ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bexsero sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino contro il meningococco di gruppo B (rDNA, componente, adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 mL) contiene:

Proteina di fusione ricombinante NHBA di *Neisseria meningitidis* gruppo B [1, 2, 3]	50 microgrammi
Proteina ricombinante NadA di *Neisseria meningitidis* gruppo B [1, 2, 3]	50 microgrammi
Proteina di fusione ricombinante fHbp di *Neisseria meningitidis* gruppo B [1, 2, 3]	50 microgrammi
Vescicole della membrana esterna (OMV) di *Neisseria meningitidis* gruppo B ceppo NZ98/254 misurate come quantità di proteina totale contenente PorA P1.4 [2]	25 microgrammi

[1] prodotto su cellule di *E. coli* mediante tecnologia del DNA ricombinante
[2] adsorbito su idrossido di alluminio (0,5 mg Al^{3+})
[3] NHBA (Neisserial Heparin Binding Antigen), NadA (Neisseria adhesin A), fHbp (factor H binding protein)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.
Sospensione liquida bianco opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bexsero è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti di età pari o superiore ai 2 mesi contro la malattia meningococcica invasiva causata da *Neisseria meningitidis* di gruppo B. Per la vaccinazione è necessario valutare l'impatto della malattia invasiva nei diversi gruppi di età così come la variabilità dell'epidemiologia dell'antigene per i diversi ceppi di gruppo B nelle diverse aree geografiche. Per informazioni sulla protezione contro ceppi specifici di gruppo B vedere paragrafo 5.1. L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1. Quadro riassuntivo della posologia

Età alla prima dose	Immunizzazione primaria	Intervalli tra le dosi primarie	Richiamo
Bambini di età compresa tra 2 e 5 mesi[a]	Tre dosi da 0,5 mL ciascuna	Non meno di 1 mese	Sì, una dose tra i 12 e i 15 mesi di età con un intervallo di almeno 6 mesi tra la serie primaria e la dose di richiamo [b, c]
	Due dosi da 0,5 mL ciascuna	Non meno di 2 mesi	
Bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi	Due dosi da 0,5 mL ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo [c]
Bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi	Due dosi da 0,5 mL ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose con un intervallo compreso tra 12 e 23 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo [c]
Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni	Due dosi da 0,5 mL ciascuna	Non meno di 1 mese	Nei soggetti a rischio continuativo di esposizione alla malattia meningococcica deve essere tenuta in considerazione una dose di richiamo, sulla base delle raccomandazioni ufficiali [d]
Adolescenti (a partire dagli 11 anni) e adulti*			

[a] La prima dose deve essere somministrata non prima dei 2 mesi di età. La sicurezza e l'efficacia di Bexsero nei bambini di età inferiore alle 8 settimane di vita non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.
[b] In caso di ritardo, la dose di richiamo deve essere somministrata entro i 24 mesi di età.
[c] Vedere paragrafo 5.1. La necessità e la tempistica per ulteriori dosi di richiamo non sono ancora state determinate.
[d] Vedere paragrafo 5.1.
* Non sono disponibili dati in adulti di età pari o superiore ai 50 anni.

Modo di somministrazione

Il vaccino viene somministrato mediante iniezione intramuscolare profonda, preferibilmente nella parte anterolaterale della coscia nei bambini fino a 2 anni di età o nel muscolo deltoide della parte superiore del braccio in individui di età maggiore.

Devono essere utilizzate sedi di iniezione diverse laddove venga somministrato più di un vaccino contemporaneamente.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica e non deve essere mescolato con altri vaccini nella stessa siringa.

Per le istruzioni sulla manipolazione del vaccino 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.

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 medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Come per altri vaccini, la somministrazione di Bexsero deve essere rimandata nei soggetti affetti da uno stato febbrile acuto. Tuttavia la presenza di una lieve infezione, come raffreddore, non deve comportare il differimento della vaccinazione.

Non iniettare per via intravascolare.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre prontamente disponibili trattamenti e supervisione medica appropriati nel caso di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

In associazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress, come risposta psicogena alla somministrazione con ago (vedere paragrafo 4.8). È pertanto importante che esistano procedure atte a evitare lesioni da svenimento.

Questo vaccino non deve essere somministrato a soggetti affetti da trombocitopenia o da qualsiasi patologia della coagulazione che controindichi l'iniezione intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio non superi nettamente il rischio della somministrazione.

Come con qualsiasi vaccino, la vaccinazione con Bexsero può non proteggere tutti i soggetti vaccinati. Bexsero non protegge contro tutti i ceppi di meningococco di gruppo B circolanti (vedere paragrafo 5.1).

Come per molti vaccini, gli operatori sanitari devono essere informati che può verificarsi un aumento della temperatura dopo la vaccinazione di bambini di età inferiore ai 2 anni. La somministrazione profilattica di antipiretici al momento della vaccinazione e poco dopo la vaccinazione può ridurre l'incidenza e l'intensità delle reazioni febbrili post vaccinazione. Il trattamento con antipiretici nei bambini di età inferiore ai 2 anni deve essere iniziato in accordo con le linee guida locali.

Soggetti con risposta immunitaria compromessa sia dovuta all'uso di terapia immunosoppressiva, che a malattia genetica o ad altre cause, possono avere una risposta anticorpale ridotta all'immunizzazione attiva.
Sono disponibili dati di immunogenicità in individui con deficit del complemento, asplenia o disfunzioni spleniche (vedere paragrafo 5.1). In individui immunocompromessi la vaccinazione può non indurre una risposta anticorpale protettiva.

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 terminale del complemento (ad es. eculizumab) sono a maggior rischio di malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* gruppo B, anche se sviluppano anticorpi a seguito della vaccinazione con Bexsero.

Non sono disponibili dati sull'uso di Bexsero in soggetti di età superiore ai 50 anni e i dati in pazienti affetti da condizioni mediche croniche sono limitati.

Il rischio potenziale di apnea e la necessità di un monitoraggio respiratorio per 48 - 72 ore devono essere presi in considerazione quando il ciclo di immunizzazione primaria viene somministrato a bambini molto prematuri (nati dopo un periodo inferiore o uguale alle 28 settimane di gestazione) e particolarmente in quelli con una storia pregressa di immaturità respiratoria. Poiché il beneficio della vaccinazione è alto in questo gruppo di bambini, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

La kanamicina viene impiegata nelle fasi iniziali del processo di produzione per poi essere eliminata nelle fasi successive della produzione. Se presenti, i livelli di kanamicina nel vaccino finale sono inferiori a 0,01 microgrammi per dose.
La sicurezza nell'utilizzo di Bexsero in soggetti sensibili alla kanamicina non è stata stabilita.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso con altri vaccini

Bexsero può essere somministrato in concomitanza con ciascuno dei seguenti antigeni vaccinali, sia come vaccino monovalente che combinato: difterite, tetano, pertosse acellulare, *Haemophilus influenzae* di tipo b, poliomielite inattivato, epatite B, pneumococcico eptavalente coniugato, morbillo, parotite, rosolia, varicella e meningococcici coniugati gruppi A, C, W, Y.

Studi clinici hanno dimostrato che le risposte immunitarie dei vaccini di routine co-somministrati non erano influenzate dalla somministrazione concomitante di Bexsero, sulla base dei tassi di risposta anticorpali non inferiori rispetto a quelli dei vaccini di routine somministrati da soli. Risultati non consistenti sono stati osservati per quanto riguarda le risposte al poliovirus inattivato di tipo 2 e allo pneumococcico coniugato di sierotipo 6B e sono stati riscontrati anche titoli anticorpali inferiori all'antigene pertactina della pertosse, tuttavia questi dati non suggeriscono una interferenza clinicamente significativa.

A causa di un aumentato rischio di febbre, dolorabilità in sede di iniezione, modifica delle abitudini alimentari e irritabilità quando Bexsero viene co-somministrato con i vaccini sopra menzionati, quando possibile si può valutare l'opportunità di sedute di vaccinazione separate. La somministrazione profilattica di paracetamolo riduce l'incidenza e la severità della febbre senza influenzare l'immunogenicità di Bexsero o dei vaccini di routine. L'effetto di antipiretici diversi dal paracetamolo sulla risposta immunitaria non è stato studiato.

La co-somministrazione di Bexsero con vaccini diversi da quelli sopra menzionati non è stata studiata.

Se somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, Bexsero deve essere iniettato in una sede di iniezione diversa (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sufficienti riguardanti l'esposizione durante la gravidanza.

Non è noto il rischio potenziale per le donne in gravidanza. Tuttavia, la vaccinazione non deve essere rifiutata in presenza di un chiaro rischio di esposizione all'infezione meningococcica.

In uno studio in cui femmine di coniglio hanno ricevuto Bexsero a una dose circa 10 volte superiore a quella equivalente umana calcolata rispetto al peso corporeo non sono state riscontrate evidenze di tossicità materna o fetale o di effetti sulla gravidanza, sul comportamento materno, sulla fertilità della femmina o sullo sviluppo post-natale.

Allattamento

Non sono disponibili dati sulla sicurezza del vaccino per la madre e il bambino durante l'allattamento. Prima di prendere la decisione di procedere all'immunizzazione durante l'allattamento è necessario valutare il rapporto rischio-beneficio.

Nessuna reazione indesiderata è stata osservata in femmine di coniglio vaccinate o nella loro prole fino al giorno 29 dell'allattamento. Bexsero è risultato immunogeno in femmine di animali vaccinate prima dell'allattamento e sono stati rilevati anticorpi nella prole, ma non sono stati determinati i livelli anticorpali nel latte.

Fertilità

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo.

In studi sugli animali non sono stati rilevati effetti sulla fertilità della femmina.

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

Bexsero non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati nel paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati” possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Bexsero è stata valutata in 17 studi, di cui 10 studi clinici controllati randomizzati effettuati su 10 565 soggetti (di età pari o superiore ai 2 mesi) che hanno ricevuto almeno una dose di Bexsero. Tra i soggetti vaccinati con Bexsero, 6 837 erano bambini di età inferiore ai 2 anni, 1 051 erano bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, e 2 677 erano adolescenti o adulti. Tra coloro che hanno ricevuto il ciclo primario di immunizzazione pediatrica con Bexsero, 3 285 hanno ricevuto una dose di richiamo nel secondo anno di vita.

Nei bambini di età inferiore ai 2 anni le più comuni reazioni avverse locali e sistemiche osservate nelle sperimentazioni cliniche erano dolorabilità ed eritema in sede di iniezione, febbre e irritabilità.

Negli studi clinici nei bambini fino a 2 anni di età vaccinati a 2, 4 e 6 mesi di età, la febbre (≥ 38 °C) è stata riportata dal 69% al 79% dei soggetti quando Bexsero veniva somministrato contemporaneamente ai vaccini di routine (contenenti i seguenti antigeni: pneumococcico 7-valente coniugato, difterite, tetano, pertosse acellulare, epatite B, poliomielite inattivata e *Haemophilus influenzae* tipo b) rispetto al 44% e sino al 59% dei soggetti a cui venivano somministrati i soli vaccini di routine. Sono stati riportati anche tassi più elevati di uso di antipiretici nei bambini fino a 2 anni di età vaccinati con Bexsero e vaccini di routine. Quando Bexsero era somministrato da solo, la frequenza della febbre era simile a quella associata ai vaccini pediatrici di routine somministrati durante le sperimentazioni cliniche. Quando la febbre si manifestava, seguiva in generale un modello prevedibile e nella maggior parte dei casi scompariva il giorno successivo alla vaccinazione.

Negli adolescenti e negli adulti, le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni osservate erano dolore in sede di iniezione, malessere e cefalea.

Nessun aumento dell'incidenza o della severità delle reazioni indesiderate è stato osservato con le successive dosi del ciclo di vaccinazione.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse (a seguito di immunizzazione primaria o dose di richiamo) considerate almeno potenzialmente correlate alla vaccinazione sono riportate in ordine di frequenza.

Le frequenze sono state definite nel modo seguente:
Molto comune: (≥1/10)
Comune: (≥1/100, <1/10)
Non comune: (≥1/1.000, <1/100)
Raro (≥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 ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Nella lista di seguito riportata sono state incluse, oltre alle segnalazioni di eventi avversi raccolte durante gli studi clinici, anche quelle ricevute come segnalazioni spontanee in tutto il mondo a seguito dell'immissione in commercio di Bexsero. Poiché tuttavia queste segnalazioni sono state riportate spontaneamente da una popolazione di una dimensione non nota, non è sempre possibile stimare in maniera affidabile la loro frequenza e pertanto sono state classificate come con frequenza non nota.

Bambini fino ai 10 anni di età

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non nota: linfoadenopatia

Disturbi del sistema immunitario
Non nota: reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Molto comune: disturbi dell'alimentazione

Patologie del sistema nervoso
Molto comune: sonnolenza, pianto anomalo, cefalea
Non comune: crisi convulsive (incluse crisi convulsive febbrili)
Non nota: episodio ipotonico-iporesponsivo, irritazione delle meningi (segni di irritazione delle meningi, quali rigidità del collo o fotofobia, sono state sporadicamente segnalate poco dopo la vaccinazione. Questi sintomi sono stati di natura lieve e transitoria)

Patologie vascolari
Non comune: pallore (raramente dopo la dose di richiamo)
Raro: sindrome di Kawasaki

Patologie gastrointestinali
Molto comune: diarrea, vomito (non comune dopo la vaccinazione di richiamo)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Molto comune: eruzione cutanea (nei bambini di età compresa tra i 12 e i 23 mesi) (non comune dopo la vaccinazione di richiamo)
Comune: eruzione cutanea (bambini dai 2 ai 10 anni)
Non comune: eczema
Raro: orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Molto comune: artralgia

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto comune: febbre (≥ 38 °C), dolorabilità in sede di iniezione (compresa dolorabilità severa in sede di iniezione definita come pianto quando viene spostato l'arto in cui è stata praticata la vaccinazione), eritema in sede di iniezione, gonfiore in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, irritabilità
Non comune: febbre (≥ 40 °C)
Non nota: reazioni in sede di iniezione (inclusi gonfiore esteso dell'arto vaccinato, vescicole in corrispondenza o intorno al sito di iniezione e nodulo in sede di iniezione che può persistere per più di un mese).

Adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e adulti

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non nota: linfoadenopatia

Disturbi del sistema immunitario
Non nota: reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche)

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema nervoso
Molto comune: cefalea
Non nota: sincope o risposte vasovagali alla somministrazione con ago, irritazione delle meningi (segni di irritazione delle meningi, quali rigidità del collo o fotofobia, sono state sporadicamente segnalate poco dopo la vaccinazione. Questi sintomi sono stati di natura lieve e transitoria)

Patologie gastrointestinali
Molto comune: nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non nota: eruzione cutanea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Molto comune: mialgia, artralgia

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto comune: dolore in sede di iniezione (compreso dolore severo in sede di iniezione, definito come incapacità di compiere le normali attività quotidiane), gonfiore in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, malessere
Non nota: febbre, reazioni in sede di iniezione (inclusi gonfiore esteso dell'arto vaccinato, vescicole in corrispondenza o intorno al sito di iniezione e nodulo in sede di iniezione che può persistere per più di un mese).

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

L'esperienza relativa al sovradosaggio è limitata. In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e un possibile trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini meningococcici, codice ATC: J07AH09

Meccanismo d'azione

L'immunizzazione con Bexsero è volta a stimolare la produzione di anticorpi battericidi che riconoscono gli antigeni del vaccino NHBA, NadA, fHbp e PorA P1.4 (l'antigene immunodominante presente nella componente OMV) e che si ritiene svolgano un'azione protettiva contro la malattia meningococcica invasiva (*Invasive Meningococcal Disease*, IMD). Poiché questi antigeni sono espressi con un certo grado di variabilità da diversi ceppi, i meningococchi che li esprimono a livelli sufficienti sono suscettibili all'uccisione da parte degli anticorpi prodotti per azione del vaccino. Il Sistema di Tipizzazione Antigenica Meningoccica (*Meningococcal Antigen Typing System* - MATS) è stato sviluppato per correlare il profilo degli antigeni di diversi ceppi di meningococco B all'uccisione dei ceppi nel saggio dell'attività battericida sierica con complemento umano (hSBA). Un'indagine su circa 1 000 diversi isolati meningococcici di gruppo B invasivi, raccolti nel periodo 2007 – 2008 in 5 Paesi europei, ha dimostrato che, a seconda del Paese di origine, tra il 73% e l'87% degli isolati meningococcici di gruppo B aveva un profilo antigenico MATS appropriato suscettibile di essere

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

coperto dal vaccino. Nel complesso, il 78% (IC al 95%: 63-90) dei circa 1 000 ceppi era potenzialmente suscettibile agli anticorpi generati dal vaccino.

Efficacia clinica

L'efficacia di Bexsero non è stata valutata mediante sperimentazioni cliniche. L'efficacia del vaccino è stata dedotta dimostrando l'induzione di risposte anticorpali battericide sieriche verso ciascuno degli antigeni del vaccino (vedere paragrafo Immunogenicità). L'efficacia e l'impatto del vaccino sono stati dimostrati in ambiti *real-world*.

Impatto della vaccinazione sull'incidenza della malattia

Nel Regno Unito, Bexsero è stato introdotto nel programma nazionale di prevenzione vaccinale (*national immunisation programme* - NIP) nel settembre 2015 impiegando una schedula a due dosi nei bambini (a 2 e a 4 mesi di età) seguita da una dose di richiamo (a 12 mesi di età). In questo contesto l'agenzia Public Health England (PHE) ha condotto uno studio osservazionale di 3 anni a livello nazionale che includeva l'intera coorte dei nuovi nati.
Dopo tre anni del programma, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del 75% [*Incidence Rate Ratio* –IRR 0,25 (IC al 95%: 0,19; 0,36)] nei casi di MenB IMD nei bambini eleggibili alla vaccinazione, indipendentemente dallo stato vaccinale dei bambini o dalla copertura prevista del ceppo meningococcico di gruppo B.

In Australia del Sud, più di 30 000 studenti di età compresa tra 16 e 19 anni (dal 91% delle scuole superiori) hanno ricevuto due dosi di Bexsero con un intervallo da uno a tre mesi. In un'analisi delle serie temporali interrotte, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del 71% (IC al 95%: 15-90) nei casi di MenB IMD nei due anni di *follow-up* (luglio 2017-giugno 2019).

Immunogenicità

Le risposte anticorpali battericide sieriche verso ciascuno degli antigeni NadA, fHbp, NHBA e PorA P1.4 del vaccino sono state valutate usando un set di quattro ceppi di riferimento di meningococchi di gruppo B. Gli anticorpi battericidi contro questi ceppi sono stati misurati mediante il saggio dell'attività battericida sierica usando siero umano come sorgente del complemento (hSBA). I dati non sono disponibili in tutte le schedule di vaccinazione che utilizzano il ceppo di riferimento per la componente NHBA.

La maggioranza degli studi di immunogenicità primaria è stata condotta come sperimentazioni cliniche multicentriche, controllate, randomizzate. L'immunogenicità è stata valutata nei bambini, adolescenti e adulti.

Immunogenicità nei bambini

Negli studi sui bambini i partecipanti hanno ricevuto tre dosi di Bexsero a 2, 4 e 6 mesi o a 2, 3 e 4 mesi di età e una dose di richiamo nel secondo anno di vita, a partire dai 12 mesi di età. I sieri sono stati raccolti prima della vaccinazione, un mese dopo la terza dose (vedere Tabella 2) e un mese dopo la vaccinazione di richiamo (vedere Tabella 3). In uno studio di estensione è stata valutata la persistenza della risposta immunitaria un anno dopo la dose di richiamo (vedere Tabella 3). L'immunogenicità dopo due dosi o tre dosi seguite da una dose di richiamo è stata valutata nei bambini di età compresa tra 2 e 5 mesi in un altro studio clinico. L'immunogenicità dopo due dosi è stata documentata anche in un altro studio su bambini che avevano un'età compresa tra 6 e 8 mesi al momento dell'arruolamento (vedere Tabella 4).
Anche i bambini non precedentemente vaccinati hanno ricevuto due dosi nel secondo anno di vita, con misurazione della persistenza degli anticorpi un anno dopo la seconda dose (vedere Tabella 4).

Immunogenicità nei bambini di età compresa tra 2 e 5 mesi

Serie primaria a tre dosi seguita da una dose di richiamo

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

I risultati dell'immunogenicità un mese dopo tre dosi di Bexsero somministrate a 2, 3, 4 mesi o a 2, 4, 6 mesi di età sono riassunti nella Tabella 2. Per entrambe le schedule di vaccinazione le risposte anticorpali battericide misurate un mese dopo la terza vaccinazione contro i ceppi meningococcici di riferimento erano elevate contro gli antigeni fHbp, NadA e PorA P1.4. Anche le risposte battericide contro l'antigene NHBA erano elevate nei bambini vaccinati con la schedula 2, 4, 6 mesi, ma questo antigene sembrava meno immunogeno con la schedula 2, 3, 4 mesi. Le conseguenze cliniche della ridotta immunogenicità dell'antigene NHBA con questa schedula non sono note.

Tabella 2. Risposte anticorpali battericide sieriche 1 mese dopo la terza dose di Bexsero somministrata a 2, 3, 4 o a 2, 4, 6 mesi di età

Antigene		Studio V72P13 2, 4, 6 mesi	Studio V72P12 2, 3, 4 mesi	Studio V72P16 2, 3, 4 mesi
fHbp	% sieropositivi* (IC al 95%)	N=1 149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	hSBA GMT** (IC al 95%)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% sieropositivi (IC al 95%)	N=1 152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	hSBA GMT (IC al 95%)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% sieropositivi (IC al 95%)	N=1 152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	hSBA GMT (IC al 95%)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% sieropositivi (IC al 95%)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	hSBA GMT (IC al 95%)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

* % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un hSBA ≥ 1:5.
** GMT = Titolo geometrico medio

Nella Tabella 3 sono riassunti i dati di persistenza degli anticorpi battericidi 8 mesi dopo la vaccinazione con Bexsero a 2, 3 e 4 mesi di età, ed a 6 mesi dopo la vaccinazione con Bexsero a 2, 4 e 6 mesi di età (alla rilevazione pre-dose di richiamo) e i dati del richiamo dopo una quarta dose di Bexsero somministrata a 12 mesi di età. Nella Tabella 3 viene presentata anche la persistenza della risposta immunitaria un anno dopo la dose di richiamo.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 3. Risposte anticorpali battericide sieriche in seguito alla dose di richiamo a 12 mesi di età dopo la somministrazione di un ciclo primario a 2, 3 e 4 o a 2, 4 e 6 mesi di età e persistenza degli anticorpi battericidi un anno dopo il richiamo

Antigene		2, 3, 4, 12 mesi	2, 4, 6 12 mesi
fHbp	pre-dose di richiamo* % sieropositivi** (IC al 95%) hSBA GMT*** (IC al 95%)	N=81 58% (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	N=426 82% (78-85) 10 (9,55-12)
	1 mese dopo il richiamo % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 mesi dopo il richiamo % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	-	N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	pre-dose di richiamo % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 mese dopo il richiamo % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	N=84 100% (96-100) 1 558 (1 262-1 923)	N=421 100% (99-100) 1 465 (1 350-1 590)
	12 mesi dopo il richiamo % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	-	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	pre-dose di richiamo % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	N=83 19% (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N=426 22% (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 mese dopo il richiamo % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 mesi dopo il richiamo % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	-	N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	pre-dose di richiamo % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	N=69 25% (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N=100 61% (51-71) 8,4 (6,4-11)
	% sieropositivi 1 mese dopo il richiamo (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 mesi dopo il richiamo % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	-	N=291 36% (31 - 42) 3,35 (2,88-3,9)

* il time point pre-dose di richiamo rappresenta la persistenza degli anticorpi battericidi 8 mesi dopo vaccinazione con Bexsero a 2, 3 e 4 mesi di età e 6 mesi dopo vaccinazione con Bexsero a 2, 4 e 6 mesi di età.

** % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo hSBA ≥ 1:5.

*** GMT = Titolo geometrico medio.

In uno studio aggiuntivo effettuato in bambini di 4 anni di età che avevano ricevuto una schedula di immunizzazione primaria e di richiamo completa, è stata osservata una diminuzione dei titoli anticorpali nei confronti degli antigeni PorA P1.4 e fHbp (rispettivamente fino al 9%-10% e al 12%-20%dei soggetti con un hSBA ≥ 1:5). Nello stesso studio la risposta a un'ulteriore dose è risultata indicativa della memoria immunologica in quanto a seguito dell'ulteriore vaccinazione l'81%-95% dei soggetti ha raggiunto un hSBA ≥ 1:5 nei confronti dell'antigene PorA P1.4 e il 97%-100% nei confronti dell'fHbp. Il significato clinico di questa osservazione e la necessità di ulteriori dosi di richiamo per mantenere un'immunità protettiva a lungo termine non sono stati stabiliti.

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Serie primaria a due dosi seguita da una dose di richiamo

L'immunogenicità dopo due dosi primarie (a 3 mesi e mezzo e a 5 mesi di età) o tre dosi primarie (a 2 mesi e mezzo, a 3 mesi e mezzo e a 5 mesi di età) di Bexsero seguite da una dose di richiamo nei bambini che iniziavano la vaccinazione tra i 2 e i 5 mesi di età è stata valutata in uno studio clinico addizionale di fase 3. Le percentuali di soggetti sieropositivi (ossia che raggiungono un hSBA di almeno 1:4) variavano da 44% a 100% un mese dopo la seconda dose e da 55% a 100% un mese dopo la terza dose. Ad un mese dalla dose di richiamo somministrata 6 mesi dopo l'ultima dose, le percentuali di soggetti sieropositivi variavano da 87% a 100% per la schedula a due dosi e da 83% a 100% per la schedula a tre dosi.

La persistenza anticorpale è stata valutata in uno studio di estensione in bambini dai 3 ai 4 anni di età. Le percentuali di soggetti sieropositivi, da 2 a 3 anni dopo essere stati precedentemente vaccinati, sono state comparabili sia con due dosi di Bexsero seguite da richiamo (che variavano da 35% a 91%) sia con 3 dosi seguite da richiamo (che variavano da 36% a 84%). Nello stesso studio, la risposta alla somministrazione di una dose addizionale da 2 a 3 anni dopo il richiamo è stata indicativa di memoria immunitaria come mostrato da una robusta risposta anticorpale contro tutti gli antigeni di Bexsero, che variava dal 81% al 100% e da 70% al 99%, rispettivamente.
Queste osservazioni sono congruenti con un'adeguata induzione nell'infanzia con entrambe le serie primarie a due dosi e a tre dosi seguite da una dose di richiamo di Bexsero.

<u>Immunogenicità nei bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi e tra 12 e 23 mesi</u>

L'immunogenicità dopo due dosi somministrate a distanza di due mesi in bambini di età compresa tra 6 e 23 mesi è stata documentata in due studi i cui risultati sono riassunti nella Tabella 4. I tassi di sierorisposta e le GMT di hSBA contro ciascuno degli antigeni del vaccino erano elevati e simili dopo il ciclo di due dosi nei bambini di età compresa tra 6 e 8 mesi e nei bambini di età compresa tra 13 e 15 mesi. Nella Tabella 4 sono riassunti anche i dati sulla persistenza degli anticorpi un anno dopo le due dosi somministrate a 13 e 15 mesi di età.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 4. Risposte anticorpali battericide sieriche dopo vaccinazione con Bexsero a 6 e 8 mesi di età o a 13 e 15 mesi di età e persistenza degli anticorpi battericidi un anno dopo le due dosi somministrate a 13 e 15 mesi di età

Antigene		Intervallo di età	
		6 - 11 mesi	12 - 23 mesi
		Età di vaccinazione	
		6, 8 mesi	13, 15 mesi
fHbp	1 mese dopo la seconda dose % sieropositivi* (IC al 95%) hSBA GMT** (IC al 95%)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	12 mesi dopo la seconda dose % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	1 mese dopo la seconda dose % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	12 mesi dopo la seconda dose % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	1 mese dopo la seconda dose % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	12 mesi dopo la seconda dose % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	1 mese dopo la seconda dose % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	12 mesi dopo la seconda dose % sieropositivi (IC al 95%) hSBA GMT (IC al 95%)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

* % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo hSBA ≥ 1:4 (nel gruppo di età compreso tra 6 ed 11 mesi) e un hSBA ≥ 1:5 (nel gruppo di età compreso tra 12 e 23 mesi).

** GMT = Titolo geometrico medio.

Immunogenicità nei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni di età

L'immunogenicità dopo due dosi di Bexsero somministrate a distanza sia di uno sia di due mesi in bambini di età compresa tra 2 e 10 anni di età è stata valutata in uno studio clinico iniziale di fase 3 e la sua estensione. Nello studio iniziale, i cui risultati sono riassunti in tabella 5, i partecipanti hanno ricevuto due dosi di Bexsero a distanza di due mesi. Tasso di sierorisposta e GMT hSBA nei bambini dopo la schedula a due dosi sono stati alti contro ognuno degli antigeni del vaccino (tabella 5).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 5. Risposte anticorpali battericide sieriche 1 mese dopo la seconda dose di Bexsero somministrata a bambini di 2-10 anni di età secondo una schedula 0, 2 mesi

Antigene		da 2 a 5 anni di età	da 6 a 10 anni di età
fHbp	% sieropositivi* (IC al 95%)	N=99 100% (96-100)	N=287 99% (96-100)
	hSBA GMT** (IC al 95%)	140 (112-175)	112 (96-130)
NadA	% sieropositivi (IC al 95%)	N=99 99% (95-100)	N=291 100% (98-100)
	hSBA GMT (IC al 95%)	584 (466-733)	457 (392-531)
PorA P1.4	% sieropositivi (IC al 95%)	N=100 98% (93-100)	N=289 99% (98-100)
	hSBA GMT (IC al 95%)	42 (33-55)	40 (34-48)
NHBA	% sieropositivi (IC al 95%)	N=95 91% (83-96)	N=275 95% (92-97)
	hSBA GMT (IC al 95%)	23 (18-30)	35 (29-41)

* % sieropositivi = percentuale dei soggetti che hanno raggiunto un hSBA ≥ 1:4 (contro i ceppi di riferimento per gli antigeni fHbp, NadA, PorA P1.4) e un hSBA ≥ 1:5 (contro il ceppo di riferimento per l'antigene NHBA).

** GMT = titolo geometrico medio

Nello studio di estensione, in cui due dosi di Bexsero sono state somministrate a distanza di un mese in bambini non vaccinati, un mese dopo la seconda dose vi erano alte percentuali di soggetti sieropositivi. È stata valutata anche una risposta immunitaria precoce dopo la prima dose. Le percentuali di soggetti sieropositivi (ossia che raggiungevano un hSBA di almeno 1:4) tra ceppi variavano da 46% a 95% un mese dopo la prima dose e da 69% a 100% un mese dopo la seconda dose (tabella 6).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Table 6. Risposte anticorpali battericide sieriche 1 mese dopo la seconda dose di Bexsero somministrata a bambini di 2-10 anni di età secondo una schedula 0, 1 mese

Antigene		da 35 a 47 mesi di età	da 4 a 7 anni di età	da 8 a10 anni di età
fHbp	% sieropositivi* (IC al 95%)	N=98 100% (96.3-100)	N=54 98% (90.1-99.95)	N=34 100% (89.7-100)
	hSBA GMT** (IC al 95%)	107 (84-135)	76.62 (54-108)	52.32 (34-81)
NadA	% sieropositivi (IC al 95%)	N=98 100% (96.3-100)	N=54 100% (93.4-100)	N=34 100% (89.7-100)
	hSBA GMT (IC al 95%)	631 (503-792)	370.41 (264-519)	350.49 (228-540)
PorA P1.4	% sieropositivi (IC al 95%)	N=98 100% (96.3-100)	N=54 100% (93.4-100)	N=33 100% (89.4-100)
	hSBA GMT (IC al 95%)	34 (27-42)	30.99 (28-49)	30.75 (20-47)
NHBA	% sieropositivi (IC al 95%)	N=91 75% (64.5-83.3)	N=52 69% (54.9-81.3)	N=34 76% (58.8-89.3)
	hSBA GMT (IC al 95%)	12 (7.57-18)	9,33 (5.71-15)	12.35 (6.61-23)

* % sieropositivi =percentuale di soggetti che hanno raggiunto un hSBA ≥ 1:4 (contro i ceppi di riferimento per gli antigeni fHbp, NadA, PorA P1.4) e un hSBA ≥ 1:5 (contro il ceppo di riferimento per l'antigene NHBA).

** GMT = titolo medio geometrico.

Lo stesso studio di estensione ha valutato anche la persistenza anticorpale e la risposta ad una dose di richiamo in bambini che avevano ricevuto la serie primaria da due dosi a 2-5 o 6-10 anni di età. Dopo 24-36 mesi, le percentuali di soggetti sieropositivi (ossia che raggiungevano un hSBA di almeno 1:4) sono diminuite, variando tra i ceppi dal 21% al 74% nei bambini di 4-7 anni di età e dal 47% all'86% nei bambini di 8-12 anni di età. La risposta ad una dose di richiamo somministrata 24-36 mesi dopo la serie primaria è stata indice di memoria immunitaria in quanto le percentuali di soggetti sieropositivi variavano tra i ceppi dal 93% al 100% nei bambini di 4-7 anni di età e dal 96% al 100% nei bambini di 8-12 anni di età.

Immunogenicità negli adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e negli adulti

Gli adolescenti hanno ricevuto due dosi di Bexsero con un intervallo di uno, due o sei mesi tra le dosi; questi dati sono riassunti nelle Tabelle 7 e 8.

Negli studi effettuati negli adulti i dati sono stati ottenuti dopo due dosi di Bexsero somministrate con un intervallo di uno o due mesi tra le dosi (vedere Tabella 9).

Le schedule di vaccinazione con somministrazione di due dosi con un intervallo di uno o due mesi hanno mostrato risposte immunitarie simili negli adulti e negli adolescenti. Risposte simili sono state osservate anche in adolescenti a cui sono state somministrate due dosi di Bexsero con un intervallo di sei mesi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 7. Risposte anticorpali battericide sieriche negli adolescenti un mese dopo la somministrazione di due dosi di Bexsero somministrato in accordo alle diverse schedule a due dosi e persistenza degli anticorpi battericidi nel periodo compreso tra 18 e 23 mesi dopo la seconda dose

Antigene		0, 1 mesi	0, 2 mesi	0, 6 mesi
fHbp	1 mese dopo la 2ª dose	N=638	N=319	N=86
	% sieropositivi* (IC al 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)
	hSBA GMT** (IC al 95%)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	18-23 mesi dopo la 2ª dose	N=102	N=106	N=49
	% sieropositivi (IC al 95%)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)
	hSBA GMT (IC al 95%)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)
NadA	1 mese dopo la 2ª dose	N=639	N=320	N=86
	% sieropositivi (IC al 95%)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)
	hSBA GMT (IC al 95%)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1 147)
	18-23 mesi dopo la 2ª dose	N=102	N=106	N=49
	% sieropositivi (IC al 95%)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)
	hSBA GMT (IC al 95%)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)
PorA P1.4	1 mese dopo la 2ª dose	N=639	N=319	N=86
	% sieropositivi (IC al 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)
	hSBA GMT (IC al 95%)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	18-23 mesi dopo la 2ª dose	N=102	N=106	N=49
	% sieropositivi (IC al 95%)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)
	hSBA GMT (IC al 95%)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
NHBA	1 mese dopo la 2ª dose	N=46	N=46	-
	% sieropositivi (IC al 95%)	100% (92-100)	100% (92-100)	-
	hSBA GMT (IC al 95%)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

* % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un hSBA ≥ 1:4.
** GMT = Titolo medio geometrico.

Nello studio effettuato negli adolescenti, le risposte battericide dopo due dosi di Bexsero sono state stratificate rispetto al valore iniziale di hSBA inferiore a 1:4 o uguale o superiore a 1:4. Nella Tabella 8 sono riassunti i tassi di sierorisposta e la percentuale di soggetti con un aumento di almeno 4 volte del titolo hSBA dal basale ad un mese dopo la seconda dose di Bexsero. Dopo la vaccinazione con Bexsero, una percentuale elevata di soggetti era sieropositiva e aveva raggiunto aumenti di 4 volte dei titoli hSBA indipendentemente dallo stato pre-vaccinazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 8. Percentuale di adolescenti sierorispondenti con un aumento di almeno 4 volte dei titoli battericidi un mese dopo due dosi di Bexsero somministrate in accordo a differenti schedule a due dosi - stratificata per titoli pre-vaccinazione

Antigene			0, 1 mesi	0, 2 mesi	0, 6 mesi
fHbp	% sieropositivi* dopo la 2ª dose (IC al 95%)	titolo pre-vaccinazione < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥ 1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% aumento di 4 volte dopo la 2ª dose (IC al 95%)	titolo pre-vaccinazione < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥ 1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% sieropositivi dopo la 2ª dose (IC al 95%)	titolo pre-vaccinazione < 1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% aumento di 4 volte dopo la 2ª dose (IC al 95%)	titolo pre-vaccinazione < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥ 1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% sieropositivi dopo la 2ª dose (IC al 95%)	titolo pre-vaccinazione < 1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% aumento di 4 volte dopo la 2ª dose (IC al 95%)	titolo pre-vaccinazione < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥ 1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% sieropositivi dopo la 2ª dose (IC al 95%)	titolo pre-vaccinazione < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		titolo pre-vaccinazione ≥ 1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% aumento di 4 volte dopo la 2ª dose (IC al 95%)	titolo pre-vaccinazione < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		titolo pre-vaccinazione ≥ 1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

* % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un hSBA ≥ 1:4.

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

I dati di persistenza anticorpale per lo studio negli adolescenti sono stati ottenuti in un studio di estensione di fase 3. Circa 7,5 anni dopo la serie primaria da due dosi, le percentuali di soggetti con hSBA ≥ 1:4 era diminuita, variando tra i ceppi dal 29% all'84%. La risposta ad una dose di richiamo somministrata 7,5 anni dopo la serie primaria è stata indice di memoria immunitaria in quanto le percentuali di soggetti che raggiungevano un hSBA ≥ 1:4 tra i ceppi variava dal 93% al 100%.
Lo stesso studio ha valutato anche i dati di persistenza anticorpale da un ulteriore studio iniziale di fase 3 negli adolescenti. A circa 4 anni dalla serie primaria da due dosi, le percentuali di soggetti con hSBA ≥ 1:5 erano generalmente diminuite da un intervallo tra i ceppi dal 68% al 100% dopo la seconda dose a un intervallo tra i ceppi dal 9% all'84%. La risposta ad una dose di richiamo somministrata 4 anni dopo la serie primaria è stata indice di memoria immunitaria in quanto le percentuali di soggetti con hSBA ≥ 1:5 variavano tra i ceppi dal 92% al 100%.

Tabella 9. Risposte anticorpali sieriche battericide negli adulti dopo due dosi di Bexsero somministrate in base a differenti schedule a due dosi.

Antigene		**0, 1 mesi**	**0, 2 mesi**
fHbp	1 mese dopo la 2ª dose	N=28	N=46
	% sieropositivi* (IC al 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (IC al 95%)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mese dopo la 2ª dose	N=28	N=46
	% sieropositivi (IC al 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (IC al 95%)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mese dopo la 2ª dose	N=28	N=46
	% sieropositivi (IC al 95%)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (IC al 95%)	47 (30-75)	32 (21-48)

* % sieropositivi = percentuale dei soggetti che hanno raggiunto un hSBA ≥ 1:4.
** GMT = titolo medio geometrico.
La risposta sierica battericida all'antigene NHBA non è stata valutata.

Immunogenicità in popolazioni speciali

Bambini ed adolescenti con deficit del complemento, asplenia o disfunzioni spleniche

In uno studio clinico di fase 3, bambini ed adolescenti dai 2 ai 17 anni di età con deficit del complemento (40), con asplenia o disfunzione splenica (107) e soggetti sani associati per età (85) hanno ricevuto due dosi di Bexsero a distanza di due mesi. Dopo 1 mese dal ciclo vaccinale da 2 dosi, le percentuali di soggetti con hSBA ≥ 1:5 negli individui con deficit del complemento e asplenia o disfunzione splenica sono state, rispettivamente, 87% e 97% per l'antigene fHbp, 95% e 100% per l'antigene NadA, 68% e 86% per l'antigene PorA P1.4, 73% e 94% per l'antigene NHBA, indicando una risposta immunitaria in questi soggetti immunocompromessi. Le percentuali di soggetti sani con hSBA ≥ 1:5 sono state 98% per l'antigene fHbp, 99% per l'antigene NadA, 83% per l'antigene PorA P1.4 e 99% per l'antigene NHBA.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

I dati non clinici non hanno rilevato rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi di tossicità a dosi ripetute e di tossicità riproduttive e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Istidina
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adsorbente vedere paragrafo 2.

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.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di sospensione in siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo dello stantuffo (gomma butilica) e con cappuccio in gomma.
Il cappuccio e il tappo dello stantuffo della siringa preriempita sono prodotti con gomma sintetica.

Confezioni da 1 e da 10 siringhe, con o senza aghi.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione può essere osservata la formazione, nelle siringhe preriempite contenenti la sospensione, di un fine deposito biancastro.

Prima dell'uso agitare accuratamente la siringa preriempita per formare una sospensione omogenea.

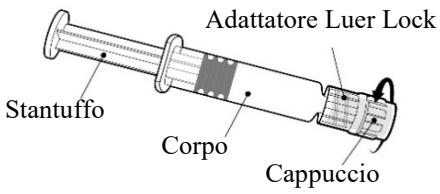
Prima della somministrazione il vaccino deve essere ispezionato visivamente per qualsiasi elemento particolato estraneo e variazioni di colore. Non somministrare il vaccino se si osserva materiale particolato estraneo e/o variazioni dell'aspetto fisico. Se nella confezione vengono forniti due aghi di lunghezze diverse, scegliere l'ago adatto ad assicurare una somministrazione intramuscolare.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

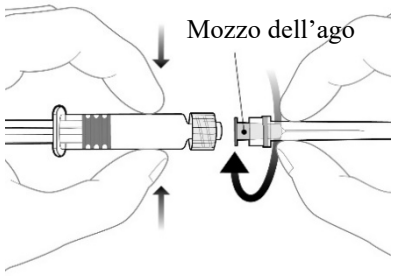
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Istruzioni per la siringa pre-riempita



Tenere la siringa per il corpo, non per lo stantuffo.

Svitare il tappo della siringa ruotando in senso antiorario.



Per attaccare l'ago alla siringa, collegare delicatamente il mozzo dell'ago all'Adattatore Luer Lock e ruotare un quarto di giro in senso orario fino a quando se ne avverte il blocco.

Non estrarre lo stantuffo della siringa dal corpo. Se ciò accade, non somministrare il vaccino.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GSK Vaccines S.r.l,
Via Fiorentina 1,
53100 Siena,
Italia

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

EU/1/12/812/001
EU/1/12/812/002
EU/1/12/812/003
EU/1/12/812/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 gennaio 2013
Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Nome e indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici, (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico (OMV):

GSK Vaccines S.r.l
Bellaria-Rosia
IT-53018 Sovicille-Siena
Italia

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GSK Vaccines S.r.l
Bellaria-Rosia
IT-53018 Sovicille-Siena
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI 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 dei 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:

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- su richiesta dell'Agenzia Europea dei 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).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 17/11/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).