

rMenB+OMV NZ con vacunas concomitantes de rutina, un porcentaje más alto de sujetos presentaron estas reacciones locales que en el grupo que recibió la vacuna conjugada meningocócica C de Novartis con las vacunas concomitantes de rutina (es decir, grupo de tratamiento con MenC + Rutina) o las vacunas de rutina solas (es decir, grupo de tratamiento con vacunas de Rutina; estudio V72P13; Tabla 18). La mayoría de las reacciones locales fueron leves o moderadas en naturaleza y transitorias; pocas continuaron después del día 7 de la ventana de observación. Esto concuerda con los datos de la bibliografía para otras vacunas que contienen OMV y aluminio. Las reacciones locales de corta duración, de severidad leve o moderada fueron reportadas muy frecuentemente en lactantes, niños, adolescentes y adultos expuestos a las vacunas de OMV contra las cepas epidémicas cubanas y noruegas (Tappero et al., 1999). Además, el análisis de los datos de seguridad para los sujetos de los ensayos clínicos con vacunas de OMV (180.000 expuestos a la vacuna de OMV contra la cepa noruega y 1391 a la vacuna de OMV contra la cepa neozelandesa) junto con los datos de vigilancia mejorados obtenidos de 1 millón de personas de menos de 20 años de edad expuestas a MenZB concluyó que, a pesar de los reportes frecuentes por reacciones locales y fiebre en individuos de menos de 5 años de edad, estas vacunas de OMV fueron, en general, seguras para ser usadas en todos los grupos etarios (Nokleby et al., 2007). No se observaron consecuencias médicas de la fiebre mayores (es decir, convulsiones febriles) u otras reacciones adversas raras (Stehr-Greena et al., 2008; McNicholas et al., 2007).

Los reportes generales de reacciones locales para cada una de las vacunas de rutina fueron similares o menores en los grupos de tratamiento con las vacunas MenC + Rutina o Rutina solas que en los grupos de tratamiento con las vacunas rMenB+OMV NZ + Rutina. (Tabla 17). Las tasas de reacciones locales en el lugar de la inyección de rMenB+OMV NZ fueron mayores que en el lugar de la inyección de las vacunas de rutina en sujetos que recibieron rMenB+OMV NZ y las vacunas de rutina en forma concomitante, y permanecieron similares en vacunaciones posteriores.

Las reacciones sistémicas más frecuentemente reportadas después de la vacunación con rMenB+OMV NZ con vacunas concomitantes de rutina fueron irritabilidad, somnolencia, cambios en los hábitos alimenticios y llanto inusual (Tabla 18). En el grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ + Rutina un porcentaje de sujetos más alto que en el grupo que recibió MenC + Rutina o las vacunas de Rutina solas presentó estas reacciones sistémicas (estudio V72P13). No se registró evidencia de un incremento en las tasas de frecuencia general o gravedad para la mayoría de las reacciones sistémicas en vacunaciones posteriores. La mayoría de las reacciones sistémicas fueron de gravedad leve o moderada, en su mayor parte ocurrieron dentro de los 3 primeros días de la vacunación y pocas continuaron hasta el día 7.

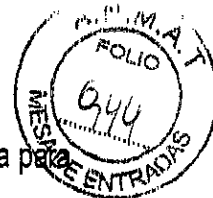
Se reportó fiebre (es decir, temperatura corporal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) en un alto porcentaje de lactantes y con más frecuencia después de recibir rMenB+OMV NZ con las vacunas de rutina que después de las vacunas de rutina administradas solas y las vacunas de rutina administradas en forma concomitante con la vacuna MenC (69%-79% vs. 42%-63% en las tres vacunaciones para el grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ + Rutina que agrupa V72P12 y V72 P13 y para el grupo de tratamiento con MenC + Rutina; Tabla 18). Porcentajes similares de sujetos reportaron fiebre después de la primera, segunda o tercera vacunación, dentro de cada grupo de vacunación. En las tres vacunaciones, se

reportó fiebre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ por el 4%-7% del grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ + Rutina, 1% a 2% del grupo de tratamiento con vacunas de rutina solamente y por $< 1\%$ a 2% del grupo de tratamiento con MenC + Rutina. Del mismo modo, se reportó fiebre $\geq 40^{\circ}\text{C}$ por $< 1\%$ a 1% de los sujetos después de cada vacunación en el grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ + Rutina (8, 26 y 19 sujetos de N=3102-3024 después de la 1ra, 2da y 3ra vacunación, respectivamente) y en el grupo de tratamiento con vacunas de rutina solamente (1, 1 y 6 sujetos de N=659-651 después de la 1ra, 2da y 3ra vacunación, respectivamente); 0 a $< 1\%$ de los sujetos (0, 1 y 0 de N=490-471 después de la 1ra, 2da y 3ra vacunación, respectivamente) reportaron fiebre $\geq 40^{\circ}\text{C}$ en el grupo de tratamiento con MenC+Rutina, en las tres vacunaciones. Aunque los receptores de la vacuna rMenB+OMV NZ presentaron tasas de fiebre más altas que los que recibieron la vacuna MenC con vacunas de rutina o las vacunas de rutina solas, cuando esto se produjo, la fiebre asociada con el grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ + Rutina fue muy previsible y transitoria, con aparición principalmente entre las 6 horas y un día después de la vacunación. La mayor parte de la fiebre se resolvió dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación. A pesar de la diferencia en las tasas de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, la fiebre que requirió atención médica fue, de modo similar, poco frecuente en los grupos de tratamiento con rMenB+OMV NZ + Rutina y en los grupos de tratamiento con comparador, y ocurrió con una frecuencia de $< 1\%$ a 3% de los sujetos en los grupos de vacunación. Los medicamentos analgésicos/antipiréticos se utilizaron frecuentemente y fueron consistentes con las tasas de fiebre, más frecuentes en el grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ + Rutina que en el de MenC + Rutina y Rutina solas. Los antipiréticos se usaron principalmente para fines terapéuticos más que profilácticos después de la vacunación, ya que para recolectar con exactitud las tasas de fiebre en ambos estudios V72P12 y V72P13, se desalentó a los padres a utilizar antipiréticos para profilaxis.


Los lactantes en el estudio V72P12 que recibieron rMenB+OMV NZ a los 2, 4, 6 meses y las vacunas de rutina a los 3, 5, 7 meses ofrecieron la posibilidad de evaluar las contribuciones individuales a la reactogenicidad debido a rMenB+OMV NZ versus aquellas de las vacunas de rutina.

La reactogenicidad local a rMenB+OMV NZ fue similar para los sujetos en el esquema concomitante 2, 4, 6 de rMenB+OMV NZ + Rutina y los sujetos que recibieron rMenB+OMV NZ sola (grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ 2, 4, 6 + Rutina 3, 5, 7; Tabla 17). La reactogenicidad local a cada una de las vacunas de rutina fue similar, en general, para los sujetos en el esquema concomitante 2, 4, 6 de rMenB+OMV NZ + Rutina y sujetos que recibieron rMenB+OMV NZ sola (grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ 2, 4, 6 + Rutina 3, 5, 7) excepto para la sensibilidad, que fue reportada más frecuentemente en el grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ 2, 4, 6 + Rutina. La reactogenicidad sistémica, por lo general, fue menor cuando rMenB+OMV NZ fue administrada sola que para el esquema concomitante 2, 4, 6 de rMenB+OMV NZ + Rutina.

El porcentaje de sujetos con reportes de cada reacción sistémica en el grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ 2, 4, 6 + Rutina 3, 5, 7 fue similar o solo levemente más alto después de la administración de rMenB+OMV NZ que después de la administración de las vacunas de rutina, lo que demuestra un efecto aditivo para la administración concomitante (Tabla 18). La mayoría de las reacciones locales y sistémicas fueron transitorias y de intensidad leve o moderada. Cabe destacar la observación de que la fiebre fue reportada por porcentajes similares de sujetos después de la



administración de rMenB+OMV NZ en forma separada y después de las vacunaciones de rutina para el grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ 2,4,6 + Rutina 3,5,7 y comparable con aquellos que recibieron solo las vacunas de rutina (26%-41% y 25%-37% vs. 23%-36% en las tres vacunaciones, respectivamente) y estos porcentajes fueron menores que para los sujetos que recibieron rMenB+OMV NZ en forma concomitante con las vacunas de rutina (73%-84%). Estos resultados demuestran que la contribución a la fiebre por rMenB+OMV NZ es similar a la contribución de las vacunas de rutina administradas en forma concomitante, Infanrix Hexa y Prevenar.


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

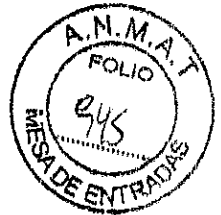

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Ste. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11621
Apederado

Tabla 17 Resumen de Reacciones Locales por Vacunación Luego de un Esquema de Tres Dosis de rMenB+OMV NZ Con o Sin Vacunas Concomitantes en Lactantes

Grupo Estudio	Porcentajes de Sujetos con Cualquier Reacción (Severa)												
	Esquema 2, 4, 6						Esquema 2, 3, 4						
	MenB+R Total P12+P13 N=3102	MenB+R P13 N=2478	MenC+R P13 N=490	Rutina P13 N=659	MenB+R P12 N=624	MenB+R3,5,7 P12 MenB N=627	Rutina P12 N=627	MenB+R P12 N=318	Rutina P12 N=311	MenB+R Total P16 N=369	MenB+R P16 ^a N=182	MenB+R MenB+R paracet ^b P16 N=179	MenC+R P16 N=177
Eritema	1 ^{ra} 66 (<1)	44 (0)	44 (0)	49 (0)	67 (0)	67 (0)	60 (<1)	69 (<1)	51 (0)	63 (0)	-	-	-
	2 ^{da} 71 (0)	57 (0)	57 (0)	57 (0)	72 (0)	67 (0)	67 (0)	76 (0)	61 (0)	65 (0)	-	-	-
	3 ^{ra} 70 (<1)	64 (0)	64 (0)	55 (0)	74 (0)	66 (0)	64 (0)	73 (0)	56 (0)	65 (0)	-	-	-
Induración	1 ^{ra} 58 (0)	44 (0)	44 (0)	40 (0)	53 (0)	50 (0)	39 (0)	56 (<1)	35 (0)	55 (0)	-	-	-
	2 ^{da} 63 (0)	59 (0)	59 (0)	50 (0)	60 (0)	51 (0)	52 (0)	61 (0)	48 (0)	60 (0)	-	-	-
	3 ^{ra} 64 (0)	64 (0)	64 (0)	49 (0)	63 (0)	54 (0)	47 (0)	63 (0)	46 (0)	56 (0)	-	-	-
Tumefacción	1 ^{ra} 30 (<1)	13 (0)	13 (0)	20 (0)	27 (0)	31 (0)	20 (<1)	29 (<1)	21 (0)	36 (0)	-	-	-
	2 ^{da} 32 (<1)	21 (0)	21 (0)	21 (0)	33 (0)	28 (0)	25 (0)	35 (0)	21 (0)	36 (0)	-	-	-
	3 ^{ra} 36 (<1)	23 (0)	23 (0)	21 (0)	38 (0)	29 (<1)	24 (0)	38 (0)	19 (0)	36 (<1)	-	-	-
Sensibilidad	1 ^{ra} 70 (17)	50 (5)	50 (5)	46 (5)	63 (18)	60 (10)	45 (7)	71 (18)	42 (4)	66 (20)	-	-	-
	2 ^{da} 71 (16)	48 (4)	48 (4)	39 (3)	70 (16)	54 (10)	48 (8)	70 (15)	40 (2)	67 (12)	-	-	-
	3 ^{ra} 69 (16)	49 (6)	49 (6)	37 (2)	66 (19)	51 (8)	41 (5)	62 (12)	34 (2)	62 (10)	-	-	-
Eritema	1 ^{ra} 60 (<1)	26 (0)	26 (0)	-	62 (0)	67 (0)	-	65 (0)	-	58 (0)	59 (2)	41 (0)	25 (0)
	2 ^{da} 63 (0)	34 (0)	34 (0)	-	67 (0)	67 (0)	-	70 (0)	-	57 (0)	57 (0)	53 (0)	25 (0)
	3 ^{ra} 64 (<1)	38 (0)	38 (0)	-	69 (0)	66 (0)	-	66 (0)	-	58 (0)	61 (1)	51 (1)	36 (0)

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14640

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

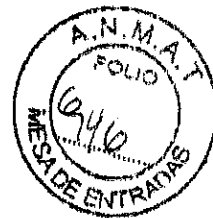


Porcentajes de Sujetos con Cualquier Reacción (Severa)

Grupo Estudio	Esquema 2, 3, 4												
	Esquema 2, 4, 6						Esquema 2, 3, 4						
	MenB+R Total P12+P13 N=3102	MenB+R P13 N=2478	MenC+R P13 N=490	Rutina P13 N=659	MenB+R P12 N=624	MenB+R3,5,7 P12 MenB N=627	Rutina P12 N=627	MenB+R P12 N=318	Rutina P12 N=311	MenB+R Total P16 N=369	MenB+R P16 ^a N=182	MenB+R paracet ^b P16. N=179	MenC+R P16 N=177
Induración	1 ^{ra}	52 (0)	18 (0)	-	45 (0)	50 (0)	-	47 (0)	-	50 (0)	55 (1)	46 (0)	14 (0)
	2 ^{da}	54 (0)	27 (0)	-	51 (0)	51 (0)	-	54 (0)	-	54 (0)	57 (0)	44 (0)	21 (0)
	3 ^{ra}	55 (0)	31 (0)	-	53 (0)	54 (0)	-	54 (0)	-	51 (0)	54 (0)	45 (0)	31 (0)
Tumefacción	1 ^{ra}	26 (<1)	5 (0)	-	24 (0)	31 (0)	-	26 (0)	-	32 (0)	32 (3)	23 (0)	8 (0)
	2 ^{da}	27 (<1)	8 (0)	-	28 (0)	28 (0)	-	31 (0)	-	34 (0)	35 (1)	29 (0)	12 (0)
	3 ^{ra}	31 (<1)	11 (0)	-	32 (0)	29 (0)	-	31 (0)	-	31 (0)	31 (1)	26 (1)	16 (0)
Sensibilidad	1 ^{ra}	66 (14)	31 (3)	-	58 (13)	60 (10)	-	66 (16)	-	64 (16)	63 (15)	44 (4)	27 (2)
	2 ^{da}	66 (14)	30 (1)	-	64 (14)	54 (10)	-	63 (13)	-	65 (9)	66 (9)	47 (4)	27 (3)
	3 ^{ra}	65 (14)	32 (2)	-	60 (16)	51 (8)	-	56 (12)	-	59 (9)	56 (9)	37 (4)	24 (1)
Eritema	1 ^{ra}	46 (0)	37 (0)	42 (0)	51 (0)	-	56 (<1)	53 (<1)	47 (0)	38 (0)	42 (0)	29 (0)	33 (1)
	2 ^{da}	57 (0)	53 (0)	53 (0)	61 (0)	-	64 (0)	68 (0)	58 (0)	50 (0)	51 (0)	43 (0)	46 (0)
	3 ^{ra}	58 (0)	58 (0)	49 (0)	66 (0)	-	61 (0)	64 (0)	51 (0)	52 (0)	55 (0)	44 (0)	46 (0)
Induración	1 ^{ra}	33 (0)	38 (0)	35 (0)	29 (0)	-	35 (0)	32 (<1)	30 (0)	37 (0)	41 (0)	31 (0)	31 (0)
	2 ^{da}	47 (0)	55 (0)	46 (0)	44 (0)	-	48 (0)	49 (0)	43 (0)	47 (0)	48 (0)	34 (0)	46 (0)
	3 ^{ra}	49 (0)	59 (0)	45 (0)	48 (0)	-	43 (0)	48 (0)	40 (0)	4 (0)A	48 (0)	36 (0)	45 (0)
Tumefacción	1 ^{ra}	16 (0)	9 (0)	17 (0)	14 (0)	-	18 (<1)	17 (0)	21 (0)	21 (1)	15 (0)	16 (1)	

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

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



Porcentajes de Sujetos con Cualquier Reacción (Severa)																
Grupo Estudio	Esquema 2, 4, 6										Esquema 2, 3, 4					
	MenB+R	MenB+R	MenC+R	Rutina	P13	MenB+R	P12	MenB+R	P12	Rutina	MenB+R	Total	P16	MenB+R	MenB+R	MenC+R
	Total	P12+P13	N=2478	N=490	N=659	N=624	N=627	N=627	N=627	N=627	N=318	N=311	N=369	N=182	N=179	N=177
Vacunación	2da	21 (0)	16 (0)	17 (0)	22 (0)	-	23 (0)	-	23 (0)	24 (0)	19 (0)	26 (0)	27 (0)	20 (0)	23 (1)	
	3ra	23 (0)	19 (0)	18 (0)	26 (0)	-	22 (0)	-	22 (0)	27 (0)	17 (0)	27 (<1)	27 (1)	23 (0)	22 (0)	
	Sensibilidad 1ra	56 (11)	44 (3)	42 (4)	50 (13)	-	42 (6)	-	42 (6)	56 (13)	38 (3)	56 (14)	55 (13)	35 (6)	37 (3)	
Eritema	1ra	41 (0)	30 (0)	38 (0)	46 (0)	-	52 (<1)	-	52 (<1)	51 (0)	42 (0)	37 (0)	37 (0)	22 (0)	33 (1)	
	2da	49 (0)	41 (0)	40 (0)	56 (0)	-	59 (0)	-	59 (0)	56 (0)	49 (0)	48 (0)	49 (0)	38 (0)	41 (0)	
	3ra	52 (0)	45 (0)	41 (0)	59 (0)	-	57 (0)	-	57 (0)	59 (0)	48 (0)	46 (0)	48 (0)	35 (0)	40 (0)	
Induración	1ra	25 (0)	21 (0)	26 (0)	22 (0)	-	28 (0)	-	28 (0)	26 (0)	26 (0)	28 (0)	29 (0)	23 (0)	27 (0)	
	2da	35 (0)	37 (0)	30 (0)	35 (0)	-	38 (0)	-	38 (0)	32 (0)	33 (0)	36 (0)	36 (0)	28 (0)	34 (0)	
	3ra	36 (0)	38 (0)	31 (0)	38 (0)	-	34 (0)	-	34 (0)	35 (0)	33 (0)	33 (0)	33 (0)	28 (0)	34 (0)	
Tumefacción	1ra	13 (0)	6 (0)	12 (0)	12 (0)	-	14 (<1)	-	14 (<1)	16 (0)	15 (0)	18 (0)	17 (1)	12 (0)	11 (1)	
	2da	17 (0)	11 (0)	14 (0)	18 (0)	-	19 (0)	-	19 (0)	18 (0)	17 (0)	21 (0)	23 (0)	18 (0)	18 (0)	
	3ra	19 (0)	12 (0)	14 (0)	22 (0)	-	18 (0)	-	18 (0)	21 (0)	12 (0)	21 (0)	22 (0)	17 (0)	17 (0)	
Sensibilidad	1ra	54 (11)	37 (3)	36 (3)	46 (12)	-	41 (6)	-	41 (6)	55 (11)	32 (3)	53 (12)	51 (11)	33 (7)	36 (3)	
	2da	55 (11)	36 (3)	30 (2)	54 (12)	-	44 (7)	-	44 (7)	54 (11)	32 (1)	56 (10)	55 (10)	36 (3)	34 (3)	

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronice
Director Técnico
M.N. 14840

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

Porcentajes de Sujetos con Cualquier Reacción (Severa)

Grupo Estudio	Esquema 2, 4, 6						Esquema 2, 3, 4						
	MenB+R		MenC+R		Rutina		MenB+R3,5,7		MenB+R Rutina		MenB+R MenB+R MenC+R		
	Total	P13	P13	P13	P12	P12	MenB	P12	P12	P12	P16 ^a paracet ^b	P16	
Vacunación	N=3102	N=2478	N=490	N=659	N=624	N=627	N=627	N=627	N=318	N=311	N=182	N=179	N=177
3 ^{ra}	56 (11)	57 (11)	38 (4)	31 (1)	53 (13)	-	37 (4)	49 (7)	29 (2)	51 (7)	30 (3)	25 (2)	

Fuente: CSR V72P12 Tabla 14.3.1.1.3, Tabla 14.3.1.1.3.2, Tabla 14.3.1.1.3.3; CSR V72P16 Tabla 14.3.1.1.3.8; Nota: Los números (N) del encabezado, se refieren al total de sujetos (o rangos de sujetos totales) con una respuesta presente para eventos adversos espontáneos. Nota: MenB = rMenB+OMV NZ; R = Vacunas de Rutina Infanrix Hexa y Prevenar; MenC = Menjugate ^aLos datos para la formulación de fase 3 de rMenB+OMV NZ solamente: ^aLos datos para la formulación de fase 3 de rMenB+OMV NZ más paracetamol.

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. 11521
Apoderado



Tabla 18 Resumen de Reacciones Sistémicas por Vacunación Luego de un Esquema de Tres Dosis de rMenB+OMV NZ Con o Sin Vacunas Concomitantes en Lactantes

Grupo Estudio	Porcentajes de Sujetos con Cualquier Reacción (Severa)											
	Esquema 2, 4, 6						Esquema 2, 3, 4					
	MenB+R Total P12+P13 N=3102	MenB+R P13 N=2478	MenC+R P13 N=490	Rutina P13 N=659	MenB+R P12 N=624	MenB+R3,5,7 P12 MenB N=627 Rutina N=627	MenB+R P12 N=318	Rutina P12 N=311	MenB+R Total P16 N=369	MenB+R P16 ^a N=182	MenB+R paracet ^b P16. N=179	MenC+R P16 N=177
Cambios en Hábitos Alimen.	51 (3)	50 (3)	31 (1)	30 (2)	56 (4)	46 (3)	59 (4)	45 (1)	42 (2)	37 (3)	23 (2)	
	44 (3)	43 (2)	32 (1)	25 (<1)	50 (4)	35 (2)	56 (5)	39 (2)	34 (2)	30 (2)	19 (1)	
	43 (3)	42 (2)	29 (1)	25 (2)	47 (4)	32 (1)	44 (3)	30 (1)	27 (1)	27 (2)	12 (1)	
Somnolencia	72 (3)	73 (3)	58 (4)	56 (2)	67 (4)	61 (3)	73 (6)	65 (5)	66 (3)	65 (2)	52 (1)	
	64 (2)	63 (1)	45 (1)	42 (<1)	65 (3)	48 (2)	69 (4)	59 (2)	58 (1)	47 (1)	42 (1)	
	53 (1)	53 (1)	35 (1)	32 (<1)	54 (3)	37 (2)	55 (1)	43 (1)	41 (1)	42 (1)	29 (1)	
Vómito	13 (1)	12 (<1)	11 (<1)	7 (<1)	17 (1)	14 (1)	14 (0)	14 (0)	13 (0)	12 (1)	10 (0)	
	13 (<1)	12 (<1)	11 (1)	6 (<1)	14 (<1)	10 (<1)	17 (1)	10 (<1)	10 (0)	11 (0)	8 (1)	
	12 (<1)	11 (<1)	9 (<1)	7 (<1)	16 (1)	9 (0)	15 (1)	6 (<1)	4 (1)	11 (1)	6 (1)	
Diarrea	24 (1)	24 (<1)	20 (1)	17 (1)	23 (1)	20 (1)	25 (1)	29 (0)	31 (0)	23 (0)	25 (0)	
	22 (1)	21 (1)	15 (<1)	17 (<1)	23 (2)	20 (1)	27 (1)	25 (1)	24 (1)	22 (1)	22 (1)	
	18 (1)	17 (1)	13 (1)	12 (<1)	21 (1)	12 (<1)	15 (<1)	20 (1)	18 (0)	18 (0)	11 (0)	
Irregularidad	79 (6)	81 (5)	55 (3)	61 (2)	74 (8)	63 (5)	79 (8)	70 (6)	70 (5)	54 (1)	45 (1)	
	79 (7)	80 (6)	58 (4)	62 (3)	74 (11)	61 (8)	75 (10)	71 (6)	71 (7)	55 (5)	46 (2)	

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

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



Porcentajes de Sujetos con Cualquier Reacción (Severa)														
Esquema 2, 3, 4														
Grupo Estudio	MenB+R Total P12+P13 N=3102	MenB+R P13 N=2478	MenC+R P13 N=490	Rutina		MenB+R P12 N=624	MenB+R3,5,7		MenB+R P12 N=627	Rutina		MenB+R Total P16 N=369	MenB+R paracet ^b P16. N=179	MenC+R P16 N=177
				P13	P13		MenB	P12		P12	P12			
Vacunación														
3 ^{ra}	76 (6)	77 (5)	49 (3)	54 (1)	71 (10)	53 (5)	45 (3)	66 (6)	44 (4)	64 (5)	47 (2)	43 (1)		
Llanto Inusual														
1 ^{ra}	69 (5)	71 (5)	52 (3)	41 (2)	64 (7)	53 (5)	45 (2)	68 (8)	36 (4)	55 (5)	41 (2)	36 (1)		
2 ^{da}	66 (5)	66 (4)	50 (4)	40 (2)	66 (9)	52 (4)	43 (3)	65 (6)	42 (4)	52 (5)	40 (4)	25 (2)		
3 ^{ra}	56 (4)	55 (4)	39 (3)	30 (2)	60 (7)	40 (3)	30 (2)	61 (5)	33 (2)	49 (3)	26 (3)	21 (0)		
Rash														
1 ^{ra}	5 (1)	5 (1)	4 (<1)	3 (1)	5 (<1)	4 (20)	5 (1)	6 (10)	5 (2)	4 (2)	3 (1)	2 (1)		
2 ^{da}	6 (2)	6 (2)	4 (<1)	5 (1)	7 (1)	5 (1)	5 (1)	4 (<1)	3 (1)	2 (1)	2 (2)	3 (1)		
3 ^{ra}	5 (1)	5 (1)	3 (0)	5 (1)	5 (<1)	6 (1)	4 (1)	5 (1)	5 (2)	3 (2)	1 (0)	3 (2)		
Fiebre														
1 ^{ra}	75 (<1)	78 (<1)	46 (0)	44 (<1)	61 (<1)	38 (<1)	32 (<1)	58 (<1)	31 (<1)	70 (0)	70 (<1)	53 (0)	24 (0)	
2 ^{da}	79 (1)	84 (1)	63 (<1)	59 (<1)	62 (1)	41 (<1)	37 (<1)	59 (0)	36 (0)	77 (0)	77 (0)	57 (<1)	38 (<1)	
3 ^{ra}	69 (1)	73 (1)	42 (0)	50 (1)	51 (<1)	26 (0)	25 (1)	44 (0)	23 (0)	57 (0)	57 (0)	37 (0)	24 (0)	
Fiebre que requiere Atención Médica														
1 ^{ra}	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	3 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	2 (-)	2 (-)	1 (-)	1 (-)	
2 ^{da}	1 (-)	1 (-)	1 (-)	<1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	3 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	0 (-)	1 (-)	
3 ^{ra}	1 (-)	1 (-)	2 (-)	1 (-)	2 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)	0 (-)	1 (-)	1 (-)	

fuente: CSR V72P12, Tabla 14.3.1.1.3.4, Tabla 14.3.1.1.3.5, CSR V72P16, Tabla 14.3.1.1.3.20, Tabla 14.3.1.1.4.4, Tabla 14.3.1.1.4.5. Nota: Los números (N) del encabezado, se refieren al total de sujetos con una respuesta para eventos adversos espontáneos. ^aLos datos para la formulación de fase 3 de rMenB+OMV NZ solamente. ^bLos datos para la formulación de fase 3 de rMenB+OMV NZ más paracetamol. ^cdefinido por la Brighton Collaboration et al., 2004).



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

Dr. Sergio Imirtzjan
Gts. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Otros esquemas: Tres dosis de rMenB+OMV NZ con vacunación concomitante de rutina para lactantes a los 2, 3, 4 meses de edad.

En los estudios V72P12 y V72P16 también se utilizó un esquema de vacunación distinto de tres dosis para rMenB+OMV NZ: los lactantes recibieron rMenB+OMV NZ a los 2, 3 y 4 meses de edad con vacunas concomitantes de rutina (N=318 en V72P12 y N=369 en V72P16) o vacunas de rutina solas (N=311 en V72P12 y N=184 en V72P16) (es decir, grupos de tratamiento con rMenB+OMV NZ Rutina o grupos de tratamiento con vacunas de Rutina únicamente in V72P12, o grupos de tratamiento con rMenB+OMV NZ Rutina o grupos de Rutina+MenC en V72P16 respectivamente).

Tanto la reactogenicidad local como sistémica para la vacuna rMenB+OMV NZ en el grupo del esquema 2, 3, 4 fue similar a la observada en el grupo del esquema 2, 4, 6 (Tabla 17 y Tabla 18). La incidencia de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ fue igualmente alta (44%-77% entre todas las vacunaciones y estudios para el esquema de 2,3,4) con 0 a <1% de los sujetos que reportaron temperatura corporal $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (Tabla 18). Del mismo modo, con el esquema 2, 3, 4 la reactogenicidad a las vacunas de rutina Infanrix Hexa y Prevenar fue, por lo general, más baja en el grupo de tratamiento con vacunas de Rutina únicamente que en el grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ + Rutina. La fiebre asociada al grupo que recibió rMenB+OMV NZ + Rutina fue muy predecible, con un comienzo principalmente entre las 6 horas y 1 día post-vacunación, principalmente en el rango de 38.0°C a 39.5°C , y transitoria, mayoritariamente durante solamente 1 día (Figura 11). Se reportó fiebre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ en las tres vacunaciones por el 1%-5% de los sujetos que recibieron rMenB+OMV NZ con vacunas concomitantes de rutina y por el 1% de los sujetos que recibieron solo las vacunas de rutina. Como se observó en el esquema de 2, 4, 6, la fiebre que requirió atención médica fue, de modo similar, poco frecuente en los grupos de tratamiento con rMenB+OMV NZ + Rutina y en los grupos de tratamiento con comparador, y ocurrió con una frecuencia de 0 a 3% de los sujetos en los grupos de vacunación. La mayoría de las reacciones locales y sistémicas fueron transitorias y de intensidad leve o moderada.

Además, los datos del estudio V72P16 mostraron que existe una reducción estadísticamente significativa en el porcentaje de sujetos que reportaron fiebre tanto dentro de los 3 días como de los 7 días posteriores a la vacunación cuando se utilizó paracetamol en forma profiláctica al administrar rMenB+OMV NZ + vacunas de rutina (CSR V72P16, Tabla 12.2.3-3 y Tabla 2.5.5.2-6). Además, la administración de paracetamol no mostró un impacto sobre la respuesta inmunológica a rMenB+OMV NZ dado que no existió una diferencia significativa entre los grupos que recibieron la dosis completa con o sin antipirético como medida de profilaxis (B+OMV versus Par+B+OMV) en el porcentaje de sujetos con hSBA $\geq 1:5$ y hSBA GMTs y GMRs después de las vacunaciones primaria y de refuerzo. En general, no se produjo interferencia de la administración de la profilaxis antipirética sobre la respuesta inmunológica contra los antígenos contra difteria, tétanos, tos ferina acelular (excepto pertactina), virus de la poliomielitis tipo 1,2,3, hepatitis B, PRP-Hib, y neumococos. La única diferencia estadísticamente significativa en la respuesta a Infanrix Hexa entre los grupos B+OMV y Par+B+OMV fue para el antígeno de la tos ferina acelular por pertactina luego de la serie primaria para los porcentajes de sujetos con seroconversión (el límite superior del CI del 95% de la diferencia fue de 0,0% indicando una diferencia estadística), pero no para el GMC. Aunque no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta a los antígenos de neumococos entre los dos grupos, después de la serie primaria se observó que el límite inferior del CI del 95% para la diferencia en los porcentajes de sujetos con niveles de anticuerpos marcados por ELISA $\geq 0,35\mu\text{g/mL}$ estuvo por debajo del valor arbitrario de -10% para los 3 antígenos de neumococos (serotipos

