

**Respuestas Bactericidas al antígeno de la vacuna NHBA**

En la Figura 4 y la Figura 5 se presenta un resumen de las respuestas bactericidas al antígeno de la vacuna NHBA, medido a través de los niveles de hSBA utilizando la cepa de referencia M10713, a lo largo de todos los estudios y grupos etarios. Además, las respuestas del anticuerpo IgG a NHBA, medidas mediante el test de ELISA, también se proveen en la Figura 6.

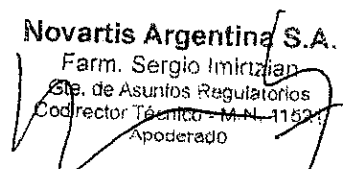
Como se demuestra en la Figura 4, un alto porcentaje de sujetos a través de todos los grupos etarios, alcanzaron un título protector de hSBA de  $\geq 1:4$  o  $\geq 1:5$  contra la cepa M10713 luego de la serie primaria de vacunación de tres dosis o dosis de refuerzo con rMenB+OMV NZ.

Como se muestra en la Figura 6, se halló que el antígeno para NHBA produjo respuestas robustas de anticuerpos IgG determinados por ELISA a través de todos los grupos etarios, desde lactantes hasta adultos.

De este conjunto de datos, se puede concluir que el antígeno de vacuna NHBA es inmunogénico a través de todos los grupos etarios y, más importante, puede producir anticuerpos bactericidas protectores en lactantes hasta adolescentes. Además, estos datos también avalan la adecuación de la cepa M10713 en demostrar las respuestas bactericidas antígeno-específicas a NHBA.

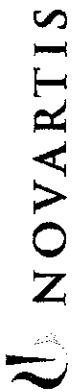


Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jerónic  
Director Técnico  
MN 14840

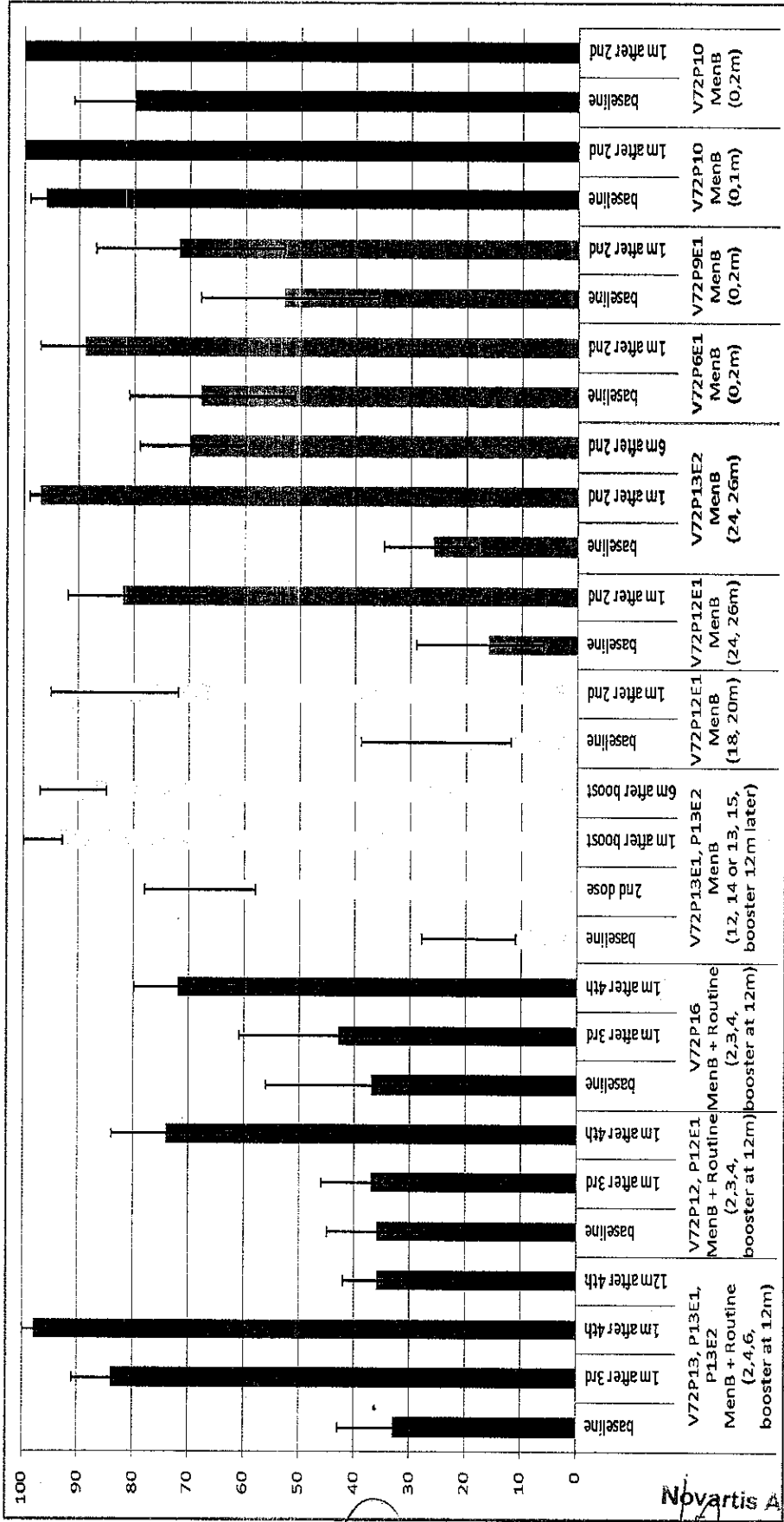


Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Sta. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11527  
Apoderado





**Figura 4** Resumen del Porcentaje de Sujetos con niveles de hSBA  $\geq 1:4$  o  $\geq 1:5$  Contra la Cepa M10713 Luego de la Vacunación con rMenB+OMV NZ para Todos los Estudios Disponibles y Grupos Etarios



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

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

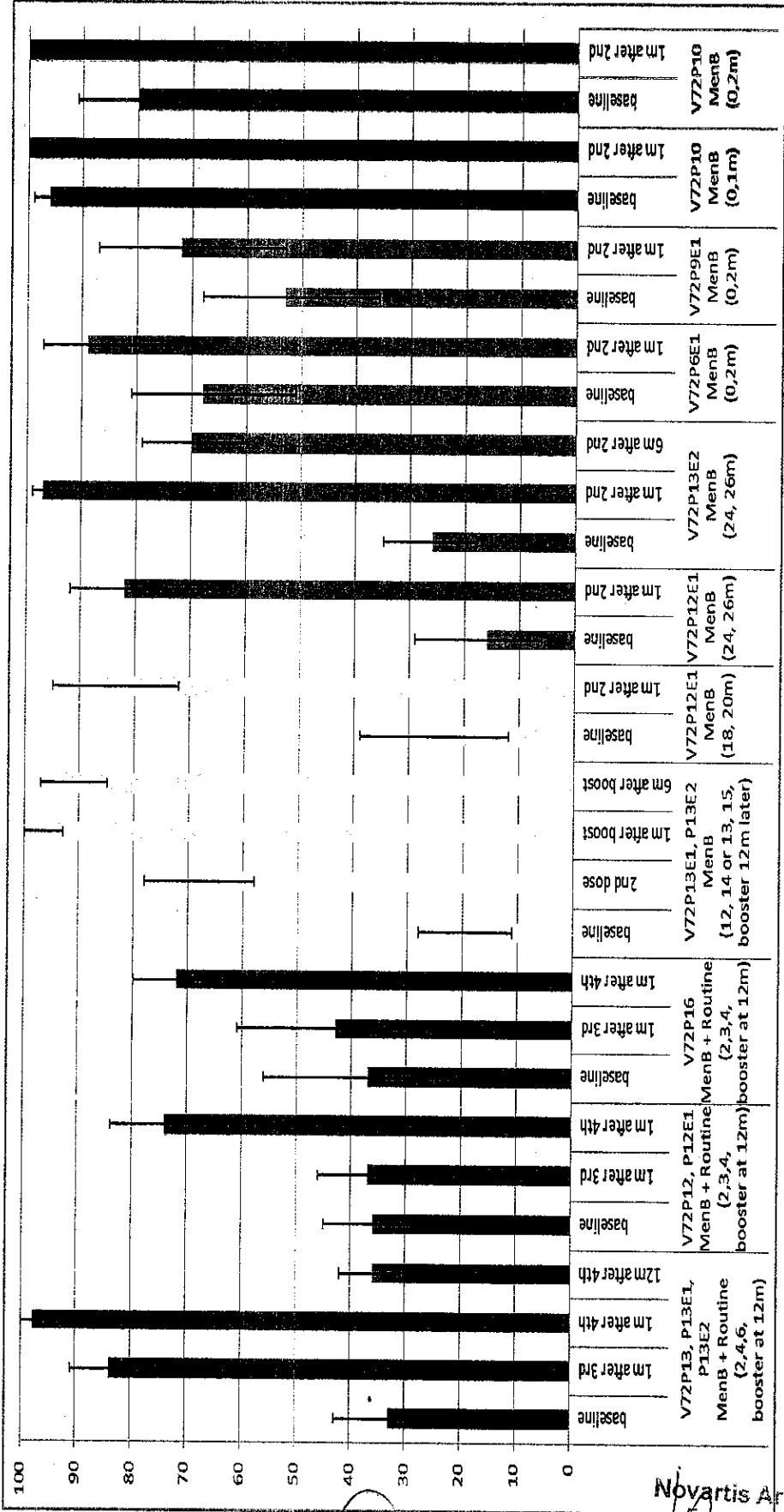
Clasificación por Color: Azul, lactantes; amarillo, niños pequeños; Verde, niños 2-10 años; rojo, adolescentes. Edad al momento de la vacunación especificada excepto para V72P6E1, V72P9E1 y V72P10, en los que se especificó el esquema de vacunación.







**Figura 4** Resumen del Porcentaje de Sujetos con niveles de hSBA  $\geq 1:4$  o  $\geq 1:5$  Contra la Cepa M10713 Luego de la Vacunación con rMenB+OMV NZ para Todos los Estudios Disponibles y Grupos Etarios



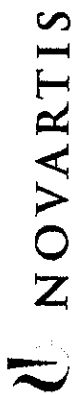
Novartis Argentina S.A.  
 Dr. Lucio Jeroncic  
 Director Técnico  
 MN 14840

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

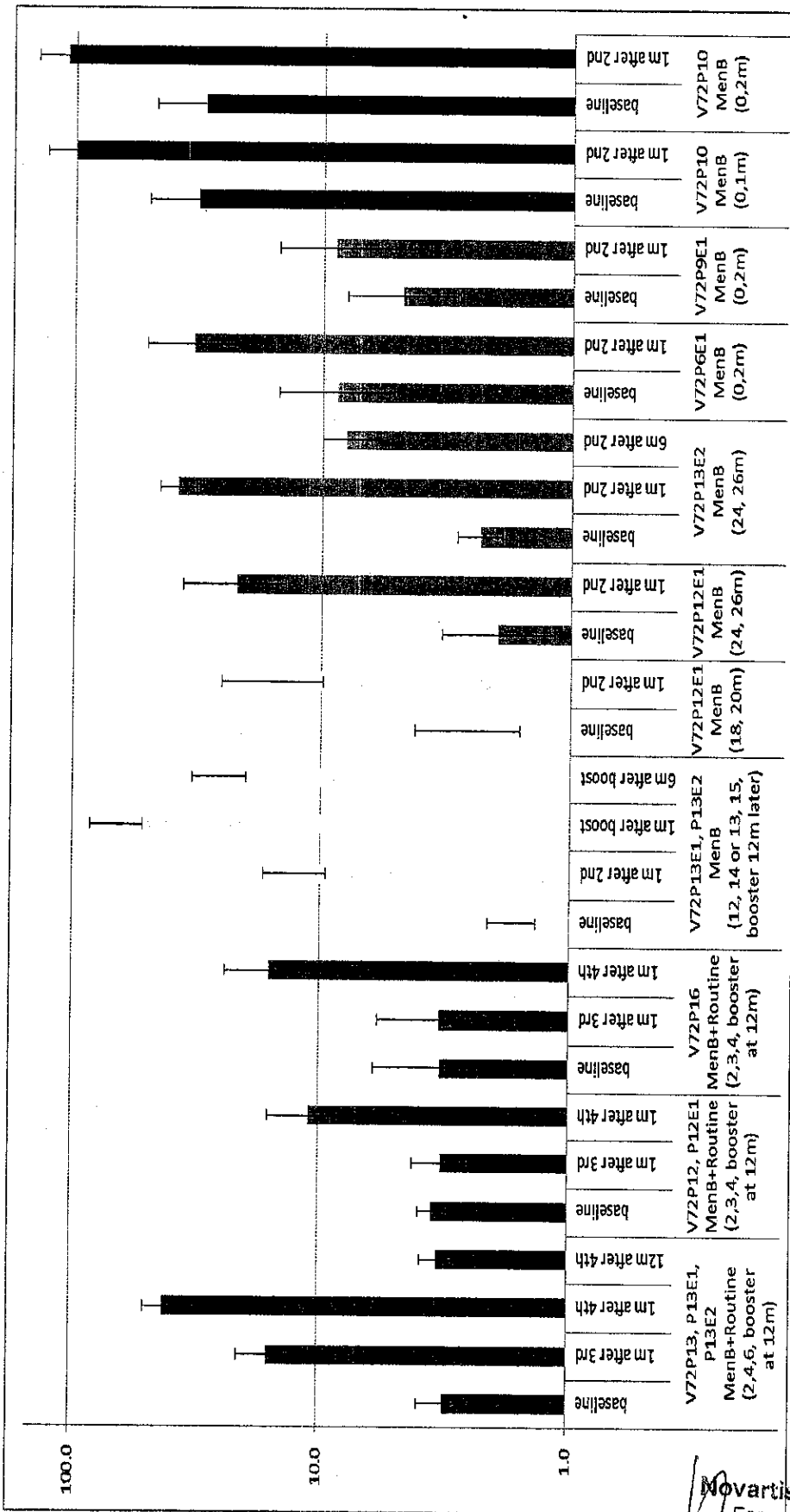
Calificación por Color: Azul, lactantes; amarillo, niños pequeños; Verde, niños 2-10 años; rojo, adolescentes. Edad al momento de la vacunación especificada excepto para V72P6E1, V72P9E1 y V72P10, en los que se especificó el esquema de vacunación.







**Figura 5** Resumen de los niveles de hSBA GMT Contra la Cepa M10713 Luego de la Vacunación con rMenB+OMV NZ para Todos los Estudios y Grupos Etarios Disponibles



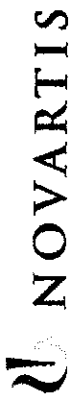
Clasificación por Color: Azul, lactantes; amarillo, niños pequeños; Verde, niños 2-10 años; rojo, adolescentes. Edad al momento de la vacunación especificada excepto para V72P6E1, V72P9E1 y V72P10, en los que se especificó el esquema de vacunación.

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

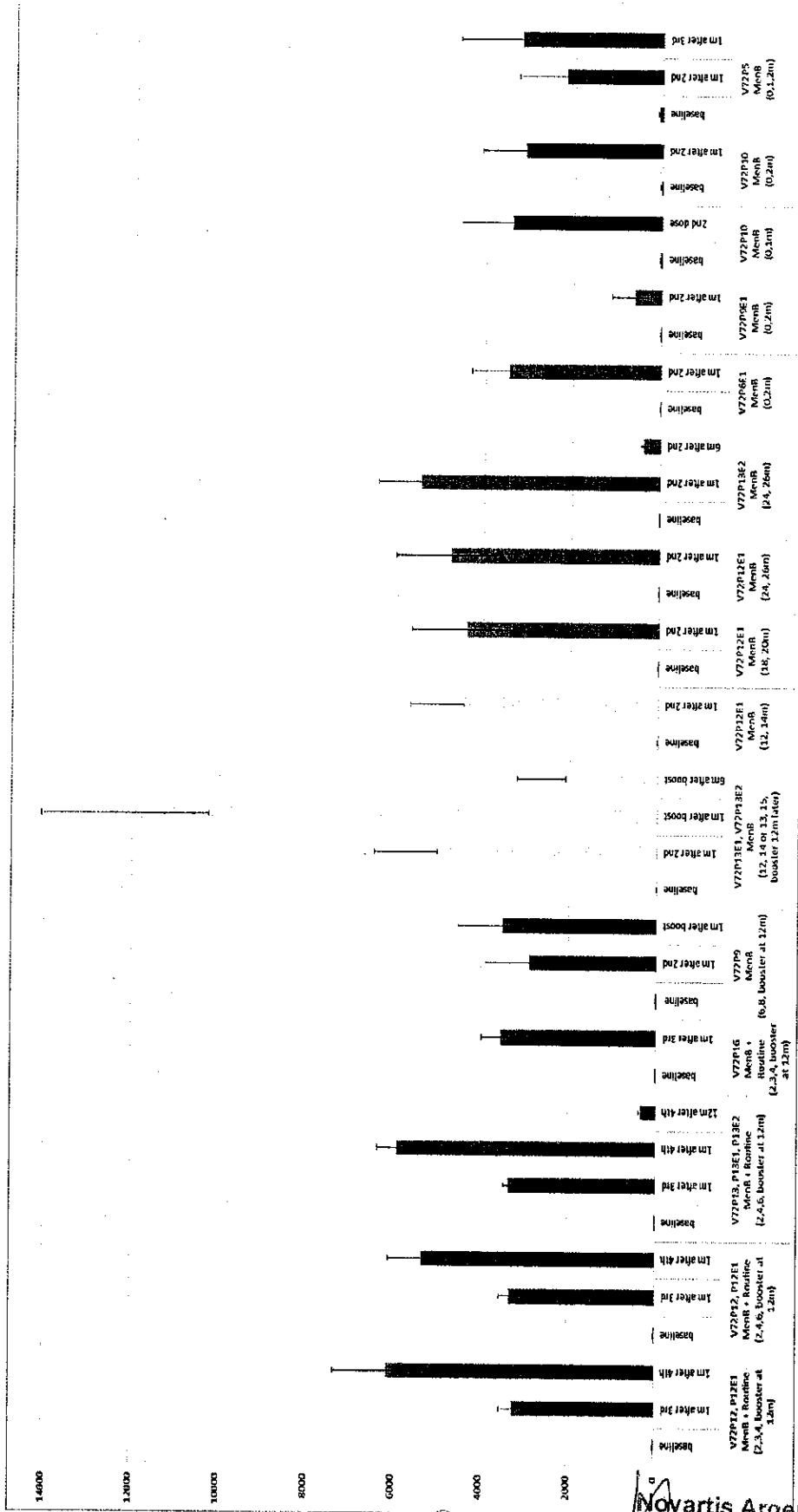
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gle. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11524  
Apoderado







**Figura 6** Resumen de los niveles de GMCs por ELISA al Antígeno 287-953 Luego de la Vacunación con rMenB+OMV NZ para Todos los Estudios y Grupos Etarios Disponibles



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

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


Modificación por Color: Azul, lactantes; amarillo, niños pequeños; Verde, niños 2-10 años; rojo, adolescentes. Edad al momento de la vacunación especificada excepto para V72P6E1, V72P9E1 y V72P10, en los que se especificó el esquema de vacunación.





**Homogeneidad entre Lotes**

En el estudio V72P13, se utilizaron tres lotes de la vacuna rMenB+OMV NZ fabricados consecutivamente para demostrar la homogeneidad clínica de los lotes de la vacuna. Se demostró equivalencia entre lotes (objetivo primario del estudio) ya que todos los CIs bilaterales del 95% alrededor de las relaciones de GMTs de hSBA posterior a la vacunación para la comparación por pares entre los tres lotes se encontraron en el rango de 0,78 - 1,27 (rango 0,78-1,03 para el límite inferior y 0,98-1,27 para el límite superior del IC bilateral del 95%) para las tres cepas de referencia (H44/76, 5/99 y NZ98/254), lo que es correcto conforme al rango especificado en el protocolo de 0,5-2,0 (Figura 7).



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

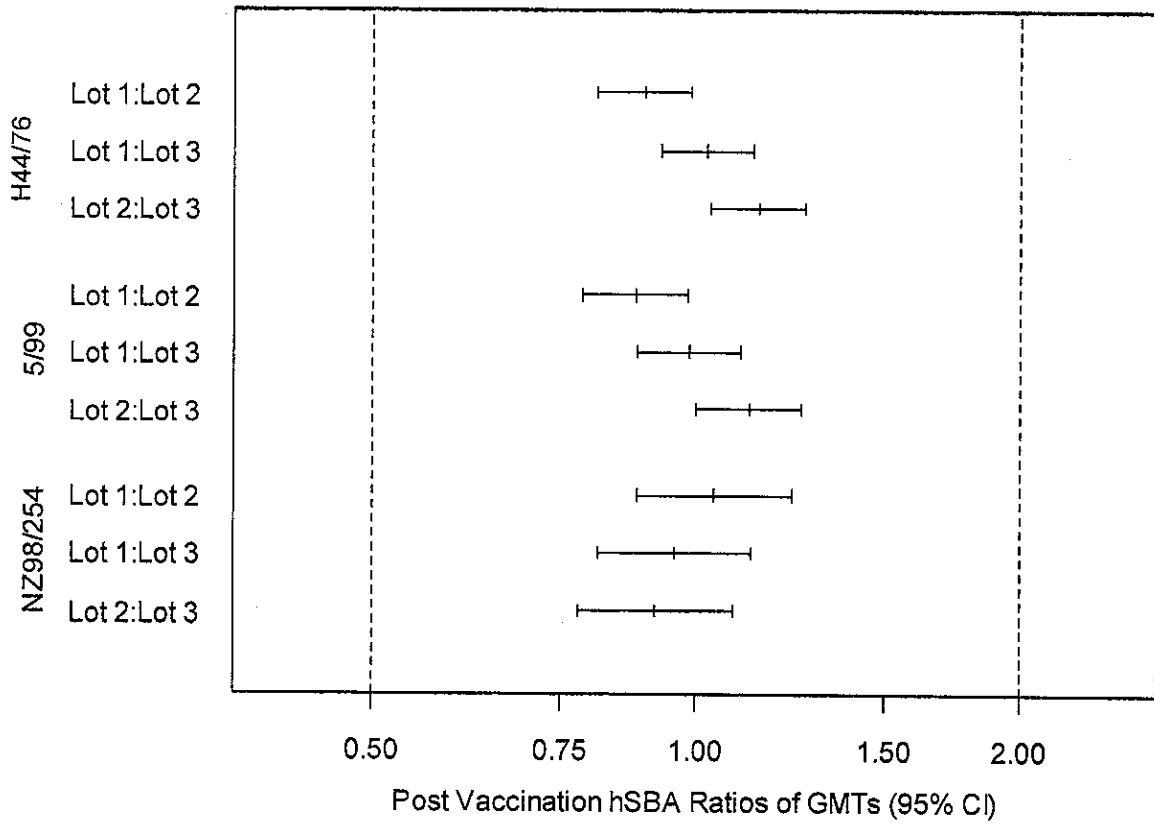


**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirzhan  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11821  
Apoderado



**Figura 7**

**Evaluación de Homogeneidad entre Lotes para tres Lotes de rMenB+OMV  
NZ  
(Estudio V72P13)**



*[Signature]*  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Dr. Lucio Jerónimo  
 Director Técnico  
 MN 14840

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



#### 1.4.5 Conclusiones sobre la Eficacia

En general, los datos presentados y delineados en el resumen clínico muestran un alto nivel de consistencia para la respuesta inmunológica a la vacunación con rMenB+OMV NZ luego de los esquemas propuestos en los diferentes grupos etarios.

Las respuestas inmunológicas robustas medidas por el porcentaje de sujetos con títulos protectores hSBA (es decir,  $\geq 1:4$  y  $\geq 1:5$  luego de la validación del procedimiento analítico) contra las cepas de referencia de *N. meningitidis* serogrupo B, H44/76, 5/99 and NZ98/254 (correspondientes a los antígenos de vacuna fHbp, NadA y PorA P1.4, respectivamente) y ambos medidos mediante la prueba de ELISA concentraciones de títulos protectores de hSBA contra el antígeno de vacuna NHBA contra la cepa de referencia recientemente identificada M10713 avalan:

- un esquema de tres dosis de rMenB+OMV NZ administradas con un intervalo de al menos 1 mes (es decir, a los 2, 4, 6 o 2, 3, 4 meses de edad) comenzando a los 2 meses de edad, seguido por una dosis de refuerzo en el segundo año de vida con o sin las vacunas de rutina concomitantes en lactantes menores de 2 a 5 meses de edad.
- un esquema de dos dosis de rMenB+OMV NZ administradas con un intervalo de al menos 2 meses en lactantes de 6 a 11 meses de edad sin vacunación previa, seguida de una dosis de refuerzo en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la serie primaria y la dosis de refuerzo.
- un esquema de dos dosis de rMenB+OMV NZ administradas con un intervalo de al menos 2 meses en niños pequeños de 12 a 23 meses de edad sin vacunación previa, seguida 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.
- un esquema de dos dosis de rMenB+OMV NZ administradas con un intervalo de al menos 2 meses en niños de 2 a 10 años de edad sin vacunación previa.
- un esquema de dos dosis para individuos desde 11 años de edad administradas con al menos un intervalo de 1 mes.

Los resultados de los análisis de inmunogenicidad de las vacunaciones de rutina en lactantes y niños pequeños administradas en forma concomitante con la vacuna rMenB+OMV NZ suministran aval para la administración de la vacuna rMenB+OMV NZ en forma concomitante con o sin las vacunas pediátricas de rutina. La medida de la muestra para lactantes que recibieron rMenB+OMV NZ con las vacunas de rutina en forma concomitante siguiendo un esquema acelerado más desafiante de 2, 3, 4 fue suficiente para evaluar la respuesta inmunológica a los antígenos de la vacuna rMenB+OMV NZ y para descartar un impacto en la respuesta inmunológica a los antígenos de las vacunas de rutina. Estos datos suministran aval para la posibilidad de adoptar un esquema acelerado de 2, 3, 4 para la administración de rMenB+OMV NZ ofreciendo flexibilidad para adaptarse a los calendarios de vacunaciones de rutina de lactantes.

