

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MenQuadfi soluzione iniettabile

Vaccino coniugato meningococcico gruppo A, C, W e Y

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 Y ¹	10 microgrammi
<i>Neisseria meningitidis</i> polisaccaride del gruppo W 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 piccoli 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).

Da 10 a 17 anni di età, MenQuadfi può essere somministrato contemporaneamente con il vaccino (adsorbito, con contenuto antigenico ridotto) antidifterico, antitetanico e antipertossico (componente acellulare) (dTpa) e il vaccino per il papillomavirus umano (ricombinante, adsorbito) (HPV).

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.

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 HPV rispetto alla co-somministrazione con il solo vaccino HPV. Le implicazioni cliniche delle risposte dell'antigene della pertosse osservate anche con i vaccini coniugati meningococcici quadrivalenti esistenti non sono note.

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, alcuni degli effetti menzionati 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 sette studi registrativi randomizzati, multicentrici con controllo attivo. In questi studi, 6.308 soggetti hanno ricevuto una dose primaria (N=5.906) o una dose di richiamo (N=402) di MenQuadfi e sono stati inclusi nelle analisi di sicurezza. Questo includeva 1.389 bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi, 498 bambini di età compresa tra 2 e 9 anni, 2.289 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 HPV e 589 bambini 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 nei bambini 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 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 nei bambini che hanno ricevuto PCV-13 somministrato in concomitanza con MenQuadfi (36,5%) rispetto a quelli che hanno ricevuto solo PCV-13 (17,2%).

In un ulteriore studio clinico, 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), Trumenba (N=93) o Bexsero (N=92).

I tassi e l'intensità delle reazioni 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 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 (Trumenba, 65,2%; Bexsero, 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. Il profilo di sicurezza osservato nei bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi è presentato nella sezione sulla popolazione pediatrica.

Le reazioni avverse sono elencate 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

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

Tabella 1. Tabella riepilogativa delle reazioni avverse in seguito a somministrazione di MenQuadfi in studi clinici 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
Patologie del sistema nervoso	molto comune	Cefalea
	non comune	Capogiro
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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune	Malessero
		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.

Nei bambini 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

molto comunemente o comunemente in seguito alla somministrazione di MenQuadfi nei bambini piccoli durante gli studi clinici.

Tabella 2. Tabella riepilogativa delle reazioni avverse in seguito a somministrazione di MenQuadfi in studi clinici in soggetti di età compresa tra 12 e 23 mesi

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto comune	Perdita di appetito
Disturbi psichiatrici	molto comune	Irritabilità
	non comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	molto comune	Sonnolenza
Patologie gastrointestinali	comune	Vomito, diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	non comune	Orticaria
Patologie sistemiche 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 (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 un ulteriore studio condotto in bambini dai 12

ai 23 mesi di età. L'immunogenicità di una singola dose di MenQuadfi per la vaccinazione di richiamo (nei soggetti di età compresa tra 15 e 55 anni) è stata valutata in uno studio registrativo. Inoltre, la persistenza degli anticorpi dopo la vaccinazione primaria e l'immunogenicità di una dose di richiamo sono state valutate in tre studi condotti in bambini dai 4 ai 5 anni di età, adolescenti e adulti (di età compresa tra 13 e 26 anni), e negli adulti di età più avanzata (≥ 59 anni di età).

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.

Sono disponibili dati clinici, in bambini (di età compresa tra 4 e 5 anni), adolescenti e adulti (di età compresa tra 13 e 26 anni), e negli adulti di età più avanzata (≥ 59 anni di età), sulla persistenza della risposta anticorpale ≥ 3 anni dopo la vaccinazione primaria con MenQuadfi. Per questi soggetti sono disponibili anche dati clinici sulla vaccinazione di richiamo con MenQuadfi.

Immunogenicità in bambini 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
% $\geq 1:8$ (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
% $\geq 1:8$ (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

% $\geq 1:8$ (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
% $\geq 1:8$ (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 partecipanti 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 (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 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 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 sieroprotezione 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 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*)

2-5 anni			6-9 anni	
Endpoint per sierogruppo	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 partecipanti 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 due studi che confrontavano la sierorisposta a seguito della somministrazione di MenQuadfi rispetto a MenACWY-CRM (MET50 [NCT02199691]) o MenACWY-DT (MET43[NCT02842853]).

MET50 è stato condotto in soggetti naïve per il vaccino meningococcico ed è stata valutata la sierorispota dopo la somministrazione di MenQuadfi da solo, MenACWY-CRM da solo, MenQuadfi in co-somministrazione con dTpa e HPV o dTpa e HPV 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	
% $\geq 1:8$ (sieroprotezione)	93,5	(90,9; 95,6)	82,8	(79,0; 86,1)
% sierorispota**#	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	
% $\geq 1:8$ (sieroprotezione)	98,5	(96,9; 99,4)	76,0	(71,9; 79,8)
% sierorispota**#	97,2	(95,2; 98,5)	72,6	(68,3; 76,6)
GMT hSBA	387	(329; 456)	51,4	(41,2; 64,2)
W	N=463		N=464	
% $\geq 1:8$ (sieroprotezione)	99,1	(97,8; 99,8)	90,7	(87,7; 93,2)
% sierorispota**#	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	
% $\geq 1:8$ (sieroprotezione)	97,2	(95,2; 98,5)	83,2	(79,5; 86,5)
% sierorispota**#	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 $\geq 1:8$ 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 $\geq 1:8$ # 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	
% $\geq 1:8$ (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	
% $\geq 1:8$ (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	
% $\geq 1:8$ (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	
% $\geq 1:8$ (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 partecipanti 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 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 8. 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	
% $\geq 1:8$ (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	
% $\geq 1:8$ (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	
% $\geq 1:8$ (sieroprotezione)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)

Endpoint per sierogruppo	MenQuadfi (IC al 95%)		MenACWY-DT (IC al 95%)	
% 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	
% $\geq 1:8$ (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 partecipanti 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 9. 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	
% $\geq 1:8$ (sieroprotezione)	89,4	(86,1; 92,1)	84,2	(80,4; 87,5)
% 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	
% $\geq 1:8$ (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	
% $\geq 1:8$ (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	
% $\geq 1:8$ (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 e l'immunogenicità di una dose di richiamo di MenQuadfi sono state valutate in tre studi condotti in bambini (dai 4 ai 5 anni di età), adolescenti e adulti (di età compresa tra 13 e 26 anni), e negli adulti di età più avanzata (≥ 59 anni di età).

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 10).

Per tutti i sierogruppi, le GMT hSBA al giorno 30 (D30) dopo la dose primaria erano più alte rispetto a quelle al giorno 0 (D0) prima del richiamo sia per MenQuadfi che MenACWY-TT. Le GMT 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 nei bambini che avevano ricevuto MenQuadfi come vaccinazione primaria.

Tabella 10: 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	D0- Prima della dose di richiamo		D30 Dopo prima dose	D0- Prima della dose di richiamo		D30 Dopo 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; 1017)	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)	5894 (4325; 8031)	29,4 (20,1; 43,1)	11,6 (7,28; 18,3)	1592 (1165; 2174)	118 (79,3; 175)	31,8 (21,9; 46,1)	2969 (2293; 3844)
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)	2656 (1601; 4406)	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)	3043 (2248; 4120)
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)	2013 (1451; 2792)	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)	2396 (1919; 2991)

* Codice identificativo della sperimentazione clinica MET54 – NCT03205358. Lo studio è stato condotto su bambini 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; dopo la dose primaria = D30, MET54, 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 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 11).

Per tutti i sierogruppi, le GMT hSBA al giorno 30 (D30) dopo la dose primaria erano più alte rispetto a quelle al giorno 0 (D0) prima del richiamo sia per MenQuadfi che MenACWY-CRM nei soggetti immunizzati. Le GMT 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 11: 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	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	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)	3799 (2504; 5763)	3708 (3146; 4369)	49,7 (32,4; 76,4)	11,0 (8,09; 14,9)	919 (500; 1690)	2533 (2076; 3091)
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)	1928 (1187; 3131)	2290 (1934; 2711)	45,1 (34,3; 59,4)	14,9 (11,9; 18,6)	708 (463; 1082)	2574 (2178; 3041)
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)	1658 (973; 2826)	2308 (1925; 2767)	36,1 (27,2; 47,8)	8,49 (6,50; 11,1)	800 (467; 1371)	3036 (2547; 3620)

* 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 partecipanti varia a seconda dei tempi e del sierogruppo; dopo la dose primaria = D30, MET50 o MET43, 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 12).

Per tutti i sierogruppi, le GMT hSBA al giorno 30 (D30) dopo la dose primaria erano più alte rispetto a quelle 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 prima del richiamo erano superiori a quelle misurate prima della dose primaria per il sierogruppo C, W e Y (indicativo della persistenza a lungo termine della risposta immunitaria per questi sierogruppi) ed erano paragonabili per il sierogruppo A.

Tabella 12: 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=212	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=168	D0 Prima della dose di richiamo N=169	D06 Dopo dose di richiamo N=62	D30 Dopo dose di richiamo N=129- 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)
% sierorispota	-	-	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)
% sierorispota	-	-	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)
% sierorispota	-	-	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)
% sierorispota	-	-	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 (FAS3) con risultati sierologici validi; dopo la dose primaria = D30, MET49, 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; Il numero di partecipanti varia a seconda dei tempi e del sierogruppo; 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 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 13).

Per tutti i sierogruppi, le GMT hSBA al giorno 30 (D30) dopo la dose primaria erano più alte rispetto a quelle al giorno 0 (D0) prima del richiamo negli adulti immunizzati con MenQuadfi. Le GMT prima del richiamo 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 13: 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	Persistenza a 6-7 anni [^]			
	Immunizzati MenQuadfi (IC al 95%)		Immunizzati MenACWY-PS (IC al 95%)	
	D30 Dopo prima dose\$ N=58	D0 Prima della dose di richiamo# N=59	D30 Dopo prima dose\$ N=26	D0 Prima della dose di richiamo# 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 (FAS3) con risultati sierologici validi;

\$ Dopo prima dose = D30 MET44.

Prima della dose di richiamo = 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 14. 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	
% $\geq 1:8$ (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	
% $\geq 1:8$ (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	
% $\geq 1:8$ (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	
% $\geq 1:8$ (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 dei 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

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

42 mesi

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 (policarbonato) 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.

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 Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lione
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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

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**

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

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

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
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 dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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 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).