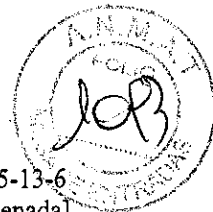


Abreviaturas: m = meses; mde = meses de edad.

- ^a la extracción de sangre se realizó antes de la vacunación para evaluar la persistencia de anticuerpos.
- ^b la extracción de sangre para persistencia de anticuerpos se realizó 20 meses después de la quinta dosis.
- ^c la extracción de sangre para persistencia de anticuerpos se realizó 20 meses después de la cuarta dosis.
- ^d Hay momentos adicionales disponibles en el estudio de extensión V72P12E2.
- ^e la extracción de sangre para persistencia de anticuerpos se realizó 12 meses después de la cuarta dosis.
- ^f la extracción de sangre para persistencia de anticuerpos se realizó 6 meses después de la tercera dosis.
- ^g la extracción de sangre para persistencia de anticuerpos se realizó 6 meses después de la segunda dosis.
- ^h la extracción de sangre para persistencia de anticuerpos se realizó 18-24 meses después de la última dosis de Bexsero (estudio V72P10E1).


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Cte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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


**Pregunta 7**

Aclare si fueron realizados estudios funcionales en estos anticuerpos, teniendo en cuenta la complicación de esta bacteria, para valorar la afinidad con Neisseria meningitidis

Respuesta de Novartis

Por razones prácticas, los ensayos de eficacia meningocócica en entornos no epidémicos y antes de obtener la licencia no son factibles. Así, el otorgamiento de licencias de las vacunas meningocócicas se ha basado en un marcador serológico sustituto para la protección, los anticuerpos bactericidas en suero (ver SBA, ver Introducción Clínica, sección 1.4.1). La SBA es un ensayo funcional que mide el nivel de anticuerpos funcionales que reconocen antígenos de la superficie bacteriana y son capaces de dirigir la lisis bacteriana mediada por el complemento, el principal mecanismo por el cual las cepas *N meningitidis* serogrupo B son destruidas después de la infección natural. Cada uno de los antígenos de la vacuna provoca anticuerpos en todos los grupos de edad que son capaces de matar (en el SBA) a la cepa objetivo específica meningocócica del serogrupo B que expresa el antígeno. No se han realizado estudios de unión de afinidad.

Aunque muchos factores influyen en el rendimiento de la SBA, entre los que están la fuente de complemento (conejo frente a humano) y el laboratorio, el ensayo bactericida en suero usando complemento humano (hSBA) sigue siendo el método de elección para evaluar la protección contra la enfermedad y ha sido seleccionado por las vacunas de Novartis para la evaluación de Bexsero. Este enfoque ha sido aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y por las autoridades sanitarias de Canadá y Australia.



Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



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

**Pregunta 8**

Especifique en el grupo de adultos que población involucraron (edad y número de pacientes) en los estudios clínicos realizados y si había población de riesgo dentro de este grupo.

Respuesta de Novartis


Entre los estudios clínicos de la vacuna Bexsero realizados por Novartis, los estudios V72P4 y V72P5 se llevaron a cabo en la población adulta para un total de 81 sujetos de 18 años de edad y mayores vacunados con Bexsero (Tabla Q8).

El estudio V72P4 es un estudio de fase 2 realizado en adultos sanos de 18 a 50 años de edad que fueron expuestos rutinariamente a cultivos de *N. meningitidis*. Se enroló un total de 54 adultos, de los cuales 53 fueron vacunados con Bexsero (1 sujeto se retiró del estudio en el día de la inscripción).

El estudio V72P5 es un estudio de fase 1 realizado en adultos sanos de 18 a 40 años de edad. Se enroló un total de 70 adultos, de los cuales 28 fueron vacunados con Bexsero.

Toda la población enrolada en los estudios V72P4 y V72P5 consistió en sujetos sanos. Las condiciones clínicas tales como enfermedad crónica seria o progresiva, y/o sospecha de deterioro/alteración del sistema inmunológico, fueron criterios de exclusión. Como tal, ninguna población de riesgo de las condiciones mencionadas anteriormente estuvo involucrada en estos estudios (Tabla Q8).

Como un compromiso posterior a la autorización, se está llevando a cabo actualmente un estudio clínico patrocinado por Novartis (V72_62) para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de Bexsero cuando se administra a sujetos entre 2 y 17 años de edad con mayor riesgo de enfermedad meningocócica, ya sea debido a deficiencias de complemento primaria o secundaria o bien a asplenia o disfunción esplénica. El estudio está en curso y los resultados aún no están disponibles.

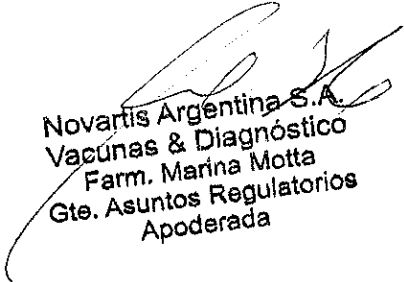

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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

**Tabla Q8 Consideración general de los estudios de Bexsero V72P4 y V72P5**

Estudio	Población (Edad a la inscripción), Esquema	Tipo de estudio	País	Grupo de vacuna	Número inscriptos	número expuestos
V72P4	Adultos (18-50 ade) 0, 2, 6 m	Fase 2, abierto, multicéntrico	Italia Alemania	Bexsero (más MenACWY a 7m)	54	53
V72P5	Adultos (18-40 ade) 0, 1, 2 m	Fase 1, Ciego para el observador, Centro único, Aleatorizado	Suiza	Bexsero	28	28
				rMenB+OMV NW	28	28
				rMenB	14	14
Total de sujetos expuestos a Bexsero						81

Abreviaturas: m = meses; ade= años de edad.


 Novartis Argentina S.A.
 Vacunas & Diagnóstico
 Farm. Marina Motta
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada


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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Expediente: N°1-47-875-14-3
Producto: Bexsero -Vacuna
Meningocócica Multicomponente
Grupo B (Recombinante, Adsorbida)

Mesa de Entradas, Salidas y Notificaciones A.N.M.A.T.:

Cítese al Laboratorio
Novartis Argentina S.A (Certificado N° 7209) a fin de comunicarle que se ha evaluado el
Plan de Gestión de Riesgo de referencia .

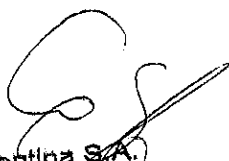
Asimismo se solicita:

- Incluir en el prospecto aprobado la leyenda : " BEXSERO" se encuentra incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (conjunto de actividades en Farmacovigilancia para prevenir o minimizar riesgos relacionados con productos medicinales).
- Enviar al Departamento de Farmacovigilancia informes periódicos del PGR en forma semestral con la siguiente información (por duplicado):

Presentación de informe de PGR:

1) PGR

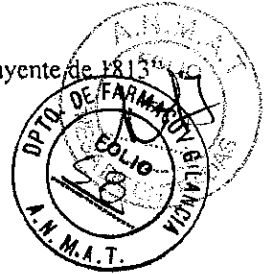
Vacuna	(nombre comercial)
Nro. de Informe/ Versión de PGR	(número)
Período que abarca el informe de PGR	(fechas)
Inicio de comercialización en Argentina	(fecha)
Nro. de unidades vendidas en Argentina	(desde el inicio de la comercialización)
Estimación de pacientes expuestos en Argentina	(desde el inicio de la comercialización)
Nro. de notificaciones enviadas al SNFVG	(desde el inicio de la comercialización)


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Ste. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



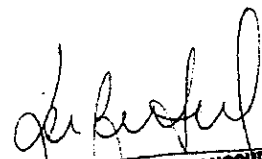
<p>PGR local: enviar un resumen con las acciones de farmacovigilancia y minimización de riesgos que se aplicarán en el período siguiente.</p>	<ul style="list-style-type: none">- si hubo temas importantes de seguridad estos deberán ser explicados- enviar informes con estadísticas de los datos recolectados en los estudios y/o programas- si hubo cambios en el prospecto adjuntar número de expediente de modificación de prospecto
---	---

- 2) Copia de Prospecto o Proyecto de prospecto.
- 3) En un CD presentar PGR original (completo en inglés), y los documentos de los puntos anteriores 1) y 2).

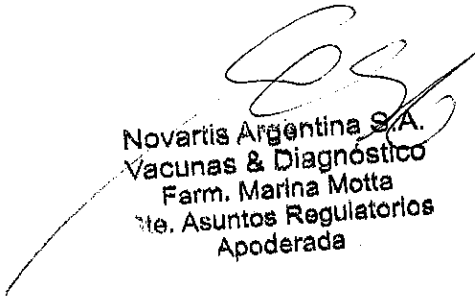
Resérvese por el plazo de 30 días.

Una vez notificado el laboratorio, vuelva.

Departamento de Farmacovigilancia
Buenos Aires, 15 de abril de 2014


Dra. SILVIA B. BENTANCOURT
Dpto. Farmacovigilancia
A.N.M.A.T.


Dra. ROSA MARIA PAPALE
Dpto. de Farmacovigilancia
A.N.M.A.T.


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Ste. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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



Motta, Marina

From: Papale Maria Rosa <rpapale@anmat.gov.ar>
Sent: jueves, 03 de julio de 2014 11:10 a.m.
To: Motta, Marina; Bentancourt Silvia
Subject: RE: frase del PGR

Categories: Green Category

Mariana

Sólo para evitar cacofonía:

Nombre del producto' cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (conjunto de actividades en Farmacovigilancia) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los vacunados, cuando se usa utiliza de acuerdo a las condiciones de uso recomendadas.

A tu dispo.

Cordialmente RoseMarie

Dra. RosaMaria Papale

Jefa de Departamento de Farmacovigilancia
Ex-Coordinadora Vademecum Farmacológico de la ANMAT
Avenida de Mayo 869, piso 11
C1084AAD - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. (+54-11) 4340-0800 Int. 1154
rpapale@anmat.gov.ar
www.anmat.gov.ar



Si no es necesario no imprima este correo: Todos somos responsables del medio ambiente.

-----Original Message-----

From: "Motta, Marina" <marina.motta@novartis.com>
To: Bentancourt Silvia <sbentancourt@anmat.gov.ar>, "rpapale@anmat.gov.ar" <rpapale@anmat.gov.ar>
Date: Wed, 2 Jul 2014 19:45:58 +0000
Subject: RE: frase del PGR

Estimada Dra. Papale,
Gracias por la atención a nuestra consulta.

A continuación detallo como quedaría el texto de acuerdo a lo conversado hoy.

Información para profesionales médicos

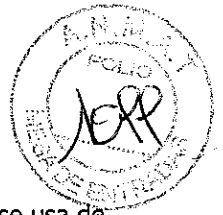
'Nombre del producto' cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (conjunto de actividades en Farmacovigilancia) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los vacunados, cuando se usa de acuerdo a las condiciones de uso recomendadas.

Saludos cordiales,
Marina

From: Bentancourt Silvia [<mailto:sbentancourt@anmat.gov.ar>]
Sent: lunes, 30 de junio de 2014 11:08 a.m.
To: Motta, Marina

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Asuntos Regulatorios
Apoderada

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



Cc: rpapale@anmat.gov.ar

Subject: frase del PGR

Estimada Marina:

Con respecto a la frase para el PGR nos parece que mejor sería donde dice "cuando se usa de acuerdo a las Recomendaciones del titular del certificado del producto", escribir algo así: "cuando se utiliza de acuerdo a las condiciones habituales de uso".

Cualquier cosa nos comunicamos.

saludos!!!
Silvia

Dra Silvia Bentancourt

Médica pediatra

Departamento de Farmacovigilancia

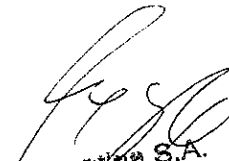
Av de Mayo 869, piso 11

C1084AAD - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Tel. (+54-11)4340-0800 Int.1809

<http://www.anmat.gov.ar/>




Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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

BEXSERO®**VACUNA MENINGOCÓCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B****(RECOMBINANTE, ADSORBIDA)****Suspensión Inyectable****Venta bajo receta médica****Industria italiana****FÓRMULA CUANTITATIVA Y CUALITATIVA****Principio(s) activo (s)**

Una dosis (0.5 ml) contiene:

Proteína recombinante de fusión NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 µg
Proteína recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 µg
Proteína recombinante de fusión fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 µg
Vesículas de la membrana externa (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4 ²	25 µg

¹ producida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante² adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al³⁺)³ NHBA (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina), NadA (adhesina A de *Neisseria*), fHbp (proteína de unión al factor H).

Excipientes: Cloruro de sodio 3,125 mg, histidina 0,776 mg, sacarosa 10 mg y agua para inyectables hasta 0,5 ml.

AdyuvantesAdsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al³⁺)**FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión inyectable.


Suspensión líquida blanca opalescente.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

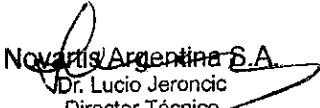
Vacunas meningocócica, código ATC: J07AH09.

INDICACIONES

1



Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



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

Bexsero® está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad y mayores contra la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B. El uso de Bexsero debe ser en concordancia con las recomendaciones oficiales. Ver sección "Características/Propiedades farmacológicas" para información sobre protección frente a cepas específicas del grupo B.

CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

La inmunización con Bexsero está pensada para estimular la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen a los antígenos de vacuna NHBA, NadA, fHbp, y PorA P1.4 (el antígeno inmunodominante presente en el componente de OMV) y que se espera que protejan contra la Enfermedad Meningocócica Invasiva (EMI) por grupo B. Como estos antígenos se expresan de forma variada en diferentes cepas, los meningococos que los expresan en niveles suficientes son susceptibles de eliminación por los anticuerpos provocados por la vacuna.

El sistema de tipificación del antígeno meningocócico (Meningococcal Antigen Typing System, MATS) se desarrolló para relacionar perfiles de antígenos de distintas cepas de bacterias meningocócicas del grupo B con la eliminación de las cepas en el ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA) y en última instancia para predecir amplitud de la cobertura de cepas.

Los antígenos de vacuna presentes en Bexsero también son expresados por cepas pertenecientes a grupos meningocócicos distintos al grupo B. Los escasos datos disponibles sugieren protección frente a algunas cepas no pertenecientes al grupo B, sin embargo, la magnitud aún no ha sido determinada.

Eficacia Clínica

La eficacia clínica de Bexsero no se ha evaluado mediante ensayos clínicos. La eficacia de la vacuna se ha deducido demostrando la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de la vacuna.

Inmunogenicidad

Las respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de vacuna NadA, fHbp, NHBA y PorA P1.4 se evaluaron mediante un grupo de cuatro cepas de meningococo del grupo B de referencia. Se midieron los anticuerpos bactericidas frente a estas cepas mediante el ensayo bactericida en suero utilizando suero humano como fuente del complemento (hSBA). No hay datos disponibles de todos los esquemas de vacunas usando la cepa de referencia para NHBA. La mayoría de los estudios de inmunogenicidad primaria se realizaron como ensayos clínicos aleatorizados, controlados y multicéntricos. Se evaluó la inmunogenicidad en lactantes, niños, adolescentes y adultos.

Inmunogenicidad en lactantes y niños

En estudios con lactantes, los participantes recibieron tres dosis de Bexsero a los 2, 4 y 6 o 2, 3 y 4 meses de edad y una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, a partir de los 12 meses de edad. Se obtuvieron sueros antes de la vacunación, un mes después de la tercera vacunación (ver Tabla 1) y un mes después de la vacunación de refuerzo (ver Tabla 2).

En un estudio de extensión, se evaluó la persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de refuerzo (ver Tabla 2). Los niños no vacunados previamente también recibieron dos dosis en el segundo año de vida, y se midió la persistencia de los anticuerpos un año después de la segunda dosis (ver Tabla 3). También se ha documentado la inmunogenicidad tras dos dosis en otro estudio en lactantes de 6 a 8 meses de edad en el momento de la inclusión (ver Tabla 3).

Inmunogenicidad en lactantes de 2 meses a 6 meses de edad

Los resultados sobre la inmunogenicidad un mes después de tres dosis de Bexsero administradas a los 2, 3, 4 y 2, 4, 6 meses de edad se resumen en la Tabla 1. Las respuestas de anticuerpos bactericidas un mes después de la tercera vacunación contra las cepas meningocócicas de referencia fueron altas contra los antígenos fHbp, NadA y PorA P1.4 en ambos esquemas de vacunación con Bexsero. Las respuestas bactericidas contra el antígeno NHBA fueron también altas en lactantes vacunados según el esquema de 2, 4 y 6 meses, pero este antígeno parece menos inmunogénico con el esquema de 2, 3 y 4 meses. No se conocen las consecuencias clínicas de la inmunogenicidad reducida del antígeno NHBA en este esquema.


Tabla 1. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la tercera dosis de Bexsero administrado a los 2, 3, 4 o 2, 4, 6 meses de edad

Antígeno		Estudio V72P13	Estudio V72P12	Estudio V72P16
		2, 4, 6 meses	2, 3, 4 meses	2, 3, 4 meses
fHbp	% seropositivo* (95% CI)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	GMT hSBA** (95% CI)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositivo (95% CI)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	GMT hSBA (95% CI)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositivo (95% CI)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	GMT hSBA (95% CI)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% seropositivo (95% CI)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	GMT hSBA (95% CI)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

* % seropositivo = porcentaje de sujetos que alcanzaron hSBA \geq 1:5.

** GMT = Título medio geométrico.

Los datos sobre la persistencia de los anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses de edad (antes de la dosis de refuerzo) y los datos de la dosis de refuerzo tras una cuarta dosis de Bexsero administrada a los 12 meses de edad se resumen en la Tabla 2. La persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de refuerzo se presenta también en la Tabla 2.


 Novartis Argentina S.A.
 Vacunas & Diagnóstico
 Farm. Marina Motta
 Cte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada

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

Tabla 2. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero después de una dosis de refuerzo 12 meses después de la serie primaria administrada a los 2, 3 y 4 o 2, 4 y 6 meses de edad, y persistencia del anticuerpo bactericida un año después de la dosis de refuerzo

Antígeno		2, 3, 4, 12 meses	2, 4, 6, 12 meses
fHbp	pre-refuerzo*	N=81 58% (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	N=426 82% (78-85) 10 (9,55-12)
	1 mes después de dosis de refuerzo	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 meses después de dosis de refuerzo	-	N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	pre-refuerzo	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 mes después de dosis de refuerzo	N=84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	N=421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
	12 meses después de dosis de refuerzo	-	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	pre-refuerzo	N=83 19% (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N=426 22% (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 mes después de dosis de refuerzo	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 meses después de dosis de refuerzo	-	N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	pre-refuerzo	N=69 25% (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N=100 61% (51-71) 8,4 (6,4-11)
	1 mes después de dosis de refuerzo	N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 meses después de dosis de refuerzo	-	N=291 36% (31-42%) 3,35 (2,88-3,9)

* el momento antes de la dosis de refuerzo representa la persistencia de anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses.

** % seropositivo = porcentaje de sujetos que alcanzaron hSBA \geq 1:5.

*** GMT = Título medio geométrico.

Inmunogenicidad en niños de 6 a 11 meses, de 12 a 23 meses y de 2 a 10 años de edad

La inmunogenicidad tras dos dosis administradas con un intervalo de dos meses en niños de 6 a 26 meses se ha documentado en tres estudios cuyos resultados se resumen en la Tabla 3. Las tasas de

