

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MenQuadfi soluzione iniettabile
Vaccino coniugato meningococcico gruppo A, C, W e Y
MenACWY

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 mL) contiene:

<i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride del gruppo A ¹	10 microgrammi
<i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride del gruppo C ¹	10 microgrammi
<i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride del gruppo W ¹	10 microgrammi
<i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride del gruppo Y ¹	10 microgrammi

¹coniugato alla proteina vettore del tossoide tetanico 55 microgrammi

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
La soluzione è limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MenQuadfi è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi, contro la malattia meningococcica invasiva causata dai sierogruppi A, C, W e Y di *Neisseria meningitidis*.
L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Immunizzazione primaria

- Soggetti di età pari o superiore ai 12 mesi di età: una singola dose (0,5 mL).

Dose di richiamo

- Una singola dose di 0,5 mL di MenQuadfi può essere somministrata ai soggetti che hanno ricevuto in precedenza un vaccino meningococcico contenente gli stessi sierogruppi (vedere paragrafo 5.1).
- Sono disponibili dati sulla persistenza anticorpale a lungo termine dopo la vaccinazione con MenQuadfi fino a 7 anni dopo la vaccinazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
- Non vi sono dati disponibili per indicare la necessità o le tempistiche di una dose di richiamo di MenQuadfi (vedere paragrafo 5.1).

Altre popolazioni pediatriche

La sicurezza e l'immunogenicità di MenQuadfi in soggetti di età inferiore a 12 mesi non sono ancora state stabilite.

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata solo per iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide o nella parte anterolaterale della coscia in base all'età e alla massa muscolare del soggetto ricevente.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. o in seguito a precedente somministrazione del vaccino o di un vaccino contenente componenti simili.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

MenQuadfi non deve essere somministrato per via sottocutanea, intravascolare o intradermica.

È buona pratica clinica far precedere la vaccinazione da una anamnesi (con particolare attenzione alle vaccinazioni precedenti e alla possibile insorgenza di effetti indesiderati) e da un esame clinico.

Ipersensibilità

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre prontamente disponibili cure mediche appropriate e supervisione in caso di un evento anafilattico dopo la somministrazione del vaccino.

Malattia intercorrente

La vaccinazione deve essere posticipata in soggetti affetti da una malattia febbrile acuta severa. In ogni caso la presenza di una infezione minore, come un raffreddore, non deve far posticipare la vaccinazione.

Sincope

Si può verificare sincope (svenimento) o altre reazioni correlate all'ansia in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione, come risposta psicogena all'iniezione con ago. È importante che siano predisposte adeguate misure per evitare cadute o lesioni conseguenti allo svenimento e per la gestione dello svenimento stesso.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

MenQuadfi deve essere somministrato con cautela in soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione che sono controindicazioni all'iniezione intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio non superi chiaramente il rischio della somministrazione.

Protezione

MenQuadfi conferirà protezione solo contro la *Neisseria meningitidis* gruppo A, C, W e Y. Il vaccino non proteggerà contro altri gruppi di *Neisseria meningitidis*.

Come con qualsiasi vaccino, è possibile che non venga prodotta una risposta immunitaria protettiva in tutti i vaccinati.

Il calo dei titoli sierici di anticorpi battericidi nei confronti del sierogruppo A quando si usa il test con il complemento umano (h SBA) è stato segnalato per MenQuadfi e altri vaccini meningococcici quadrivalenti. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Tuttavia, se si ritiene che un individuo sia particolarmente a rischio di esposizione al sierogruppo A e abbia ricevuto una dose di MenQuadfi approssimativamente più di un anno prima, si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di richiamo.

Sono state osservate medie geometriche dei titoli (GMT) hSBA inferiori rispetto al sierogruppo A dopo la somministrazione di una singola dose di MenQuadfi a bambini nella prima infanzia che avevano ricevuto in

precedenza il vaccino meningococcico coniugato di sierogruppo C (MenC-CRM) durante l'infanzia. Tuttavia, i tassi di sieroprotezione erano comparabili tra i gruppi di trattamento (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Questo aspetto potrebbe essere preso in considerazione per i soggetti ad alto rischio di infezione da MenA che hanno ricevuto il vaccino MenC-CRM nel loro primo anno di vita.

Immunodeficienza

Nei pazienti immunocompromessi o che ricevono un trattamento immunosoppressivo, è possibile che la vaccinazione non produca un'adeguata risposta immunitaria (vedere paragrafo 4.5). I soggetti con deficit familiari del complemento (ad esempio, deficit di C3 o di C5) e i soggetti che ricevono trattamenti che inibiscono l'attivazione del complemento terminale (ad es. eculizumab) sono a maggior rischio di malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* gruppi A, C, W e Y, anche se sviluppano anticorpi a seguito della vaccinazione con MenQuadfi. Non vi sono dati disponibili in pazienti immunocompromessi.

Immunizzazione tetanica

L'immunizzazione con il vaccino MenQuadfi non sostituisce l'immunizzazione di routine per il tetano. La co-somministrazione di MenQuadfi con un vaccino contenente il tossoide tetanico non compromette la risposta al tossoide tetanico né influisce sulla sicurezza.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Uso con altri vaccini

In caso di somministrazione concomitante devono essere utilizzati siti di iniezione su arti separati e siringhe diverse.

Da 12 a 23 mesi di età, MenQuadfi può essere somministrato contemporaneamente con il vaccino per morbillo-parotite-rosolia (MPR) + il vaccino per la varicella (V), con i vaccini combinati per difterite-tetano-pertosse acellulare (DTPa), compresi i vaccini DTPa combinati con epatite B (HBV), poliovirus inattivato (IPV) o *Haemophilus influenzae* tipo b (HBV, IPV o Hib) come il vaccino DTPa-HBV IPV/Hib (Hib coniugato con TT), e vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13-valenze (PCV-13).

Non c'è stato alcun impatto sulla risposta immunitaria a MenQuadfi quando è stato co-somministrato un vaccino contro il sierogruppo B del meningococco.

MenQuadfi può essere somministrato contemporaneamente con PCV-13. Sono state osservate GMT hSBA inferiori al giorno 30 dopo la dose per il sierogruppo A quando somministrati in concomitanza. La rilevanza clinica di questa osservazione è sconosciuta. A scopo precauzionale nei bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi ad alto rischio di malattia per il sierogruppo A, si potrebbe prendere in considerazione la somministrazione separata dei vaccini MenQuadfi e PCV-13.

Da 10 a 17 anni di età, MenQuadfi può essere co-somministrato con il vaccino (adsorbito, con contenuto antigenico ridotto) antidifterico, antitetanico e antipertossico (componente acellulare) (dTpa) o vaccino contro dTpa e poliovirus inattivato (dTpa-IPV) e il vaccino per il papillomavirus umano (ricombinante, adsorbito) 4-valente (4vHPV) o il vaccino contro HPV 9-valente (9vHPV). Tuttavia, le risposte anticorpali ad alcuni degli antigeni potrebbero essere influenzate dalla co-somministrazione.

I bambini e adolescenti naïve al vaccino meningococcico di età compresa tra 10 e 17 anni hanno avuto una risposta non inferiore per PT e risposte anticorpali inferiori a FHA, PRN e FIM quando il vaccino dTpa è stato somministrato in concomitanza con MenQuadfi e 4vHPV rispetto alla co-somministrazione con il solo vaccino HPV (risposta immunitaria valutata dopo il completamento della serie completa di HPV). Le implicazioni cliniche delle risposte dell'antigene della pertosse osservate anche con altri vaccini coniugati meningococcici quadrivalenti esistenti non sono note.

La co-somministrazione di MenQuadfi con dTpa-IPV e 9vHPV in bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni ha determinato GMT e tassi di sieroriposta inferiori per il sierogruppo A, GMT inferiori per il sierogruppo W, risposte inferiori a poliomielite inattivati tipi 1 e 3, difterite e anti-HPV tipi 6 e 58 (risposta immunitaria valutata dopo la prima dose di 9vHPV) rispetto a quando MenQuadfi è stato somministrato in sequenza con dTpa-IPV e 9vHPV. L'implicazione clinica delle risposte a titolo ridotto osservate non è chiara. Si potrebbe prendere in considerazione la somministrazione sequenziale di MenQuadfi con dTpa-IPV e 9vHPV (ad esempio per bambini e adolescenti a rischio più elevato).

I vaccini concomitanti devono sempre essere somministrati in sedi d'iniezione distinte, preferibilmente negli arti controlaterali.

La somministrazione contemporanea di MenQuadfi con altri vaccini oltre a quelli sopra elencati non è stata studiata.

Uso con medicinali immunosoppressori sistemici

È possibile che nei pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo non venga stimolata una risposta immunitaria adeguata (vedere anche paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di MenQuadfi in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). MenQuadfi deve essere usato in gravidanza solo se i possibili benefici per la madre superano i rischi potenziali, inclusi quelli per il feto.

Allattamento al seno

Non è noto se MenQuadfi sia escreto nel latte materno. MenQuadfi deve essere usato durante l'allattamento al seno solo se i possibili benefici superano i rischi potenziali.

Fertilità

È stato condotto uno studio di sviluppo e tossicità riproduttiva su femmine di coniglio. Non vi sono stati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità femminile. Non sono stati condotti studi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MenQuadfi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcune delle reazioni avverse menzionate nel paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono temporaneamente influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di una singola dose di MenQuadfi in soggetti di età pari o superiore a 12 mesi è stata valutata in studi clinici, dove 6 308 soggetti hanno ricevuto una dose primaria (N = 5 906) o una dose di richiamo (N = 402) di MenQuadfi. Questo includeva 1 389 bambini nella prima infanzia di età compresa tra 12 e 23 mesi, 498 bambini di età compresa tra 2 e 9 anni, 2 289 bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni, 1 684 adulti di età compresa tra 18 e 55 anni, 199 adulti di età compresa tra 56 e 64 anni e 249 anziani di età pari o superiore a 65 anni. Di questi, 392 adolescenti hanno ricevuto MenQuadfi contemporaneamente con dTpa e 4vHPV e 589 bambini nella prima infanzia hanno ricevuto MenQuadfi contemporaneamente con MPR+V (N = 189), DTpa-IPV-HB-Hib (N = 200) o PCV-13 (N = 200).

Le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente entro 7 giorni dalla vaccinazione con una singola dose di MenQuadfi da solo in bambini nella prima infanzia di età compresa tra 12 e 23 mesi sono

state irritabilità (36,7%) e dolorabilità in sede di iniezione (30,6%), mentre in età pari o superiore a 2 anni sono state dolore in sede di iniezione (38,7%) e mialgia (30,5%).

Queste reazioni avverse sono state per lo più di intensità lieve o moderata.

Il tasso di reazioni avverse in seguito alla dose di richiamo di MenQuadfi negli adolescenti di almeno 15 anni di età e negli adulti era comparabile a quello osservato negli adolescenti e negli adulti che avevano ricevuto la dose primaria di MenQuadfi.

Le percentuali di reazioni avverse nei 7 giorni successivi alla vaccinazione tra i bambini nella prima infanzia erano comparabili quando MPR+V veniva somministrato in concomitanza con o senza MenQuadfi e quando DTPa-IPV-HB-Hib veniva somministrato con o senza MenQuadfi. Complessivamente, le percentuali di reazioni avverse sono state più elevate in bambini nella prima infanzia che hanno ricevuto PCV-13 somministrato in concomitanza con MenQuadfi (36,5%) rispetto a quelli che hanno ricevuto solo PCV-13 (17,2%).

Bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni hanno ricevuto MenQuadfi da solo (N = 171) o MenQuadfi in concomitanza con dTpa-IPV e la prima dose di 9vHPV (N = 116). I tassi di dolore al sito di iniezione nel sito di iniezione di 9vHPV erano più alti quando somministrato in concomitanza con dTpa-IPV e MenQuadfi (83,6%) rispetto a quando dTpa-IPV e 9vHPV venivano somministrati senza MenQuadfi (67,3%). Nel complesso, i tassi e l'intensità delle reazioni avverse erano comparabili tra questi due gruppi.

Adolescenti e adulti di età compresa tra i 13 e i 26 anni, immunizzati con MenQuadfi 3-6 anni prima, hanno ricevuto MenQuadfi in co-somministrazione con il vaccino contro il meningococco di sierogruppo B (MenB), MenB (ricombinante, adsorbito) (N = 93) o MenB (rDNA, componente, adsorbito) (N = 92). I tassi e l'intensità delle reazioni avverse sistemiche nei 7 giorni successivi alla vaccinazione tendevano a essere più elevati quando MenQuadfi veniva somministrato in concomitanza con il vaccino MenB rispetto a quando MenQuadfi veniva somministrato da solo. La reazione avversa sistemica sollecitata più comune è stata la mialgia, di lieve intensità, verificatasi più frequentemente negli adolescenti e negli adulti che hanno ricevuto MenQuadfi e il vaccino MenB in concomitanza (MenB [ricombinante, adsorbito], 65,2%; o MenB [rDNA, componente, adsorbito], 63%) rispetto a quelli che hanno ricevuto MenQuadfi da solo (32,8%).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse, come elencate sotto, sono state identificate da studi clinici condotti con MenQuadfi quando somministrato da solo a soggetti di età pari o superiore a 2 anni e dalla sorveglianza dopo l'immissione in commercio. Il profilo di sicurezza osservato in bambini nella prima infanzia di età compresa tra 12 e 23 mesi è presentato nella sezione sulla popolazione pediatrica.

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla classificazione MedDRA per sistemi ed organi e per frequenza secondo le seguenti categorie di frequenza:

molto comune ($\geq 1/10$);

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

molto raro ($< 1/10\ 000$);

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse in seguito a somministrazione di MenQuadfi in studi clinici e nella sorveglianza dopo l'immissione in commercio in soggetti di età pari o superiore a 2 anni

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	raro	Linfoadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	molto raro	Anafilassi
	non nota	Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	molto comune	Cefalea
	non comune	Capogiro
	non nota	Convulsioni febbrili, crisi epilettiche
Patologie gastrointestinali	non comune	Vomito, nausea
	raro	Diarrea, dolore di stomaco
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	raro	Orticaria, prurito, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	molto comune	Mialgia
	raro	Dolore a un arto
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune	Malessere
		Dolore in sede di iniezione
	comune	Febbre
		In sede di iniezione: tumefazione, eritema
	non comune	Stanchezza
		In sede di iniezione: prurito, calore, ecchimosi, eruzione cutanea
	raro	Brividi, dolore ascellare
		In sede di iniezione: indurimento

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di MenQuadfi nei bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni era generalmente comparabile con quello degli adulti. Eritema e tumefazione in sede di iniezione di MenQuadfi sono stati segnalati più frequentemente (molto comune) in bambini di età compresa tra 2 e 9 anni rispetto agli altri gruppi con soggetti di età maggiore.

In bambini nella prima infanzia di età compresa tra 12 e 23 mesi, eritema e tumefazione (molto comune) in sede di iniezione di MenQuadfi, vomito (comune) e diarrea (comune) sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai gruppi con soggetti di età maggiore. Le ulteriori reazioni, elencate di seguito nella Tabella 2, sono state riportate in seguito alla somministrazione di MenQuadfi in bambini nella prima infanzia durante gli studi clinici e nella sorveglianza dopo l'immissione in commercio.

Tabella 2. Reazioni avverse in seguito a somministrazione di MenQuadfi in studi clinici e nella sorveglianza dopo l'immissione in commercio in soggetti di età compresa tra 12 e 23 mesi

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	molto raro	Anafilassi
	non nota	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto comune	Perdita di appetito
Disturbi psichiatrici	molto comune	Irritabilità
	non comune	Insomnia
Patologie del sistema nervoso	molto comune	Sonnolenza
	non nota	Convulsioni febbrili, crisi epilettiche
Patologie gastrointestinali	comune	Vomito, diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	non comune	Orticaria

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune	Pianto anormale In sede di iniezione: dolorabilità/dolore, eritema, tumefazione
	comune	Febbre
	non comune	In sede di iniezione: prurito, indurimento, lividura, eruzione cutanea

Popolazione adulta

Complessivamente, le stesse reazioni avverse in sede di iniezione e reazioni sistemiche con frequenze inferiori sono state osservate entro 7 giorni dalla vaccinazione con una singola dose di MenQuadfi negli adulti (età pari o superiore a 56 anni) e negli adulti più giovani (dai 18 ai 55 anni di età), eccetto per il prurito in sede di iniezione che era più frequente (comune) negli adulti di età maggiore. Queste reazioni avverse sono state per lo più di intensità lieve o moderata.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio con MenQuadfi è improbabile visto che il medicinale si presenta come flaconcino monodose. In caso di sovradosaggio si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e l'eventuale trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino meningococcico, codice ATC: J07AH08

Meccanismo d'azione

Gli anticorpi anti-capsulari meningococcici proteggono contro le malattie da meningococco attraverso l'attività battericida mediata dal complemento. MenQuadfi induce la produzione di anticorpi battericidi specifici contro i polisaccaridi capsulari dei sierogruppi A, C, W e Y di *Neisseria meningitidis*.

Immunogenicità

L'immunogenicità di una singola dose di MenQuadfi per la vaccinazione primaria in bambini nella prima infanzia (12-23 mesi di età), bambini e adolescenti (2-17 anni di età), adulti (18-55 anni di età) e adulti di età più avanzata (età pari o superiore a 56 anni) è stata valutata in sei studi registrativi e in due ulteriori studi condotti in bambini nella prima infanzia (12 ai 23 mesi di età) e bambini e adolescenti (10-17 anni). L'immunogenicità di una singola dose di MenQuadfi quando viene usata come vaccinazione di richiamo è stata valutata in uno studio registrativo (nei soggetti di età compresa tra i 15 e i 55 anni) e in altri quattro studi: due nei bambini 3 anni e 5 anni dopo la vaccinazione primaria effettuata quando avevano un'età compresa tra 12 e 23 mesi, uno in adolescenti e adulti da 3 e 6 anni dopo la vaccinazione primaria e uno in adulti con età più avanzata a 3, 5 anni e tra i 6 e 7 anni dopo la vaccinazione primaria effettuata all'età di 56 anni o superiore. Inoltre, in questi studi aggiuntivi sono disponibili dati clinici sulla persistenza della risposta anticorpale da almeno 3 anni e fino a 7 anni dopo la vaccinazione primaria con MenQuadfi.

Sono state condotte analisi di immunogenicità primaria misurando l'attività battericida sierica (SBA) utilizzando siero umano come fonte di complemento esogeno (hSBA). I dati sul complemento di coniglio (rSBA) sono disponibili per i sottogruppi di tutte le età e generalmente seguono gli andamenti osservati con i dati del complemento umano (hSBA). In aggiunta, tutti i soggetti partecipanti allo studio MEQ00065

(NCT03890367) sono stati valutati per immunogenicità primaria, determinata mediante hSBA e rSBA per il sierogruppo C.

Immunogenicità in bambini nella prima infanzia di età compresa tra 12 e 23 mesi

L'immunogenicità nei soggetti di età compresa tra 12 e 23 mesi è stata valutata in tre studi clinici (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371] e MEQ00065 [NCT03890367]).

MET51 è stato condotto sia in soggetti naïve per il vaccino meningococcico che in soggetti già vaccinati con un vaccino meningococcico C monovalente coniugato, nel primo anno di vita (vedere Tabella 3).

Tabella 3. Confronto delle risposte degli anticorpi battericidi al vaccino MenQuadfi e MenACWY-TT 30 giorni dopo la vaccinazione in soggetti di età compresa tra 12 e 23 mesi (studio MET51*) considerando solo i soggetti naïve al vaccino meningococcico o i soggetti in combinazione (Naïve + MenC immunizzati)

Endpoint per sierogruppo	MenQuadfi (IC al 95%) Naïve	MenACWY-TT (IC al 95%) Naïve	MenQuadfi (IC al 95%) Combinazione (Naïve + MenC immunizzati)	MenACWY-TT (IC al 95%) Combinazione (Naïve + MenC immunizzati)
A	N = 293	N = 295	N = 490	N = 393-394
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)**	90,8 (86,9; 93,8)	89,5 (85,4; 92,7)	90,4 (87,4; 92,9)	91,6 (88,4; 94,2)
% sierorisposta	76,8 (71,5; 81,5)	72,5 (67,1; 77,6)	76,5 (72,5; 80,2)	77,1 (72,6; 81,2)
GMT hSBA	28,7 (25,2; 32,6)	28,0 (24,4; 32,1)	29,9 (26,9; 33,2)	34,5 (30,5; 39,0)
C	N = 293	N = 295	N = 489	N = 393-394
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)**	99,3 (97,6; 99,9)	81,4 (76,4; 85,6)	99,2 (97,9; 99,8)	85,5 (81,7; 88,9)
% sierorisposta	98,3 (96,1; 99,4)	71,5 (66,0; 76,6)	97,1 (95,2; 98,4)	77,4 (72,9; 81,4)
GMT hSBA	436 (380; 500)	26,4 (22,5; 31,0)	880 (748; 1035)	77,1 (60,7; 98,0)
W	N = 293	N = 296	N = 489	N = 393-394
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84,0 (80,0; 87,5)
% sierorisposta	67,6 (61,9; 72,9)	66,6 (60,9; 71,9)	70,8 (66,5; 74,8)	68,4 (63,6; 73,0)
GMT hSBA	22,0 (18,9; 25,5)	16,4 (14,4; 18,6)	24,4 (21,8; 27,5)	17,7 (15,8; 19,8)
Y	N = 293	N = 296	N = 488-490	N = 394-395
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)**	93,2 (89,7; 95,8)	91,6 (87,8; 94,5)	94,3 (91,8; 96,2)	91,6 (88,5; 94,2)

% sierorisposta	81,9 (77,0; 86,1)	79,1 (74,0; 83,5)	84,8 (81,3; 87,9)	78,9 (74,6; 82,9)
GMT hSBA	38,0 (33,0; 43,9)	32,2 (28,0; 37,0)	41,7 (37,5; 46,5)	31,9 (28,4; 36,0)

*Identificativo dello studio clinico NCT02955797

N: numero dei soggetti nell'analisi per protocollo con risultati sierologici validi Il numero di soggetti varia a seconda dei tempi e del sierogruppo.

IC al 95% della singola proporzione calcolata con il metodo binomiale esatto.

**Criterio di non inferiorità soddisfatto.

Risposta nei soggetti precedentemente vaccinati con vaccini coniugati MenC nel loro primo anno di vita

La maggior parte dei bambini nella prima infanzia (di età compresa tra 12 e 23 mesi) vaccinati precedentemente con un vaccino meningococcico C monovalente coniugato nello studio MET51 (NCT02955797) presentava titoli hSBA $\geq 1:8$ nel gruppo MenQuadfi (N = 198) ($\geq 86,7\%$) e nel gruppo MenACWY-TT (N = 99) ($\geq 85,7\%$) al giorno 30 dopo la vaccinazione. Questi bambini nella prima infanzia hanno ricevuto nei primi mesi di vita il vaccino MenC-TT o il vaccino MenC-CRM. Il tasso di sieroprotezione a seguito della vaccinazione era comparabile tra MenQuadfi e MenACWY-TT in tutti i sierogruppi indipendentemente dallo stato vaccinale precedente.

Nei soggetti trattati con MenC-CRM, le GMT per il sierogruppo A erano inferiori nel gruppo MenQuadfi (N = 49) rispetto al gruppo MenACWY-TT (N = 25) [12,0 (8,23; 17,5) vs 42,2 (25,9; 68,8)]. Dopo la somministrazione di MenQuadfi, i tassi di sieroprotezione (titoli hSBA $\geq 1:8$) per i soggetti già vaccinati con MenC-CRM erano inferiori ma comunque comparabili nei sierogruppi A e W rispetto a quelli del gruppo MenACWY-TT [A: 68,8% (53,7; 81,3) vs 96,0% (79,6; 99,9); W: 68,1% (52,9; 80,9) contro 79,2% (57,8; 92,9)]. I tassi per il sierogruppo Y sono stati più alti, ma comunque paragonabili a quelli del gruppo MenACWY-TT [95,8% (85,7; 99,5) contro 80,0% (59,3; 93,2)]. I tassi per il sierogruppo C erano comparabili in entrambi i gruppi [95,7% (85,5; 99,5) vs 92,0% (74,0; 99,0)]. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Questo aspetto potrebbe essere considerato per gli individui ad alto rischio di infezione da MenA che hanno ricevuto il vaccino MenC-CRM nel loro primo anno di vita.

MET57 (NCT03205371) è stato condotto in bambini nella prima infanzia di età compresa tra 12 e 23 mesi naïve per il vaccino meningococcico per valutare l'immunogenicità della somministrazione contemporanea di MenQuadfi con vaccini pediatrici (MPR+V, DTPa-IPV-HB-Hib o PCV-13). Complessivamente, il tasso di sieroprotezione hSBA nei soggetti che hanno ricevuto MenQuadfi era elevato per tutti i sierogruppi (tra 88,9% e 100%). I tassi di sierorisposta e di sieroprotezione per il sierogruppo A erano comparabili quando MenQuadfi è stato co-somministrato con PCV-13 e da solo (56,1%, [IC al 95% 48,9; 63,2] and 83,7% [IC al 95% 77,7; 88,6] vs 71,9% [IC al 95% 61,8; 80,6] e 90,6% [IC al 95% 82,9; 95,6]). Erano presenti differenze nelle GMT hSBA per il sierogruppo A quando MenQuadfi è stato somministrato contemporaneamente con PCV-13 (N=196), se comparato con MenQuadfi somministrato da solo (N=96) (24,6 [IC al 95% 20,2; 30,1] e 49,0 [IC al 95% 36,8; 65,3]). La rilevanza clinica di questi risultati non è nota, ma questa osservazione potrebbe essere presa in considerazione per gli individui ad alto rischio di infezione da MenA e di conseguenza le vaccinazioni con MenQuadfi e PCV-13 potrebbero essere eseguite separatamente.

Lo studio MEQ00065 (NCT03890367) è stato condotto in bambini nella prima infanzia di età compresa tra 12 e 23 mesi naïve al vaccino meningococcico per valutare l'immunogenicità del sierogruppo C mediante test per hSBA e rSBA dopo la somministrazione di una dose singola di MenQuadfi rispetto a MenACWY-TT o MenC-TT.

MenQuadfi ha dimostrato superiorità rispetto al vaccino MenACWY-TT per il tasso di sieroprotezione hSBA e le GMT hSBA e rSBA contro il sierogruppo meningococcico C. La non inferiorità è stata dimostrata per il tasso di sieroprotezione rSBA contro il sierogruppo meningococcico C.

MenQuadfi ha inoltre dimostrato superiorità rispetto al vaccino MenC-TT per le GMT hSBA e rSBA contro il sierogruppo meningococcico C e non inferiorità per i tassi di sieroprotezione rSBA e hSBA contro il sierogruppo meningococcico C (vedere Tabella 4).

Tabella 4: Confronto delle risposte degli anticorpi battericidi hSBA e rSBA contro il sierogruppo C indotte dai vaccini MenQuadfi, MenACWY-TT e MenC-TT 30 giorni dopo la vaccinazione di soggetti naïve al vaccino meningococcico di età compresa tra 12 e 23 mesi (studio MEQ00065*)

Endpoint	MenQuadfi (IC al 95 %)	MenACWY-TT (IC al 95 %)	MenC-TT (IC al 95 %)	MenQuadfi (IC al 95 %)	MenACWY-TT (IC al 95 %)	MenC-TT (IC al 95 %)
	hSBA			rSBA		
	N = 214	N = 211	N = 216	N = 213	N = 210	N = 215
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	99,5 ^{#§} (97,4; 100)	89,1 (84,1; 93,0)	99,5 (97,4; 100)	100 [¶] (98,3; 100)	94,8 (90,8; 97,4)	100 (98,3; 100)
% sierorisposta	99,5 (97,4; 100)	83,4 (77,7; 88,2)	99,1 (96,7; 99,9)	99,5 (97,4; 100)	92,9 (88,5; 95,9)	99,5 (97,4; 100)
GMT	515 [§] (450; 591)	31,6 (26,5; 37,6)	227 (198; 260)	2 143 [¥] (1 870; 2 456)	315 (252; 395)	1 624 (1 425; 1 850)

* Codice identificativo della sperimentazione clinica NCT03890367

Superiorità di MenQuadfi dimostrata rispetto a MenACWY-TT (tassi di sieroprotezione hSBA)

§ Non inferiorità di MenQuadfi dimostrata rispetto a MenC-TT (tassi di sieroprotezione hSBA)

§ Superiorità di MenQuadfi dimostrata rispetto a MenACWY-TT e MenC-TT (GMT hSBA)

¶ Non inferiorità di MenQuadfi dimostrata rispetto a MenACWY-TT e MenC-TT (tassi di sieroprotezione rSBA)

¥ Superiorità di MenQuadfi dimostrata rispetto a MenACWY-TT e MenC-TT (GMT rSBA)

N: numero di soggetti con risultati sierologici validi nella serie di analisi per protocollo

IC al 95 % della singola percentuale calcolata in base al metodo binomiale esatto

Immunogenicità in bambini di età compresa tra 2 e 9 anni

L'immunogenicità in soggetti di età compresa tra 2 e 9 anni è stata valutata nello studio MET35 (NCT03077438) (stratificato per età da 2 a 5 anni e da 6 a 9 anni) comparando la sierorisposta dopo la somministrazione di MenQuadfi o di MenACWY-CRM.

Complessivamente, nei soggetti di età compresa tra 2 e 9 anni, è stata dimostrata la non-inferiorità in termini di immunogenicità, basata sulla sierorisposta hSBA, di MenQuadfi rispetto a MenACWY-CRM per tutti e 4 i sierogruppi.

Tabella 5. Confronto delle risposte degli anticorpi battericidi a MenQuadfi e MenACWY-CRM 30 giorni dopo la vaccinazione nei soggetti naïve al vaccino meningococcico da 2 a 5 anni e da 6 a 9 anni di età (studio MET35*)

Endpoint per sierogruppo	2-5 anni di età		6-9 anni di età	
	MenQuadfi (IC al 95%)	MenACWY-CRM (IC al 95%)	MenQuadfi (IC al 95%)	MenACWY-CRM (IC al 95%)
A	N = 227-228	N = 221	N = 228	N = 237
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	84,6 (79,3; 89,1)	76,5 (70,3; 81,9)	88,2 (83,2; 92,0)	81,9 (76,3; 86,5)
% sierorisposta	52,4 (45,7; 59,1)	44,8 (38,1; 51,6)	58,3 (51,6; 64,8)	50,6 (44,1; 57,2)
GMT hSBA	21,6 (18,2; 25,5)	18,9 (15,5; 23,0)	28,4 (23,9; 33,8)	26,8 (22,0; 32,6)
C	N = 229	N = 222-223	N = 229	N = 236
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	97,4 (94,4; 99,0)	64,6 (57,9; 70,8)	98,3 (95,6; 99,5)	69,5 (63,2; 75,3)

% sierorisposta	94,3 (90,5; 96,9)	43,2 (36,6; 50,0)	96,1 (92,7; 98,2)	52,1 (45,5; 58,6)
GMT hSBA	208 (175; 246)	11,9 (9,79; 14,6)	272 (224; 330)	23,7 (18,2; 31,0)
W	N = 229	N = 222	N = 229	N = 237
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	90,8 (86,3; 94,2)	80,6 (74,8; 85,6)	98,7 (96,2; 99,7)	91,6 (87,3; 94,8)
% sierorisposta	73,8 (67,6; 79,4)	61,3 (54,5; 67,7)	83,8 (78,4; 88,4)	66,7 (60,3; 72,6)
GMT hSBA	28,8 (24,6; 33,7)	20,1 (16,7; 24,2)	48,9 (42,5; 56,3)	33,6 (28,2; 40,1)
Y	N = 229	N = 222	N = 229	N = 237
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	97,8 (95,0; 99,3)	86,9 (81,8; 91,1)	99,1 (96,9; 99,9)	94,5 (90,8; 97,0)
% sierorisposta	88,2 (83,3; 92,1)	77,0 (70,9; 82,4)	94,8 (91,0; 97,3)	81,4 (75,9; 86,2)
GMT hSBA	49,8 (43,0; 57,6)	36,1 (29,2; 44,7)	95,1 (80,2; 113)	51,8 (42,5; 63,2)

*Identificativo dello studio NCT03077438

N: numero dei soggetti nell'analisi per protocollo impostata con validi risultati sierologici. Il numero di soggetti varia a seconda dei tempi e del sierogruppo.

IC al 95% della singola proporzione calcolata con metodo binomiale esatto.

Immunogenicità in bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni

L'immunogenicità in soggetti di età compresa tra 10 e 17 anni è stata valutata in tre studi che confrontavano la sierorisposta a seguito della somministrazione di MenQuadfi rispetto a MenACWY-CRM (MET50 [NCT02199691]) o MenACWY-DT (MET43[NCT02842853]) o confrontando la sieroprotezione dopo la somministrazione di MenQuadfi rispetto a MenACWY-TT (MEQ00071) [NCT04490018]).

MET50 è stato condotto in soggetti naïve per il vaccino meningococcico ed è stata valutata la sierorisposta dopo la somministrazione di MenQuadfi da solo, MenACWY-CRM da solo, MenQuadfi in co-somministrazione con dTpa e 4vHPV o dTpa e 4vHPV da soli.

Tabella 6. Confronto delle risposte degli anticorpi battericidi a MenQuadfi e MenACWY-CRM 30 giorni dopo la vaccinazione nei soggetti naïve al vaccino meningococcico da 10 a 17 anni di età (studio MET50 *)

Endpoint per Sierogruppo	MenQuadfi (IC al 95%)		MenACWY-CRM (IC al 95%)	
A	N = 463		N = 464	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	93,5	(90,9; 95,6)	82,8	(79,0; 86,1)
% sierorisposta***#	75,6	(71,4; 79,4)	66,4	(61,9; 70,7)
GMT hSBA	44,1	(39,2; 49,6)	35,2	(30,3; 41,0)
C	N = 462		N = 463	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	98,5	(96,9; 99,4)	76,0	(71,9; 79,8)
% sierorisposta***#	97,2	(95,2; 98,5)	72,6	(68,3; 76,6)

Endpoint per Sierogruppo	MenQuadfi (IC al 95%)		MenACWY-CRM (IC al 95%)	
	GMT hSBA	387	(329; 456)	51,4
W	N = 463		N = 464	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	99,1	(97,8; 99,8)	90,7	(87,7; 93,2)
% sierorisposta**#	86,2	(82,7; 89,2)	66,6	(62,1; 70,9)
GMT hSBA	86,9	(77,8; 97,0)	36,0	(31,5; 41,0)
Y	N = 463		N = 464	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	97,2	(95,2; 98,5)	83,2	(79,5; 86,5)
% sierorisposta**#	97,0	(95,0; 98,3)	80,8	(76,9; 84,3)
GMT hSBA	75,7	(66,2; 86,5)	27,6	(23,8; 32,1)

*Identificativo dello studio NCT02199691

N: numero dei soggetti nell'analisi per protocollo impostata con validi risultati sierologici.

IC al 95% della singola proporzione calcolata con metodo binomiale esatto.

** Titoli hSBA post vaccinazione ≥1:8 per soggetti con titoli hSBA pre vaccinazione < 1:8 o almeno un incremento di 4 volte dei titoli hSBA da prima a dopo la vaccinazione per i soggetti con titoli hSBA pre vaccinazione ≥1:8 # Criterio di non inferiorità soddisfatto.

Lo studio MET43 è stato eseguito per valutare l'immunogenicità di MenQuadfi rispetto a MenACWY-DT in bambini, adolescenti e adulti (di età compresa tra 10 e 55 anni).

Tabella 7. Confronto delle risposte degli anticorpi battericidi a MenQuadfi e MenACWY-DT 30 giorni dopo la vaccinazione nei soggetti naïve al vaccino meningococcico di età compresa tra 10 e 17 anni (studio MET43 *)

Endpoint per sierogruppo	MenQuadfi (IC al 95%)		MenACWY-DT (IC al 95%)	
	A	N = 1 097		N = 300
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	96,2	(94,9; 97,2)	89,0	(84,9; 92,3)
% sierorisposta**	74,0	(71,3; 76,6)	55,3	(49,5; 61,0)
GMT hSBA	78	(71,4; 85,2)	44,2	(36,4; 53,7)
C	N = 1 097-1 098		N = 300	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	98,5	(97,5; 99,1)	74,7	(69,3; 79,5)
% sierorisposta**	95,6	(94,2; 96,8)	53,3	(47,5; 59,1)
GMT hSBA	504	(456; 558)	44,1	(33,7; 57,8)
W	N = 1 097		N = 300	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	98,3	(97,3; 99,0)	93,7	(90,3; 96,1)
% sierorisposta**	84,5	(82,2; 86,6)	72,0	(66,6; 77,0)
GMT hSBA	97,2	(88,3; 107)	59,2	(49,1; 71,3)
Y	N = 1 097		N = 300	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	99,1	(98,3; 99,6)	94,3	(91,1; 96,7)
% sierorisposta**	95,6	(94,2; 96,8)	85,7	(81,2; 89,4)
GMT hSBA	208	(189; 228)	80,3	(65,6; 98,2)

* Identificativo dello studio NCT02842853

N: numero dei soggetti nell'analisi per-protocollo impostata con validi risultati sierologici. Il numero di soggetti varia a seconda dei tempi e del sierogruppo.

IC al 95% della singola proporzione calcolata con metodo binomiale esatto.

** Criterio di non inferiorità soddisfatto.

MEQ00071 è stato condotto in soggetti che non avevano mai ricevuto il vaccino anti-meningococco o erano stati vaccinati con vaccini MenC prima dei due anni di età. La sieroprotezione è stata valutata 30 giorni dopo la somministrazione con MenQuadfi da solo, MenACWY TT da solo o MenQuadfi co-somministrato con dTpa-IPV e 9vHPV.

Tabella 8: Confronto delle risposte anticorpali battericide a MenQuadfi e MenACWY-TT 30 giorni dopo la vaccinazione in soggetti non trattati in precedenza con il vaccino anti-meningococco e in soggetti trattati con MenC di età compresa tra 10 e 17 anni (studio MEQ00071*)

Endpoint per sierogruppo	MenQuadfi (IC al 95%)	MenACWY-TT (IC al 95%)
A	N = 158-159	N = 159-160
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)**	97,5 (93,7; 99,3)	92,5 (87,3; 96,1)
% sierorisposta	88,0 (81,9; 92,6)	75,5 (68,0; 81,9)
hSBA GMT	78,2 (64,6; 94,7)	56,0 (44,0; 71,2)
C	N = 158-159	N = 160-161
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)**	100 (97,7; 100)	95,0 (90,4; 97,8)
% sierorisposta	99,4 (96,5; 100)	88,8 (82,8; 93,2)
hSBA GMT	2294 (1675; 3142)	619 (411; 931)
W	N = 159	N = 159
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)**	100 (97,7; 100)	98,8 (95,6; 99,8)
% sierorisposta	93,1 (88,0; 96,5)	81,4 (74,5; 87,1)
hSBA GMT	134 (109; 164)	64,6 (52,5; 79,4)
Y	N = 158	N = 160
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)**	99,4 (96,5; 100)	98,1 (94,6; 99,6)
% sierorisposta	98,7 (95,5; 99,8)	88,1 (82,1; 92,7)
hSBA GMT	169 (141; 202)	84,8 (68,3; 105)

* Identificativo della sperimentazione clinica NCT04490018

N: numero di soggetti nel set di analisi per protocollo con risultati sierologici validi. Il numero di soggetti varia a seconda dei punti temporali e del sierogruppo.

IC al 95% della singola proporzione calcolata dal metodo binomiale esatto.

** Criterio di non inferiorità soddisfatto.

In un'analisi esplorativa in un sottoinsieme non casuale di partecipanti (N = 60), la risposta immunitaria e i tassi di protezione sono stati misurati 6 e 30 giorni dopo la co-somministrazione di MenQuadfi con dTpa-IPV e 9vHPV. La percentuale di soggetti con sieroprotezione per il sierogruppo A non è aumentata entro 6 giorni, mentre la maggior parte dei soggetti aveva sieroprotezione contro i sierogruppi C, W e Y (> 94%). Dopo 30 giorni, i tassi di protezione in questo sottoinsieme erano paragonabili alla popolazione completa dello studio riportata nella tabella 8.

Risposta nei soggetti in base allo stato di vaccinazione MenC

L'immunogenicità del sierogruppo C dopo la somministrazione di una singola dose di MenQuadfi rispetto a una singola dose di MenACWY-TT è stata valutata sia nei soggetti naïve al vaccino meningococcico che in quelli vaccinati per MenC (prima dei due anni di età) (MEQ00071). Nel complesso, la sierorisposta post-vaccinazione e gli hSBA GMT contro il sierogruppo C sono stati più elevati nei soggetti naïve al vaccino meningococcico che hanno ricevuto MenQuadfi rispetto a quelli che hanno ricevuto MenACWY TT, con anche tassi di sieroprotezione in aumento. Non sono state osservate differenze nella risposta anticorpale nei soggetti sottoposti a MenC tra i gruppi.

Immunogenicità in adulti di età compresa tra 18 e 55 anni

L'immunogenicità in soggetti di età compresa tra 18 e 55 anni è stata valutata nello studio MET43 (NCT02842853) comparando MenQuadfi a MenACWY-DT.

Tabella 9. Confronto delle risposte anticorpali battericide a MenQuadfi e MenACWY-DT 30 giorni dopo la vaccinazione nei soggetti naïve al vaccino meningococcico di età compresa tra 18 e 55 anni (studio MET43 *)

Endpoint per sierogruppo	MenQuadfi (IC al 95%)		MenACWY-DT (IC al 95%)	
A	N = 1 406-1 408		N = 293	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	93,5	(92,1; 94,8)	88,1	(83,8; 91,5)
% sierorisposta**	73,5	(71,2; 75,8)	53,9	(48,0; 59,7)
GMT hSBA	106	(97,2; 117)	52,3	(42,8; 63,9)
C	N = 1 406-1 408		N = 293	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	93,5	(92,0; 94,7)	77,8	(72,6; 82,4)
% sierorisposta**	83,4	(81,4; 85,3)	42,3	(36,6; 48,2)
GMT hSBA	234	(210; 261)	37,5	(29,0; 48,5)
W	N = 1 408-1 410		N = 293	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)
% sierorisposta**	77,0	(74,7; 79,2)	50,2	(44,3; 56,0)
GMT hSBA	75,6	(68,7; 83,2)	33,2	(26,3; 42,0)
Y	N = 1 408-1 410		N = 293	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	98,6	(97,8; 99,1)	81,2	(76,3; 85,5)
% sierorisposta**	88,1	(86,3; 89,8)	60,8	(54,9; 66,4)
GMT hSBA	219	(200; 239)	54,6	(42,3; 70,5)

* Identificativo dello studio NCT02842853

N: numero dei soggetti nell'analisi per protocollo impostata con risultati sierologici. Il numero di soggetti varia a seconda dei tempi e del sierogruppo.

IC al 95% della singola proporzione calcolata con metodo binomiale esatto.

** Criterio di non inferiorità soddisfatto.

Immunogenicità in adulti di età pari o superiore a 56 anni

L'immunogenicità in adulti ≥56 anni di età (media 67,1 anni, intervallo 56,0-97,2 anni) è stata valutata nello studio MET49 (NCT02842866) comparando l'immunogenicità di MenQuadfi rispetto al vaccino polisaccaridico MenACWY.

Tabella 10. Confronto delle risposte degli anticorpi battericidi a MenQuadfi e MenACWY polisaccaridico nei soggetti naïve al vaccino meningococcico di età pari o superiore a 56 anni 30 giorni dopo la vaccinazione (studio MET49 *)

Endpoint per sierogruppo	MenQuadfi (IC al 95%)		MenACWY polisaccaridico (IC al 95%)	
A	N = 433		N = 431	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	89,4	(86,1; 92,1)	84,2	(80,4; 87,5)

Endpoint per sierogruppo	MenQuadfi (IC al 95%)		MenACWY polisaccaridico (IC al 95%)	
% sierorisposta**	58,2	(53,4; 62,9)	42,5	(37,7; 47,3)
GMT hSBA	55,1	(46,8; 65,0)	31,4	(26,9; 36,7)
C	N = 433		N = 431	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	90,1	(86,9; 92,7)	71,0	(66,5; 75,2)
% sierorisposta**	77,1	(72,9; 81,0)	49,7	(44,8; 54,5)
GMT hSBA	101	(83,8; 123)	24,7	(20,7; 29,5)
W	N = 433		N = 431	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	77,4	(73,1; 81,2)	63,1	(58,4; 67,7)
% sierorisposta**	62,6	(57,8; 67,2)	44,8	(40,0; 49,6)
GMT hSBA	28,1	(23,7; 33,3)	15,5	(13,0; 18,4)
Y	N = 433		N = 431	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	91,7	(88,7; 94,1)	67,7	(63,1; 72,1)
% sierorisposta**	74,4	(70,0; 78,4)	43,4	(38,7; 48,2)
GMT hSBA	69,1	(58,7; 81,4)	21,0	(17,4; 25,3)

* Identificativo dello studio NCT02842866

N: numero dei soggetti nell'analisi per protocollo impostata con validi risultati sierologici.

IC al 95% della singola proporzione calcolata con metodo binomiale esatto.

** Criterio di non inferiorità soddisfatto.

Persistenza della risposta immunitaria e risposta alla dose di richiamo di MenQuadfi

La persistenza anticorpale dopo la vaccinazione primaria nei bambini nella prima infanzia, negli adolescenti, nei giovani adulti e negli adulti con età più avanzata è stata valutata da almeno 3 anni fino a 7 anni dopo la vaccinazione primaria. È stata, inoltre, valutata l'immunogenicità di una dose di richiamo di MenQuadfi.

Persistenza della risposta immunitaria e risposta alla dose di richiamo di MenQuadfi in bambini dai 4 ai 5 anni di età

MET62 (NCT03476135) ha valutato la persistenza anticorpale di una dose primaria, l'immunogenicità e la sicurezza di una dose di richiamo di MenQuadfi in bambini di 4-5 anni. Questi bambini erano stati immunizzati con una singola dose di MenQuadfi o MenACWY-TT 3 anni prima, come parte dello studio di fase II MET54, quando avevano 12-23 mesi. La persistenza anticorpale prima della dose di richiamo di MenQuadfi e la risposta immunitaria al richiamo sono state valutate in base al vaccino (MenQuadfi o MenACWY-TT) che i bambini avevano ricevuto 3 anni prima (vedere Tabella 11).

Per tutti i sierogruppi, le GMT hSBA al giorno 30 (D30) dopo la dose primaria erano più alte rispetto a quelle a 3 anni (3A) dopo la dose primaria (al giorno 0 (D0) prima del richiamo) sia per MenQuadfi che MenACWY-TT. Le GMT a 3 anni dopo la dose primaria (al giorno 0 (D0) prima del richiamo) erano superiori a quelle misurate prima delle GMT primarie, indicando la persistenza a lungo termine della risposta immunitaria.

Dopo la dose di richiamo, i tassi di sieroprotezione erano quasi del 100% per tutti i sierogruppi nei bambini che avevano ricevuto MenQuadfi come vaccinazione primaria.

Tabella 11: Confronto delle risposte degli anticorpi battericidi 30 giorni dopo la vaccinazione di richiamo e persistenza anticorpale nei bambini (4-5 anni) immunizzati 3 anni prima con MenQuadfi o MenACWY-TT nello studio MET54* – (studio MET62)**

Endpoint per sierogruppo	Richiamo MenQuadfi in immunizzati MenQuadfi (IC al 95%)			Richiamo MenQuadfi in immunizzati <u>MenACWY-TT</u> (IC al 95%)			Richiamo MenQuadfi in immunizzati MenQuadfi + immunizzati <u>MenACWY-TT</u> (IC al 95%)		
	Persistenza [#] N = 42		Richiamo ^{\$} N = 40	Persistenza [#] N = 49		Richiamo ^{\$} N = 44	Persistenza [#] N = 91		Richiamo ^{\$} N = 84
	D30 – Dopo prima dose	3 anni dopo la prima dose (D0-Prima della dose di richiamo)		D30 – Dopo prima dose	3 anni dopo la prima dose (D0-Prima della dose di richiamo)		D30 – Dopo prima dose	3 anni dopo la prima dose (D0-Prima della dose di richiamo)	
A									
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	97,6 (87,4; 99,9)	66,7 (50,5; 80,4)	100 (91,2; 100)	89,8 (77,8; 96,6)	83,7 (70,3; 92,7)	100 (92,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	75,8 (65,7; 84,2)	100 (95,7; 100)
% sierorisposta	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	95,5 (84,5; 99,4)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA GMT	83,3 (63,9; 109)	11,9 (8,11; 17,4)	763 (521; 1117)	49,6 (32,1; 76,7)	14,7 (10,7; 20,2)	659 (427; 1 017)	63,0 (48,3; 82,2)	13,3 (10,5; 17,0)	706 (531; 940)
C									
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	100 (91,6; 100)	100 (91,6; 100)	100 (91,2; 100)	87,8 (75,2; 95,4)	57,1 (42,2; 71,2)	100 (92,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	76,9 (66,9; 85,1)	100 (95,7; 100)
% sierorisposta	-	-	95,0 (83,1; 99,4)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA GMT	594 (445; 793)	103 (71,7; 149)	5 894 (4 325; 8 031)	29,4 (20,1; 43,1)	11,6 (7,28; 18,3)	1 592 (1 165; 2 174)	118 (79,3; 175)	31,8 (21,9; 46,1)	2 969 (2 293; 3 844)
W									
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	100 (91,6; 100)	97,6 (87,4; 99,9)	97,5 (86,8; 99,9)	95,9 (86,0; 99,5)	83,7 (70,3; 92,7)	100 (92,0; 100)	97,8 (92,3; 99,7)	90,1 (82,1; 95,4)	98,8 (93,5; 100)
% sierorisposta	-	-	97,5 (86,8; 99,9)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	98,8 (93,5; 100)
hSBA GMT	71,8 (53,3; 96,7)	50,0 (35,9; 69,5)	2 656 (1 601; 4 406)	40,1 (30,6; 52,6)	21,2 (14,6; 30,9)	3444 (2387; 4970)	52,5 (42,7; 64,5)	31,5 (24,2; 41,0)	3 043 (2 248; 4 120)
Y									
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	100 (91,6; 100)	97,6 (87,4; 99,9)	100 (91,2; 100)	100 (92,7; 100)	89,8 (77,8; 96,6)	100 (92,0; 100)	100 (96,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	100 (95,7; 100)
% sierorisposta	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	100 (95,7; 100)
hSBA GMT	105 (73,9; 149)	32,5 (24,8; 42,7)	2 013 (1 451; 2 792)	75,8 (54,2; 106)	18,2 (13,8; 24,0)	2806 (2066; 3813)	88,1 (69,3; 112)	23,8 (19,4; 29,1)	2 396 (1 919; 2 991)

* Codice identificativo della sperimentazione clinica MET54 – NCT03205358. Lo studio è stato condotto su bambini nella prima infanzia di età compresa tra 12 e 23 mesi.

** Codice identificativo della sperimentazione clinica MET62 – NCT03476135

\$ N calcolato utilizzando il set di analisi per protocollo (PPAS) con risultati sierologici validi; dose di richiamo = D30 MET62.

N calcolato utilizzando il set completo di analisi per la persistenza (FASP) con risultati sierologici validi; D30 dopo la dose primaria = D30 MET54, 3 anni (3A) dopo la dose primaria (al giorno 0 (D0) prima della dose di richiamo) = D0 MET62.

Sierorisposta vaccinale: se il titolo al basale è < 1:8 con titolo post-vaccinazione ≥ 1:16 o quando il titolo al basale è ≥ 1:8 con un aumento ≥ 4 volte del titolo dopo la vaccinazione.

IC al 95% della singola proporzione calcolata con metodo binomiale esatto.

Persistenza della risposta immunitaria e risposta alle dosi di richiamo di MenQuadfi in bambini di età compresa tra 6 e 7 anni

MEQ00073 (NCT04936685) ha valutato la persistenza anticorpale di una dose primaria, l'immunogenicità e la sicurezza di una dose di richiamo di MenQuadfi in bambini di età compresa tra 6 e 7 anni che avevano ricevuto 5 anni prima una dose primaria di MenQuadfi nell'ambito dello studio MET51, quando avevano un'età compresa tra 12 e 23 mesi (vedere Tabella 12).

Per tutti i sierogruppi, le GMT a 5 anni (5A) dopo la dose primaria (prima del richiamo) erano più alte rispetto alle GMT prima della dose primaria, indicando la persistenza della risposta immunitaria.

Dopo la dose di richiamo, i tassi di sieroprotezione erano quasi del 100% per tutti i sierogruppi in bambini che avevano ricevuto MenQuadfi (98,9%, 97,7%, 100% e 100% rispettivamente per i sierogruppi A, C, W e Y).

Tabella 12: Confronto delle risposte degli anticorpi battericidi 30 giorni dopo la vaccinazione di richiamo con MenQuadfi e persistenza anticorpale in bambini (di età compresa tra 6 e 7 anni) immunizzati con MenQuadfi 5 anni prima nello studio MET51* – (studio MEQ00073)**

Endpoint per sierogruppo	MenQuadfi Booster in bambini immunizzati con MenQuadfi (95% IC)		Richiamo ^{\$} N = 88
	D30 – Dopo la dose primaria N = 208	5 anni dopo la dose primaria (D0 – Prima della dose di richiamo) N = 208	
A			
% ≥ 1:8 (Sieroprotezione)	90,4 (85,5; 94,0)	76,0 (69,6; 81,6)	98,9 (93,8; 100)
% Sierorisposta	-	-	93,2 (85,7; 97,5)
hSBA GMT	28,9 (24,5; 34,0)	14,5 (12,0; 17,5)	1 143 (820; 1 594)
C			
% ≥ 1:8 (Sieroprotezione)	99,5 (97,4; 100)	85,1 (79,5; 89,6)	97,7 (92,0; 99,7)
% Sierorisposta	-	-	97,7 (92,0; 99,7)
hSBA GMT	1 315 (1002; 1724)	37,6 (29,8; 47,4)	8 933 (6 252; 12 764)
W			
% ≥ 1:8 (Sieroprotezione)	83,7 (77,9; 88,4)	84,6 (79,0; 89,2)	100 (95,9; 100)
% Sierorisposta	-	-	98,9 (93,8; 100)
hSBA GMT	25,7 (21,3; 31,0)	30,7 (24,9; 37,9)	8 656 (6 393; 11 721)
Y			
% ≥ 1:8 (Sieroprotezione)	92,3 (87,8; 95,5)	68,8 (62,0; 75,0)	100 (95,9; 100)
% Sierorisposta	-	-	98,9 (93,8; 100)
hSBA GMT	41,6 (35,0; 49,6)	12,7 (10,5; 15,4)	3 727 (2 908; 4 776)

* Codice identificativo dello studio clinico MET51 – NCT02955797. Lo studio è stato condotto in bambini nella prima infanzia di età compresa tra 12 e 23 mesi.

** Codice identificativo dello studio clinico MEQ00073 – NCT04936685

N calcolato utilizzando il set completo di analisi per la persistenza (FASP) con risultati sierologici validi; D30 dopo la dose primaria = D30 MET51, 5 anni (5A) dopo la dose primaria (giorno 0 (D0) prima della dose di richiamo) = D0 MEQ00073.

\$ N calcolato utilizzando il set di analisi per protocollo (PPAS 1 e 2) con risultati sierologici validi; dose di richiamo = D30 MEQ00073 5 anni dopo della vaccinazione primaria in MET51.

Sierorisposta vaccinale: se il titolo al basale è < 1:8 con titolo post-vaccinazione ≥ 1:16 o quando il titolo al basale è ≥ 1:8 con un aumento ≥ 4 volte del titolo dopo la vaccinazione.

IC al 95% della singola proporzione calcolata con metodo binomiale esatto.

Risposta nei soggetti in base allo stato di vaccinazione contro MenC prima dell'immunizzazione primaria con MenQuadfi in MET51

Le risposte anticorpali contro il sierogruppo C in seguito alla somministrazione di una dose di richiamo di MenQuadfi erano comparabili indipendentemente dallo stato di vaccinazione contro MenC durante il primo anno di vita prima dell'immunizzazione primaria con MenQuadfi 5 anni prima in MET51.

Persistenza della risposta immunitaria e risposta alla dose di richiamo di MenQuadfi in adolescenti e adulti di età compresa tra 13 e 26 anni

MET59 (NCT04084769) ha valutato la persistenza anticorpale di una dose primaria, l'immunogenicità e la sicurezza di una dose di richiamo di MenQuadfi in adolescenti e adulti di età compresa tra 13 e 26 anni che avevano ricevuto una dose singola di MenQuadfi nello studio MET50 o MET43 o MenACWY-CRM nello studio MET50 o al di fuori degli studi di Sanofi Pasteur 3-6 anni prima. La persistenza anticorpale prima della dose di richiamo di MenQuadfi e la risposta immunitaria di richiamo sono state valutate in base al vaccino (MenQuadfi o MenACWY-CRM) che i soggetti avevano ricevuto 3-6 anni prima (vedere Tabella 13).

Per tutti i sierogruppi, le GMT hSBA al giorno 30 (D30) dopo la dose primaria erano più alte rispetto a quelle a 3-6 anni (3-6A) dopo la dose primaria (al giorno 0 (D0) prima del richiamo) sia per MenQuadfi che MenACWY-CRM nei soggetti immunizzati. Le GMT a 3-6 anni dopo la dose primaria (giorno 0 (D0) prima del richiamo) erano superiori a quelle misurate prima della dose primaria, indicando la persistenza a lungo termine della risposta immunitaria.

Dopo la dose di richiamo, i tassi di sieroprotezione erano quasi del 100% per tutti i sierogruppi in adolescenti e adulti che avevano ricevuto MenQuadfi come vaccinazione primaria.

Tabella 13: Confronto delle risposte degli anticorpi battericidi 6 e 30 giorni dopo la vaccinazione di richiamo e persistenza anticorpale in adolescenti e adulti (di età compresa tra 13 e 26 anni) immunizzati con MenQuadfi o MenACWY-CRM 3-6 anni prima nello studio MET50*, MET43 o al di fuori degli studi di Sanofi Pasteur – (studio MET59***)**

Endpoint per sierogruppo	Richiamo MenQuadfi in immunizzati MenQuadfi (IC al 95%)				Richiamo MenQuadfi in immunizzati MenACWY-CRM (IC al 95%)			
	Persistenza [^]		Richiamo [§]		Persistenza [^]		Richiamo [§]	
	D30 – Dopo prima dose N = 376	3-6 anni dopo la dose primaria (D0 Prima della dose di richiamo) N = 379-380	D06 – Dopo dose di richiamo N = 46	D30 – Dopo dose di richiamo N = 174	D30 – Dopo prima dose N = 132-133	3-6 anni dopo la dose primaria (D0 Prima della dose di richiamo) N = 140	D06 – Dopo dose di richiamo N = 45	D30 – Dopo dose di richiamo N = 176
A								
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	94,7 (91,9; 96,7)	72,8 (68,0; 77,2)	91,3 (79,2; 97,6)	99,4 (96,8; 100)	81,2 (73,5; 87,5)	71,4 (63,2; 78,7)	95,6 (84,9; 99,5)	99,4 (96,9; 100)
% sierorisposta	-	-	82,6 (68,6; 92,2)	94,8 (90,4; 97,6)	-	-	77,8 (62,9; 88,8)	93,2 (88,4; 96,4)
hSBA GMT	45,2 (39,9; 51,1)	12,5 (11,1; 14,1)	289 (133; 625)	502 (388; 649)	32,8 (25,0; 43,1)	11,6 (9,41; 14,3)	161 (93,0; 280)	399 (318; 502)

C								
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	98,1 (96,2; 99,2)	86,3 (82,4; 89,6)	100 (92,3; 100)	100 (97,9; 100)	74,2 (65,9; 81,5)	49,3 (40,7; 57,9)	97,8 (88,2; 99,9)	100 (97,9; 100)
% sierorisposta	-	-	89,1 (76,4; 96,4)	97,1 (93,4; 99,1)	-	-	93,3 (81,7; 98,6)	98,9 (96,0; 99,9)
hSBA GMT	417 (348; 500)	37,5 (31,6; 44,5)	3 799 (2 504; 5 763)	3 708 (3 146; 4 369)	49,7 (32,4; 76,4)	11,0 (8,09; 14,9)	919 (500; 1 690)	2 533 (2 076; 3 091)
W								
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	100 (99,0; 100)	88,9 (85,3; 91,9)	100 (92,3; 100)	100 (97,9; 100)	93,2 (87,5; 96,9)	76,4 (68,5; 83,2)	100 (92,1; 100)	100 (97,9; 100)
% sierorisposta	-	-	97,8 (88,5; 99,9)	97,7 (94,2; 99,4)	-	-	88,9 (75,9; 96,3)	98,9 (96,0; 99,9)
hSBA GMT	82,7 (73,6; 92,9)	28,8 (25,1; 33,0)	1 928 (1 187; 3 131)	2 290 (1 934; 2 711)	45,1 (34,3; 59,4)	14,9 (11,9; 18,6)	708 (463; 1 082)	2 574 (2 178; 3 041)
Y								
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	97,9 (95,9; 99,1)	81,8 (77,5; 85,5)	97,8 (88,5; 99,9)	100 (97,9; 100)	88,7 (82,1; 93,5)	52,1 (43,5; 60,7)	100 (92,1; 100)	100 (97,9; 100)
% sierorisposta	-	-	95,7 (85,2; 99,5)	98,9 (95,9; 99,9)	-	-	91,1 (78,8; 97,5)	100 (97,9; 100)
hSBA GMT	91,0 (78,6; 105)	21,8 (18,8; 25,1)	1 658 (973; 2 826)	2 308 (1 925; 2 767)	36,1 (27,2; 47,8)	8,49 (6,50; 11,1)	800 (467; 1 371)	3 036 (2 547; 3 620)

* MET50 – NCT03205358. Lo studio è stato condotto in adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni).

** MET43 – Lo studio è stato condotto in bambini, adolescenti e adulti (di età compresa tra 10 e 55 anni).

*** MET59 – NCT04084769

\$ N calcolato utilizzando il set di analisi per protocollo (PPAS 1 e 2) con risultati sierologici validi; dopo dose di richiamo = D06 o D30 MET59.

^ N calcolato utilizzando il set completo di analisi per la persistenza (FASP) con risultati sierologici validi; Il numero di soggetti varia a seconda dei tempi e del sierogruppo; dopo la dose primaria = D30 MET50 o MET43, a 3-6 anni dopo la dose primaria (prima della dose di richiamo) = D0 MET59.

Sierorisposta vaccinale: se il titolo al basale è < 1:8 con titolo post-vaccinazione ≥ 1:16 o quando il titolo al basale è ≥ 1:8 con un aumento ≥ 4 volte del titolo dopo la vaccinazione.

IC al 95% della singola proporzione calcolata con metodo binomiale esatto.

Persistenza della risposta immunitaria e risposta della dose di richiamo a MenQuadfi in adulti di 59 anni e di età più avanzata

MEQ00066 (NCT04142242) ha valutato la persistenza anticorpale di una dose primaria, l'immunogenicità e la sicurezza di una dose di richiamo di MenQuadfi in adulti di età ≥ 59 anni che avevano ricevuto una dose singola di MenQuadfi o MenACWY-PS ≥ 3 anni prima nello studio MET49 o MET44.

Persistenza a 3 anni

La persistenza anticorpale prima della dose di richiamo di MenQuadfi e la risposta immunitaria di richiamo sono state valutate in base al vaccino (MenQuadfi o MenACWY-PS) che i soggetti avevano ricevuto 3 anni prima in MET49 (Tabella 14).

Per tutti i sierogruppi, le GMT hSBA al giorno 30 (D30) dopo la dose primaria erano più alte rispetto a 3 anni (3A) dopo la dose primaria (al giorno 0 (D0) prima del richiamo) sia nei soggetti immunizzati con MenQuadfi che immunizzati con MenACWY-PS. Inoltre, in entrambi i gruppi immunizzati, le GMT a 3 anni (3A) dopo la dose primaria (prima del richiamo) erano superiori a quelle misurate prima della dose primaria per i sierogruppi C, W e Y (indicativo della persistenza a lungo termine della risposta immunitaria per questi sierogruppi) ed erano paragonabili per il sierogruppo A.

Tabella 14: Confronto delle risposte degli anticorpi battericidi 6 e 30 giorni dopo la vaccinazione di richiamo e persistenza anticorpale in adulti (≥ 59 anni di età) immunizzati con MenQuadfi o MenACWY-PS 3 anni prima nello studio MET49* – (studio MEQ00066#)

Endpoint per sierogruppo	Richiamo MenQuadfi in immunizzati MenQuadfi (IC al 95%)	Richiamo MenQuadfi in immunizzati MenACWY-PS (IC al 95%)
---------------------------------	--	---

	Persistenza [^]		Richiamo [§]		Persistenza [^]		Richiamo [§]	
	D30 – Dopo prima dose N = 214	3 anni dopo la dose primaria (D0 Prima della dose di richiamo) N = 214	D06 – Dopo dose di richiamo N = 58	D30 – Dopo dose di richiamo N = 145	D30 – Dopo prima dose N = 169	3 anni dopo la dose primaria (D0 Prima della dose di richiamo) N = 169	D06 – Dopo dose di richiamo N = 62	D30 – Dopo dose di richiamo N = 130
A								
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	89,6 (84,7; 93,4)	65,0 (58,2; 71,3)	91,4 (81,0; 97,1)	93,8 (88,5; 97,1)	85,7 (79,5; 90,6)	65,7 (58,0; 72,8)	72,6 (59,8; 83,1)	87,7 (80,8; 92,8)
% sierorisposta	-	-	36,2 (24,0; 49,9)	79,3 (71,8; 85,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	60,8 (51,8; 69,2)
hSBA GMT	48,9 (39,0; 61,5)	12,2 (10,2; 14,6)	43,7 (26,5; 71,9)	162 (121; 216)	37,7 (29,3; 48,7)	11,6 (9,53; 14,1)	13,1 (9,60; 17,8)	56,6 (41,5; 77,2)
C								
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	88,2 (83,1; 92,2)	73,4 (66,9; 79,2)	98,3 (90,8; 100)	99,3 (96,2; 100)	71,4 (64,0; 78,1)	47,9 (40,2; 55,7)	51,6 (38,6; 64,5)	85,3 (78,0; 90,9)
% sierorisposta	-	-	77,6 (64,7; 87,5)	93,1 (87,7; 96,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	55,0 (46,0; 63,8)
hSBA GMT	84,8 (64,0; 112)	17,7 (14,3; 21,9)	206 (126; 339)	638 (496; 820)	26,7 (19,8; 36,0)	8,47 (6,76; 10,6)	11,1 (7,17; 17,1)	56,0 (39,7; 78,9)
W								
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	78,8 (72,6; 84,1)	66,8 (60,1; 73,1)	89,7 (78,8; 96,1)	98,6 (95,1; 99,8)	60,1 (52,3; 67,6)	39,6 (32,2; 47,4)	46,8 (34,0; 59,9)	80,8 (72,9; 87,2)
% sierorisposta	-	-	70,7 (57,3; 81,9)	90,3 (84,3; 94,6)	-	-	6,5 (1,8; 15,7)	49,2 (40,4; 58,1)
hSBA GMT	28,0 (22,2; 35,3)	14,2 (11,6; 17,4)	118 (64,0; 216)	419 (317; 553)	14,7 (11,0; 19,8)	6,54 (5,28; 8,11)	9,89 (6,45; 15,2)	31,0 (22,6; 42,6)
Y								
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	92,5 (88,0; 95,6)	68,2 (61,5; 74,4)	94,8 (85,6; 98,9)	100 (97,5; 100)	65,5 (57,8; 72,6)	40,8 (33,3; 48,6)	45,2 (32,5; 58,3)	81,5 (73,8; 87,8)
% sierorisposta	-	-	72,4 (59,1; 83,3)	92,4 (86,8; 96,2)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	49,2 (40,4; 58,1)
hSBA GMT	65,3 (51,8; 82,2)	15,3 (12,3; 19,1)	151 (83,4; 274)	566 (433; 740)	19,6 (14,4; 26,7)	7,49 (5,72; 9,82)	11,1 (6,31; 19,4)	40,5 (29,0; 56,4)

* Codice identificativo della sperimentazione clinica: NCT02842866

Codice identificativo della sperimentazione clinica: NCT04142242

^ N calcolato utilizzando il set completo di analisi per la persistenza (FASP) con risultati sierologici validi; dopo la dose primaria=D30 di MET49, 3 anni dopo la dose primaria (prima della dose di richiamo)=D0 MEQ00066.

§ N calcolato utilizzando il set di analisi per protocollo 2 e 1 (PPAS2 e PPAS1) con risultati sierologici validi; dopo dose di richiamo=D06 o D30, MEQ00066.

Sierorisposta vaccinale: se il titolo al basale è < 1:8 con titolo post-vaccinazione ≥ 1:16 o quando il titolo al basale è ≥ 1:8 con un aumento ≥ 4 volte del titolo dopo la vaccinazione.

IC al 95% della singola proporzione calcolata con metodo binomiale esatto.

Persistenza a 5 anni

Un sottogruppo di soggetti (N = 52) che sono stati valutati per la persistenza degli anticorpi a 3 anni senza la somministrazione della dose di richiamo, sono stati nuovamente valutati per la persistenza degli anticorpi a 5 anni, quando hanno ricevuto una dose di richiamo di MenQuadfi. Nei soggetti sottoposti ad immunizzazione con MenQuadfi, le GMT hSBA per i sierogruppi C, W e Y a 5 anni dalla dose primaria erano tendenzialmente più alte rispetto alle GMT pre-immunizzazione (ed erano comparabili per il sierogruppo A). Dopo la dose di richiamo di MenQuadfi, i tassi di sieroprotezione sono stati del 100% per i sierogruppi A, C e Y e del 95,0% per il sierogruppo W nei soggetti immunizzati con MenQuadfi e dell'87,5%, 62,5%, 87,5% e 68,8% rispettivamente per i sierogruppi A, C, W e Y, per quelli immunizzati con MenACWY-PS. Inoltre, le GMT hSBA erano più alte e i tassi di sierorisposta erano più alti o tendenzialmente più alti per tutti i sierogruppi nei soggetti sottoposti ad immunizzazione con MenQuadfi rispetto a quelli sottoposti ad immunizzazione con MenACWY-PS.

Persistenza a 6-7 anni

La persistenza anticorpale è stata valutata in base al vaccino (MenQuadfi o MenACWY-PS) che i soggetti avevano ricevuto 6-7 anni prima in MET44 (Tabella 15).

Per tutti i sierogruppi, le GMT hSBA al giorno 30 (D30) dopo la dose primaria erano più alte rispetto a quelle a 6-7 anni (6-7A) dopo la dose primaria negli adulti immunizzati con MenQuadfi. Le GMT a 6-7 anni dopo la dose primaria erano superiori a quelle misurate prima della dose primaria per il sierogruppo C, W e Y negli adulti immunizzati con MenQuadfi, indicativo della persistenza a lungo termine della risposta immunitaria per questi sierogruppi, ed erano ed erano paragonabili per il sierogruppo A.

Tabella 15: Confronto delle risposte degli anticorpi battericidi in adulti (≥ 59 anni di età) immunizzati con MenQuadfi o MenACWY-PS 6-7 anni prima nello studio MET44 – (studio MEQ00066#)

Endpoint per sierogruppo	Immunizzati MenQuadfi (IC al 95%)		Immunizzati MenACWY-PS (IC al 95%)	
	D30 – dopo dose primaria§ N = 59	6-7 anni dopo dose primaria# N = 59	D30 – dopo dose primaria§ N = 26	6-7 anni dopo dose primaria# N = 26
A				
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	91,4 (81,0; 97,1)	55,9 (42,4; 68,8)	76,9 (56,4; 91,0)	50,0 (29,9; 70,1)
GMT	48,0 (30,6; 75,4)	9,00 (6,44; 12,6)	27,3 (13,8; 54)	9,64 (5,18; 17,9)
C				
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	74,1 (61,0; 84,7)	59,3 (45,7; 71,9)	76,9 (56,4; 91,0)	42,3 (23,4; 63,1)
GMT	52,2 (27,4; 99,7)	11,9 (7,67; 18,5)	23,9 (11,9; 48,1)	7,58 (4,11; 14,0)
W				
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	75,9 (62,8; 86,1)	66,1 (52,6; 77,9)	73,1 (52,2; 88,4)	38,5 (20,2; 59,4)
GMT	31,2 (18,8; 52,0)	11,9 (7,97; 17,8)	18,8 (10,1; 34,9)	4,95 (3,39; 7,22)
Y				
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	81,0 (68,6; 90,1)	59,3 (45,7; 71,9)	73,1 (52,2; 88,4)	46,2 (26,6; 66,6)
GMT	45,8 (26,9; 78,0)	11,2 (7,24; 17,5)	25,9 (12,4; 53,8)	7,19 (4,09; 12,6)

^ Codice identificativo della sperimentazione clinica: NCT01732627

Codice identificativo della sperimentazione clinica: NCT04142242

N: numero di soggetti nel set di analisi completo per la persistenza (FASP) con risultati sierologici validi;

§ Dopo prima dose=D30 MET44.
 # 6-7 anni dopo la dose primaria=D0 MEQ00066.
 IC al 95% della singola proporzione calcolata con metodo binomiale esatto.

Risposta della dose di richiamo in adolescenti e adulti di almeno 15 anni di età, immunizzati con altri vaccini MenACWY

Lo studio MET56 (NCT02752906) ha confrontato l'immunogenicità di una dose di richiamo di MenQuadfi rispetto a una dose di richiamo di MenACWY-DT in soggetti di almeno 15 anni di età. Questi soggetti erano stati vaccinati con un vaccino meningococcico quadrivalente coniugato (MenACWY-CRM (11.3%) o con MenACWY-DT (86.3%)) da 4 a 10 anni prima.

Al basale, la sieroprotezione hSBA e le GMT erano simili per i sierogruppi A, C, W e Y.

Tabella 16. Confronto delle risposte degli anticorpi battericidi a MenQuadfi e MenACWY-DT 30 giorni dopo la vaccinazione di richiamo in adolescenti e adulti di almeno 15 anni di età, immunizzati con altri vaccini MenACWY-CRM da 4 a 10 anni prima (studio MET56 *)

Endpoint per sierogruppo	MenQuadfi (IC al 95%)		MenACWY-DT (IC al 95%)	
A	N = 384		N = 389	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	100.0	(99.0; 100.0)	99.0	(97.4; 99.7)
% sierorisposta **	92.2	(89.0; 94.7)	87.1	(83.4; 90.3)
GMT hSBA	497	(436; 568)	296	(256; 343)
C	N = 384		N = 389	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	99,5	(98,1; 99,9)	99,0	(97,4; 99,7)
% sierorisposta **	97,1	(94,9; 98,6)	91,8	(88,6; 94,3)
GMT hSBA	2 618	(2 227; 3 078)	599	(504; 711)
W	N = 384		N = 389	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	100,0	(99,0; 100,0)	99,7	(98,6; 100,0)
% sierorisposta **	98,2	(96,3; 99,3)	90,7	(87,4; 93,4)
GMT hSBA	1 747	(1 508; 2 025)	723	(614; 853)
Y	N = 384		N = 389	
% ≥ 1:8 (sieroprotezione)	99,7	(98,6; 100,0)	99,5	(98,2; 99,9)
% sierorisposta **	97,4	(95,3; 98,7)	95,6	(93,1; 97,4)
GMT hSBA	2 070	(1 807; 2 371)	811	(699; 941)

* Identificativo dello studio NCT02752906

N: numero dei soggetti nell'analisi per protocollo impostata con validi risultati sierologici.

IC al 95% della singola proporzione calcolata con metodo binomiale esatto.

** Criterio di non inferiorità soddisfatto.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica di età inferiore a 12 mesi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di sicurezza non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo in femmine di coniglio.

La somministrazione di MenQuadfi a femmine di coniglio ad una dose umana completa non ha mostrato effetti sull'accoppiamento e sulla fertilità femminile, non è stato osservato potenziale teratogeno e non ci sono stati effetti sullo sviluppo pre- o post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio acetato (E 262)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C)
Non congelare.

I dati di stabilità indicano che i componenti del vaccino sono stabili fino alla temperatura di 25°C per 72 ore. Al termine di questo periodo di tempo, MenQuadfi deve essere utilizzato o smaltito. Questi dati rappresentano una guida per i professionisti del settore sanitario solo in caso di temporanea escursione termica.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione in un flaconcino di vetro trasparente borosilicato di tipo I con un tappo in clorobutile di 13 mm e un sigillo a strappo.
Confezione da 1, 5 o 10 flaconcini monodose (0,5 mL).
Confezione da 1 flaconcino monodose (0,5 mL) che include 1 siringa luer-lok vuota monouso (polipropilene) con un tappo a stantuffo (elastomero sintetico) e 2 aghi separati (acciaio inossidabile) con cappuccio copriago (polipropilene).
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per individuare eventuale particolato e/o variazione dell'aspetto fisico (o scolorimento) prima della somministrazione. Qualora si osservi una di queste condizioni, gettare il vaccino.

Preparazione

Confezione da 1, 5 o 10 flaconcini monodose (0,5 mL).

Rimuovere il sigillo a strappo del flaconcino e, utilizzando una siringa e un ago adatti, prelevare 0,5 mL di soluzione dal flaconcino, assicurandosi che non siano presenti bolle d'aria prima dell'iniezione.

Confezione da 1 flaconcino monodose (0,5 mL) che include 1 siringa monouso vuota e 2 aghi.

Istruzioni specifiche per la siringa luer-lok

Per fissare l'ago alla siringa, avvitare delicatamente l'ago in senso orario nella siringa fino a sentire una leggera resistenza. Prima dell'iniezione, rimuovere il sigillo a strappo del flaconcino e prelevare 0,5 mL di soluzione, assicurandosi che non siano presenti bolle d'aria. Per somministrare il vaccino deve essere usato un nuovo ago.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1483/001
EU/1/20/1483/002
EU/1/20/1483/003
EU/1/20/1483/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 novembre 2020
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

**A. PRODUTTORE DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Sanofi Pasteur Inc.
One Discovery Drive
Swiftwater PA 18370
Stati Uniti

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Sanofi Winthrop Industrie
Voie de l'Institut
Parc Industriel d'Incarville
BP 101
27100 Val de Reuil
Francia

Sanofi-Aventis Zrt.
Building. DC5
Campona utca 1.
Budapest, 1225
Ungheria

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MenQuadfi soluzione iniettabile
Vaccino coniugato meningococcico gruppo A, C, W e Y
MenACWY

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose (0,5 mL) contiene 10 microgrammi di polisaccaridi di *Neisseria meningitidis* gruppo A, C, W e Y (coniugato con 55 microgrammi di proteina vettore del tossoide tetanico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio cloruro, sodio acetato E 262, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino monodose (0,5 mL)
5 flaconcini monodose (0,5 mL)
1 flaconcino monodose (0,5 mL) + 1 siringa + 2 aghi
10 flaconcini monodose (0,5 mL)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intramuscolare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1483/001 - 1 flaconcino monodose
EU/1/20/1483/002 - 5 flaconcini monodose
EU/1/20/1483/003 - 1 flaconcino monodose + 1 siringa monouso vuota + 2 aghi
EU/1/20/1483/004 - 10 flaconcini monodose

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MenQuadfi soluzione iniettabile
Coniugato men A, C, W, Y
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (0,5 mL)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

MenQuadfi soluzione iniettabile

Vaccino coniugato meningococcico gruppo A, C, W e Y

Legga attentamente questo foglio prima che a lei o a suo figlio venga somministrato questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei e per suo figlio.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o per il suo bambino. Non lo dia ad altre persone.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è MenQuadfi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere MenQuadfi
3. Come usare MenQuadfi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare MenQuadfi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è MenQuadfi e a cosa serve

MenQuadfi (MenACWY) è un vaccino che può essere somministrato a bambini da 1 anno di età, ad adolescenti e ad adulti.

MenQuadfi aiuta a proteggere contro le infezioni causate da batteri (germi) chiamati "*Neisseria meningitidis*", specificatamente contro i tipi A, C, W e Y.

I batteri "*Neisseria meningitidis*" (chiamati anche meningococchi) possono essere trasmessi da persona a persona e causare malattie infettive gravi, e talvolta pericolose per la vita, quali:

- meningite – un'inflammatione dei tessuti che circondano il cervello e il midollo spinale
- setticemia – un'infezione del sangue.

Entrambe le infezioni possono causare serie patologie con effetti a lungo termine e possono provocare la morte.

MenQuadfi deve essere usato in conformità alle linee guida nazionali ufficiali.

Come agisce MenQuadfi

MenQuadfi aiuta il corpo a produrre la propria protezione (anticorpi) contro i batteri. Gli anticorpi aiutano a proteggersi dalla malattia.

MenQuadfi aiuta a proteggere solo dalle malattie causate da *Neisseria meningitidis* di tipo A, C, W e Y.

- Non protegge contro infezioni causate da altri tipi di *Neisseria meningitidis*.
- Non protegge contro meningiti o setticemie causate da altri batteri o virus.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere MenQuadfi

MenQuadfi non deve essere somministrato se:

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6), o se ha avuto una precedente reazione allergica a questo vaccino.

Se non è sicuro, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato MenQuadfi.

Avvertenze e precauzioni

Consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di ricevere MenQuadfi se lei o suo figlio:

- avete un'infezione con febbre alta (sopra i 38°C). Se questa condizione si applica al suo caso, la vaccinazione non le verrà fatta fino a quando non si sentirà meglio. Non è necessario posticipare la vaccinazione in caso di infezione minore come un raffreddore. In ogni caso, si rivolga prima al medico, al farmacista o all'infermiere;
- avete problemi di sanguinamento o siete soggetti facilmente alla formazione di lividi;
- in passato siete svenuti dopo un'iniezione. Lo svenimento, seguito a volte da caduta (soprattutto negli adolescenti), può verificarsi dopo o addirittura prima di una iniezione;
- avete un sistema immunitario indebolito (infezione da HIV, altre patologie o assunzione di medicinali che agiscono sul sistema immunitario), poiché potreste non trarre pieno beneficio da MenQuadfi.

In presenza di una qualsiasi delle condizioni descritte sopra (o se ha dubbi al riguardo), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che lei o suo figlio riceviate MenQuadfi.

Come per ogni vaccino, MenQuadfi potrebbe non proteggere tutte le persone vaccinate.

Altri medicinali e MenQuadfi

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se lei o suo figlio state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi altri vaccini e medicinali senza prescrizione medica.

In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se lei o suo figlio state assumendo medicinali che influenzano il sistema immunitario, come:

- corticosteroidi ad alte dosi
- medicinali chemioterapici.

MenQuadfi può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, usando una sede d'iniezione diversa. Tali vaccini comprendono: morbillo, parotite, rosolia, varicella, difterite, tetano, pertosse, poliomielite, *Haemophilus influenzae* di tipo b, epatite B, pneumococco, papillomavirus umano e *Neisseria meningitidis* di tipo b.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere MenQuadfi.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che MenQuadfi interferisca con la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Tuttavia, non guidi o non usi macchinari se non si sente bene.

MenQuadfi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare MenQuadfi

MenQuadfi verrà somministrato da un medico o da un infermiere come iniezione da 0,5 mL nel muscolo. MenQuadfi è iniettato nella parte superiore del braccio o nella coscia a seconda dell'età e della massa muscolare.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Consulti immediatamente il medico o un operatore sanitario o si rechi subito al pronto soccorso dell'ospedale più vicino se lei o suo figlio manifestate uno dei seguenti sintomi dopo la vaccinazione:

- eruzione cutanea pruriginosa
- respirazione difficoltosa, respiro corto
- gonfiore del viso, delle labbra, della gola o della lingua

Questo potrebbe essere segno di una reazione allergica.

Effetti indesiderati nei bambini (di età pari o superiore a 2 anni), adolescenti e adulti

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10)

- dolore nel sito di iniezione
- dolore muscolare
- mal di testa
- sensazione di malessere generale

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- rossore o gonfiore nel sito di iniezione
- febbre

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- prurito, calore, lividi o eruzione cutanea nel sito di iniezione
- vomito
- sensazione di vertigini
- nausea
- affaticamento (sensazione di stanchezza)

Raro (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- ingrossamento dei linfonodi
- diarrea
- mal di stomaco
- orticaria
- sensazione di prurito
- eruzione cutanea
- dolore alle braccia o alle gambe
- brividi
- dolore alle ascelle
- rigidità del sito di iniezione

Molto raro (può interessare meno di 1 persona su 10 000)

- reazioni allergiche improvvise e gravi con difficoltà di respirazione, orticaria, gonfiore del viso e della gola, battito cardiaco accelerato, capogiro, debolezza, sudorazione e perdita di coscienza

Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

- reazione allergica
- crisi (convulsioni) con o senza febbre

Effetti indesiderati in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10)

- dolorabilità/dolore, rossore o gonfiore al sito di iniezione
- sensazione di irritabilità
- prurito
- perdita di appetito
- sensazione di sonnolenza

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- febbre
- vomito
- diarrea

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- difficoltà a dormire
- orticaria
- prurito, lividi, rigidità o eruzione cutanea nel punto in cui è stata praticata l'iniezione

Molto raro (può interessare meno di 1 persona su 10 000)

- reazioni allergiche improvvise e gravi con difficoltà di respirazione, orticaria, gonfiore del viso e della gola, battito cardiaco accelerato, capogiro, debolezza, sudorazione e perdita di coscienza

Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

- reazione allergica
- crisi (convulsioni) con o senza febbre

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se lei o suo figlio manifestate un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare MenQuadfi

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene MenQuadfi

Una dose (0,5 mL) contiene:

- principi attivi

- *Neisseria meningitidis* polisaccaride del gruppo A¹

10 microgrammi

- <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride del gruppo C ¹	10 microgrammi
- <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride del gruppo Y ¹	10 microgrammi
- <i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride del gruppo W ¹	10 microgrammi

¹coniugato alla proteina di vettore del tossoide tetanico 55 microgrammi

- altri componenti

- sodio cloruro
- sodio acetato (E 262)
- acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di MenQuadfi e contenuto della confezione

MenQuadfi è una soluzione iniettabile limpida e incolore.

MenQuadfi è disponibile in confezioni da 1, 5 o 10 flaconcini monodose (0,5 mL) e in confezione da 1 flaconcino monodose (0,5 mL) che include 1 siringa monouso vuota e 2 aghi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Produttore

Sanofi Winthrop Industrie
Voie de l'Institut
Parc Industriel d'Incarville
BP 101
27100 Val de Reuil
Francia

Sanofi-Aventis Zrt.
Building. DC5
Campona utca 1.
Budapest, 1225
Ungheria

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/ Belgique /Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

Lietuva

Swixx Biopharma, UAB
Tel: +370 5 2369140

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt
Tel: +36 1 505 0055

Danmark

Malta

Sanofi A/S
Tlf: +45 4516 7000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 54 54 010
Tel aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741 741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

Sanofi-aventis Norge AS
Tl: + 47 67 10 71 00

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40(21) 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>