

**Tabla 22**
**Resumen de Eventos Adversos Espontáneos de rMenB+OMV NZ Con o Sin la Administración de las Vacunas de Rutina en Forma Concomitante, Mediante el Esquema de Vacunación en Lactantes**

Número (%) de Sujetos con Eventos Adversos						
AEs Entre el Día 1 y la Visita al Mes 1 Después de la Serie en Lactantes						
	2-4-6 ConV <sup>b</sup>	2-4-6 <sup>c</sup>	2-4-6 Rut <sup>d</sup>	2-3-4 ConV <sup>e</sup>	2-3-4 Rut <sup>f</sup>	2-3-4 Para <sup>g</sup>
	N=3155	N=627	N=658	N=687	N=312	N=183
Cualquier AEs	2440 (77)	518 (83)	470 (71)	457 (67)	195 (63)	111 (61)
AEs, al menos, posiblemente relacionados	1643 (52)	322 (51)	226 (34)	296 (43)	96 (31)	67 (37)
AEs Serios	126 (4)	29 (5)	15 (2)	21 (3)	10 (3)	7 (4)
AEs Entre la Visita al Mes <sup>a</sup> 1 Luego de la Serie en Lactantes y a los 12 Meses de Edad						
	N=3073	N=598	N=652	N=672	N=304	N=179
Cualquier AEs	1668 (54)	391 (65)	355 (54)	408 (61)	166 (55)	109 (61)
AEs, al menos, posiblemente relacionados	7 (<1)	101 (17)	2 (<1)	4 (1)	1 (<1)	0
AEs Serios	155 (5)	30 (5)	35 (5)	33 (5)	10 (3)	8 (4)

Nota: Los números (N) del encabezado se refieren a los sujetos con datos de los eventos adversos espontáneos (incluyendo *Ninguno*) después de la(s) respectiva(s) vacunación(es).; <sup>a</sup> 1 mes después de la serie en lactantes a los 7 meses de edad para los sujetos en el esquema de 2, 4, 6 meses, 5 meses de edad para sujetos en el esquema de 2, 3, 4 meses, y 8 meses de edad para los sujetos que recibieron la vacuna rMenB+OMV NZ a los 2, 4, 6 meses de edad y las vacunas de rutina a los 3, 5, y 7 meses de edad; <sup>b</sup> 2-4-6 ConV: rMenB+OMV NZ con las vacunas de rutina en forma concomitante a los 2, 4 y 6 meses de edad de los estudios V72P6, V72P12, y V72P13; <sup>c</sup> 2-4-6: vacuna rMenB+OMV NZ sola a los 2, 4 y 6 meses de edad y rutina a los 3, 5 y 7 meses de edad en el estudio V72P12; <sup>d</sup> 2-4-6 Rut: vacunas de rutina a los 2, 4 y 6 meses de edad del estudio V72P13; <sup>e</sup> 2-3-4 ConV: vacuna rMenB+OMV NZ con vacunas de rutina en forma concomitante a los 2, 3 y 4 meses de edad de los estudios V72P12 y V72P16; <sup>f</sup> 2-3-4 Rut: vacunas de rutina a los 2, 3 y 4 meses de edad del estudio V72P12; <sup>g</sup> 2-3-4 Para: vacuna rMenB+OMV NZ con vacunas de rutina en forma concomitante a los 2, 3 y 4 meses de edad en sujetos con la administración de tratamiento profiláctico con paracetamol en el estudio V72P16.



**Tabla 23 Eventos Adversos Más Frecuentemente Reportados en Lactantes según los Términos Preferidos de MedDRA, en el Esquema de 2, 4, 6**

Porcentajes de Sujetos con AEs			
Todos los Aes			
MenB+R V72P13 N=2480	MenC+R V72P13 N=488	Rutina V72P13 N=658	MenB+R V72P12 N=625
Induración en el sitio de la inyección (46%) Otitis media (18) Infección del tracto respiratorio superior (16) Eritema en el sitio de la inyección (14) Bronquitis (13)	Induración en el sitio de la inyección (33) Bronquitis (12) Infección del tracto respiratorio superior y Pirexia (10) Inflamación en el sitio de la inyección y tos (8)	Induración en el sitio de la inyección (30) Otitis media (19) Bronquitis (16) Infección del tracto respiratorio superior (14) Nasofaringitis (11)	Induración en el sitio de la inyección (29) Pirexia (15%) Nasofaringitis, Bronquitis, e Infección del tracto respiratorio superior (12) Rinitis y eritema en el lugar de la inyección (11)
			Induración en el lugar de la inyección (34) Pirexia, y Nasofaringitis (16) Tos y Rinitis (15) Bronquitis (13)
Porcentaje de Sujetos con AEs posible o probablemente relacionados			
Induración en el lugar de la inyección (46%) Eritema en el lugar de la inyección (14%) Tumefacción en el lugar de la inyección (10)	Induración en el lugar de la inyección (32) Tumefacción en el lugar de la inyección (8) Eritema en el lugar de la inyección (5) Trastorno de la alimentación (3)	Induración en el lugar de la inyección (27) Tumefacción en el lugar de la inyección (5) Eritema en el lugar de la inyección (4) Irritabilidad (2)	Induración en el lugar de la inyección (29) Eritema en el lugar de la inyección (11) Tumefacción en el lugar de la inyección y Pirexia (7)
			Induración en el lugar de la inyección (33) Eritema en el lugar de la inyección (12) Tumefacción en el lugar de la inyección (8) Pirexia (7)



Porcentajes de Sujetos con AEs			
Todos los Aes			
MenB+R V72P13 N=2480	MenC+R V72P13 N=488	Rutina V72P13 N=658	MenB+R V72P12 N=625
Irritabilidad (3) Trastorno de la alimentación, Pirexia, Induración, Diarrea, Llanto (2%)	Irritabilidad, Pirexia, Induración y Llanto (2)		MenB+R3,5,7 V72P12 N=627
			Diarrea, e irritabilidad (6)

Fuente: Tabla 14.3.1.10 y Tabla 14.3.1.13 de los respectivos CSRs; Nota: MenB = rMenB+OMV NZ; R = Vacunas de Rutina Infanrix Hexa y Prevenar; MenC = Menjugate

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

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





**Tabla 24 Eventos Adversos Más Frecuentemente Reportados en Lactantes según los Términos Preferidos de MedDRA, Esquema 2, 3, 4**

Porcentajes de Sujetos con AEs				
Todos los Aes				
MenB+R V72P16 N=184	MenB+ Paracetamol V72P16 N=183	MenC V72P16 N=184	MenB+R V72P12 N=318	Rutina V72P12 N=312
Induración en el lugar de la inyección (38) Bronquitis (20) Pirexia (13) Tos, tumefacción en el lugar de la inyección y Rinitis (12) Eritema en el lugar de la inyección (11)	Induración en el sitio de la inyección (30) Bronquitis (19) Infección Viral (12) Nasofaringitis (11) Faringitis y Conjuntivitis (10)	Induración en el sitio de la inyección (22) Bronquitis (20) Rinitis y Exantema Súbito (11) Faringitis y Pirexia(10) Infección Viral y Nasofaringitis (9)	Induración en el sitio de la inyección (32) Pirexia (13) Tos y Eritema en el sitio de la inyección (11) Bronquitis (10) Nasofaringitis, y Rinitis (9)	Pirexia 14) Induración en el sitio de la inyección, y Tos (13) Rinitis (12) Nasofaringitis, y Diarrea (11)
Porcentaje de Sujetos con AEs posible o probablemente relacionados				
Induración en el Sitio de la Inyección (38) Inflamación en el Sitio de la Inyección (12) Eritema en el Sitio de la Inyección (11) Pirexia (3)	Induración en el lugar de la inyección (30) Eritema en el lugar de la inyección (9) Induración (3) Diarrea (2) Tumefacción en el lugar de la inyección (8)	Induración en el Sitio de la Inyección (22) Inflamación en el Sitio de la Inyección (7) Eritema en el Sitio de la Inyección (5) Diarrea (3)	Induración en el lugar de la inyección (32) Eritema en el lugar de la inyección (11) Tumefacción en el sitio de la inyección (7) Pirexia(5)	Induración en el lugar de la inyección (12) Trastorno de la alimentación (5) Eritema en el lugar de la inyección (4) Pirexia (4) Tumefacción en el lugar de la

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

Novartis Argentina S.A.  
Firma: Sergio Mirtz en  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 1152  
Apoderado



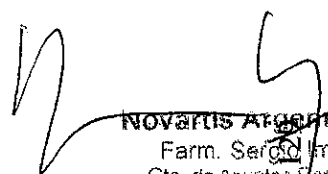


Porcentajes de Sujetos con AEs				
Todos los Aes				
MenB+R V72P16 N=184	MenB+ Paracetamol V72P16 N=183	MenC V72P16 N=184	MenB+R V72P12 N=318	Rutina V72P12 N=312
Induración en el Sitio de Vacunación e Induración(2)		Induración en el Sitio de Vacunación (2)	Irritabilidad, dolor en el lugar de la inyección, Trastorno de la alimentación (3%)	inyección, Irritabilidad, Diarrea, rash por llanto y Somnolencia (3%)

Fuente: CSR V72P12 Tabla 14.3.1.1.10 y Tabla 14.3.1.1.13; CSR V72P16 Tabla 14.3.1.1.10 y Tabla 14.3.1.1.13; Nota: MenB = rMenB+OMV NZ; R = Vacunas de Rutina Infanrix Hexa y Prevenar, MenC = Menjugate



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

  
**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**  
 Farm. Sergio Jirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado



Luego de una **Dosis de Refuerzo** luego de una Serie Primaria:

A través de los estudios, entre el 33% y el 56% de los sujetos que recibieron la dosis de refuerzo de la vacuna rMenB+OMV NZ (luego de una serie primaria de 2 dosis en niños pequeños o lactantes mayores, o luego de la serie primaria de 3 dosis en lactantes) reportaron AEs espontáneos un mes después de la vacunación de refuerzo: entre el 16% y el 33% de los sujetos reportaron AEs que fueron posible o probablemente relacionados con la vacunación. A partir de 1 mes después de la vacunación de refuerzo hasta la finalización del estudio, entre el 33% y 55% de los sujetos reportaron AEs espontáneos: pero muy pocos (0% a 1%) de los sujetos reportaron AEs que fueron posible o probablemente relacionadas con la vacunación. En general, los SAEs fueron infrecuentes (0% a 8%).

El porcentaje de los sujetos que experimentaron AEs espontáneas dentro de 1 mes siguiente a la dosis de refuerzo con la vacuna rMenB+OMV NZ a los 26 o 27 meses de edad en sujetos que recibieron las dos dosis de la serie primaria siendo niños pequeños fue en general del 44% (rango a través de los estudios entre el 33% al 46%;). En general, el 27% de los sujetos reportaron AEs posible o probablemente relacionadas (rango a través de los estudios 22% a 28%). No se informó ningún SAE durante este período.

Entre la visita 1 mes después de la dosis de refuerzo y la finalización del estudio, el 38% (rango a través de los estudios de 33% a 39%) de los sujetos experimentaron AEs espontáneos, ninguno de los cuales se consideró posible o probablemente relacionado a la vacuna en estudio. El 4% de los sujetos reportó SAEs (rango a través de los estudios de 3% a 6%).

En el estudio V72P9, de los 27 niños pequeños (12 meses de edad) que recibieron la tercer dosis (refuerzo) de la vacuna rMenB+OMV NZ, el 56% experimentó algún AE (CSR V72P9, Tabla 14.3.1.1.11.4) y el 22% de ellas estuvieron posible o probablemente relacionadas con la vacuna del estudio (CSR V72P9, Tabla 14.3.1.1.14.4). Un SAE ocurrió 4 días después de la vacunación (CSR V72P9, Tabla 14.3.2.2).

El porcentaje de sujetos que experimentaron AEs espontáneos dentro de 1 mes posterior a la dosis de refuerzo de la vacuna rMenB+OMV NZ a los 12 meses de edad en sujetos que recibieron la serie primaria de 3 dosis siendo lactantes fue en general del 45% (rango a través de los estudios entre el 44% y el 47%) cuando se la administró sola y 40% cuando se la administró en forma concomitante con Infanrix-Hexa y Prevenar con o sin tratamiento profiláctico con paracetamol. El porcentaje fue más alto (51%) para sujetos que recibieron la vacuna rMenB+OMV NZ en forma concomitante con la vacuna MMRV. El 19% al 25% de los sujetos que recibieron la vacuna rMenB+OMV NZ administrada sola reportaron AEs posible o probablemente relacionadas con la vacuna, el 17% y 16% cuando la vacuna rMenB+OMV NZ fue administrada en forma concomitante con Infanrix-Hexa y Prevenar sin y con profilaxis de paracetamol, y el 33% cuando se la administró en forma concomitante con la vacuna MMRV. Infrecuentemente se reportaron SAEs (en 1% de los sujetos) a través de todos los grupos.

Entre la visita del mes 1 luego de la dosis de refuerzo a los 12 meses de edad y 6 meses después, el porcentaje de sujetos que reportaron AEs espontáneos fue similar independientemente de si el refuerzo con la vacuna rMenB+OMV NZ había sido administrado solo (grupo general 53%) o en forma concomitante con la vacuna MMRV (51%) o con las vacunas Infanrix-Hexa y Prevenar (ya sea con [49%] o sin [53%] paracetamol como tratamiento profiláctico). De estos AEs sólo muy pocos fueron



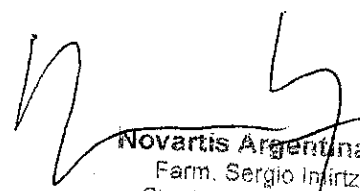


juzgados por lo menos posiblemente relacionados con la vacunación. A través de los grupos, entre el 3% al 8% de los sujetos reportaron SAEs.

El porcentaje de los sujetos que experimentaron AEs espontáneas dentro de 1 mes siguiente a la dosis de refuerzo con la vacuna rMenB+OMV NZ a los 18 o 24 meses de edad en sujetos que recibieron las tres dosis de la serie primaria siendo lactantes fue del 39%. El 17% de los sujetos reportó AEs al menos posiblemente relacionados con la vacunación. Los SAEs fueron infrecuentes (1%).

Entre la visita del mes 1 luego de la dosis de refuerzo a los 18 o 24 meses de edad y 6 meses más tarde, el 46% de los sujetos reportó la ocurrencia de AEs; de estos, <1% estuvieron al menos posiblemente relacionadas con la vacunación. Los SAEs reportados fueron infrecuentes (3%).

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

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Inirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 1152  
Apoderado



#### 1.5.4 Eventos Adversos Serios

En el estudio V72P10 se produjeron dos muertes y una para un sujeto en el estudio V72P12E1 la cual ocurrió en el período pre-dosis; todas fueron evaluadas como no relacionadas con la vacunación.

A través de todas las edades, los reportes de SAEs fueron infrecuentes tanto para el grupo de la vacuna rMenB+OMV NZ como para el del comparador, dentro de cada grupo de estudio y en su mayor parte clasificadas bajo el Sistema de Clasificación por Órgano (SOCs) "infecciones e infestaciones" y "trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración". En general, cuando se realizó la revisión de los SAEs a través de los estudios, no se identificó ningún incremento de riesgo para ningún SAE específico considerado clínicamente significativo en lactantes, niños pequeños, niños mayores, adolescentes y adultos vacunados con rMenB+OMV NZ.

Las tasas diferenciales de fiebre en los sujetos que recibieron la vacuna rMenB+OMV NZ con las vacunas de rutina llevaron a una evaluación de las convulsiones febriles. En general se reportaron 11 convulsiones febriles (9 para sujetos que habían recibido la vacuna rMenB+OMV NZ recientemente, 2 para sujetos después del correspondiente control de la vacunación a 0,7 [CI del 95%: (0,30, 1,24) vs. y 0,3 (CI 95%): (0,04, 1,05)] sujetos con eventos/1000 dosis de vacunas) y 16 convulsiones no febriles (11 para sujetos que habían recibido la vacuna rMenB+OMV NZ recientemente, 5 para sujetos posterior al control correspondiente de la vacunación a 0,8 [CI 95%: (0,40, 1,43) vs. y 0,7 (CI 95%): (0,24, 1,70)] sujetos con eventos/1000 dosis) se reportaron en el primer año de vida en los estudios V72P12, V72P13 y V72P16. En general, las convulsiones se reportaron dentro de los 2 días de la vacunación en 6 y 2 sujetos después de recibir la vacuna rMenB+OMV NZ y el control de las vacunaciones, superponiéndose con el período de tiempo en el que se observó el aumento de fiebre. Según el Resumen de Seguridad Clínica, considerando la proporción de la randomización, la cual se desequilibra hacia un aumento de exposición de los lactantes a la vacuna rMenB+OMV NZ, el número y grupo de distribución de convulsiones febriles observadas en estos estudios se encuentra dentro del rango de edad de la población.

En el segundo año de vida, en general 24 sujetos experimentaron convulsiones febriles (la vacuna que precedió al evento fue rMenB+OMV NZ en 13 sujetos y un control o sin la vacuna del estudio en 11 sujetos), y 9 sujetos experimentaron convulsiones no-febriles (la vacuna que precedió al evento fue rMenB+OMV NZ en 3 sujetos y un control a sin la vacuna del estudio en 6 sujetos). En el cálculo de las tasas de convulsiones en niños pequeños, se tuvo en consideración la exposición a las vacunas administradas comúnmente en el segundo año de vida y el número de visitas únicas con una o más dosis de vacunas administradas fueron utilizadas como denominadores. El número de sujetos con convulsiones reportadas (febriles y no-febriles) después de la vacuna rMenB+OMV NZ versus otras vacunas, (es decir, vacunas de rutina del estudio y vacunas que no pertenecen al estudio administradas en estudios V72P6, V72P9, V72P12E1, V72P13E1, y V72P16) fueron comparables, con tasas que han superpuesto ampliamente los intervalos de confianza. En particular, las convulsiones febriles dentro del período asociado con la fiebre posterior a la vacunación luego de la administración de la vacuna rMenB+OMV NZ, es decir, dentro de los 2 días de la vacunación, se reportaron en 2 niños pequeños luego de la administración de la vacuna rMenB+OMV NZ (ambos sujetos tuvieron evidencia de infección concomitante) y 2 sujetos cuya vacunación más cercana no fue la vacuna



rMenB+OMV NZ (es decir, Prevenar, Infanrix Hexa y MenC conjugate; Prevenar y Infanrix Hexa).  
general, el número de sujetos con convulsiones febriles dentro de los 2 días de la vacunación con rMenB+OMV NZ versus otras vacunas fueron comparables, con tasas de sujetos con convulsiones/1000 visitas con dosis administradas que han superpuesto ampliamente los intervalos de confianza [0,4, 95% CI: (0,05, 1,46) para rMenB+OMV NZ y 0,3, 95%CI: (0,04, 1,05) para control] no mostrando evidencia de un aumento de riesgo de convulsiones febriles asociados con la vacunación con rMenB+OMV NZ en niños pequeños.

Por último, 6 niños en los estudios V72P6E1, V72P9E1, V72P12E1, V72P13E2, experimentaron convulsiones, 4 febriles y 2 no-febriles, todos luego de la vacunación con rMenB+OMV NZ. Sólo un sujeto reportó una convulsión febril dentro de los 2 días de la vacunación; el evento estuvo asociado con una infección concurrente. A pesar del relativamente pequeño número de casos y del corto tiempo de seguimiento, estos datos no sugieren un incremento del riesgo de convulsiones asociadas con la administración de la vacuna rMenB+OMV NZ en esta edad.

Se produjeron 7 casos sospechosos de Enfermedad de Kawasaki (KD) reportados en estudios clínicos de fase 2 y fase 3 con la vacuna rMenB+OMV NZ (2 casos en el estudio V72P12, 4 casos en el estudio V72P13 y 1 caso en el estudio de extensión V7213E1). Seis casos se produjeron en sujetos que habían recibido la vacuna rMenB+OMV NZ y uno en un sujeto control que recibió la vacuna Men C conjugate. No se produjeron diferencias significativas en las tasas de incidencia de KD (confirmada o probable) entre la vacuna rMenB+OMV NZ y grupos control y los casos de KD fueron agrupados dentro del marco de tiempo consistente con la relación causal entre la vacunación con rMenB+OMV NZ y KD. En general, estos pocos casos de KD no permiten realizar una evaluación definitiva de la relación causal entre la administración de la vacuna rMenB+OMV NZ y la enfermedad teniendo también en consideración que la administración concomitante de rMenB+OMV NZ con otras vacunas constituye un factor que confunde en muchos casos. Sin embargo, la agrupación geográfica y temporal, así como también la notable variación estacional de los casos, tomados junto con el amplio rango de los intervalos de aparición de los casos luego de la vacunación, constituyen un argumento contra la relación causal entre la vacunación con rMenB+OMV NZ y la KD.

Considerando el total de 5 casos de KD completa o incompleta luego de la administración de la vacuna rMenB+OMV NZ y el seguimiento actual a los sujetos que recibieron la vacuna rMenB+OMV NZ menores de 5 años de edad a través de todos los estudios (V72P6, V72P6E1, V72P9, V72P9E1, V72P12, V72P12E1, V72P13, V72P13E1, V72P13E2, y V72P16), la tasa de incidencia anual de KD se estima en 72 [CI del 95% (23, 169)] cada 100000 niños-año.

En los estudios V72P12 y V72P13 se observaron dos casos de episodio hipotónico-hiporreactivo (HHE) clasificado como reuniendo el Nivel 1 de diagnóstico de certeza de Brighton (uno dentro de 1 día de la vacunación con rMenB+OMV NZ y la administración concomitante de Infanrix Hexa y Prevenar y el otro evento ocurrido en el mismo día de la vacunación con las vacunas de rutina). Estas tasas se encuentran dentro del rango esperado y suministra evidencia contra el aumento del riesgo de HHE asociado con la vacunación con rMenB+OMV NZ.



En general, estos AEs de interés especial ya sea que haya ocurrido a una frecuencia esperada para la edad relevante o una relación causal entre la administración de la vacuna rMenB+OMV NZ y la aparición del evento no pudo establecerse claramente.

Ninguna AEs llevó a la discontinuación ni tampoco se produjeron AEs significativas que generaran preocupaciones de seguridad.

#### **2.5.5.5 Conclusiones de Seguridad**

En general, los datos delineados en este resumen clínico, indican que la vacuna rMenB+OMV NZ es segura con un perfil de seguridad general aceptable en base a una base de datos controlada de 1703 adolescentes y adultos, 250 niños, y 5849 lactantes y niños menores que recibieron al menos una dosis de la vacuna rMenB+OMV NZ en los estudios clínicos utilizados para avalar la seguridad de la vacuna reclamada en esta aplicación.

El uso de la vacuna rMenB+OMV NZ en lactantes se asoció con reportes frecuentes de reactogenicidad y especialmente de reacciones locales. Sin embargo, la mayoría de estas fueron transitorias y leves o moderadas respecto de la gravedad. Consistente con la extensa cantidad de datos de seguridad recogidos durante las campañas con otras vacunas en base a OMV, aumentaron las tasas de fiebre asociada con la administración de la vacuna rMenB+OMV NZ en la población de lactantes. La tasa de fiebre cuando se administró la vacuna rMenB+OMV NZ a lactantes junto con las vacunas de rutina, fue más alta que cuando se administraron las vacunas de rutina solas, sin embargo, cuando se administró la vacuna rMenB+OMV NZ sola las tasas de fiebre fueron menores o similares a las observadas con la aplicación de las vacunas de rutina. Cuando ocurrió esto, la fiebre observada luego de la administración concomitante de la vacuna rMenB+OMV NZ y las vacunas de rutina siguieron un patrón predecible con resolución el día posterior a la vacunación. Dado que estas más altas tasas de fiebre no se asociaron con un aumento de eventos que requirieron atención médica o un aumento de riesgo de convulsión febril, en general estos datos avalan la administración concomitante de rMenB+OMV NZ con o sin vacunas pediátricas de rutina. En todos los estudios clínicos presentados aquí, luego de la vacunación se administrados antipiréticos. Los datos de reactogenicidad del estudio V72P16 utilizando el esquema de vacunación de 2,3,4 mostraron que el uso de paracetamol justo antes de la vacunación es capaz de reducir las tasas de fiebre y no parece interferir en la respuesta de anticuerpos a la vacuna rMenB+OMV NZ o a vacunas pediátricas de rutina.

El perfil de seguridad de rMenB+OMV NZ administrada en un esquema acelerado de 2, 3, 4 con vacunaciones de rutina fue en general muy comparable al de la vacuna rMenB+OMV NZ administrada a los 2, 4, 6 meses de edad con la administración de las vacunas de rutina en forma concomitante, por lo tanto, estos datos avalan el uso de la vacuna con ambos esquemas.

Otros esquemas de vacunación en lactantes fueron utilizados en estudios presentados en este documento, sin embargo estos datos podrían generarse en un ámbito posterior a la comercialización, también podría ser evaluados cuando los individuos se encuentran en riesgo especial de enfermedad meningocócica.



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



**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzjan  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11621  
Apoderado



### 1.5.6 Experiencia Posterior a la Comercialización

Actualmente no existe experiencia posterior a la comercialización con rMenB+OMV NZ dado que la vacuna ha recibido recientemente la autorización para comercialización en la EU. Por lo tanto, no pueden suministrarse reportes sobre la experiencia posterior a la comercialización.

En el Plan de Manejo del Riesgo se detallan los planes para asegurar el monitoreo de la seguridad de la vacuna rMenB+OMV VZ post-comercialización.

Para avalar la efectividad de la vacunación post-comercialización contra la enfermedad meningocócica, serogrupo B, la compañía continuará colaborando con los laboratorios de salud pública de la EU que han estado involucradas en el desarrollo de las herramientas para la evaluación de la cobertura de la cepa para evaluar la efectividad de la vacuna en base a la cobertura esperada en base a los datos MATS.

La experiencia previa luego de la introducción de las vacunas conjugadas meningocócicas C de Novartis y de otros fabricantes en el Reino Unido demostraron beneficios de la vacunación más allá del efecto directo sobre los receptores de las vacunas. En forma similar a otras vacunas como la vacuna conjugada neumocócica, también se observó un efecto indirecto, debido en parte posiblemente a la protección a través de la reducción de la transmisión de la enfermedad meningocócica del serogrupo C en adolescentes (es decir, a través de inmunidad colectiva) (Maiden et al., 2008; Trotter and Maiden, 2009). dado que la inmunidad colectiva tiene implicancias importantes en las políticas de decisión de vacunación y especialmente para las vacunas meningocócicas, Novartis está llevando a cabo actualmente un estudio en estudiantes de la universidad en el Reino Unido para evaluar el efecto de la vacunación con rMenB+OMV NZ y Menveo sobre las tasas de portación de meningococos.

Información útil relevante al componente OMV de la vacuna rMenB+OMV NZ viene de la experiencia disponible de vacunas con base OMV utilizadas mundialmente para el control de epidemias locales. Como se concluyó a través de análisis exhaustivos de los datos de seguridad provenientes de los estudios clínicos con las vacunas OMV, MenBvac y MeNZB y avalados por los datos de vigilancia de las campañas de vacunación, la fiebre es un rasgo característico de las vacunas con componente OMV cuando se las administra durante el primer año de vida. Los datos más directamente relevantes provienen de la epidemia del serogrupo B en Nueva Zelanda, en la que un componente de la vacuna rMenB+OMV NZ, como la MeNZB, fue utilizado para controlar la epidemia clínica y fue estudiado intensamente en los análisis de seguridad posteriores a la comercialización. Estos resultados, en los que la fiebre leve a moderada y auto-limitada no estuvo acompañada por el aumento de las tasas de atención médica o, más específicamente, por aumentos en las tasas de convulsiones febriles, (Holst et al., 2009; Stehr-Green et al., 2008), reaseguran y serán importantes para validar los estudios posteriores a la comercialización de rMenB+OMV NZ. Es interesante que, la enfermedad de Kawasaki también fue específicamente estudiada y no se halló un aumento en la frecuencia luego de la implementación de la vacunación con MeNZB (McNicholas et al., 2007).



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



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



## 1.6 Conclusiones sobre Beneficios y Riesgos

La evaluación riesgo/beneficio de la vacuna rMenB+OMV NZ necesita tomar en consideración la enfermedad meningocócica invasiva que, aunque infrecuente, no es rara bajo los estándares epidemiológicos. La enfermedad es devastadora y asociada a una alta tasa de casos fatales, con un alto porcentaje de sobrevivientes que sufren de secuelas neurológicas permanentes u otro tipo de secuelas.

En Europa la proporción de casos de enfermedad meningocócica causadas por el serogrupo B es relativamente alta, representando aproximadamente el 70% de todos los casos. Sin embargo, a diferencia de los serogrupos A, C, W, e Y, no existe una vacuna efectiva que proteja contra la enfermedad meningocócica del serogrupo B. Debido al comienzo agudo y la rápida progresión luego de los síntomas iniciales, el tratamiento antibiótico y el cuidado de soporte son frecuentemente ineficaces. La enfermedad afecta en forma más común a los lactantes de menos de 1 año de edad. La vacuna rMenB+OMV NZ ha sido desarrollada en base a la probada eficacia de las vacunas basadas en el componente OMV y en el uso de antígenos que se conservan y mostraron inducir anticuerpos bactericidas en ratones y, con los datos de estudios clínicos que ahora se encuentran disponibles en humanos a partir de los 2 meses de edad. Por lo tanto, Novartis presentó esta solicitud de autorización de comercialización para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva del serogrupo B, causada por cepas que representan uno o más de los 4 principales antígenos de la vacuna, basado en la necesidad médica no alcanzada de prevenir esta enfermedad. Los puntos claves que avalan esta solicitud son los siguientes:

- Novartis ha desarrollado una vacuna que provee una amplia cobertura contra las diversas cepas del serogrupo B *N. meningitidis*. La vacuna induce respuestas inmunológicas robustas en individuos de todas las edades. En lactantes, el régimen de tres dosis comenzando a los 2 meses de edad, induce títulos de anticuerpos bactericidas a H44/76 (antígeno fHbp), 5/99 (NadA), y NZ98/254 (PorA P1.4) que se correlacionan con la protección contra las cepas que contienen uno o más de los antígenos de la vacuna en un 74% a 100% de los sujetos vacunados. Con la administración de una dosis de refuerzo de la vacuna en el segundo año de vida, el 77% al 100% de los vacunados alcanzaron los títulos de anticuerpos bactericidas protectores. Dos dosis de la vacuna administrada con un intervalo de 2 meses, induce títulos protectores de anticuerpos bactericidas con las cepas que contienen los antígenos de la vacuna fHbp, NadA, y PorA P1.4 en el 93% al 100% de los lactantes mayores y en niños pequeños de 6 meses a 2 años de edad y en el 90% al 100% de los niños de 2 a 10 años de edad. En adolescentes y adultos, dos dosis de la vacuna administrada con un intervalo de 1 mes, induce títulos protectores de anticuerpos bactericidas contra las cepas que contienen los antígenos de la vacuna en el 91% al 100% de los sujetos.
- En forma parecida, los títulos de anticuerpos bactericidas contra la cepa M10713 (la cepa de referencia utilizada para evaluar respuestas principalmente dirigidas contra el antígeno NHBA de la vacuna), fueron robustos en todas las edades. El título de anticuerpo bactericida que se correlaciona con la protección contra las cepas que contienen NHBA se demostró en el 84% de los lactantes luego de la serie de tres dosis a los 2, 4, 6 meses de edad. A pesar de la baja



respuesta observada con el esquema acelerado de 2,3,4 (37%-43% de los sujetos) refuerzo en el segundo año de vida el 74% al 95% de los sujetos cubiertos con el esquema de 2,3,4 mostraron un título protector y este porcentaje fue similar al 98% de los sujetos cubiertos con el esquema de 2,4,6. Los títulos protectores luego del esquema de dos dosis fueron obtenidos en el 69% al 86% de los lactantes mayores y niños pequeños de 6 meses a 2 años de edad, en el 72% al 97% de los niños de 2 a 10 años de edad, y en el 100% de los adolescentes. Además, las concentraciones de anticuerpos anti-NHBA 287-953 medidas mediante el test de ELISA estuvieron alineadas con estos resultados. Es importante destacar que la actividad bactericida determinada contra la cepa única antígeno-específica M10713 es probablemente un estimado conservador de la actividad protectora general de los anticuerpos NHBA. La opsonofagocitosis, que no es medida por hSBA, ha demostrado jugar un rol en la protección mediada por los anticuerpos a NHBA.

- Las respuestas inmunológicas a antígenos de vacunas de rutina de lactantes y niños pequeños administradas en forma concomitante fueron generalmente similares cuando se las administraron con rMenB+OMV NZ en comparación con la administración separada.
- El proceso de fabricación de la vacuna rMenB+OMV NZ es robusto. La evaluación de 3 lotes producidos en forma consecutiva de la vacuna rMenB+OMV NZ mostraron respuestas consistentes de anticuerpos bactericidas contra cada uno de los antígenos de la vacuna. Además, la vacunación con rMenB+OMV NZ formulada con el componente OMV producida en dos centros de fabricación diferentes, provocaron respuestas inmunológicas equivalentes.
- Los estudios clínicos han demostrado que la vacuna rMenB+OMV NZ tiene un perfil de seguridad aceptable para la comercialización. En adolescentes y adultos, las reacciones locales parecieron ser mayores en los que recibieron la vacuna rMenB+OMV NZ que en los que recibieron placebo. Sin embargo, la proporción de sujetos que experimentaron reacciones sistémicas, eventos adversos espontáneos, y eventos adversos serios fueron generalmente similares en todos los grupos. Para niños mayores y pequeños, el perfil de reactividad fue consistente con el presentado por sujetos jóvenes y adultos. La mayoría de las reacciones locales y sistémicas fueron transitorias y de intensidad leve o moderada. Cuanto mayor fue el sujeto, más bajos fueron los porcentajes de sujetos que presentaron fiebre. Para lactantes, las tasas de reacciones locales y sistémicas, incluyendo fiebre, fueron más altas en los receptores de la vacuna rMenB+OMV NZ cuando se la administró en forma concomitante con las vacunas de rutina en comparación con aquellos que recibieron las vacunas de rutina solas. Sin embargo, la mayoría de estos eventos fueron categorizados como leves o moderados, fueron transitorios y no llevaron a un aumento de las tasas de utilización del sistema de cuidado de la salud, ni dejaron una secuela médica específica. Más aún, cuando la vacuna rMenB+OMV NZ se administró en forma separada de las vacunas de rutina, las tasas de reacciones locales y sistémicas fueron similares en ambos grupos. Estos datos avalan la administración de la vacuna rMenB+OMV NZ sola o en forma concomitante con las vacunas pediátricas de rutina. Adicionalmente, el uso de antipiréticos en forma profiláctica logró reducir la reactividad local y sistémica en general y en particular las tasas de fiebre sin ningún

