

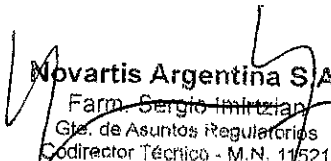
4, 6B y 14); sin embargo la significación clínica de este hallazgo no es clara dado que el estudio no tuvo poder estadístico para efectuar el análisis de no inferioridad. Por último, no se observó una diferencia para ninguno de los antígenos de las vacunas Infanrix Hexa y Prevenar administradas en forma concomitante luego de las administración de la dosis de refuerzo entre los grupos que recibieron rMenB+OMV NZ con las vacunas de lactantes de rutina con o sin paracetamol como profilaxis.

Los datos del estudio V72P16 también mostraron que el perfil de reactogenicidad, incluyendo las tasas de fiebre, de las vacunas producidas con el proceso original de la fase 2 fue similar al de la vacuna rMenB+OMV NZ producida con el actual proceso de la fase 3 (CSR V72P16 Tabla 12.2.3-1a, Tabla 12.2.3-2a). En los análisis integrados presentados en la sección 2.7.4, los datos del grupo B+OMV (proceso de fabricación de fase 3) y el grupo de PH2 B+OMV (proceso de fabricación de fase 2) fueron, por lo tanto, combinados.

En general, estos datos indicaron que para el esquema de 2, 4, 6 el perfil de reactogenicidad de rMenB+OMV NZ fue aceptable cuando se lo administró en forma concomitante con las vacunas de rutina administradas a los lactantes de acuerdo al esquema acelerado de 2, 3, 4. Más importante aún, la ocurrencia y consecuencias de la fiebre, pueden ser mitigadas considerando el uso de antipiréticos, ya sea administrados en forma profiláctica o terapéutica, ya sea en la administración de rMenB+OMV NZ o administrado en forma concomitante con las vacunas de rutina.



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

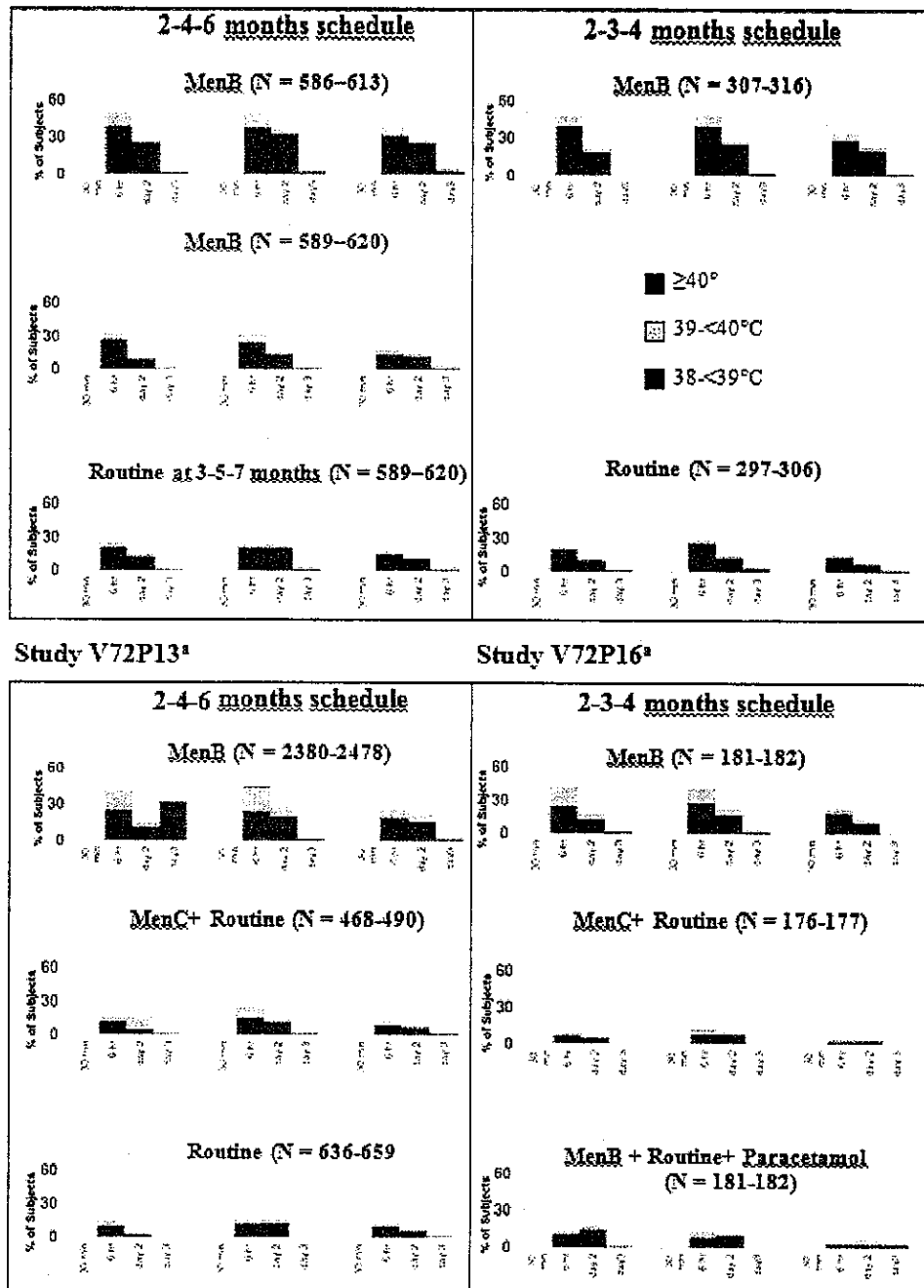


**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado



Figura 11

**Tasas de Fiebre a lo Largo de los Estudios en Lactantes Luego de la Administración de rMenB+OMV NZ Con o Sin las Vacunas de Rutina para Lactantes**



**Estudio V72P12** <sup>a</sup> darker grey for studies V72P13 and V72P16 indicates body temperature 38.5-39°C.

<sup>a</sup> gris oscuro para los estudios V72P13 y V72P16 indica temperatura corporal de 38,5-39°C

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

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imizjan  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11621  
Apoderado



**Refuerzo después de la Serie Primaria*****Dosis de Refuerzo en Niños (a los 26 o 27 meses de edad) Luego de las Dos Dosis de la Serie Primaria en Niños Pequeños***

Resumen de los eventos adversos solicitados luego de la 3° vacunación (de refuerzo) en el estudio V72P13E2: Las reacciones locales solicitadas, más frecuentemente reportadas fueron sensibilidad (94%) y eritema (70 %-76%) seguida de induración (53%-55%). La sensibilidad fue grave en el 18% de los sujetos.

Las reacciones sistémicas más frecuentemente reportadas fue irritabilidad (60% a 82%), con el 1% al 6% de los sujetos padeciendo irritabilidad grave. Otras reacciones sistémicas reportadas fueron cambio en los hábitos alimenticios, somnolencia, vómitos, diarrea, llanto inusual, rash y fiebre. Se reportó fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) en el 33% de los sujetos luego de la vacunación de refuerzo.

***Dosis de Refuerzo en Niños Pequeños (a los 12 meses de edad) Luego de las Dos Dosis de la Serie Primaria en Lactantes Mayores***

Las reacciones locales más frecuentemente reportadas observadas dentro de los 7 días posteriores a la tercer vacunación (refuerzo) en el estudio V72P9 fueron eritema (96%) e induración (67%; CSR V72P9 Tabla 12.2.3-1). No se reportaron reacciones locales graves ( $>100\text{mm}$ ).

La reacción sistémica más frecuentemente reportada fue irritabilidad (67%; CSR V72P9, Tabla 12.2.3-2). La mayoría de las reacciones sistémicas ocurrieron dentro de los tres días y pocas continuaban al día 7. Todas las reacciones sistémicas fueron transitorias y pocas continuaron pasados los 7 días de la ventana de observación. La mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas en naturaleza (CSR V72P9, Apéndice 16.2.7.1). Fiebre ( $\geq 40.0^{\circ}\text{C}$ ) se reportó en un sujeto (4%) luego de la tercera dosis (refuerzo).

***Dosis de Refuerzo en Niños Pequeños (a los 12 meses de edad) Luego de las Tres Dosis de la Serie Primaria en Lactantes***

Resumen de los eventos adversos solicitados luego de la 4° vacunación (de refuerzo) en los estudios V72P13E1, V72P12E1 and V72P16: Las reacciones locales solicitadas más frecuentemente reportadas en el sitio de la aplicación de rMenB+OMV NZ independientemente de la administración en forma concomitante con las vacunas de rutina fueron sensibilidad (61%-71%) y eritema (55%-70%) seguidas de induración (46%-54%). La mayoría de estas reacciones locales fueron transitorias con unas pocas continuando pasado el día 7 de la ventana de observación. La mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas en naturaleza.

La reacción sistémica más frecuentemente reportada fue irritabilidad (62% a 73%). Se obtuvieron resultados similares para las reacciones sistémicas a la vacuna rMenB+OMV NZ cuando se la administró sola en los estudios V72P12E1 y V72P13E1, o en forma concomitante con Priorix-Tetra en el estudio V72P13E1, o con Infanrix Hexa y Prevenar en el estudio V72P16. Las reacciones sistémicas fueron transitorias y ocurrieron dentro de los 3 días: pocas seguían presente en el día 7 o continuaron pasada la ventana de observación del día 7. La mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas en naturaleza.



*Dosis de Refuerzo en Niños Pequeños (a los 18 o 24 meses de edad) Luego de las Tres Dosis de la Serie Primaria en Lactantes*

Resumen de los eventos adversos solicitados luego de la 4° vacunación (de refuerzo) a los 18 o 24 meses de edad en el estudio V72P12E1: Las reacciones locales solicitadas más frecuentemente reportadas fueron sensibilidad (72% y 82%) y eritema (65% y 76%) seguidas de induración (47% y 56%) a los 18 y 24 meses, respectivamente. Porcentajes más altos de sujetos reportaron estas reacciones luego de la vacunación de refuerzo del mes 24 en comparación con la vacunación de refuerzo del mes 18. La mayoría de estas reacciones locales fueron transitorias y pocas continuaron pasados los 7 días de la ventana de observación. La mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas en naturaleza.

La reacción sistémica más frecuentemente reportada fue irritabilidad (66% y 65% a los 18 o 24 meses de edad respectivamente). La reacción fue reportada como grave en el 6% de los sujetos. Otras reacciones sistémicas reportadas fueron cambio en los hábitos alimenticios, somnolencia, vómitos, diarrea, llanto inusual, rash y fiebre.

Fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) fue reportada en el 35% y 29% de los sujetos respectivamente, con <1% y 0% reportando temperaturas  $\geq 41^{\circ}\text{C}$ . La fiebre que requirió atención médica fue reportada en el 2% y 1% de los sujetos respectivamente.

Las reacciones sistémicas más informadas ocurrieron dentro de los primeros 3 días y fueron transitorias, con unas pocas continuando pasada la ventana de observación del día 7. La mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas en naturaleza.

### 1.5.3 Eventos Adversos Espontáneos

En todos los estudios utilizados para respaldar la seguridad de rMenB+OMV NZ, todos los AEs espontáneos se recogieron para los 7 días siguientes a cada vacunación y todos los SAEs se recogieron para todo el período del estudio. Se recogieron los AEs seleccionados para los distintos períodos, sin embargo, se recogieron los AEs que requirieron atención médica y AEs que llevaron al retiro del estudio a lo largo de la duración total de los estudios de fase 2b y fase 3, (y en el estudio V72P16), y para los 30 días después de cada vacunación en otros estudios.

Independientemente de la edad y del esquema de vacunación, no hubo diferencias significativas en los porcentajes de sujetos que reportaron todos los AEs espontáneos dentro del 1 mes de la última vacunación o durante el período de seguimiento de seguridad entre rMenB+OMV NZ administrada sola o en combinación con las vacunaciones de rutina y los grupos de tratamiento con el comparador. Solo algunos AEs se evaluaron como posible o probablemente relacionados en el período de seguimiento de seguridad.

En **adolescentes**, a lo largo de todo el período de 12 meses del estudio V72P10, se reportó una frecuencia similar de AEs espontáneas independientemente del esquema: 1 dosis - (al mes 0 o 6), 2 dosis - (al mes 0, 1, o 0, 2, o 0, 6) o 3 dosis - (al mes 0, 1, 2, o 0, 1, 6 o 0, 2, 6) rMenB+OMV NZ (51% a 63%). Para el 15% al 23% de los sujetos a lo largo de los grupos de vacunación con rMenB+OMV NZ estos AEs fueron evaluados por el investigador como al menos posible o probablemente



relacionados con la vacunación del estudio. Los índices de AEs al menos posiblemente relacionados al mes siguiente a cada vacunación fueron, por lo general, más bajos para el placebo que para rMenB+OMV NZ en adolescentes.

En adultos, los índices de AEs espontáneos, tanto independientemente de su relación con la vacuna y aquellos calificados como posible o probablemente relacionados con la vacuna, observados en los sujetos adultos con esquemas de dosis similares fueron menores que aquellos en sujetos adolescentes después de la administración de rMenB+OMV NZ.

En niños, el perfil de AEs espontáneos observados a lo largo de los estudios V72P12E1, V72P13E2, V72P6E1 y V72P9E1 es consistente con el de los otros grupos etarios. Independientemente de la relación con la vacuna, los AEs espontáneos dentro de la visita del mes 1 después del esquema de 2 dosis de vacunación fueron reportados por el 41% al 76% de los sujetos en todos los estudios, con las tasas más bajas observadas a medida que aumentaba la edad de los sujetos (Tabla 19). De estos AEs, aquellos evaluados por el investigador como posible o probablemente relacionados con la vacuna fueron reportados en el 15% al 36% de los sujetos. Todos los AEs también incluyeron enfermedades frecuentes típicas de la población relevante. Las tasas de AEs espontáneos y los AEs por lo menos posiblemente relacionados que ocurrieron dentro de los 30 días después de las primeras y segundas dosis fueron similares dentro de cada grupo etario y disminuyeron con el aumento de la edad. Los SAEs fueron infrecuentes, ocurriendo en no más del 1% de los sujetos dentro de cada grupo etario.



**Tabla 19**
**Resumen de Eventos Adversos Espontáneos con rMenB+OMV NZ en Niños**

Número (%) de Sujetos con Eventos Adversos						
AEs Entre el Día 1 y la Visita al mes 1 Después de la Serie de Dos Dosis						
	V72P12E1	V72P13E2	Total	V72P6E1	V72P9E1	Total
	B 24-26 <sup>a</sup>	B 24-26 <sup>a</sup>	B 24-26 <sup>a</sup>	B 40-42 <sup>b</sup>	B 40-42 <sup>b</sup>	B 40-42 <sup>a</sup>
	N=55	N=112	N=167	N=42	N=41	N=83
Cualquier AEs	35 (64)	85 (76)	120 (72)	19 (45)	17 (41)	36 (43)
AEs, al menos, posiblemente relacionados	16 (29)	40 (36)	56 (34)	7 (17)	6 (15)	13 (16)
AEs Serios	0	3 (3)	3 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (2)
AEs Entre la Visita al Mes 1 Después de la Serie de Dos Dosis y la Finalización del Estudio						
	N=52	N=109	N=161	NA	NA	NA
Cualquier AEs	25 (48)	58 (53)	83 (52)	-	-	-
AEs, al menos, posiblemente relacionados	0	0	0	-	-	-
AEs Serios	1 (2)	3 (3)	4 (2)	-	-	-

Nota: Los números (N) del encabezado se refieren a los sujetos con datos sobre eventos adversos espontáneos (incluyendo *Ninguno*) después de la(s) vacunación (es) respectiva (s); <sup>a</sup> **B 24-26**: rMenB+OMV NZ administrada en niños que no recibieron vacunación previa a los 24 y 26 meses de edad de los estudios V72P12E1 o V72P13E2; <sup>b</sup> **B 40-42**: rMenB+OMV NZ administrada en niños que no recibieron vacunación previa a los 40, y 42 meses de edad de los estudios V72P6E1 o V72P9E1; NA= No corresponde.

En niños pequeños de 12 meses de edad y mayores, el perfil de AEs espontáneos observado a través de los estudios V72P12E1, y V72P13E1 es consistente con la de otros grupos etarios (Tabla 20). En el estudio V72P13E1, los porcentajes más altos de sujetos que recibieron la vacunación de rMenB+OMV NZ de manera concomitante con MMRV reportaron AEs (54%-74% todos y 28%-33% al menos posiblemente relacionados) comparados con aquellos que recibieron solo la vacunación rMenB+OMV NZ (32%-44% todos y 16%-25% al menos posiblemente relacionados) o la vacunación con sólo MMRV (36%-55% todos y 1%-14% al menos posiblemente relacionados) en los 30 días siguientes a cada vacunación.



**Tabla 20**                      **Resumen de Eventos Adversos Espontáneos de rMenB+OMV NZ Con o Sin la Administración de las Vacunas de Rutina en Forma Concomitante, en Niños Pequeños**

<b>Número (%) de Sujetos con Eventos Adversos</b>					
<b>AEs Entre el Día 1 y la Visita al mes 1 Después de la Serie de Dos Dosis</b>					
	<b>V72P13E1</b>	<b>V72P13E1</b>	<b>Total</b>	<b>V72P12E1</b>	<b>V72P12E1</b>
	<b>B 13-15+M12<sup>b</sup></b>	<b>B+M 12-14<sup>c</sup></b>	<b>B+M</b>	<b>B 12-14<sup>d</sup></b>	<b>B 18-20<sup>e</sup></b>
	<b>N=284</b>	<b>N=117</b>	<b>N=401</b>	<b>N=239</b>	<b>N=51</b>
Cualquier AEs	216 (76)	77 (66)	293 (73)	160 (67)	34 (67)
AEs, al menos, posiblemente relacionados	104 (37)	53 (45)	157 (39)	76 (32)	13 (25)
AEs Serios	13 (5)	1 (1)	14 (3)	9 (4)	0
<b>AEs Entre las Visitas al Mes 1 Después de la Serie de Dos Dosis y la Finalización del Estudio</b>					
Cualquier AEs	156 (56)	66 (57)	222 (56)	103 (43)	25 (49)
AEs, al menos, posiblemente relacionados	0	0	0	1 (<1)	0
AEs Serios	14 (5)	7 (6)	21 (5)	8 (3)	0

Nota: Los números (N) del encabezado se refieren a los sujetos con datos sobre eventos adversos espontáneos (incluyendo *Ninguno*) después de la(s) vacunación (es) respectiva (s); <sup>a</sup> desde los 3 meses o para el grupo intercalado de B 13-15+M12 desde los 4 meses; <sup>b</sup> B 13-15+M12: Vacuna MMRV a los 12 meses de edad y rMenB+OMV NZ a los 13, y 15 meses de edad del estudio V72P13E1; <sup>c</sup> B+M 12-14: rMenB+OMV NZ con MMRV en forma concomitante a los 12, y 14 meses de edad del estudio V72P13E1; <sup>d</sup> B 12-14: vacuna rMenB+OMV a los 12, y 14 meses de edad del estudio V72P12E1; <sup>e</sup> B 18-20: vacuna rMenB+OMV a los 18, y 20 meses de edad del estudio V72P12E1; <sup>f</sup> mes 20 para los esquemas de 12,14-meses; mes 21 para los esquemas de 13,15-meses; mes 26 para los esquemas de 18,20-meses.

En lactantes mayores desde los 6 meses de edad (Estudio V72P9), la mayoría de los AEs espontáneos recolectados en el período primario después de la vacunación con rMenB+OMV NZ fueron, al menos, posiblemente relacionados (para el 50% de los sujetos después de cualquier vacunación) y por el 22% de los sujetos en el período de seguimiento de 6 meses después de la tercera dosis a los 12 meses de edad (CSR V72P9, Tabla 14.3.1.1.14 y Tabla 14.3.1.1.14.3).

Del mismo modo, en lactantes que recibieron rMenB+OMV NZ de acuerdo con el esquema de 2, 4, 6 meses, durante el período primario (es decir, dentro del mes de la tercera vacunación), los índices de AE espontáneos fueron similares cuando la administración fue concomitante con las vacunas de rutina (el 77% para el grupo combinado rMenB+OMV NZ + Rutina) y para los grupos de tratamiento con el comparador (64% y 71% para el grupo MenC+Rutina o Rutina solo, respectivamente, Tabla 21). Los índices de AEs posiblemente relacionados fueron altos, y más bajos en los grupos de tratamiento con el comparador que en el grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ + Rutina (42% y 34% para MenC+Rutina o Rutina solo, respectivamente, vs. el 52% para los grupos rMenB+OMV NZ + Rutina combinados). Se observaron tendencias similares para el esquema acelerado de 2, 3, 4, en los



lactantes menores: Los porcentajes de los sujetos en los grupos de tratamiento con rMenB+OMV sola y rMenB+OMV NZ +Rutina fueron similares para todos los AEs y más bajos para los AEs al menos posiblemente relacionados (Tabla 21). En el período de seguimiento de seguridad, los AEs evaluados como posible o probablemente relacionados con la vacunación se reportaron en muy pocos sujetos (es decir, no más del 1%) en todos los grupos e independientemente del esquema.

Las tasas de AEs espontáneos por esquema de vacunación se presentan en Tabla 22. Entre el día 1 del estudio y los 5 meses de edad en el grupo que recibía la vacuna rMenB+OMV NZ con el esquema de vacunas de rutina en forma concomitante en los meses 2, 3 y 4, la tasa de AEs espontáneos fue del 67%, más baja que la reportada dentro de los 7 meses en el grupo que recibió las mismas vacunas con el esquema de 2, 4 y 6 meses (77%). Este hecho podría explicarse por el período de reporte más corto en el análisis (5 meses vs. 7 meses) debido al esquema más corto de vacunación. Durante el período de 7 meses, experimentaron AEs espontáneos más sujetos (83%) en el grupo que recibió la vacuna rMenB+OMV NZ sola a los 2, 4 y 6 meses de edad (y las vacunas de rutina a los 3, 5 y 7 meses de edad).

En general, el análisis de AEs espontáneos no generó ninguna inquietud clínica respecto a cualquier vacuna del estudio. A pesar de que la mayoría de AEs espontáneos se evaluaron con los investigadores como relacionados con las vacunas del estudio, solo unos pocos fueron de intensidad grave. La mayoría de los AEs espontáneos evaluados como al menos posiblemente relacionados con la vacuna se debieron a reacciones locales o sistémicas persistentes pasado el período de observación de 7 días, o los efectos colaterales frecuentes de la vacunación observados en la población relevante. Todos los AEs también incluyeron enfermedades comunes típicas de la población relevante (por ejemplo, para lactantes, ver Tabla 23 y Tabla 24, para adultos, adolescentes, niños mayores, niños pequeños y lactantes mayores, por favor referirse al CSR correspondiente).



**Tabla 21** Resumen de Eventos Adversos Espontáneos de la vacuna rMenB+OMV NZ Con la Administración Concomitante de Vacunas de Rutina, por Grupo de Vacuna, en Lactantes

	Número (%) de Sujetos con Eventos Adversos					
	AEs Entre el Día 1 y la Visita a los 7 Meses de Edad			AEs Entre el Día 1 y la Visita a los 5 Meses de Edad		
	Esquema 2, 4, 6			Esquema 2, 3, 4		
rMenB + OMV NZ	MenC <sup>b</sup>	Rutina <sup>c</sup>	rMenB+OMV NZ <sup>d</sup>	MenC <sup>f</sup>	Rutina <sup>g</sup>	
<b>N=3155</b>	<b>N=488</b>	<b>N=658</b>	<b>N=687</b>	<b>N=183</b>	<b>N=312</b>	
Cualquier AEs	2440 (77)	470 (71)	457 (67)	111 (61)	195 (63)	
AEs, al menos, posiblemente relacionados	1643 (52)	226 (34)	296 (43)	67 (37)	96 (31)	
AEs Serios	126 (4)	15 (2)	21 (3)	7 (4)	10 (3)	
<b>rMenB+OMV NZ a los 7 y 12 meses de edad.</b>						
<b>N=3073</b>	<b>N=472</b>	<b>N=652</b>	<b>N=672</b>	<b>N=179</b>	<b>N=304</b>	
Cualesquiera AEs	1668 (54)	355 (54)	408 (61)	109 (61)	166 (55)	
AEs, al menos, posiblemente relacionados	7 (<1)	2 (<1)	4 (1)	0	1 (<1)	
AEs Serios	155 (5)	35 (5)	33 (5)	8 (4)	10 (3)	
<b>rMenB+OMV NZ a los 5 y 12 meses de edad.</b>						
<b>N=672</b>	<b>N=177</b>	<b>N=304</b>	<b>N=672</b>	<b>N=177</b>	<b>N=304</b>	
Cualesquiera AEs	408 (61)	108 (61)	408 (61)	108 (61)	166 (55)	
AEs, al menos, posiblemente relacionados	4 (1)	0	4 (1)	0	1 (<1)	
AEs Serios	33 (5)	8 (4)	33 (5)	9 (5)	10 (3)	

Los números (N) del encabezado se refieren a los sujetos con datos sobre eventos adversos espontáneos (incluyendo Ninguno) después de la(s) vacunación (es) respectiva (s); <sup>a</sup> combinación de los estudios V72P6, V72P12, y V72P13; <sup>b</sup> MenC= Menjugate (vacuna conjugada meningocócica C) administrada en forma concomitante con vacunas de rutina (Infanrix Hexa y Prevenar) del estudio V72P13; <sup>c</sup> Rutina=grupo de vacuna de rutina del estudio V72P13; <sup>d</sup> combinación de los estudios V72P12, y V72P16; <sup>e</sup> sujetos a los que se les administró paracetamol en forma profiláctica para el estudio V72P16; <sup>f</sup> MenC= Menjugate (vacuna conjugada meningocócica C) administrada en forma concomitante con vacunas de rutina (Infanrix Hexa y Prevenar) del estudio V72P16; <sup>g</sup> Rutina=grupo de vacuna de rutina del estudio V72P12.

