 (28-37) N=301	36 (29-44) N=159	15 (12-19) N=118	17 (14-22) N=103
	12 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	-	1,91 (1,7-2,15) N=300	-	-	-
	28 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	2,77 (1,36-5,62) N=17	-	-	-	-
	M10713	Estado Inicial	-	3,15 (2,5-3,98) N=100	-	-
	1 mes después de la serie primaria	-	16 (13-21) N=100	-	-	-
	Persistencia (Pre-refuerzo)	-	8,4 (6,4-11)	-	-	-



Estudio	V72P6 <sup>a</sup>	V72P13E1 <sup>b</sup>	V72P12E1		
	V72P6E1 <sup>a</sup>	V72P13E2 <sup>b</sup>			
Grupo	5rMenB+OMV	B246_12 Tot	B+R246 12	B+R246 18	B+246 24
Refuerzo a la edad de:	12 meses	12 meses	12 meses	18 meses	24 meses
		N=100			
	1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	- 42 (36-50) N=100	-	-	-
	12 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	- 3,35 (2,88-3,9) N=291	-	-	-
	28 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	5,34 (2,34-12) N=15	-	-	-
Anti NHBA (287/953) ELISA)	Estado Inicial	22 (21-23) N=299	25 (23-27) N=156	22 (20-25) N=118	22 (19-24) N=105
	1 mes después de la serie primaria	- 2956 (2742-3188) N298	2912 (2612-3246) N=155	2908 (2567-3295) N=118	3072 (2690-3509) N=105
	Persistencia (Pre-refuerzo)	372 (340-408) N=299	312 (268-362) N=155	152 (127-181) N=113	127 (105-154) N=98
	1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	5606 (5181-6065) N=301	5334 (4670-6093)	6395 (5474-7470)	6864 (5826-8087)
	12 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	352 (317-391) N=301	-	-	-
	28 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	4232 (2704-6621) N=17	-	-	-

Fuente: CSR V72P6 Tabla 14.2.1.4.1, Tabla 14.2.1.4.2; CSR V72P6E1 Tabla 14.2.1.5.1, Tabla 14.2.1.5.3; CSR V72P13E2 Tabla 14.2.1.14, Tabla 14.2.1.22; CSR V72P12E1 Tabla 14.2.1.3.3, Tabla 14.2.1.5.2; CSR V72P13E2 Tabla 14.2.1.14; Apéndice 1 a CSR V72P13, Tabla 4; Apéndice 1 a CSR V72P13E1, Apéndice 16.1.9.11.5.; <sup>a</sup>hSBA  $\geq 1:4$  o <sup>b</sup>  $\geq 1:5$ .

*Vacunación de refuerzo posterior a la vacunación primaria de tres dosis con rMenB+OMV NZ a niños pequeños y persistencia de anticuerpo al refuerzo*



En el estudio de extensión V72P13E1, se evaluó la respuesta inmunológica para una dosis de refuerzo de rMenB+OMV NZ a los 12 meses con o sin la vacuna MMRV concomitante (grupos 12B12M (1a) y 12B13M (1b), respectivamente), en sujetos que han recibido tres dosis de rMenB+OMV NZ a los 2, 4 y 6 meses de edad en el estudio V72P13.

Un mes después de la cuarta dosis (refuerzo) de rMenB+OMV NZ (a los 12 meses) administrada con (grupo 12B12M (1a)) o sin (grupo 12B13M (1b)) la vacunación concomitante con MMRV, 100%, 100% y 94%-97% de sujetos alcanzaron un SBA  $\geq 1:5$  contra las cepas de referencia H44/76, 5/99 y NZ98/254, respectivamente. El objetivo primario del estudio, es decir, que se alcanzó una respuesta inmunológica suficiente si el límite inferior del CI bilateral del 95% para los porcentajes de sujetos con un hSBA  $\geq 1:5$  fue  $\geq 75\%$ , se alcanzó con éxito para las tres cepas de referencia ya que los límites de confianza inferiores del 95% fueron de 98%, 98% y 90%-93%, para las cepas H44/76, 5/99 y NZ98/254, respectivamente. El incremento en los títulos del hSBA luego de la vacunación de refuerzo con rMenB+OMV NZ fue similar cuando se la administró en forma concomitante con (grupo 12B12M (1a)) o sin (grupo 12B13M (1b)) la vacuna MMRV (GMR 13 y 11 para la cepa H44/76; GMR 18 en ambos grupos para la cepa 5/99; GMR 19 y 15 para la cepa NZ98/254; Tabla 11). Se observaron resultados similares en la respuesta al antígeno de proteína NHBA conforme a lo medido por la GMCs de ELISA. También se confirmó una respuesta inmunológica alta para este antígeno de la vacuna mediante el hSBA para la cepa de referencia recientemente identificada en los sueros analizados ya que el 98% de los sujetos presentó un título  $\geq 1:5$ .

Los datos para una dosis de refuerzo de rMenB+OMV NZ administrada con las vacunaciones de rutina con posterioridad a la serie primaria de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad de los estudios V72P6 (con vacunaciones de rutina concomitantes a los 2 y 4 meses de edad en UK), V72P13E1 y V72P12E1 se presentan en la Tabla 10a y la Tabla 10b. A pesar de lo descrito en la sección anterior los niveles de hSBA GMTs progresivamente declinaron con el tiempo para todas las cepas de referencia, cuando se administró una vacunación de refuerzo a los 6, 12, 18 o 24 meses de edad, independientemente del intervalo de tiempo de la serie primaria, los niveles de hSBA GMTs se restauraron a niveles más altos que luego de la serie primaria para las tres cepas de referencia así como también para la cepa M10713. Por lo tanto, una dosis de refuerzo administrada de 6 a 18 meses después del esquema de 3 dosis administradas durante la lactancia, los títulos se restauran contra las cepas de referencia a valores similares o más altos que los observados un mes después de la tercera dosis, sugiriendo de esta forma la inducción de una memoria inmunológica. No se observaron diferencias mayores en los porcentajes de sujetos con niveles de hSBA  $\geq 1:5$  para el intervalo de tiempo más largo en comparación con el refuerzo administrado sólo 6 meses después de la serie primaria. En todos los estudios, todos los sujetos alcanzaron niveles de hSBA  $\geq 1:5$  para la cepa 5/99 luego del refuerzo del segundo año de vida, estos sujetos fluctuaron entre el 97% y el 100% para la cepa H44/76, y entre el 77% y el 95% para la cepa NZ98/254 (Tabla 10a). En forma similar, para la cepa M10713 el 98% de los sujetos alcanzan un nivel de hSBA  $\geq 1:5$  luego de la dosis de refuerzo a los 12 meses de edad en el estudio V72P13E1.



Por último, en forma similar a lo que se observó luego de la serie primaria, los niveles de hSBA GMTs luego del refuerzo, disminuyeron y a los 12 meses después del refuerzo los títulos fueron similares a los observados a los 12 meses posteriores a la administración de la serie primaria (Tabla 10b). Los datos del estudio V72P6E1 muestran que las respuestas al refuerzo a los 12 meses de edad persistieron por hasta 28 meses.

Una dosis de refuerzo de A rMenB+OMV NZ a los 12 (estudios V72P12E1 y V72P16), 18 o 24 meses de edad (estudio V72P12E1) en sujetos que recibieron tres dosis de rMenB+OMV NZ junto con las vacunaciones de rutina en un esquema acelerado de administración a los 2, 3 y 4 meses de edad restauraron un nivel de hSBA  $\geq 1:5$  en un alto porcentaje de los sujetos (rango 80-100% a través de las tres cepas de referencia y a 74%-95% para la cepa M10713; CSR V72P12E1, Tabla 14.2.1.1.3), sugiriendo de esta forma que las respuestas anamnésicas poderosas fueron potenciadas por el esquema acelerado.

Conforme a los resultados presentados aquí y en la sección previa, ("la persistencia de anticuerpos luego de la vacunación primaria de tres dosis con rMenB+OMV NZ") se recomienda una dosis de refuerzo en el segundo año de vida para lactantes que recibieron la serie primaria de tres dosis comenzando a los 2 meses de edad. A pesar de la disminución progresiva de los títulos de hSBA para intervalos más largos de tiempo a partir de la serie primaria de tres dosis, luego de la administración de una dosis de refuerzo de rMenB+OMV NZ, se indujo una respuesta anamnésica capaz de restaurar los títulos a niveles similares o más altos que los alcanzados luego de la administración de la serie primaria, aun cuando el refuerzo se haya producido a los 24 meses de edad.

*Impacto sobre la inmunogenicidad para la vacuna de rutina MMRV cuando se la administró a niños pequeños en forma concomitante con rMenB+OMV NZ*

Uno de los objetivos secundarios del estudio V72P13E1 fue demostrar que las respuestas inmunológicas a la vacuna MMRV (Priorix Tetra), cuando se la administró en forma concomitante con la cuarta dosis (refuerzo) de rMenB+OMV NZ a los 12 meses de edad (12B12M (1a)), fueron no inferiores a las respuestas inmunológicas obtenidas cuando MMRV se administró sola (12M13B15B). El criterio de no inferioridad para el límite más bajo del CI bilateral del 95% para la diferencia mayor a -10% se alcanzó para los antígenos de la vacuna contra el sarampión, paperas y rubeolas en los niveles de corte especificados. Para la varicela, se demostró la no inferioridad para el nivel de corte de  $\geq 1,25$  gp ELISA unidades/ml (seroconversión) pero no podría demostrarse para el nivel de corte más elevado de  $\geq 5$  gp ELISA unidades/ml (seroprotección), aunque la diferencia entre la administración de manera concomitante y los grupos de administración de MMRV sola, fue sólo del 2% para el porcentaje de sujetos que alcanzaron la seroprotección (79% vs. 81%, respectivamente; CSR V72P13E1, Tabla 11.4.1-2). Esta pequeña diferencia en las tasas de seroprotección probablemente carezca de importancia en términos clínicos también considerando que la respuesta inmunológica a la vacuna contra MMRV en este estudio se midió solo después de la primera dosis de las dos series de dosis recomendadas de la vacuna contra MMRV con licencia (Priorix Tetra).



**Tabla 10** Respuestas Inmunológicas a la Vacunación<sup>a</sup> de Refuerzo con rMenB+OMV NZ a los 12 Meses de Edad (Población PP)

Referencia	Cepa	V72P13E1 <sup>b</sup>										V72P9		
		En niños pequeños que recibieron rMenB+OMV NZ con las vacunas de rutina a los 2, 4, 6 meses										En niños pequeños que recibieron rMenB+OMV NZ a los 6,8 meses		
		% hSBA ≥1:5 (95%CI)					hSBA GMT (95%CI)					% hSBA ≥1:4 (95%CI)		hSBA GMT (95%CI)
	12B12M (1a)	12B13M (1b)	hSBA GMT (95%CI)		12B12M (1a)	12B13M (1b)	hSBA GMR (95%CI)		12B12M (1a)	12B13M (1b)	MenB	MenB	MenB	MenB
H44/76	Estado Inicial <sup>c</sup>	171 (81%) (75-86) N=211	177 (82%) (77-87) N=215	11 (9,27-12) N=211	10 (9,11-12) N=215	-	-	-	-	-	ND	ND	ND	ND
	1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	210 (100%) (98-100) N=210	212 (100%) (98-100) N=212	139 (123-156) N=210	119 (105-133) N=212	13 (12-14) N=207	11 (10-13) N=209	24 (100%) (86-100) N=24	189 (136-263) N=24	189 (136-263) N=24	189 (136-263) N=24	189 (136-263) N=24	189 (136-263) N=24	189 (136-263) N=24
3/99	Estado Inicial <sup>c</sup>	206 (98%) (95-99) N=210	212 (100%) (97-100) N=213	81 (71-93) N=210	81 (71-92) N=213	-	-	-	-	-	ND	ND	ND	ND
	1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	209 (100%) (98-100) N=209	212 (100%) (98-100) N=212	1503 (1339-1686) N=209	1429 (1274-1603) N=212	18 (16-21) N=205	18 (16-20) N=207	24 (100%) (86-100) N=24	906 (700-1172) N=24	906 (700-1172) N=24	906 (700-1172) N=24	906 (700-1172) N=24	906 (700-1172) N=24	906 (700-1172) N=24

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

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirre  
Gle. de Asuntos Regulatorios  
Coordinador Técnico - M.N. 11521  
Apederado

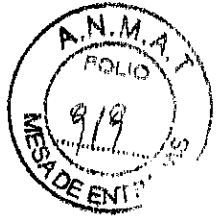




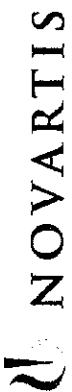
NZ98/254	Estado Inicial c	41 (19%) (14-25) N=211	52 (24%) (19-30) N=215	2,07 (1,8-2,38) N=211	2,21 (1,92-2,55) N=215	-	-	ND	ND
	1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	204 (97%) (93-99) N=211	200 (94%) (90-97) N=213	39 (33-46) N=211	32 (27-37) N=213	19 (16-22) N=208	15 (12-17) N=210	23 (96%) (79-100) N=24	44 (32-62) N=24
M10713	Estado Inicial c	30 (65%) (50-79) N=46 <sup>d</sup>	31 (57%) (43-71) N=54 <sup>d</sup>	7,9 (65%) (5,34-12) N=46 <sup>d</sup>	8,07 (65%) (5,6-12) N=54 <sup>d</sup>	-	-	-	-
	1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	45 (98%) (88-100) N=46 <sup>d</sup>	53 (98%) (90-100) N=54 <sup>d</sup>	41 (65%) (32-54) N=46 <sup>d</sup>	43 (65%) (34-55) N=54 <sup>d</sup>	5,25 (65%) (3,63-7,58) N=46 <sup>d</sup>	5,32 (65%) (3,78-7,49) N=54 <sup>d</sup>	-	-
AHO NHA (287-953)	Estado Inicial c	-	-	390 (351-433) N=212	389 (349-434) N=216	-	-	-	ELISA GMC (95%CI)
	1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo	-	-	6225 (5571-6956) N=213	5608 (5111-6154) N=214	16 (14-18) N=211	14 (13-16) N=212	-	ELISA GMC (95%CI)

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

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Ginzburg  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11627  
Apoderado

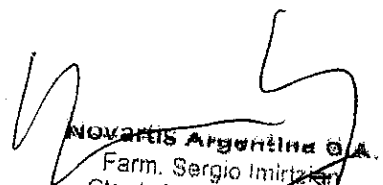






Fuente: CSR V72P13E1, Tabla 14.2.1.1.2, Tabla 14.2.1.3.2, Tabla 14.2.1.4.2; Apéndice 1 a CSR V72P13E1, Apéndice 16.1.9.11.1, Apéndice 16.1.9.11.5; CSR V72P9, Tabla 14.2.1.4, Tabla 14.2.1.6; <sup>a</sup>dosis en el estudio V72P13E1 y 3° dosis en el estudio V72P9; <sup>b</sup>12B12M(1a) = en el subgrupo abierto (inmunogenicidad) de V72P13, estos sujetos habían recibido rMenB+OMV NZ + la vacunación 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 V72P13E1, estos sujetos recibieron un refuerzo de rMenB+OMV NZ a los 12 meses de edad y MMRV a los 13 meses de edad; c Estado inicial = muestra de sangre tomada justo antes de la administración de vacuna de refuerzo. <sup>d</sup> Población MITT.

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

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



