ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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

Nimenrix polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino coniugato meningococcico gruppi A, C, W-135 e Y

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 mL) contiene:

Neisseria meningitidis polisaccaride[1] del gruppo A	5 microgrammi
Neisseria meningitidis polisaccaride[1] del gruppo C	5 microgrammi
Neisseria meningitidis polisaccaride[1] del gruppo W-135	5 microgrammi
Neisseria meningitidis polisaccaride[1] del gruppo Y	5 microgrammi
[1]coniugato alla proteina vettore del tossoide tetanico	44 microgrammi

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.
La polvere, anche compattata, è bianca.
Il solvente è limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nimenrix è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti da 6 settimane di età contro la malattia meningococcica invasiva causata da *Neisseria meningitidis* gruppi A, C, W-135 e Y.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nimenrix deve essere utilizzato in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

Immunizzazione primaria
Neonati di età compresa tra 6 settimane e meno di 6 mesi: devono essere somministrate due dosi da 0,5 mL ciascuna a 2 mesi di distanza l'una dall'altra.

Neonati dai 6 mesi di età, bambini, adolescenti e adulti: deve essere somministrata una dose singola da 0,5 mL. Per alcuni soggetti può essere ritenuta appropriata un'ulteriore dose primaria di Nimenrix (vedere paragrafo 4.4).

Dosi di richiamo
I dati sulla persistenza degli anticorpi a lungo termine dopo l'immunizzazione con Nimenrix sono disponibili fino a 10 anni dopo la vaccinazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nei neonati di età compresa tra 6 settimane e meno di 12 mesi, dopo il completamento del ciclo di immunizzazione primaria, al raggiungimento dei 12 mesi di età deve essere somministrata una dose di richiamo ad almeno 2 mesi di distanza dall'ultima vaccinazione con Nimenrix (vedere paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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).

In soggetti di età pari o superiore a 12 mesi, precedentemente vaccinati, Nimenrix può essere somministrato come dose di richiamo se questi sono stati sottoposti a vaccinazione primaria con un vaccino meningococcico polisaccaridico semplice o coniugato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata solo per iniezione intramuscolare.

Nei neonati, il sito di iniezione consigliato è la parte anterolaterale della coscia. Nei soggetti a partire da 1 anno di età, il sito di iniezione consigliato è la parte anterolaterale della coscia o il muscolo deltoide (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Per le istruzioni sulla ricostituzione 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.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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.

Nimenrix non deve essere somministrato in alcuna circostanza per via intravascolare, intradermica o sottocutanea.

E' 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.

Un appropriato trattamento e supervisione mediche devono sempre essere immediatamente disponibili in caso di un raro evento anafilattico a seguito della somministrazione del vaccino.

Malattia intercorrente

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

Sincope

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Nimenrix deve essere somministrato con cautela in soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione poiché in questi soggetti può verificarsi sanguinamento a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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

Immunodeficienza

Ci si può attendere che in pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo o in pazienti con immunodeficienza, possa non essere indotta una adeguata risposta immunitaria.

I soggetti con deficit del complemento ereditari (per esempio, deficit C5 o C3) e persone che ricevono trattamenti che inibiscono l'attivazione del complemento terminale (ad esempio, eculizumab) presentano un rischio aumentato di malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* sierogruppoA, C, W-135 e Y, anche se sviluppano anticorpi dopo la vaccinazione con Nimenrix.

Protezione contro la malattia meningococcica

Nimenrix conferirà protezione solo contro la *Neisseria meningitidis* gruppi A, C, W-135 e Y. Il vaccino non proteggerà contro altri gruppi di *Neisseria meningitidis.*

Una risposta immunitaria protettiva può non essere indotta in tutti i soggetti vaccinati.

Effetto di una precedente vaccinazione con un vaccino polisaccaridico meningococcico semplice
I soggetti vaccinati precedentemente con un vaccino polisaccaridico meningococcico semplice e vaccinati con Nimenrix nei 30-42 mesi successivi hanno mostrato un valore della Media Geometrica dei Titoli (GMTs) anticorpali misurato mediante il saggio dell'attività battericida del siero utilizzando complemento di coniglio (rSBA) più basso rispetto ai soggetti che non avevano ricevuto alcun vaccino meningococcico nei 10 anni precedenti (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Effetto degli anticorpi anti-tossoide tetanico pre-vaccinazione
Sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità di Nimenrix quando è stato somministrato sequenzialmente o co-somministrato con un vaccino contenente tossoidi difterico e tetanico, pertosse acellulare, poliovirus inattivati (1, 2 e 3), antigene di superficie dell'epatite B e fosfato di poliribosil-ribosio di *Haemophilus influenzae* tipo b coniugato con tossoide tetanico (DTaP-HBV-IPV/Hib) nel secondo anno di vita. La somministrazione di Nimenrix un mese dopo il vaccino DTaP-HBV-IPV/Hib è risultata, in una Media Geometrica dei Titoli rSBA verso i gruppi A, C, W-135 inferiore rispetto alla co-somministrazione (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Risposta immunitaria in neonati di età compresa tra 6 e meno di 12 mesi
Una dose singola somministrata a 6 mesi è stata associata a titoli di attività battericida sierica con complemento umano (hSBA), verso i gruppi W-135 e Y inferiori rispetto a tre dosi somministrate a 2, 4 e 6 mesi (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Se si prevede che un neonato di età compresa tra 6 e meno di 12 mesi sia particolarmente a rischio di malattia meningococcica invasiva dovuta a esposizione ai gruppi W-135 e/o Y, si deve prendere in considerazione la somministrazione, dopo un intervallodi 2 mesi, di una seconda dose primaria di Nimenrix.

Risposte immunitarie in bambini di età compresa tra 12 e 14 mesi
I bambini di età compresa tra 12 e 14 mesi hanno presentato titoli rSBA simili verso i gruppi A, C, W-135 e Y dopo un mese dalla somministrazione di una dose di Nimenrix o dopo un mese dalla somministrazione di due dosi di Nimenrix somministrate a due mesi di distanza.

Una dose singola è stata associata a titoli di hSBA verso i gruppi W-135 e Y, inferiori rispetto a due dosi somministrate a due mesi di distanza. Risposte simili ai gruppi A e C sono state osservate dopo una o due dosi (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Se si prevede che un bambino sia particolarmente a rischio di malattia meningococcica invasiva dovuta a esposizione ai gruppi W-135 e/o Y, si deve prendere in considerazione la somministrazione, dopo un intervallo di 2 mesi, di una seconda dose. Per quanto riguarda la riduzione degli anticorpi anti-gruppo A o gruppo C dopo una prima dose di Nimnerix nei bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi, vedere di seguito Persistenza dei titoli sierici di anticorpi battericidi.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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).

Persistenza dei titoli sierici di anticorpi battericidi

Dopo somministrazione di Nimenrix avviene un declino dei titoli sierici di anticorpi battericidi nei confronti del gruppo A quando viene utilizzato hSBA (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Tuttavia, se si prevede che un soggetto possa essere a rischio di esposizione al gruppo A e ha ricevuto una dose di Nimenrix approssimativamente più di un anno prima, si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di richiamo.

È stata osservata una diminuzione dei titoli anticorpali per i gruppi A, C, W-135 e Y nel tempo. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di richiamo in soggetti vaccinati nella prima infanzia che rimangano ad alto rischio di esposizione alla malattia meningococcica causata dai gruppi A, C, W-135 o Y (vedere paragrafo 5.1).

Effetto di Nimenrix sulle concentrazioni anticorpali anti-tetano

Sebbene sia stato osservato un aumento delle concentrazioni anticorpali anti-tetaniche da tossoide tetanico (TT) a seguito della vaccinazione con Nimenrix, Nimenrix non sostituisce l'immunizzazione per il tetano.

La somministrazione di Nimenrix insieme o un mese prima di un vaccino contenente il TT nel secondo anno di vita non compromette la risposta al TT e non ne pregiudica significativamente la sicurezza. Non ci sono dati disponibili dopo i due anni di vita.

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nei neonati, Nimenrix può essere somministrato contemporaneamente con vaccini DTaP-HBV-IPV/Hib combinati e con il vaccino pneumococcico coniugato 10-valente.

A partire dal primo anno di vita, Nimenrix può essere somministrato contemporaneamente ad uno qualsiasi dei seguenti vaccini: vaccini per epatite A (HAV) ed epatite B (HBV), vaccini per morbillo – parotite – rosolia (MPR), vaccini per morbillo – parotite – rosolia – varicella (MPRV), vaccino coniugato pneumococcico 10-valente o vaccini non adiuvati per l'influenza stagionale.

Nel secondo anno di vita, Nimenrix può anche essere somministrato contemporaneamente con vaccini combinati per difterite – tetano – pertosse acellulare (DTaP), compresi vaccini DTaP combinati con epatite B, poliovirus inattivato o *Haemophilus influenzae* tipo b (HBV, IPV o Hib), come il vaccino DTaP-HBV-IPV/Hib, e con il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente.

Negli individui di età compresa tra 9 e 25 anni, Nimenrix può essere somministrato in concomitanza con il vaccino bivalente [Tipo 16 e 18] contro il Papilloma Virus Umano (HPV2).

Quando possibile, Nimenrix e un vaccino contenente TT, quale il vaccino DTaP-HBV-IPV/Hib, devono essere co-somministrati oppure Nimenrix deve essere somministrato almeno un mese prima del vaccino contenente TT.

Un mese dopo la co-somministrazione con un vaccino coniugato pneumococcico 10-valente, sono state osservate delle Medie Geometriche di concentrazioni anticorpali (GMCs) e delle GMT anticorpali valutati con il test degli opsonofagociti (OPA) inferiori per un sierotipo pneumococcico (18C coniugato alla proteina vettore del tossoide tetanico).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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

La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Non vi era impatto della co-somministrazione sulle risposte immunitarie agli altri nove sierotipi pneumococcici.

Il mese successivo alla somministrazione concomitante con un vaccino combinato assorbito (dTpa) tossoide difterico ridotto, tossoide tetanico e pertosse acellulare in soggetti di età compresa tra 9 e 25 anni, sono stati osservati GMC inferiori per ciascun antigene della pertosse (tossoide pertussico [TP], emoagglutinina filamentosa [FHA] e pertactina [PRN]). Oltre il 98% dei soggetti manifestava concentrazioni di anti-PT, anti-FHA o anti-PRN superiori alle soglie del saggio. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. La somministrazione concomitante non ha mostrato effetti sulla risposta immunitaria a Nimenrix o agli antigeni tetano o difterite inclusi nel dTpa.

Se Nimenrix viene somministrato insieme ad un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in differenti siti di iniezione.

Ci si può attendere che in pazienti che stiano ricevendo un trattamento immunosoppressivo, possa non essere indotta una adeguata risposta immunitaria.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi è una esperienza limitata con l'uso di Nimenrix in donne in gravidanza.

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla gravidanza, allo sviluppo embrio/fetale, al parto o allo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Nimenrix deve essere usato durante la gravidanza solo quando chiaramente necessario, e quando i possibili vantaggi superano i rischi potenziali per il feto.

Allattamento al seno

Non è noto se Nimenrix sia escreto nel latte materno.

Nimenrix deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superano i rischi potenziali.

Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla fertilità.

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

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti di Nimenrix sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.
Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati nel paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza di Nimenrix presentati nella tabella seguente si basano su due studi clinici:

- Un'analisi aggregata dei dati di 9.621 soggetti a cui è stata somministrata una singola dose di Nimenrix, che comprendevano 3.079 bambini (da 12 a 23 mesi), 909 bambini da 2 a 5 anni di età, 990 bambini fra 6 e 10 anni di età, 2.317 adolescenti (da 11 a 17 anni) e 2.326 adulti (da 18 a 55 anni).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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).

- Dati di uno studio su neonati da 6 a 12 settimane di vita al momento della prima dose (Studio MenACWY-TT-083), in cui 1.052 soggetti hanno ricevuto almeno una dose di una serie primaria di 2 o 3 dosi di Nimenrix e 1.008 hanno ricevuto una dose di richiamo a circa 12 mesi di età.

Inoltre, i dati di sicurezza sono stati valutati in uno studio separato in cui è stata somministrata una dose singola di Nimenrix a 274 soggetti di età pari o superiore a 56 anni.

Reazioni avverse locali e generali
Nei gruppi di età compresa tra 6 e 12 settimane e tra 12 e 14 mesi che hanno ricevuto 2 dosi di Nimenrix a distanza di 2 mesi, la prima e la seconda dose erano associate a reattogenicità locale e sistemica simili.

Il profilo delle reazioni avverse locali e sistemiche di una dose di richiamo di Nimenrix somministrata a soggetti di età compresa tra 12 mesi e 30 anni dopo la vaccinazione primaria con Nimenrix o altri vaccini meningococcici polisaccaridici semplici o coniugati era simile al profilo delle reazioni avverse locali e generali osservato dopo la vaccinazione primaria con Nimenrix, ad eccezione dei sintomi gastrointestinali (inclusi diarrea, vomito e nausea), che sono risultati molto comuni tra soggetti di età superiore a 6 anni.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti categorie di frequenza:

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)

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse riportate dagli studi in soggetti di età compresa tra 6 settimane e 55 anni e dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse riportate nei soggetti di età > 55 anni sono risultate simili a quelle osservate negli adulti più giovani.

Tabella 1: Tabella riepilogativa delle reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie del sangue e del sistema linfatico	Non nota***	Linfoadenopatia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Perdita dell' appetito
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità
	Non comune	Insonnia Pianto
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza Cefalea
	Non comune	Ipoestesia Capogiro
	Raro	Convulsione febbrile
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea Vomito Nausea*

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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 1: Tabella riepilogativa delle reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi		
Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Prurito Orticaria Eruzione cutanea**
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Mialgia Dolore a un arto
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Febbre Tumefazione in sede di iniezione Dolore in sede di iniezione Arrossamento in sede di iniezione Stanchezza
	Comune	Ematoma in sede di iniezione*
	Non comune	Malessere Indurimento in sede di iniezione Prurito in sededi iniezione Calore in sededi iniezione Anestesia in sede di iniezione
	Non nota***	Gonfiore esteso dell'arto sede di iniezione, frequentemente associato ad eritema, che coinvolge talvolta l'articolazione adiacente o gonfiore dell'intero arto sede di iniezione

*Nausea ed ematoma in sede di iniezione si sono verificati, nei neonati, con una frequenza "Non comune"
**Eruzione cutanea si è verificata, nei neonati con una frequenza "Comune"
***ADR identificate successivamente alla immissione in commercio

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

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino meningococcico, codice ATC: J07AH08

Meccanismo d'azione

Gli anticorpi meningococcici anti-capsulari proteggono contro la malattia da meningococco attraverso l'attività battericida mediata dal complemento. Nimenrix induce la produzione di anticorpi battericidi contro i polisaccaridi capsulari dei gruppi A, C, W-135 e Y di *Neisseria meningitidis* quando misurati mediante test che utilizzano rSBA o hSBA.

Immunogenicità nei neonati

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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

Nello Studio MenACWY-TT-083, la prima dose è stata somministrata da 6 a 12 settimane di vita, la seconda dopo un intervallo di 2 mesi e una terza dose (di richiamo) è stata somministrata a circa 12 mesi di età. I vaccini DTaP-HBV-IPV/Hib e pneumococcico 10-valente sono stati co-somministrati. Nimenrix ha suscitato titoli rSBA e hSBA contro i quattro gruppi meningococcici, come mostrato nella Tabella 2. La risposta contro il gruppo C era non inferiore a quella suscitata da vaccini autorizzati MenC-CRM e MenC-TT in termini di percentuali con titoli rSBA ≥ 8 dopo 1 mese dalla seconda dose.

I dati ottenuti da questo studio supportano l'estrapolazione dei dati di immunogenicità e della posologia ai neonati di età compresa tra 12 settimane e meno di 6 mesi.

Tabella 2: Titoli rSBA e hSBA dopo due dosi di Nimenrix (o MenC-CRM o MenC-TT) somministrate a 2 mesi di distanza l'una dall'altra, di cui la prima somministrata a neonati di 6-12 settimane di età, e una dose di richiamo somministrata a 12 mesi di età (Studio MenACWY-TT-083)

Gruppo meningococcico	**Gruppo vaccino**	**Punto temporale**	**rSBA***			**hSBA****		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Nimenrix	Dopo la 2° dose[1]	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Dopo la dose di richiamo[1]	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4;100)	1007 (836;1214)
C	Nimenrix	Dopo la 2° dose[1]	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		Dopo la dose di richiamo[1]	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	Vaccino MenC-CRM	Dopo la 2° dose[1]	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Dopo la dose di richiamo[1]	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	Vaccino MenC-TT	Dopo la 2° dose[1]	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Dopo la dose di richiamo[1]	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	Nimenrix	Dopo la 2° dose[1]	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Dopo la dose di richiamo[1]	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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

Y	Nimenrix	Dopo la 2° dose[1]	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Dopo la dose di richiamo[1]	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta sulla coorte primaria secondo il protocollo (*according-to-protocol*, ATP).

*Analisi rSBA eseguita presso i laboratori Public Health England (PHE) nel Regno Unito

**Analisi hSBA eseguita presso i laboratori GlaxoSmithKline (GSK)

[1] prelievo di sangue eseguito da 21 a 48 giorni dopo la vaccinazione

Nello Studio MenACWY-TT-087, i neonati hanno ricevuto una dose primaria singola a 6 mesi di età seguita da una dose di richiamo a 15-18 mesi (il vaccino DTaP-IPV/Hib e pneumococcico 10-valente coniugato fu co-somministrato in entrambe le occasioni di vaccinazione) oppure tre dosi primarie a 2, 4 e 6 mesi di età seguite da una dose di richiamo a 15-18 mesi. Una dose primaria singola somministrata a 6 mesi di età ha provocato titoli rSBA robusti verso i quattro gruppi meningococcici, come evidenziato dalla percentuale di soggetti con titoli rSBA ≥ 8, comparabili con le risposte ottenute dopo l'ultima dose di una serie di tre dosi primarie. Una dose di richiamo ha prodotto risposte robuste, comparabili tra i due gruppi di dosaggio, contro tutti e quattro i gruppi meningococcici. I risultati sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3: Titoli rSBA e hSBA dopo una singola dose di Nimenrix nei neonati a 6 mesi di età e prima e dopo una dose di richiamo a 15-18 mesi di età (Studio MenACWY-TT-087)

Gruppo meningo-coccico	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥ 8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Dopo la 1° dose[1]	163	98,8% (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Prima della dose di richiamo	131	81,7% (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2% (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	Dopo la dose di richiamo [1]	139	99,3% (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100% (95,7; 100)	1416 (1140; 1758)
C	Dopo la 1° dose[1]	163	99,4% (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100% (94,6;100)	523 (382; 717)
	Prima della dose di richiamo	131	65,6% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Dopo la dose di richiamo [1]	139	99,3% (96.1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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 3: Titoli rSBA e hSBA dopo una singola dose di Nimenrix nei neonati a 6 mesi di età e prima e dopo una dose di richiamo a 15-18 mesi di età (Studio MenACWY-TT-087)

Gruppo meningo-coccico	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥ 8 (95% IC)	GMT (95% IC)
W	Dopo la 1° dose [(1)]	163	93,9% (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2% (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Prima della dose di richiamo	131	77,9% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Dopo la dose di richiamo [(1)]	139	100% (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Dopo la 1° dose [(1)]	163	98,8% (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Prima della dose di richiamo	131	88,5% (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Dopo la dose di richiamo [(1)]	139	100% (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta sulla coorte primaria ATP.

* Analisi rSBA eseguita presso i laboratori PHE nel Regno Unito

** Analisi hSBA eseguita presso Neomed, in Canada

[(1)] prelievo di sangue eseguito 1 mese dopo la vaccinazione

La misurazione dei titoli hSBA costituiva un obiettivo secondario *(secondary endpoint)* nello Studio MenACWY-TT-087. Sebbene siano state osservate risposte ai gruppi A e C simili per i due schemi di dosaggio, una dose primaria singola somministrata ai neonati a 6 mesi di età è stata associata a titoli inferiori di hSBA verso i gruppi W-135 e Y, come evidenziato dalla percentuale di soggetti con titoli hSBa ≥ 8 [rispettivamente, 87,2% (95% IC: 74,3; 95,2) e 92,3% (95% IC: 81,5; 97,9)], rispetto a tre dosi primarie somministrate a 2, 4 e 6 mesi di età [rispettivamente, 100% (95% IC: 96,6; 100) e 100% (95% IC: 97,1; 100),] (vedere paragrafo 4.4). Dopo una dose di richiamo, i titoli hSBA di tutti e quattro i gruppi meningococcici erano comparabili tra i due schemi di dosaggio. I risultati sono riportati nella Tabella 3.

Immunogenicità in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi

Negli studi clinici MenACWY-TT-039 e MenACWY-TT-040, una singola dose di Nimenrix ha suscitato titoli SBA contro i quattro gruppi di meningococchi, con titoli rSBA contro il gruppo C che sono risultati simili a quelli suscitati da un vaccino autorizzato MenC-CRM in termini di percentuale di soggetti con titoli rSBA ≥ 8. Nello Studio MenACWY-TT-039, i titoli hSBA sono stati misurati anche in qualità di obiettivo secondario *(secondary endpoint)*. I risultati sono riportati nella Tabella 4.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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 4: Titoli SBA* dopo una singola dose di Nimentrix (o MenC-CRM) in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi (Studi MenACWY-TT-039/040)

Gruppo meningo-coccico	Gruppo vaccino	Studio MenACWY-TT-039[1]						Studio MenACWY-TT-040[2]		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	⩾8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	⩾8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	Vaccino MenC-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5 ; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta sulle coorti ATP.
[1] Prelievo di sangue eseguito 42 – 56 giorni dopo la vaccinazione
[2] Prelievo di sangue eseguito 30 – 42 giorni dopo la vaccinazione
*Analisi SBA eseguite presso laboratori GSK

Nello Studio MenACWY-TT-104, Nimenrix ha suscitato titoli rSBA contro tutti e quattro i gruppi meningococcici dopo una o due dosi somministrate a 2 mesi di distanza una dall'altra, che erano simili in termini di percentuale di soggetti con titoli rSBA ≥ 8 e GMT come mostrato nella Tabella 5.

Tabella 5: Titoli rSBA e hSBA dopo una o due dosi di Nimenrix, di cui la prima somministrata a bambini di età compresa tra 12 e 14 mesi (Studio MenACWY-TT-104)

Gruppo meningo-coccico	Gruppo dose Nimenrix	Punto temporale[1]	rSBA*			hSBA**		
			N	⩾8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	1 dose	Dopo la 1° dose	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (87; 160)
	2 dosi	Dopo la 1° dose	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98; 180)
		Dopo la 2° dose	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
C	1 dose	Dopo la 1° dose	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
	2 dosi	Dopo la 1° dose	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Dopo la 2° dose	150	98,7%	639	69	100%	1753

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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

Gruppo meningo-coccico	Gruppo dose Nimenrix	Punto temporale[(1)]	rSBA*			hSBA**		
			N	⩾8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
				(95,3; 99,8)	(522; 783)		(94,8; 100)	(1278; 2404)
W-135	**1 dose**	Dopo la 1° dose	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5% (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
	2 dosi	Dopo la 1° dose	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9% (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		Dopo la 2° dose	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
Y	**1 dose**	Dopo la 1° dose	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	67,6% (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
	2 dosi	Dopo la 1° dose	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3% (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		Dopo la 2° dose	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP.
(1) Prelievo di sangue eseguito da 21 a 48 giorni dopo la vaccinazione
* Analisi rSBA eseguita presso laboratori PHE
** Analisi hSBA eseguita presso laboratori GSK

Nello Studio MenACWY-TT-104, i titoli hSBA sono stati misurati come endpoint secondario. Nimenrix ha suscitato titoli hSBA contro i gruppi W-135 e Y superiori in termini di percentuale di soggetti con titoli hSBA ≥ 8 quando sono state somministrate due dosi rispetto a una sola (vedere paragrafo 4.4). Nimenrix ha suscitato titoli hSBA contro i gruppi A e C simili in termini di percentuale di soggetti con titoli hSBA ≥ 8 quando sono state somministrate due dosi rispetto a una sola. I risultati sono riportati nella Tabella 5.

I titoli rSBA e hSBA sono stati determinati nell'arco di 10 anni in bambini inizialmente vaccinati con una dose di Nimenrix o MenC-CRM nel periodo compreso tra i 12 e i 23 mesi di età nello studio MenACWY-TT-027. La persistenza dei titoli SBA è stata valutata nel contesto di due studi di estensione: MenACWY-TT-032 (fino a 5 anni) e MenACWY-TT-100 (fino a 10 anni). Lo Studio MenACWY-TT-100 ha inoltre valutato la risposta a una singola dose di richiamo di Nimenrix somministrata 10 anni dopo la vaccinazione iniziale con Nimenrix o MenC-CRM. I risultati sono riportati nella Tabella 6 (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 6: Titoli rSBA e hSBA dopo una singola dose di Nimenrix (o MenC-CRM) in bambini di età tra 12 e 23 mesi, persistenza fino a 10 anni, e dopo una dose di richiamo a 10 anni dalla vaccinazione iniziale (Studi MenACWY-TT-027/032/100)

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	**Nimenrix**	Mese 1[(1)]	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		Anno 4[(2)]	45	64,4% (48,8; 78,1)	35,1 (19,4; 63,4)	44	52,3% (36,7; 67,5)	8,8 (5,4; 14,2)

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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).

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
		Anno 5[2]	49	73,5% (58,9; 85,1)	37,4 (22,1; 63,2)	45	35,6% (21,9; 51,2)	5,2 (3,4; 7,8)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	62	66,1% (53,0; 77,7)	28,9 (16,4; 51,0)	59	25,4% (15,0; 38,4)	4,2 (3,0; 5,9)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix	Mese 1[1]	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190,0 (165; 219)
		Anno 4[2]	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		Anno 5[2]	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	62	82,3 % (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	Vaccino MenC-CRM	Mese 1[1]	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		Anno 4[2]	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		Anno 5[2]	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)
W-135	Nimenrix	Mese 1[1]	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		Anno 4[2]	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		Anno 5[2]	49	34,7% (21,7; 49,6)	18,2 (9,3; 35,3)	46	82,6% (68,6; 92,2)	59,7 (35,1; 101)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	62	30,6% (19,6; 43,7)	15,8 (9,1; 27,6)	52	44,2% (30,5; 58,7)	7,7 (4,9; 12,2)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	62	100% (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	Mese 1[1]	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
		Anno 4[2]	45	62,2% (46,5; 76,2)	44,9 (22,6; 89,3)	41	87,8% (73,8; 95,9)	74,6 (44,5; 125)
		Anno 5[2]	49	42,9% (28,8; 57,8)	20,6 (10,9; 39,2)	45	80,0% (65,4; 90,4)	70,6 (38,7; 129)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	62	45,2% (32,5; 58,3)	27,4 (14,7; 51,0)	56	42,9% (29,7; 56,8)	9,1 (5,5; 15,1)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta sulle coorti ATP per 1 mese e 5 anni dopo la vaccinazione e sulla corte ATP di richiamo. I soggetti con una risposta non ottimale al gruppo meningococcico C (definita come titoli SBA inferiori al cut-off del saggio predefinito) hanno ricevuto una dose aggiuntiva di vaccino MenC prima dell'Anno 6. Questi soggetti sono stati esclusi dall'analisi condotta agli Anni 4 e 5, ma sono stati inclusi nell'analisi condotta all'Anno 10.

(1) Studio MenACWY-TT-027
(2) Studio MenACWY-TT-032
(3) Studio MenACWY-TT-100
(4) Il prelievo di sangue è stato eseguito 1 mese dopo una dose di richiamo all'Anno 10.

* Analisi rSBA effettuata presso i laboratori GSK per i prelievi a 1 mese dopo la vaccinazione primaria e presso i laboratori PHE nel Regno Unito per i successivi punti temporali di prelievo.
** Analisi hSBA eseguita presso laboratori GSK e Neomed in Canada per punti temporali nello Studio MenACWY-TT-100.

Persistenza della risposta al vaccino

Lo studio MenACWY-TT-102 ha valutato la persistenza dei titoli SBA fino a 6 anni dopo una dose di richiamo di Nimenrix o MenC-CRM197 somministrata nello studio MenACWY-TT-048 a bambini che avevano inizialmente ricevuto lo stesso vaccino a 12-23 mesi di età in Study MenACWY-TT-039. Una singola dose di richiamo è stata somministrata 4 anni dopo la vaccinazione iniziale. I risultati sono mostrati nella Tabella 7 (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 7: Titoli rSBA and hSBA a seguito di una singola dose di Nimenrix (o MenC-CRM) nei bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi, persistenza a 4 anni e risposta a seguito di un richiamo 4 anni dopo la vaccinazione iniziale e persistenza fino a 6 anni dopo la vaccinazione di richiamo (Studi MenACWY-TT-039/048/102)

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Nimenrix	Mese 1[1]	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		Anno 4[2] (prima della dose di richiamo di Nimenrix)	212	74,5% (68,1; 80,2)	112 (80,3; 156)	187	28.9% (22,5; 35,9)	4,8 (3,9; 5,9)
		(dopo la dose di richiamo)[2,3]	214	100% (98,3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	99,5% (97,3; 100)	1343 (1119; 1612)
		5 anni dopo la dose di richiamo[4]	137	89.8% (83,4; 94.3)	229 (163; 322)	135	53,3% (44,6; 62,0)	13,2 (9,6; 18,3)

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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 7: Titoli rSBA and hSBA a seguito di una singola dose di Nimenrix (o MenC-CRM) nei bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi, persistenza a 4 anni e risposta a seguito di un richiamo 4 anni dopo la vaccinazione iniziale e persistenza fino a 6 anni dopo la vaccinazione di richiamo (Studi MenACWY-TT-039/048/102)

Gruppo mening ococcico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
		6 anni dopo la dose di richiamo[4)]	134	92,5% (86,7; 96,4)	297 (214; 413)	130	58.5% (49,5; 67.0)	14,4 (10,5; 19,7)
C	Nimenrix	Mese 1[(1)]	354	99.7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98.5% (96,6; 99.5)	196 (175; 219)
		Anno 4[(2)] (prima della dose di richiamo di Nimenrix)	213	39,9% (33,3; 46,8)	12,1 (9,6; 15,2)	200	73,0% (66,3; 79,0)	31,2 (23,0; 42,2)
		(dopo la dose di richiamo)[(2,3)]	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15831 (13626; 18394)
		5 anni dopo la dose di richiamo[(4)]	137	80,3% (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3% (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 anni dopo la dose di richiamo[(4)]	134	71.6% (63,2; 79,1)	39.6 (28,6; 54,6)	130	97,7% (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
	Vaccino MenC-CRM	Mese 1[(1)]	121	97.5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
		Anno 4[(2)] (prima del richiamo con Pre-MenC-CRM$_{197}$)	43	37.2% (23,0; 53,3)	14,3 (7,7; 26,5)	31	48,4% (30,2; 66,9)	11,9 (5,1; 27,6)
		(dopo il richiamo)[(2,3)]	43	100% (91,8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100% (89,4; 100)	8646 (5887; 12699)
		5 anni dopo la dose di richiamo[(4)]	23	78,3% (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100% (85,2; 100)	241 (139; 420)
		6 anni dopo la dose di richiamo[(4)]	23	65,2% (42,7; 83,6)	33,0 (14,7; 74,2)	23	95.7% (78,1; 99,9)	169 (94,1; 305)
W-135	Nimenrix	Mese 1[(1)]	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5; 90,8)	48.9 (41,2; 58,0)
		Anno 4[(2)] (prima del richiamo con Nimenrix)	213	48,8% (41,9; 55,7)	30,2 (21,9; 41,5)	158	81,6% (74,7; 87,3)	48.3 (36,5; 63,9)
		(dopo il richiamo)[(2,3)]	215	100% (98,3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	100% (98,1; 100)	14411 (12972; 16010)
		5 anni dopo la dose di richiamo[(4)]	137	88.3% (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100% (97,3; 100)	327 (276; 388)
		6 anni dopo la dose di richiamo[(4)]	134	85,8% (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5% (94,7; 99,8)	314 (255; 388)
Y	Nimenrix	Mese 1[(1)]	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		Anno 4[(2)] (prima del	213	58,2% (51,3; 64,9)	37,3 (27,6; 50,4)	123	65,9% (56,8; 74,2)	30,2 (20,2; 45,0)

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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 7: Titoli rSBA and hSBA a seguito di una singola dose di Nimenrix (o MenC-CRM) nei bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi, persistenza a 4 anni e risposta a seguito di un richiamo 4 anni dopo la vaccinazione iniziale e persistenza fino a 6 anni dopo la vaccinazione di richiamo (Studi MenACWY-TT-039/048/102)

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
		richiamo con Nimenrix)						
		(dopo il richiamo)[2,3]	215	100% (98,3; 100)	4585 (4129; 5093)	173	100% (97,9; 100)	6776 (5961; 7701)
		5 anni dopo la dose di richiamo[4]	137	92,7% (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8% (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 anni dopo la dose di richiamo[4]	134	94,0% (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7% (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP per ogni punto temporale.

(1) Studio MenACWY-TT-039
(2) Studio MenACWY-TT-048
(3) Il prelievo di sangue è stato eseguito 1 mese dopo una dose di richiamo all'Anno 4.
(4) Studio MenACWY-TT-102

*Analisi rSBA eseguite presso i laboratori GSK per 1 mese dopo i campioni di vaccinazione primaria e presso i laboratori PHE nel Regno Unito per i successivi tempi di campionamento.
**Analisi hSBA eseguite presso i laboratori GSK e Neomed in Canada per i punti temporali nello Studio MenACWY-TT-102.

Immunogenicità in bambini con età compresa tra 2 e 10 anni

Nello Studio MenACWY-TT-081, una singola dose di Nimenrix ha dimostrato di essere non inferiore ad un altro vaccino autorizzato MenC-CRM in termini di risposta vaccinale al gruppo C [94,8% (95% IC: 91,4; 97,1) e 95,7% (95% IC: 89,2; 98,8) rispettivamente]. La GMT era inferiore per il gruppo Nimenrix [2795 (95% IC: 2393; 3263)] rispetto al vaccino MenC-CRM [5292 (95% IC: 3815; 7340)].

Nello Studio MenACWY-TT-038, una singola dose di Nimenrix ha dimostrato di essere non-inferiore al vaccino autorizzato ACWY-PS in termini di risposta vaccinale ai quattro gruppi meningococcici come mostrato nella Tabella 8.

Tabella 8: Titoli rSBA* dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in bambini di età compresa tra 2 e 10 anni (Studio MenACWY-TT-038)

Gruppo meningococcico	Nimenrix[1]			vaccino ACWY-PS[1]		
	N	RV (95% IC)	GMT (95% IC)	N	RV (95% IC)	GMT (95% IC)
A	594	89,1% (86,3; 91,5)	6343 (5998;6708)	192	64,6% (57,4;71,3)	2283 (2023;2577)
C	691	96,1% (94,4;97,4)	4813 (4342; 5335)	234	89,7% (85,1; 93,3)	1317 (1043; 1663)
W-135	691	97,4% (95,9; 98,4)	11543 (10873; 12255)	236	82,6% (77,2; 87,2)	2158 (1815; 2565)
Y	723	92,7% (90,5; 94,5)	10825 (10233; 11452)	240	68,8% (62,5; 74,6)	2613 (2237; 3052)

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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).

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP.
(1) Prelievo di sangue eseguito 1 mese dopo la vaccinazione
RV: risposta vaccinale definita come la proporzione di soggetti con:

- titoli rSBA ≥ 32 per i soggetti inizialmente sieronegativi (cioè, titoli rSBA pre-vaccinazione < 8)
- almeno un aumento di 4 volte nei titoli rSBA dalla pre alla post-vaccinazione per i soggetti inizialmente sieropositivi (cioè, titolo rSBA pre-vaccinazione ≥ 8).

* Analisi rSBA eseguita presso laboratori GSK

La persistenza dei titoli SBA è stata valutata in bambini inizialmente vaccinati nello Studio MenACWY-TT-081 come mostrato nella Tabella 9 (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 9: Titoli rSBA e hSBA fino a 44 mesi dopo Nimenrix (o MenC-CRM) in bambini di età compresa tra 2 e 10 anni al momento della vaccinazione (Studio MenACWY-TT-088)

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	Punto temporale (mesi)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	**Nimenrix**	32	193	86,5% (80,9; 91,0)	196 (144; 267)	90	25,6% (16,9; 35,8)	4,6 (3,3; 6,3)
		44	189	85,7% (79,9; 90,4)	307 (224; 423)	89	25,8% (17,1; 36,2)	4,8 (3,4; 6,7)
C	**Nimenrix**	32	192	64,6% (57,4; 71,3)	34,8 (26,0; 46,4)	90	95,6% (89,0; 98,8)	75,9 (53,4; 108)
		44	189	37,0% (30,1; 44,3)	14,5 (10,9; 19,2)	82	76,8% (66,2; 85,4)	36,4 (23,1; 57,2)
	MenC-CRM vaccine	32	69	76,8% (65,1; 86,1)	86,5 (47,3; 158)	33	90,9% (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 196)
		44	66	45,5% (33,1; 58,2)	31,0 (16,6; 58,0)	31	64,5% (45,4; 80,8)	38,8 (13,3; 113)
W-135	**Nimenrix**	32	193	77,2% (70,6; 82,9)	214 (149; 307)	86	84,9% (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101)
		44	189	68,3% (61,1; 74,8)	103 (72,5; 148)	87	80,5% (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	**Nimenrix**	32	193	81,3% (75,1; 86,6)	227 (165; 314)	91	81,3% (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119)
		44	189	62,4% (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114)	76	82,9% (72,5; 90,6)	127 (78,0; 206)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP per la persistenza adattata a ciascun punto temporale.
* Analisi rSBA effettuata presso i laboratori PHE nel Regno Unito.
** Analisi hSBA effettuata presso laboratori GSK

La persistenza dei titoli hSBA è stata valutata 1 anno dopo la vaccinazione in bambini di età compresa tra 6 e 10 anni, inizialmente vaccinati nello Studio MenACWY-TT-027 (Tabella 10) (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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 10: Titoli hSBA* dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) nei bambini di età compresa tra 6 e 10 anni e persistenza ad 1 anno dopo la vaccinazione (Studi MenACWY-TT-027/028)

Gruppo meningo coccico	Gruppo vaccino	1 mese post-vaccinazione (Studio MenACWY-TT-027)			Persistenza ad 1 anno (Studio MenACWY-TT-028)		
		N[(1)]	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N[(1)]	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	**Nimenrix**	105	80,0 % (71,1; 87,2)	53,4 (37,3; 76,2)	104	16,3% (9,8; 24,9)	3,5 (2,7; 4,4)
	Vaccino ACWY-PS	35	25,7% (12,5;43,3)	4,1 (2,6;6,5)	35	5,7% (0,7;19,2)	2,5 (1,9;3,3)
C	**Nimenrix**	101	89,1% (81,3;94,4)	156 (99,3;244)	105	95,2% (89,2;98,4)	129 (95,4;176)
	Vaccino ACWY-PS	38	39,5% (24,0;56,6)	13,1 (5,4;32,0)	31	32,3% (16,7;51,4)	7,7 (3,5;17,3)
W-135	**Nimenrix**	103	95,1% (89,0;98,4)	133 (99,9;178)	103	100% (96,5;100)	257 (218;302)
	Vaccino ACWY-PS	35	34,3% (19,1;52,2)	5,8 (3,3;9,9)	31	12,9% (3,6;29,8)	3,4 (2,0;5,8)
Y	**Nimenrix**	89	83,1% (73,7;90,2)	95,1 (62,4;145)	106	99,1% (94,9;100)	265 (213;330)
	Vaccino ACWY-PS	32	43,8% (26,4;62,3)	12,5 (5,6;27,7)	36	33,3% (18,6;51,0)	9,3 (4,3;19,9)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per la persistenza a 1 anno
L'analisi hSBA non è stata eseguita per i bambini di età compresa tra 2 e <6 anni (al momento della vaccinazione).* Analisi hSBA eseguita presso laboratori GSK

I titoli SBA sono stati determinati nell'arco di 10 anni in bambini inizialmente vaccinati con una dose di Nimenrix o ACWY-PS nel periodo compreso tra i 2 e i 10 anni di età nello Studio MenACWY-TT-027. La persistenza dei titoli SBA è stata valutata nel contesto di due studi di estensione: MenACWY-TT-032 (fino a 5 anni) e MenACWY-TT-100 (fino a 10 anni). Lo Studio MenACWY-TT-100 ha inoltre valutato la risposta a una singola dose di richiamo di Nimenrix somministrata 10 anni dopo la vaccinazione iniziale con Nimenrix o ACWY-PS. I risultati sono riportati nella Tabella 11 (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 11: **Titoli rSBA e hSBA dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, persistenza fino a 10 anni, e dopo una dose di richiamo somministrata a 10 anni dalla vaccinazione iniziale (Studi MenACWY-TT-027/032/100)**

Gruppo meningo-coccico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	**≥8 (95% IC)**	**GMT (95% IC)**	**N**	**≥8 (95% IC)**	**GMT (95% IC)**
A	**Nimenrix**	Mese 1[(1)]	225	100% (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111[(5)]	81,1% (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		Anno 5[(2)]	98	90,8% (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n/d[(6)]	--	--
		Anno 6[(3)]	98	79,6% (70,3; 87,1)	107 (66,0; 174)	90	41,1% (30,8; 52,0)	6,5 (4,8; 8,8)
		Anno 10[(3)] (prima della dose di richiamo)	73	89,0% (79,5; 95,1)	96,3 (57,1; 163)	62	33,9% (22,3; 47,0)	4,5 (3,3; 6,2)
		(dopo la dose di richiamo)[(3,4)]	74	95,9% (88,6; 99,2)	4626 (3.041; 7.039)	73	100% (95,1; 100)	1.213 (994; 1.481)

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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 11: **Titoli rSBA e hSBA dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, persistenza fino a 10 anni, e dopo una dose di richiamo somministrata a 10 anni dalla vaccinazione iniziale (Studi MenACWY-TT-027/032/100)**

Gruppo meningo-coccico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
	Vaccino ACWY-PS	Mese 1[1]	75	100% (95,2; 100)	2033 (1.667; 2.480)	35[5]	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Anno 5[2]	13	15,4% (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/d[6]	--	--
		Anno 6[3]	24	12,5% (2,7; 32,4)	5,8 (3,5; 9,6)	21	33,3% (14,6; 57,0)	5,9 (3,0; 11,7)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	17	23,5% (6,8; 49,9)	8,0 (3,3; 19,3)	17	29,4% (10,3; 56,0)	6,2 (2,4; 15,7)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	6.414 (3.879; 10.608)	17	100% (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	Mese 1[1]	225	100% (98,4; 100)	2.435 (2.106; 2.816)	107[5]	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Anno 5[2]	98	90,8% (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n/d[6]	--	--
		Anno 6[3]	98	82,7% (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8% (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	74	85,1% (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8% (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	4.020 (3.319; 4.869)	71	100% (94,9; 100)	15.544 (11.735; 20.588)
	Vaccino ACWY-PS	Mese 1[1]	74	100% (95,1; 100)	750 (555; 1.014)	38[5]	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Anno 5[2]	13	100% (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/d[6]	--	--
		Anno 6[3]	24	79,2% (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100% (85,8; 100)	235 (122; 451)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	17	76,5% (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100% (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	15.101 (7.099; 32.122)	17	94,1 (71,3; 99,9)	44.794 (10.112; 198.440)
W-135	Nimenrix	Mese 1[1]	225	100% (98,4; 100)	11.777 (10.666; 13.004)	107[5]	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Anno 5[2]	98	78,6% (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n/d[6]	--	--
		Anno 6[3]	98	73,5% (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5% (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	74	68,9% (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0% (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100% (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	Vaccino ACWY-PS	Mese 1[1]	75	100% (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35[5]	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		Anno 5[2]	13	0% (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n/d[6]	--	--

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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 11: **Titoli rSBA e hSBA dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, persistenza fino a 10 anni, e dopo una dose di richiamo somministrata a 10 anni dalla vaccinazione iniziale (Studi MenACWY-TT-027/032/100)**

Gruppo meningo-coccico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
		Anno 6[3]	24	12,5% (2,7; 32,4)	7,6 (3,7; 15,6)	23	30,4% (13,2; 52,9)	7,0 (2,9; 16,9)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	17	23,5% (6,8; 49,9)	15,4 (4,2; 56,4)	15	26,7% (7,8; 55,1)	4,1 (2,0; 8,5)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	17	94,1% (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100% (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	Nimenrix	Mese 1[1]	225	100% (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94[5]	83,0% (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		Anno 5[2]	98	78.6% (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/d[6]	--	--
		Anno 6[3]	98	71,4% (61,4; 80,1)	136 (82,6; 225)	89	65,2% (54,3; 75,0)	40,3 (23,9; 68,1)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	74	67,6% (55,7; 78,0)	98,5 (54,3; 179)	65	72,3% (59,8; 82,7)	35,7 (21,0; 60,6)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100% (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
	Vaccino ACWY-PS	Mese 1[1]	75	100% (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32[5]	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		Anno 5[2]	13	7,7% (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/d[6]	--	--
		Anno 6[3]	24	20,8% (7,1; 42,2)	11,6 (4,7; 28,7)	24	25,0% (9,8; 46,7)	7,3 (2,7; 19,8)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	17	17,6% (3,8; 43,4)	10,2 (3,5; 30,2)	14	35,7% (12,8; 64,9)	7,8 (2,5; 24,4)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100% (80,5; 100)	454 (215; 960)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP per ogni punto temporale. I soggetti con una risposta non ottimale al gruppo meningococcico C (definita come titoli SBA inferiori al cut-off del saggio predefinito) hanno ricevuto una dose aggiuntiva di vaccino MenC prima dell'Anno 6. Questi soggetti sono stati esclusi dall'analisi condotta all'Anno 5, ma sono stati inclusi nell'analisi condotta agli Anni 6 e 10.

(1) Studio MenACWY-TT-027
(2) Studio MenACWY-TT-032
(3) Studio MenACWY-TT-100
(4) Il prelievo di sangue è stato eseguito 1 mese dopo una dose di richiamo all'Anno 10.
(5) Include i bambini di età compresa tra 6 e <11 anni. L'analisi hSBA non è stata eseguita per i bambini di età compresa tra 2 e <6 anni (al momento della vaccinazione)
(6) In base al protocollo dello Studio MenACWY-TT-032, i titoli hSBA non sono stati misurati per questo gruppo di età all'Anno 5.

* Analisi rSBA effettuata presso i laboratori GSK per i prelievi a 1 mese dopo la vaccinazione primaria e presso i laboratori PHE nel Regno Unito per i successivi punti temporali di prelievo.
** Analisi hSBA effettuata presso laboratori GSK e Neomed in Canada per i punti temporali nello Studio MenACWY-TT-100.

Immunogenicità in adolescenti con età compresa tra 11 e 17 anni e adulti con età ≥ 18 anni

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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

In due studi clinici condotti in adolescenti con età compresa tra 11 e 17 anni (Studio MenACWY-TT-036) e in adulti con età compresa tra 18 e 55 anni (Studio MenACWY-TT-035) sono state somministrate o una dose di Nimenrix o una dose del vaccino ACWY-PS.

Nimenrix ha dimostrato di essere immunologicamente non inferiore al vaccino ACWY-PS in termini di risposta vaccinale come mostrato nella Tabella 12).

Tabella 12: Titoli rSBA* dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni e in adulti di età compresa tra 18 e 55 anni (Studi MenACWY-TT-035/036)

Gruppo meningo-coccico	Gruppo vaccino	Studio MenACWY-TT-036 (11-17 anni)[1]			Studio MenACWY-TT-035 (18-55 anni) [1]		
		N	RV (95% IC)	GMT (95% IC)	N	RV (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Nimenrix	553	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	Vaccino ACWY-PS	191	77,5% (70,9; 83,2)	2947 (2612; 3326)	252	69,8% (63,8; 75,4)	2127 (1909; 2370)
C	Nimenrix	642	97,4% (95,8; 98,5)	13110 (11939; 14395)	849	91,5% (89,4; 93,3)	8866 (8011; 9812)
	Vaccino ACWY-PS	211	96,7% (93,3; 98,7)	8222 (6807; 9930)	288	92,0% (88,3; 94,9)	7371 (6297; 8628)
W-135	Nimenrix	639	96,4% (94,6; 97,7)	8247 (7639; 8903)	860	90,2% (88,1; 92,1)	5136 (4699; 5614)
	Vaccino ACWY-PS	216	87,5% (82,3; 91,6)	2633 (2299; 3014)	283	85,5% (80,9; 89,4)	2461 (2081; 2911)
Y	Nimenrix	657	93,8% (91,6; 95,5)	14086 (13168; 15069)	862	87,0% (84,6; 89,2)	7711 (7100; 8374)
	Vaccino ACWY-PS	219	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP.

(1) Prelievo di sangue eseguito 1 mese dopo la vaccinazione

RV: risposta vaccinale definita come proporzione di soggetti con:

- titoli rSBA ≥32 nei soggetti inizialmente sieronegativi (ovvero con titoli rSBA pre-vaccinazione <8)
- aumento di almeno 4 volte nei titoli rSBA tra prima e dopo la vaccinazione nei soggetti inizialmente sieropositivi (ovvero con titoli rSBA pre-vaccinazione ≥8)

***** Analisi rSBA eseguita presso laboratori GSK

I titoli rSBA sono stati determinati nell'arco di 10 anni in soggetti inizialmente vaccinati con una dose di Nimenrix o ACWY-PS nel periodo compreso tra gli 11 e i 17 anni di età nello Studio MenACWY-TT-036. La persistenza dei titoli rSBA è stata valutata nel contesto di due studi di estensione: MenACWY-TT-043 (fino a 5 anni) e MenACWY-TT-101 (a 10 anni). Lo Studio MenACWY-TT-101 ha inoltre valutato la risposta a una singola dose di richiamo di Nimenrix somministrata 10 anni dopo la vaccinazione iniziale con Nimenrix o ACWY-PS. I risultati sono riportati nella Tabella 13.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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 13: Titoli rSBA* dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni, persistenza fino a 10 anni, e dopo una dose di richiamo somministrata a 10 anni dalla vaccinazione iniziale (Studi MenACWY-TT-036/043/101)

Gruppo mening ococcico	Punto temporale	Nimenrix			vaccino ACWY-PS		
		N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Mese 1[1]	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	Anno 3[2]	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	Anno 5[2]	236	97,5 % (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0 (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(dopo la dose di richiamo)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	Mese 1[1]	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	Anno 3[2]	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	Anno 5[2]	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1 (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(dopo la dose di richiamo)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Mese 1[1]	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	Anno 3[2]	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	Anno 5[2]	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9 (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(dopo la dose di richiamo)[3,4]	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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).

Gruppo meningococcico	Punto temporale	Nimenrix			vaccino ACWY-PS		
		N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
Y	Mese 1[(1)]	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	Anno 3[(2)]	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	Anno 5[(2)]	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3 (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	Anno 10[(3)] (prima della dose di richiamo)	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(dopo la dose di richiamo)[(3,4)]	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per ciascun punto temporale.

(1) Studio MenACWY-TT-036
(2) Studio MenACWY-TT-043
(3) Studio MenACWY-TT-101
(4) Il prelievo di sangue è stato eseguito 1 mese dopo una dose di richiamo all'Anno 10.

* Analisi rSBA effettuata presso i laboratori GSK per i prelievi a 1 mese dopo la vaccinazione primaria e presso i laboratori PHE nel Regno Unito per i successivi punti temporali di prelievo.

La persistenza hSBA è stata valutata fino a 5 anni dopo la vaccinazione in adolescenti e adulti inizialmente vaccinati nello Studio MenACWY-TT-052, come riportato nella Tabella 14 (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 14: Titoli hSBA* dopo una singola dose di Nimenrix in adolescenti e adulti di età compresa tra 11 e 25 anni e persistenza fino a 5 anni dopo la vaccinazione (Studi MenACWY-TT-052/059)

Gruppo meningococcico	Punto temporale	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Mese 1[(1)]	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
	Anno 1[(2)]	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
	Anno 5[(2)]	141	48,9 % (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
C	Mese 1[(1)]	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
	Anno 1[(2)]	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
	Anno 5[(2)]	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
W-135	Mese 1[(1)]	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
	Anno 1[(2)]	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
	Anno 5[(2)]	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
Y	Mese 1[(1)]	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
	Anno 1[(2)]	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
	Anno 5[(2)]	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per la persistenza adattata per ciascun punto temporale.

(1) Studio MenACWY-TT-052
(2) Studio MenACWY-TT-059

* Analisi hSBA eseguita presso laboratori GSK

I titoli rSBA sono stati determinati nell'arco di 10 anni in soggetti inizialmente vaccinati con una dose di Nimenrix o ACWY-PS nel periodo compreso tra gli 11 e i 55 anni di età nello Studio MenACWY-

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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

TT-015. La persistenza dei titoli rSBA è stata valutata nel contesto di due studi di estensione: MenACWY-TT-020 (fino a 5 anni) e MenACWY-TT-099 (fino a 10 anni). Lo Studio MenACWY-TT-099 ha inoltre valutato la risposta a una singola dose di richiamo di Nimenrix somministrata 10 anni dopo la vaccinazione iniziale con Nimenrix o ACWY-PS.
I risultati sono riportati nella Tabella 15.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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 15: Titoli rSBA* dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in adolescenti e adulti di età compresa tra 11 e 55 anni, persistenza fino a 10 anni, e dopo una dose di richiamo somministrata a 10 anni dalla vaccinazione iniziale (Studi MenACWY-TT-015/020/099)

Gruppo meningo-coccico	Punto temporale	Nimenrix			Vaccino ACWY-PS		
		N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Mese 1[1]	323	100% (98,9; 100)	4945 (4452, 5493)	112	100% (96,8, 100)	2190 (1858, 2582)
	Anno 4[2]	43	95,3% (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5% (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	Anno 5[2]	51	84,3% (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9% (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	155	78,1% (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2% (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(dopo la dose di richiamo)[3,4]	155	100% (97,6; 100)	4060 (3384; 4870)	52	100% (93,2; 100)	3585 (2751; 4672)
C	Mese 1[1]	341	99,7% (98,4; 100)	10074 (8700, 11665)	114	100% (96,8; 100)	6546 (5048; 8488)
	Anno 4[2]	43	76,7% (61,4; 88,2)	126 (61,6; 258)	17	41,2% (18,4; 67,1)	16,7 (5,7; 48,7)
	Anno 5[2]	51	72,5% (58,3; 84,1)	78,5 (41,8; 147)	18	38,9% (17,3; 64,3)	17,3 (6,0; 49,7)
	Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	154	90,9% (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5% (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(dopo la dose di richiamo)[3,4]	155	100% (97,6; 100)	13824 (10840; 17629)	52	98,1% (89,7; 100)	3444 (1999; 5936)
W-135	Mese 1[1]	340	99,7% (98,4; 100)	8577 (7615; 9660)	114	100% (96,8; 100)	2970 (2439; 3615)
	Anno 4[2]	43	90,7% (77,9; 97,4)	240 (128; 450)	17	17,6% (3,8; 43,4)	8,3 (3,6; 19,5)
	Anno 5[2]	51	86,3% (73,7; 94,3)	282 (146; 543)	19	31,6% (12,6; 56,6)	15,4 (5,7; 41,9)
	Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	154	71,4% (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2% (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(dopo la dose di richiamo)[3,4]	155	100% (97,6; 100)	23431 (17351; 31641)	52	98,1% (89,7; 100)	5793 (3586; 9357)
Y	Mese 1[1]	340	100% (98,9; 100)	10315 (9317; 11420)	114	100% (96,8; 100)	4574 (3864; 5414)
	Anno 4[2]	43	86,0% (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	47,1% (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	Anno 5[2]	51	92,2% (81,1; 97,8)	770 (439; 1351)	19	63,2% (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	154	86,4% (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5% (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(dopo la dose di richiamo)[3,4]	155	100% (97,6; 100)	8958 (7602; 10558)	52	100% (93,2; 100)	5138 (3528; 7482)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta sulle coorti ATP per 1 mese e 5 anni dopo la vaccinazione e sulla corte ATP di richiamo.

(1) Studio MenACWY-TT-015

(2) Studio MenACWY-TT-020

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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

(3) Studio MenACWY-TT-099
(4) Il prelievo di sangue è stato eseguito 1 mese dopo una dose di richiamo all'Anno 10.
* Analisi rSBA effettuata presso i laboratori GSK per i prelievi a 1 mese dopo la vaccinazione primaria e presso i laboratori PHE nel Regno Unito per i successivi punti temporali di prelievo.

In uno studio separato (MenACWY-TT-085) è stata somministrata una dose singola di Nimenrix a 194 adulti libanesi di età pari o superiore a 56 anni (inclusi 133 soggetti di età da 56 a 65 anni e 61 soggetti di età > 65 anni). La percentuale di soggetti con titoli rSBA ≥ 128 (misurata nei laboratori GSK) prima della vaccinazione, variava dal 45% (gruppo C) al 62% (gruppo Y). Complessivamente, 1 mese dopo la vaccinazione, la percentuale dei vaccinati con titoli rSBA ≥ 128 variava dal 93% (gruppo C) al 97% (gruppo Y). Nel sottogruppo di età > 65 anni, la percentuale di vaccinati con titoli rSBA ≥ 128 1 mese dopo la vaccinazione variava dal 90% (gruppo A) al 97% (gruppo Y).

Risposta al richiamo per soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino meningococcico coniugato contro Neisseria meningitidis

La vaccinazione di richiamo con Nimenrix in soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino meningococcico coniugato monovalente (MenC-CRM) o quadrivalente (MenACWY-TT) è stata studiata in soggetti a partire dai 12 mesi di età in poi, che hanno ricevuto una dose di richiamo. Sono state osservate robuste risposte anamnestiche agli antigeni nel vaccino somministrato (vedere Tabelle 6, 7, 11, 13 e 15).

Risposta a Nimenrix in soggetti vaccinati precedentemente con un vaccino polisaccaridico semplice contro *Neisseria meningitidis*

Nello Studio MenACWY-TT-021 condotto in soggetti di età compresa tra 4,5 e 34 anni, l'immunogenicità di Nimenrix somministrato tra 30 e 42 mesi dopo la vaccinazione con un vaccino ACWY-PS era paragonabile all'immunogenicità di Nimenrix somministrato a soggetti di pari età che non erano stati vaccinati con alcun vaccino meningococcico nei 10 anni precedenti. Una risposta immunitaria (titoli rSBA ≥8) era stata osservata contro tutti e quattro i gruppi meningococcici in tutti i soggetti indipendentemente dalla storia vaccinale meningococcica. Le GMTs rSBA erano significativamente inferiori in soggetti che avevano ricevuto una dose di vaccino ACWY-PS 30-42 mesi prima di Nimenrix, tuttavia il 100% dei soggetti ha raggiunto titoli rSBA ≥8 per tutti e quattro i gruppi meningococcici (A, C, W-135, Y) (vedere paragrafo 4.4).

Bambini (2-17 anni) con asplenia anatomica o funzionale

Lo studio MenACWY-TT-084 ha confrontato le risposte immunitarie con due dosi di Nimenrix somministrate a 2 mesi di distanza tra 43 soggetti di 2-17 anni con asplenia anatomica o funzionale e 43 soggetti di pari età con funzione splenica normale. Un mese dopo la prima dose di vaccino e 1 mese dopo la seconda dose, percentuali simili di soggetti nei due gruppi avevano titoli rSBA ≥8 e ≥128 e titoli hSBA ≥4 e ≥8.

Impatto di una dose singola di Nimenrix

Nel 2018, i Paesi Bassi hanno aggiunto Nimenrix al programma di immunizzazione nazionale come dose singola per i bambini di 14 mesi di età in sostituzione del vaccino coniugato meningococcico C. Nel 2018 è inoltre iniziata una campagna di recupero (*catch-up*) con una monodose di Nimenrix per adolescenti di età compresa tra 14 e 18 anni, che è diventata di routine nel 2020, portando a un programma di immunizzazione nazionale per bambini e adolescenti. Entro due anni, l'incidenza della malattia meningococcica causata dai gruppi C, W e Y è stata significativamente ridotta del 100% (95% IC: 14; 100) nei soggetti di età compresa tra 14 e 18 anni, dell'85% (95% IC: 32; 97) in tutte le età ammissibili al vaccino (effetto diretto) e del 50% (95% IC: 28; 65) nelle età non ammissibili al vaccino (effetto indiretto). L'impatto di Nimenrix è stato determinato principalmente da una riduzione della malattia del gruppo W.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tollerabilità locale, tossicità acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo e studi di fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Saccarosio
Trometamolo

Solvente:

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

4 anni

Dopo la ricostituzione:

Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere usato subito. Sebbene non sia raccomandato ritardare la somministrazione, è stata dimostrata la stabilità per 8 ore a 30° C dopo la ricostituzione. Se il vaccino ricostituito non viene utilizzato entro 8 ore, non deve essere somministrato.

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.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in un flaconcino (vetro tipo I) con un tappo (gomma butile) e solvente in una siringa preriempita con un tappo (gomma butile).
Confezione da 1 e 10 con o senza aghi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

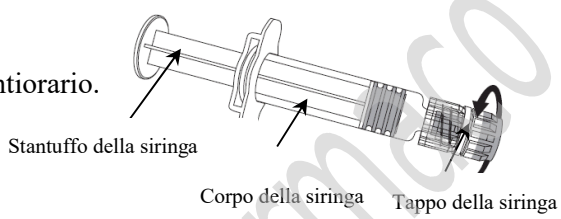
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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 ricostituzione del vaccino con il solvente presentato in siringa preriempita

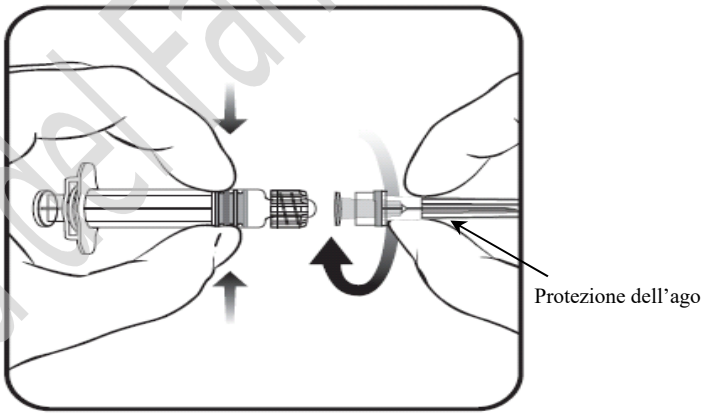
Nimenrix deve essere ricostituito aggiungendo l'intero contenuto della siringa preriempita di solvente al flaconcino contenente la polvere.
Per inserire l'ago nella siringa, fare riferimento alle figure sotto riportate. Tuttavia, la siringa fornita con Nimenrix potrebbe essere leggermente diversa (senza vite filettata) rispetto alla siringa descritta nella figura. In questo caso, l'ago deve essere inserito senza avvitamento.

1. Tenendo **il corpo** della siringa in una mano (evitare di tenere lo stantuffo della siringa), svitare il tappo della siringa ruotandolo in senso antiorario.



2. Per inserire l'ago nella siringa, ruotare l'ago in senso orario nella siringa fino a che si blocca (vedere figura).

3. Rimuovere la protezione dell'ago, operazione che in qualche caso può risultare un po' difficoltosa.



4. Aggiungere il solvente alla polvere. Dopo l'aggiunta del solvente alla polvere, la miscela deve essere ben agitata affinché la polvere sia completamente disciolta nel solvente.

Il vaccino ricostituito è una soluzione limpida incolore.
Prima della somministrazione il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente per accertare l'assenza di particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Nel caso si verificasse uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.
Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere usato subito.

Un nuovo ago deve essere usato per somministrare il vaccino.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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).

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

EU/1/12/767/001
EU/1/12/767/002
EU/1/12/767/003
EU/1/12/767/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Aprile 2012
Data del rinnovo più recente: 16 Febbraio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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 29/03/2022

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

Nimenrix polvere e solvente per soluzione iniettabile in flaconcini
Vaccino coniugato gruppi meningococcici A, C, W-135 e Y

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 mL) contiene:

Neisseria meningitidis polisaccaride[1] del gruppo A	5 microgrammi
Neisseria meningitidis polisaccaride[1] del gruppo C	5 microgrammi
Neisseria meningitidis polisaccaride[1] del gruppo W-135	5 microgrammi
Neisseria meningitidis polisaccaride[1] del gruppo Y	5 microgrammi
1coniugato alla proteine vettore tossoide tetanico	44 microgrammi

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile
La polvere, anche compattata, è bianca.
Il solvente è limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nimenrix è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti da 6 settimane di vita contro la malattia meningococcica invasiva causata da *Neisseria meningitidis* gruppi A, C, W-135 e Y.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nimenrix deve essere utilizzato in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

Immunizzazione primaria
Neonati di età compresa tra 6 settimane e meno di 6 mesi: devono essere somministrate due dosi da 0,5 mL ciascuna a 2 mesi di distanza l'una dall'altra.

Neonati dai 6 mesi di età, bambini, adolescenti e adulti: deve essere somministrata una dose singola da 0,5 mL.
Per alcuni soggetti può essere ritenuta appropriata un'ulteriore dose primaria di Nimenrix (vedere paragrafo 4.4).

Dosi di richiamo
I dati sulla persistenza degli anticorpi a lungo termine dopo l'immunizzazione con Nimenrix sono disponibili fino a 10 anni dopo la vaccinazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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).

Nei neonati di età compresa tra 6 settimane e meno di 12 mesi Dopo il completamento del ciclo di immunizzazione primaria, al raggiungimento dei 12 mesi di età deve essere somministrata una dose di richiamo ad almeno 2 mesi di distanza dall'ultima vaccinazione con Nimenrix (vedere paragrafo 5.1). in soggetti di età pari o superiore a 12 mesi precedentemente vaccinati, Nimenrix può essere somministrato come dose di richiamo, se questi sono stati sottoposti a vaccinazione primaria con un vaccino meningococcico polisaccaridico semplice o coniugato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Modo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere effettuata solo per iniezione intramuscolare.

Nei neonati, il sito di iniezione consigliato è la parte anterolaterale della coscia. Nei soggetti da 1 anno di età, il sito di iniezione consigliato è la parte anterolaterale della coscia o il muscolo deltoide (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Per le istruzioni sulla ricostituzione 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.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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.

Nimenrix non deve essere somministrato in nessuna circostanza per via intravascolare, intradermica o sottocutanea.

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.

Un appropriato trattamento e supervisione mediche devono sempre essere immediatamente disponibili in caso di un raro evento anafilattico a seguito della somministrazione del vaccino.

Malattia intercorrente

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

Sincope

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Nimenrix deve essere somministrato con cautela in soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione poiché in questi soggetti può verificarsi sanguinamento a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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

Immunodeficienza

Ci si può attendere che in pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo o in pazienti con immunodeficienza, possa non essere indotta una risposta immunitaria adeguata.

I soggetti con deficit del complemento ereditari (per esempio, deficit C5 o C3) e persone che ricevono trattamenti che inibiscono l'attivazione del complemento terminale (ad esempio, eculizumab) presentano un rischio aumentato di malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* di sierogruppo A, C, W-135 e Y, anche se sviluppano anticorpi dopo la vaccinazione con Nimenrix.

Protezione contro la malattia meningococcica

Nimenrix conferirà protezione solo contro la *Neisseria meningitidis* gruppi A, C, W-135 e Y. Il vaccino non proteggerà contro altri gruppi di *Neisseria meningitidis.*

Una risposta immunitaria protettiva può non essere suscitata in tutti i vaccinati.

Effetto di una precedente vaccinazione con un vaccino polisaccaridico meningococcico semplice
I soggetti vaccinati precedentemente con un vaccino polisaccaridico meningococcico semplice e vaccinati con Nimenrix nei 30-42 mesi successivi hanno mostrato un valore della Media Geometrica dei Titoli (GMTs) misurato mediante il saggio dell'attività battericida del siero utilizzando complemento di coniglio (rSBA) più basso rispetto ai soggetti che non avevano ricevuto alcun vaccino meningococcico nei 10 anni precedenti (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Effetto degli anticorpi anti-tossoide tetanico pre-vaccinazione
Sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità di Nimenrix quando è stato somministrato sequenzialmente o co-somministrato con un vaccino contenente tossoidi difterico e tetanico, pertosse acellulare, poliovirus inattivati (1, 2 e 3), antigene di superficie dell'epatite B e fosfato di poliribosil-ribosio di *Haemophilus influenzae* tipo b coniugato con tossoide tetanico (DTaP-HBV-IPV/Hib) nel secondo anno di vita. La somministrazione di Nimenrix un mese dopo il vaccino DTaP-HBV-IPV/Hib è risultata in una Media Geometrica dei Titoli rSBA verso i gruppi A, C e W-135 inferiore rispetto alla co-somministrazione (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Risposta immunitaria in neonati di età compresa tra 6 e meno di 12 mesi
Una dose singola somministrata a 6 mesi è stata associata a titoli di attività battericida sierica con complemento umano (hSBA), verso i gruppi W-135 e Y inferiori rispetto a tre dosi somministrate a 2, 4 e 6 mesi (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Se si prevede che un neonato di età compresa tra 6 e meno di 12 mesi sia particolarmente a rischio di malattia meningococcica invasiva dovuta a esposizione ai gruppi W-135 e/o Y, si deve prendere in considerazione la somministrazione, dopo un intervallo di 2 mesi, di una seconda dose primaria di Nimenrix.

Risposte immunitarie in bambini di età compresa tra 12 e 14 mesi
I bambini di età compresa tra 12 e 14 mesi hanno presentato titoli rSBA simili verso i gruppi A, C, W-135 e Y dopo un mese dalla somministrazione di una dose di Nimenrix o due dosi di Nimenrix somministrate a due mesi di distanza.

Una dose singola è stata associata a titoli di hSBA verso i gruppi W-135 e Y, inferiori rispetto a due dosi somministrate a due mesi di distanza. Risposte simili ai gruppi A e C sono state osservate dopo una o due dosi (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Se si prevede che un bambino sia particolarmente a rischio di malattia meningococcica invasiva dovuta a esposizione ai gruppi W-135 e/o Y, si deve prendere in considerazione la somministrazione, dopo un intervallo di 2 mesi, di una seconda dose. Per quanto riguarda la riduzione degli anticorpi anti-gruppo

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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 o gruppo C dopo una prima dose di Nimnerix nei bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi, vedere di seguito Persistenza dei titoli sierici di anticorpi battericidi.

Persistenza dei titoli sierici di anticorpi battericidi

Dopo somministrazione di Nimenrix avviene un declino dei titoli sierici di anticorpi battericidi nei confronti del gruppo A quando viene utilizzato hSBA (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Tuttavia, se si prevede che un soggetto possa essere a rischio di esposizione al gruppoA e ha ricevuto una dose di Nimenrix approssimativamente più di un anno prima, si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di richiamo.

È stata osservata una diminuzione dei titoli anticorpali nel tempo. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di richiamo in soggetti vaccinati nella prima infanzia che rimangano a rischio di esposizione alla malattia meningococcica causata dai gruppi A, C, W-135 e Y (vedere paragrafo 5.1).

Effetto di Nimenrix sulle concentrazioni anticorpali anti-tetano

Sebbene sia stato osservato un aumento delle concentrazioni anticorpali anti-tetaniche da tossoide tetanico (TT) a seguito della vaccinazione con Nimenrix, Nimenrix non sostituisce l'immunizzazione per il tetano.
Somministrare Nimenrix assieme o un mese prima di un vaccino contenente il TT nel secondo anno di vita non compromette la risposta al Tossoide Tetanico e non ne pregiudica significativamente la sicurezza. Non ci sono dati disponibili dopo i due anni di vita.

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nei neonati, Nimenrix può essere somministrato contemporaneamente con vaccini DTaP-HBV-IPV/Hib combinati e con il vaccino pneumococcico coniugato 10-valente.

A partire dal primo anno di vita, Nimenrix può essere somministrato contemporaneamente ad uno qualsiasi dei seguenti vaccini: vaccini per epatite A (HAV) ed epatite B (HBV), vaccini per morbillo – parotite – rosolia (MPR), vaccini per morbillo – parotite – rosolia – varicella (MPRV), vaccino coniugato pneumococcico 10-valente o vaccini non adiuvati per l'influenza stagionale.

Nel secondo anno di vita, Nimenrix può anche essere somministrato contemporaneamente con vaccini combinati per difterite – tetano – pertosse acellulare (DTaP), compresi vaccini DTaP combinati con epatite B, poliovirus inattivato o *Haemophilus influenzae* tipo b (HBV, IPV o Hib), come il vaccino DTaP-HBV-IPV/Hib, e con il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente.

Negli individui di età compresa tra 9 e 25 anni, Nimenrix può essere somministrato in concomitanza con il vaccino bivalente [Tipo 16 e 18] contro il Papilloma Virus Umano (HPV2).

Quando possibile, Nimenrix e un vaccino contenente TT, quale il vaccino DTaP-HBV-IPV/Hib, devono essere co-somministrati oppure Nimenrix deve essere somministrato almeno un mese prima del vaccino contenente TT.

Un mese dopo la co-somministrazione con un vaccino coniugato pneumococcico 10-valente, sono state osservate delle Medie Geometriche di concentrazioni anticorpali (GMCs) e delle GMT anticorpali valutati con il test degli opsonofagociti (OPA) inferiori per un sierotipo pneumococcico (18C coniugato alla proteina vettore del tossoide tetanico).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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).

La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Non vi era impatto della co-somministrazione sulle risposte immunitarie agli altri nove sierotipi pneumococcici.

Il mese successivo alla somministrazione concomitante con un vaccino combinato assorbito (dTap) contro, tossoide difterico ridotto, tossoide tetanico e pertosse acellulare in soggetti di età compresa tra 9 e 25 anni, sono stati osservati GMC inferiori per ciascun antigene della pertosse (tossoide pertussico [TP], emoagglutinina filamentosa [FHA] e pertactina [PRN]). Oltre il 98% dei soggetti manifestava concentrazioni di anti-PT, anti-FHA o anti-PRN superiori alle soglie del saggio. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. La somministrazione concomitante non ha mostrato effetti sulla risposte immunitarie a Nimenrix o agli antigeni tetano o difterite inclusi nel dTap.

Se Nimenrix viene somministrato assieme ad un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in differenti siti di iniezione.

Ci si può attendere che in pazienti che stiano ricevendo un trattamento immunosoppressivo, una adeguata risposta immunitaria possa non essere indotta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi è una esperienza limitata con l'uso di Nimenrix in donne in gravidanza.

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla gravidanza, allo sviluppo embrio/fetale, al parto o allo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Nimenrix deve essere usato durante la gravidanza solo quando chiaramente necessario, e i possibili vantaggi superano i rischi potenziali per il feto.

Allattamento al seno

Non è noto se Nimenrix sia escreto nel latte materno.

Nimenrix deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superano i rischi potenziali.

Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla fertilità.

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

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti di Nimenrix sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.
Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati nel paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza di Nimenrix presentati nella tabella seguente si basano sudue studi clinici:

- Un'analisi aggregata dei dati di 9.621 soggetti a cui è stata somministrata una singola dose di Nimenrix, che comprendevano 3.079 bambini (da 12 a 23 mesi), 909 bambini da 2 a 5 anni di età, 990 bambini fra 6 e 10 anni di età, 2.317 adolescenti (da 11 a 17 anni) e 2.326 adulti (da 18 a 55 anni).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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

- Dati di uno studio su neonati da 6 a 12 settimane di vita al momento della prima dose (Studio MenACWY-TT-083),in cui 1.052 soggetti hanno ricevuto almeno una dose di una serie primaria di 2 o 3 dosi di Nimenrix e 1.008 hanno ricevuto una dose di richiamo a circa 12 mesi di età.

Inoltre, i dati di sicurezza sono stati valutati in uno studio separato in cui è stata somministrata una dose singola di Nimenrix a 274 soggetti di età pari o superiore a 56 anni.

Reazioni avverse locali e generali
Nei gruppi di età compresa tra 6 e 12 settimane e tra 12 e 14 mesi che hanno ricevuto 2 dosi di Nimenrix a distanza di 2 mesi, la prima e la seconda dose erano associate a reattogenicità locale e sistemica simili.

Il profilo delle reazioni avverse locali e sistemiche di una dose di richiamo di Nimenrix somministrata a soggetti di età compresa tra 12 mesi e 30 anni dopo la vaccinazione primaria con Nimenrix o altri vaccini meningococcici polisaccaridici semplici o coniugati era simile al profilo delle reazioni avverse locali e generali osservato dopo la vaccinazione primaria con Nimenrix, ad eccezione dei sintomi gastrointestinali (inclusi diarrea, vomito e nausea), che sono risultati molto comuni tra soggetti di età superiore a 6 anni.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate sono elencate secondo le seguenti categorie di frequenza:

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)

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse riportate dagli studi in soggetti di età compresa tra 6 settimane e 55 anni e dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse riportate nei soggetti di età >55 anni sono risultate simili a quelle osservate negli adulti più giovani.

Tabella 1: Tabella riepilogativa delle reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie del sangue e del sistema linfatico	Non nota***	Linfoadenopatia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Perdita dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità
	Non comune	Insonnia Pianto
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza Cefalea
	Non comune	Ipoestesia Capogiro
	Raro	Convulsione febbrile
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea Vomito Nausea*
Patologie della cute e del tessuto	Non comune	Prurito

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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: Tabella riepilogativa delle reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi		
Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
sottocutaneo		Orticaria Eruzione cutanea**
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Mialgia Dolore a un arto
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Febbre Tumefazione in sede di iniezione Dolore in sede di iniezione Arrossamento in sede di iniezione Stanchezza
	Comune	Ematoma al sito di iniezione*
	Non comune	Malessere Indurimento in sede di iniezione Prurito in sede di iniezione Calore in sede di iniezione Anestesia in sede di iniezione
	Non nota***	Gonfiore esteso dell'arto sede di iniezione, frequentemente associato ad eritema, che coinvolge talvolta l'articolazione adiacente o gonfiore dell'intero arto sede di iniezione

*Nausea ed ematoma in sede di iniezione si sono verificati, nei neonati, con una frequenza "Non comune"
**Eruzione cutanea si è verificata, nei neonati, con una frequenza "Comune"
***Reazioni avverse identificate successivamente alla immissione in commercio

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

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino meningococcico, codice ATC: J07AH08

Meccanismo d'azione

Gli anticorpi meningococcici anti-capsulari proteggono contro la malattia da meningococco attraverso l'attività battericida mediata dal complemento. Nimenrix induce la produzione di anticorpi battericidi

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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

contro i polisaccaridi capsulari dei gruppi A, C, W-135 e Y di *Neisseria meningitidis* quando misurati mediante test che utilizzano rSBA o hSBA.

Immunogenicità nei neonati

Nello Studio MenACWY-TT-083, la prima dose è stata somministrata da 6 a 12 settimane di vita, la seconda dopo un intervallo di 2 mesi e una terza dose (di richiamo) è stata somministrata a circa 12 mesi di età. I vaccini DTaP-HBV-IPV/Hib e pneumococcico 10-valente sono stati co-somministrati. Nimenrix ha suscitato titoli rSBA e hSBA contro i quattro gruppi meningococcici come riportato nella Tabella 2. La risposta contro il gruppo C era non inferiore a quella suscitata da vaccini autorizzati MenC-CRM e MenC-TT in termini di percentuali con titoli rSBA ≥8 1 mese dopo la seconda dose.

I dati ottenuti da questo studio supportano l'estrapolazione dei dati di immunogenicità e della posologia ai neonati di età compresa tra 12 settimane e meno di 6 mesi.

Tabella 2: Titoli rSBA e hSBA dopo due dosi di Nimenrix (o MenC-CRM o MenC-TT) somministrate a 2 mesi di distanza una dall'altra, di cui la prima dose somministrata a neonati di 6-12 settimane di età, e dopo un richiamo a 12 mesi di età (Studio MenACWY-TT-083)

Gruppo meningococcico	**Gruppo vaccino**	**Punto temporale**	**rSBA***			**hSBA****		
			N	≥ 8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥ 8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Nimenrix	Dopo la 2° dose[1]	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Dopo la dose di richiamo[1]	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4;100)	1007 (836;1214)
C	Nimenrix	Dopo la 2° dose[1]	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		Dopo la dose di richiamo[1]	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	Vaccino MenC-CRM	Dopo la 2° dose[1]	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Dopo la dose di richiamo[1]	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	Vaccino MenC-TT	Dopo la 2° dose[1]	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Dopo la dose di richiamo[1]	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	Nimenrix	Dopo la 2° dose[1]	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Dopo la	462	99,8%	2777	218	100%	5123

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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

		dose di richiamo[(1)]		(98,8; 100)	(2485; 3104)		(98,3; 100)	(4504; 5826)
Y	Nimenrix	Dopo la 2° dose[(1)]	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Dopo la dose di richiamo[(1)]	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta sulla coorte primaria secondo il protocollo (*according-to-protocol*, ATP).

* Analisi rSBA eseguita presso i laboratori Public Health England (PHE) nel Regno Unito

** Analisi hSBA eseguita presso i laboratori GlaxoSmithKline (GSK)

[(1)] prelievo di sangue eseguito da 21 a 48 giorni dopo la vaccinazione

Nello Studio MenACWY-TT-087, i neonati hanno ricevuto una dose primaria singola a 6 mesi di età seguita da una dose di richiamo a 15-18 mesi (i vaccini DTaP-IPV/Hib e pneumococcico 10-valente coniugato fu co-somministrato in entrambe le occasioni di vaccinazione) oppure tre dosi primarie a 2, 4 e 6 mesi di età seguite da una dose di richiamo a 15-18 mesi. Una dose primaria singola somministrata a 6 mesi di età ha provocato titoli rSBA robusti verso i quattro gruppi meningococcici, come evidenziato dalla percentuale di soggetti con titoli rSBA ≥ 8, comparabili con le risposte ottenute dopo l'ultima dose di una serie di tre dosi primarie. Una dose di richiamo ha prodotto risposte robuste, comparabili tra i due gruppi di dosaggio, contro tutti e quattro i gruppi meningococcici. I risultati sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3: Titoli rSBA e hSBA dopo una singola dose di Nimenrix nei neonati a 6 mesi di età e prima e dopo un richiamo a 15-18 mesi di età (Studio MenACWY-TT-087)

Gruppo meningo-coccico	**Punto temporale**	**rSBA***			**hSBA****		
		N	**≥ 8 (95% IC)**	**GMT (95% IC)**	**N**	**≥ 8 (95% IC)**	**GMT (95% IC)**
A	Dopo la 1° dose(1)	163	98,8% (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Prima della dose di richiamo	131	81,7% (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2% (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	Dopo la dose di richiamo (1)	139	99,3% (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100% (95,7; 100)	1416 (1140; 1758)
C	Dopo la 1° dose(1)	163	99,4% (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100% (94,6;100)	523 (382; 717)
	Prima della dose di richiamo	131	65,6% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Dopo la dose di	139	99,3% (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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 3: Titoli rSBA e hSBA dopo una singola dose di Nimenrix nei neonati a 6 mesi di età e prima e dopo un richiamo a 15-18 mesi di età (Studio MenACWY-TT-087)

Gruppo meningo-coccico	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥ 8 (95% IC)	GMT (95% IC)
	richiamo (1)						
W	Dopo la 1° dose (1)	163	93,9% (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2% (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Prima della dose di richiamo	131	77,9% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Dopo la dose di richiamo (1)	139	100% (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Dopo la 1° dose (1)	163	98,8% (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Prima della dose di richiamo	131	88,5% (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Dopo la dose di richiamo (1)	139	100% (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP primaria.
* Analisi rSBA eseguita presso i laboratori PHE nel Regno Unito
** Analisi hSBA eseguita presso Neomed, Canada
(1) prelievo di sangue eseguito 1 mese dopo la vaccinazione

La misurazione dei titoli hSBA costituiva un obiettivo secondario *(secondary endpoint)* nello Studio MenACWY-TT-087. Sebbene siano state osservate risposte ai gruppi A e C simili per i due schemi di dosaggio, una dose primaria singola somministrata ai neonati a 6 mesi di età era associata a titoli inferiori di hSBA verso i gruppi W-135 e Y, come evidenziato dalla percentuale di soggetti con titoli hSBa ≥ 8 [rispettivamente, 87,2% (95% IC: 74,3; 95,2) e 92,3% (95% IC: 81,5; 97,9)], rispetto a tre dosi primarie somministrate a 2, 4 e 6 mesi di età [rispettivamente, 100% (95% IC: 96,6; 100) e 100% (95% IC: 97,1; 100)] (vedere paragrafo 4.4). Dopo una dose di richiamo, i titoli hSBA di tutti e quattro i gruppi meningococcici erano comparabili tra i due schemi di dosaggio. I risultati sono riportati nella Tabella 3.

Immunogenicità in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi

Negli studi clinici MenACWY-TT-039 e MenACWY-TT-040, una singola dose di Nimenrix ha suscitato titoli SBA contro i quattro gruppi di meningococchi, con titoli rSBA contro il gruppo C che sono risultati simili a quelli suscitati da un vaccino autorizzato MenC-CRM in termini di percentuale

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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).

di soggetti con titoli rSBA ≥ 8. Nello Studio MenACWY-TT-039, i titoli hSBA sono stati misurati anche in qualità di obiettivo secondario *(secondary endpoint)*. I risultati sono riportati nella Tabella 4.

Tabella 4: Titoli SBA* dopo una singola dose di Nimenrix (o MenC-CRM) in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi (Studi MenACWY-TT-039/040)

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	Studio MenACWY-TT-039 (1)						Studio MenACWY-TT-040 (2)		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	**Nimenrix**	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	**Nimenrix**	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	Vaccino MenC-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	**Nimenrix**	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5 ; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	**Nimenrix**	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta sulle coorti ATP.
(1) Prelievo di sangue eseguito 42 – 56 giorni dopo la vaccinazione
(2) Prelievo di sangue eseguito 30 – 42 giorni dopo la vaccinazione
*Analisi SBA eseguite presso laboratori GSK

Nello Studio MenACWY-TT-104, Nimenrix ha suscitato titoli rSBA contro tutti e quattro i gruppi meningococcici dopo una o due dosi somministrate a 2 mesi di distanza una dall'altra, che erano simili in termini di percentuale di soggetti con titoli rSBA ≥ 8 e GMT come riportato nella Tabella 5.

Tabella 5: Titoli rSBA e hSBA dopo una o due dosi di Nimenrix, di cui la prima somministrata a bambini di età compresa tra 12 e 14 mesi (Studio MenACWY-TT-104)

Gruppo meningo-coccico	Gruppo dose Nimenrix	Punto temporale (1)	rSBA*			hSBA**		
			N	⩾8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	**1 dose**	Dopo la 1° dose	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (87; 160)
	2 dosi	Dopo la 1° dose	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98; 180)
		Dopo la 2° dose	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
C	**1 dose**	Dopo la 1° dose	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
	2 dosi	Dopo la 1° dose	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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

Gruppo meningo-coccico	Gruppo dose Nimenrix	Punto temporale (1)	rSBA*			hSBA**		
			N	⩾8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
		Dopo la 2° dose	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
W-135	**1 dose**	Dopo la 1° dose	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5% (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
	2 dosi	Dopo la 1° dose	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9% (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		Dopo la 2° dose	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
Y	**1 dose**	Dopo la 1° dose	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	67,6% (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
	2 dosi	Dopo la 1° dose	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3% (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		Dopo la 2° dose	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP.
(1) Prelievo di sangue eseguito da 21 a 48 giorni dopo la vaccinazione
* Analisi rSBA eseguita presso laboratori Public Health England
** Analisi hSBA eseguita presso laboratori GSK

Nello Studio MenACWY-TT-104, i titoli hSBA sono stati misurati come endpoint secondari. Nimenrix ha suscitato titoli hSBA contro i gruppi W-135 e Y superiori in termini di percentuale di soggetti con titoli hSBA ≥ 8 quando sono state somministrate due dosi rispetto a una sola (vedere paragrafo 4.4). Nimenrix ha suscitato titoli hSBA contro i gruppi A e C simili in termini di percentuale di soggetti con titoli hSBA ≥ 8 quando sono state somministrate due dosi rispetto a una sola. I risultati sono riportati nella Tabella 5.

I titoli rSBA e hSBA sono stati determinati nell'arco di 10 anni in bambini inizialmente vaccinati con una dose di Nimenrix o MenC-CRM nel periodo compreso tra i 12 e i 23 mesi di età nello studio MenACWY-TT-027. La persistenza dei titoli SBA è stata valutata nel contesto di due studi di estensione: MenACWY-TT-032 (fino a 5 anni) e MenACWY-TT-100 (fino a 10 anni). Lo Studio MenACWY-TT-100 ha inoltre valutato la risposta a una singola dose di richiamo di Nimenrix somministrata 10 anni dopo la vaccinazione iniziale con Nimenrix o MenC-CRM. I risultati sono riportati nella Tabella 6 (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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 6: Titoli rSBA e hSBA dopo una singola dose di Nimenrix (o MenC-CRM) in bambini di età tra 12 e 23 mesi, persistenza fino a 10 anni, e dopo una dose di richiamo a 10 anni dalla vaccinazione iniziale (Studi MenACWY-TT-027/032/100)

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Nimenrix	Mese 1[1]	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		Anno 4[2]	45	64,4% (48,8; 78,1)	35,1 (19,4; 63,4)	44	52,3% (36,7; 67,5)	8,8 (5,4; 14,2)
		Anno 5[2]	49	73,5% (58,9; 85,1)	37,4 (22,1; 63,2)	45	35,6% (21,9; 51,2)	5,2 (3,4; 7,8)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	62	66,1% (53,0; 77,7)	28,9 (16,4; 51,0)	59	25,4% (15,0; 38,4)	4,2 (3,0; 5,9)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix	Mese 1[1]	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190,0 (165; 219)
		Anno 4[2]	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		Anno 5[2]	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	62	82,3 % (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	Vaccino MenC-CRM	Mese 1[1]	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		Anno 4[2]	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		Anno 5[2]	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)
W-135	Nimenrix	Mese 1[1]	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		Anno 4[2]	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		Anno 5[2]	49	34,7% (21,7; 49,6)	18,2 (9,3; 35,3)	46	82,6% (68,6; 92,2)	59,7 (35,1; 101)
		Anno 10[3]	62	30,6%	15,8	52	44,2%	7,7

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
		(prima della dose di richiamo)		(19,6; 43,7)	(9,1; 27,6)		(30,5; 58,7)	(4,9; 12,2)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	62	100% (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	Mese 1[1]	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		Anno 4[2]	45	62,2% (46,5; 76,2)	44,9 (22,6; 89,3)	41	87,8% (73,8; 95,9)	74,6 (44,5; 125)
		Anno 5[2]	49	42,9% (28,8; 57,8)	20,6 (10,9; 39,2)	45	80,0% (65,4; 90,4)	70,6 (38,7; 129)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	62	45,2% (32,5; 58,3)	27,4 (14,7; 51,0)	56	42,9% (29,7; 56,8)	9,1 (5,5; 15,1)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta sulle coorti ATP per 1 mese e per 5 anni dopo la vaccinazione e sulla coorte ATP di richiamo.I soggetti con una risposta non ottimale al gruppo meningococcico C (definita come titoli SBA inferiori al cut-off del saggio predefinito) hanno ricevuto una dose aggiuntiva di vaccino MenC prima dell'Anno 6. Questi soggetti sono stati esclusi dall'analisi condotta agli Anni 4 e 5, ma sono stati inclusi nell'analisi condotta all'Anno 10.

(1) Studio MenACWY-TT-027
(2) Studio MenACWY-TT-032
(3) Studio MenACWY-TT-100
(4) Il prelievo di sangue è stato eseguito 1 mese dopo una dose di richiamo all'Anno 10.

* Analisi rSBA effettuata presso i laboratori GSK per i prelievi a 1 mese dopo la vaccinazione primaria e presso i laboratori PHE nel Regno Unito per i successivi punti temporali di prelievo.
** Analisi hSBA eseguita presso laboratori GSK e Neomed in Canada per i punti temporali nello Studio MenACWY-TT-100.

Persistenza della risposta al vaccino
Lo studio MenACWY-TT-102 ha valutato la persistenza dei titoli SBA fino a 6 anni dopo una dose di richiamo di Nimenrix o MenC-CRM197 somministrata nello studio MenACWY-TT-048 a bambini che avevano inizialmente ricevuto lo stesso vaccino a 12-23 mesi di età in Study MenACWY-TT-039. Una singola dose di richiamo è stata somministrata 4 anni dopo la vaccinazione iniziale. I risultati sono mostrati nella Tabella 7 (vedere paragrafo 4.4).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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: Titoli rSBA and hSBA dopo una singola dose di Nimenrix (o MenC-CRM) in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi, persistenza a 4 anni e risposta a seguito di un richiamo 4 anni dopo la vaccinazione iniziale e persistenza fino a 6 anni dopo la vaccinazione di richiamo (Studi MenACWY-TT-039/048/102)

Gruppo mening ococcico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Nimenrix	Mese 1[1]	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		Anno 4[2] (prima della dose di richiamo di Nimenrix)	212	74,5% (68,1; 80,2)	112 (80,3; 156)	187	28.9% (22,5; 35,9)	4,8 (3,9; 5,9)
		(dopo la dose di richiamo)[2,3]	214	100% (98,3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	99,5% (97,3; 100)	1343 (1119; 1612)
		5 anni dopo la dose di richiamo[4]	137	89.8% (83,4; 94.3)	229 (163; 322)	135	53,3% (44,6; 62,0)	13,2 (9,6; 18,3)
		6 anni dopo la dose di richiamo[4]	134	92,5% (86,7; 96,4)	297 (214; 413)	130	58.5% (49,5; 67.0)	14,4 (10,5; 19,7)
C	Nimenrix	Mese 1[1]	354	99.7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98.5% (96,6; 99.5)	196 (175; 219)
		Anno 4[2] (prima della dose di richiamo di Nimenrix)	213	39,9% (33,3; 46,8)	12,1 (9,6; 15,2)	200	73,0% (66,3; 79,0)	31,2 (23,0; 42,2)
		(dopo la dose di richiamo)[2,3]	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15831 (13626; 18394)
		5 anni dopo la dose di richiamo[4]	137	80,3% (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3% (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 anni dopo la dose di richiamo[4]	134	71.6% (63,2; 79,1)	39.6 (28,6; 54,6)	130	97,7% (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
	Vaccino MenC-CRM	Mese 1[1]	121	97.5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
		Anno 4[2] (prima del richiamo con Pre-MenC-CRM$_{197}$)	43	37.2% (23,0; 53,3)	14,3 (7,7; 26,5)	31	48,4% (30,2; 66,9)	11,9 (5,1; 27,6)
		(dopo il richiamo)[2,3]	43	100% (91,8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100% (89,4; 100)	8646 (5887; 12699)
		5 anni dopo la dose di richiamo[4]	23	78,3% (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100% (85,2; 100)	241 (139; 420)
		6 anni dopo la dose di richiamo[4]	23	65,2% (42,7; 83,6)	33,0 (14,7; 74,2)	23	95.7% (78,1; 99,9)	169 (94,1; 305)
W-135	Nimenrix	Mese 1[1]	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5; 90,8)	48.9 (41,2; 58,0)
		Anno 4[2] (prima del richiamo con Nimenrix)	213	48,8% (41,9; 55,7)	30,2 (21,9; 41,5)	158	81,6% (74,7; 87,3)	48.3 (36,5; 63,9)
		(dopo il	215	100%	10950	192	100%	14411

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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 7: Titoli rSBA and hSBA dopo una singola dose di Nimenrix (o MenC-CRM) in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi, persistenza a 4 anni e risposta a seguito di un richiamo 4 anni dopo la vaccinazione iniziale e persistenza fino a 6 anni dopo la vaccinazione di richiamo (Studi MenACWY-TT-039/048/102)

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
		richiamo)[2,3]		(98,3; 100)	(9531; 12579)		(98,1; 100)	(12972; 16010)
		5 anni dopo la dose di richiamo[4]	137	88.3% (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100% (97,3; 100)	327 (276; 388)
		6 anni dopo la dose di richiamo[4]	134	85,8% (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5% (94,7; 99,8)	314 (255; 388)
Y	Nimenrix	Mese 1[1]	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		Anno 4[2] (prima del richiamo con Nimenrix)	213	58,2% (51,3; 64,9)	37,3 (27,6; 50,4)	123	65,9% (56,8; 74,2)	30,2 (20,2; 45,0)
		(dopo il richiamo)[2,3]	215	100% (98,3; 100)	4585 (4129; 5093)	173	100% (97,9; 100)	6776 (5961; 7701)
		5 anni dopo la dose di richiamo[4]	137	92,7% (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8% (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 anni dopo la dose di richiamo[4]	134	94,0% (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7% (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP per ogni punto temporale.

(1) Studio MenACWY-TT-039
(2) Studio MenACWY-TT-048
(3) Il prelievo di sangue è stato eseguito 1 mese dopo una dose di richiamo all'Anno 4.
(4) Studio MenACWY-TT-102

*Analisi rSBA eseguite presso i laboratori GSK per 1 mese dopo i campioni di vaccinazione primaria e presso i laboratori PHE nel Regno Unito per i successivi tempi di campionamento.
**Analisi hSBA eseguite presso i laboratori GSK e Neomed in Canada per i punti temporali nello Studio MenACWY-TT-102.

Immunogenicità in bambini con età compresa tra 2 e 10 anni

Nello Studio MenACWY-TT-081, una singola dose di Nimenrix ha dimostrato di non essere inferiore ad un altro vaccino autorizzato MenC-CRM in termini di risposta vaccinale al gruppo C [94,8% (95% IC: 91,4; 97,1) e 95,7% (95% IC: 89,2; 98,8) rispettivamente]. La GMT era inferiore per il gruppo Nimenrix [2795 (95% IC: 2393; 3263)] rispetto al vaccino MenC-CRM [5292 (95% IC: 3815; 7340)].

Nello Studio MenACWY-TT-038, una singola dose di Nimenrix ha dimostrato di essere non-inferiore al vaccino autorizzato ACWY-PS in termini di risposta vaccinale ai quattro gruppi meningococcici, come riportato nella Tabella 8.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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: Titoli rSBA* dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in bambini di età compresa tra 2 e 10 anni (Studio MenACWY-TT-038)

Gruppo meningococcico	Nimenrix			vaccino ACWY-PS		
	N	RV (95% IC)	GMT (95% IC)	N	RV (95% IC)	GMT (95% IC)
A	594	89,1% (86,3; 91,5)	6343 (5998;6708)	192	64,6% (57,4;71,3)	2283 (2023;2577)
C	691	96,1% (94,4;97,4)	4813 (4342; 5335)	234	89,7% (85,1; 93,3)	1317 (1043; 1663)
W-135	691	97,4% (95,9; 98,4)	11543 (10873; 12255)	236	82,6% (77,2; 87,2)	2158 (1815; 2565)
Y	723	92,7% (90,5; 94,5)	10825 (10233; 11452)	240	68,8% (62,5; 74,6)	2613 (2237; 3052)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP.

(1) Prelievo di sangue eseguito 1 mese dopo la vaccinazione

RV: risposta vaccinale definita come la proporzione di soggetti con:

- titoli rSBA ≥ 32 per i soggetti inizialmente sieronegativi (cioè, titoli rSBA pre-vaccinazione < 8)
- almeno un aumento di 4 volte nei titoli rSBA dalla pre alla post-vaccinazione per i soggetti inizialmente sieropositivi (cioè, titolo rSBA pre-vaccinazione ≥ 8).

***** Analisi rSBA eseguita presso laboratori GSK

La persistenza di titoli SBA è stata valutata in bambini inizialmente vaccinati nello Studio MenACWY-TT-081, come riportato nella Tabella 9 (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 9: Titoli rSBA e hSBA fino a 44 mesi dopo Nimenrix (o MenC-CRM) in bambini di età compresa tra 2 e 10 anni al momento della vaccinazione (Studio MenACWY-TT-088)

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	Punto temporale (mesi)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	**Nimenrix**	32	193	86,5% (80,9; 91,0)	196 (144; 267)	90	25,6% (16,9; 35,8)	4,6 (3,3; 6,3)
		44	189	85,7% (79,9; 90,4)	307 (224; 423)	89	25,8% (17,1; 36,2)	4,8 (3,4; 6,7)
C	**Nimenrix**	32	192	64,6% (57,4; 71,3)	34,8 (26,0; 46,4)	90	95,6% (89,0; 98,8)	75,9 (53,4; 108)
		44	189	37,0% (30,1; 44,3)	14,5 (10,9; 19,2)	82	76,8% (66,2; 85,4)	36,4 (23,1; 57,2)
	MenC-CRM vaccine	32	69	76,8% (65,1; 86,1)	86,5 (47,3; 158)	33	90,9% (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 196)
		44	66	45,5% (33,1; 58,2)	31,0 (16,6; 58,0)	31	64,5% (45,4; 80,8)	38,8 (13,3; 113)
W-135	**Nimenrix**	32	193	77,2% (70,6; 82,9)	214 (149; 307)	86	84,9% (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101)
		44	189	68,3% (61,1; 74,8)	103 (72,5; 148)	87	80,5% (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	**Nimenrix**	32	193	81,3% (75,1; 86,6)	227 (165; 314)	91	81,3% (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119)
		44	189	62,4% (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114)	76	82,9% (72,5; 90,6)	127 (78,0; 206)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP per la persistenza adattata a ciascun punto temporale.

***** Analisi rSBA effettuata presso i laboratori PHE nel Regno Unito.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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

** Analisi hSBA eseguita presso laboratori GSK

La persistenza dei titoli hSBA è stata valutata 1 anno dopo la vaccinazione in bambini di età compresa tra 6 e 10 anni, inizialmente vaccinati nello Studio MenACWY-TT-027 (Tabella 10) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 10: Titoli hSBA* dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in bambini di età compresa tra 6 e 10 anni e persistenza a 1 anno dopo la vaccinazione (Studi MenACWY-TT-027/028)

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	1 mese post-vaccinazione (Studio MenACWY-TT-027)			Persistenza ad 1 anno (Studio MenACWY-TT-028)		
		N(1)	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N(1)	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	**Nimenrix**	105	80,0 % (71,1; 87,2)	53,4 (37,3; 76,2)	104	16,3% (9,8; 24,9)	3,5 (2,7; 4,4)
	Vaccino ACWY-PS	35	25,7% (12,5;43,3)	4,1 (2,6;6,5)	35	5,7% (0,7;19,2)	2,5 (1,9;3,3)
C	**Nimenrix**	101	89,1% (81,3;94,4)	156 (99,3;244)	105	95,2% (89,2;98,4)	129 (95,4;176)
	Vaccino ACWY-PS	38	39,5% (24,0;56,6)	13,1 (5,4;32,0)	31	32,3% (16,7;51,4)	7,7 (3,5;17,3)
W-135	**Nimenrix**	103	95,1% (89,0;98,4)	133 (99,9;178)	103	100% (96,5;100)	257 (218;302)
	Vaccino ACWY-PS	35	34,3% (19,1;52,2)	5,8 (3,3;9,9)	31	12,9% (3,6;29,8)	3,4 (2,0;5,8)
Y	**Nimenrix**	89	83,1% (73,7;90,2)	95,1 (62,4;145)	106	99,1% (94,9;100)	265 (213;330)
	Vaccino ACWY-PS	32	43,8% (26,4;62,3)	12,5 (5,6;27,7)	36	33,3% (18,6;51,0)	9,3 (4,3;19,9)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP per la persistenza a 1 anno.L'analisi hSBA non è stata eseguita per i bambini di età compresa tra 2 e <6 anni (al momento della vaccinazione).
* Analisi hSBA eseguita presso laboratori GSK

I titoli SBA sono stati determinati nell'arco di 10 anni in bambini inizialmente vaccinati con una dose di Nimenrix o ACWY-PS nel periodo compreso tra i 2 e i 10 anni di età nello Studio MenACWY-TT-027. La persistenza dei titoli SBA è stata valutata nel contesto di due studi di estensione: MenACWY--TT-032 (fino a 5 anni) e MenACWY-TT-100 (fino a 10 anni). Lo Studio MenACWY-TT-100 ha inoltre valutato la risposta a una singola dose di richiamo di Nimenrix somministrata 10 anni dopo la vaccinazione iniziale con Nimenrix o ACWY-PS. I risultati sono riportati nella Tabella 11 (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 11: **Titoli rSBA e hSBA dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, persistenza fino a 10 anni, e dopo una dose di richiamo somministrata a 10 anni dalla vaccinazione iniziale (Studi MenACWY-TT-027/032/100)**

Gruppo meningo-coccico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Nimenrix	Mese 1(1)	225	100% (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111(5)	81,1% (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		Anno 5(2)	98	90,8% (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n/d(6)	--	--
		Anno 6(3)	98	79,6% (70,3; 87,1)	107 (66,0; 174)	90	41,1% (30,8; 52,0)	6,5 (4,8; 8,8)
		Anno 10(3)	73	89,0%	96,3	62	33,9%	4,5

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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 11: **Titoli rSBA e hSBA dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, persistenza fino a 10 anni, e dopo una dose di richiamo somministrata a 10 anni dalla vaccinazione iniziale (Studi MenACWY-TT-027/032/100)**

Gruppo meningo-coccico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
		(prima della dose di richiamo)		(79,5; 95,1)	(57,1; 163)		(22,3; 47,0)	(3,3; 6,2)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	74	95,9% (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100% (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
	Vaccino ACWY-PS	Mese 1[1]	75	100% (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35[5]	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Anno 5[2]	13	15,4% (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/d[6]	--	--
		Anno 6[3]	24	12,5% (2,7; 32,4)	5,8 (3,5; 9,6)	21	33,3% (14,6; 57,0)	5,9 (3,0; 11,7)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	17	23,5% (6,8; 49,9)	8,0 (3,3; 19,3)	17	29,4% (10,3; 56,0)	6,2 (2,4; 15,7)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100% (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	**Nimenrix**	Mese 1[1]	225	100% (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107[5]	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Anno 5[2]	98	90,8% (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n/d[6]	--	--
		Anno 6[3]	98	82,7% (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8% (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	74	85,1% (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8% (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100% (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
	Vaccino ACWY-PS	Mese 1[1]	74	100% (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38[5]	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Anno 5[2]	13	100% (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/d[6]	--	--
		Anno 6[3]	24	79,2% (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100% (85,8; 100)	235 (122; 451)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	17	76,5% (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100% (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94,1 (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)
W-135	**Nimenrix**	Mese 1[1]	225	100% (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107[5]	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Anno 5[2]	98	78,6% (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n/d[6]	--	--
		Anno 6[3]	98	73,5% (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5% (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	74	68,9% (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0% (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100% (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	Vaccino	Mese 1[1]	75	100%	2186	35[5]	34,3%	5,8

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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 11: **Titoli rSBA e hSBA dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, persistenza fino a 10 anni, e dopo una dose di richiamo somministrata a 10 anni dalla vaccinazione iniziale (Studi MenACWY-TT-027/032/100)**

Gruppo meningococcico	Gruppo vaccino	Punto temporale	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
Y	ACWY-PS			(95,2; 100)	(1723; 2774)		(19,1; 52,2)	(3,3; 9,9)
		Anno 5[2]	13	0% (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n/d[6]	--	--
		Anno 6[3]	24	12,5% (2,7; 32,4)	7,6 (3,7; 15,6)	23	30,4% (13,2; 52,9)	7,0 (2,9; 16,9)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	17	23,5% (6,8; 49,9)	15,4 (4,2; 56,4)	15	26,7% (7,8; 55,1)	4,1 (2,0; 8,5)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	17	94,1% (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100% (78,2; 100)	200 (101; 395)
	Nimenrix	Mese 1[1]	225	100% (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94[5]	83,0% (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		Anno 5[2]	98	78.6% (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/d[6]	--	--
		Anno 6[3]	98	71,4% (61,4; 80,1)	136 (82,6; 225)	89	65,2% (54,3; 75,0)	40,3 (23,9; 68,1)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	74	67,6% (55,7; 78,0)	98,5 (54,3; 179)	65	72,3% (59,8; 82,7)	35,7 (21,0; 60,6)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	74	100% (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100% (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
	Vaccino ACWY-PS	Mese 1[1]	75	100% (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32[5]	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		Anno 5[2]	13	7,7% (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/d[6]	--	--
		Anno 6[3]	24	20,8% (7,1; 42,2)	11,6 (4,7; 28,7)	24	25,0% (9,8; 46,7)	7,3 (2,7; 19,8)
		Anno 10[3] (prima della dose di richiamo)	17	17,6% (3,8; 43,4)	10,2 (3,5; 30,2)	14	35,7% (12,8; 64,9)	7,8 (2,5; 24,4)
		(dopo la dose di richiamo)[3,4]	17	100% (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100% (80,5; 100)	454 (215; 960)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP per ogni punto temporale. I soggetti con una risposta non ottimale al gruppo meningococcico C (definita come titoli SBA inferiori al cut-off del saggio predefinito) hanno ricevuto una dose aggiuntiva di vaccino MenC prima dell'Anno 6. Questi soggetti sono stati esclusi dall'analisi condotta all'Anno 5, ma sono stati inclusi nell'analisi condotta agli Anni 6 e 10.

(1) Studio MenACWY-TT-027
(2) Studio MenACWY-TT-032
(3) Studio MenACWY-TT-100
(4) Il prelievo di sangue è stato eseguito 1 mese dopo una dose di richiamo all'Anno 10.
(5) Include i bambini di età compresa tra 6 e <11 anni. L'analisi hSBA non è stata eseguita per i bambini di età compresa tra 2 e <6 anni (al momento della vaccinazione)
(6) In base al protocollo dello Studio MenACWY-TT-032, i titoli hSBA non sono stati misurati per questo gruppo di età all'Anno 5.

* Analisi rSBA effettuata presso i laboratori GSK per i prelievi a 1 mese dopo la vaccinazione primaria e presso i laboratori PHE nel Regno Unito per i successivi punti temporali di prelievo.
** Analisi hSBA eseguita presso laboratori GSK e Neomed in Canada per i punti temporali nello Studio MenACWY-TT-100

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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

Immunogenicità in adolescenti con età compresa tra 11 e 17 anni e adulti con età ≥ 18 anni

In due studi clinici condotti in adolescenti con età compresa tra 11 e 17 anni (Studio MenACWY-TT-036) e in adulti con età compresa tra 18 e 55 anni (Studio MenACWY-TT-035) sono state somministrate o una dose di Nimenrix o una dose del vaccino ACWY-PS.

Nimenrix ha dimostrato di essere immunologicamente non inferiore al vaccino ACWY-PS in termini di risposta vaccinale come riportato nella Tabella 12).

Tabella 12: Titoli rSBA* dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni e in adulti di età compresa tra 18 e 55 anni (Studi MenACWY-TT-035/036)

Gruppo meningo-coccico	Gruppo vaccino	Studio MenACWY-TT-036 (11-17 anni)[1]			Studio MenACWY-TT-035 (18-55 anni) [1]		
		N	RV (95% IC)	GMT (95% IC)	N	RV (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Nimenrix	553	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	Vaccino ACWY-PS	191	77,5% (70,9; 83,2)	2947 (2612; 3326)	252	69,8% (63,8; 75,4)	2127 (1909; 2370)
C	Nimenrix	642	97,4% (95,8; 98,5)	13110 (11939; 14395)	849	91,5% (89,4; 93,3)	8866 (8011; 9812)
	Vaccino ACWY-PS	211	96,7% (93,3; 98,7)	8222 (6807; 9930)	288	92,0% (88,3; 94,9)	7371 (6297; 8628)
W-135	Nimenrix	639	96,4% (94,6; 97,7)	8247 (7639; 8903)	860	90,2% (88,1; 92,1)	5136 (4699; 5614)
	Vaccino ACWY-PS	216	87,5% (82,3; 91,6)	2633 (2299; 3014)	283	85,5% (80,9; 89,4)	2461 (2081; 2911)
Y	Nimenrix	657	93,8% (91,6; 95,5)	14086 (13168; 15069)	862	87,0% (84,6; 89,2)	7711 (7100; 8374)
	Vaccino ACWY-PS	219	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP.

(1) Prelievo di sangue eseguito 1 mese dopo la vaccinazione

RV: risposta vaccinale definita come proporzione di soggetti con:

- titoli rSBA ≥32 nei soggetti inizialmente sieronegativi (ovvero con titoli rSBA pre-vaccinazione <8)
- aumento di almeno 4 volte nei titoli rSBA tra prima e dopo la vaccinazione nei soggetti inizialmente sieropositivi (ovvero con titoli rSBA pre-vaccinazione ≥8)

* Analisi rSBA eseguita presso laboratori GSK

I titoli rSBA sono stati determinati nell'arco di 10 anni in soggetti inizialmente vaccinati con una dose di Nimenrix o ACWY-PS nel periodo compreso tra gli 11 e i 17 anni di età nello Studio MenACWY-TT-036. La persistenza dei titoli rSBA è stata valutata nel contesto di due studi di estensione: MenACWY-TT-043 (fino a 5 anni) e MenACWY-TT-101 (a 10 anni). Lo Studio MenACWY-TT-101 ha inoltre valutato la risposta a una singola dose di richiamo di Nimenrix somministrata 10 anni dopo la vaccinazione iniziale con Nimenrix o ACWY-PS. I risultati sono riportati nella Tabella 13.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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 13: Titoli rSBA* dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni, persistenza fino a 10 anni, e dopo una dose di richiamo somministrata a 10 anni dalla vaccinazione iniziale (Studi MenACWY-TT-036/043/101)

Gruppo meningo-coccico	Punto temporale	Nimenrix			Vaccino ACWY-PS		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Mese 1[(1)]	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	Anno 3[(2)]	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	Anno 5[(2)]	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	Anno 10[(3)] (prima della dose di richiamo)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(dopo la dose di richiamo)[(3,4)]	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	Mese 1[(1)]	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	Anno 3[(2)]	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	Anno 5[(2)]	236	88,6% (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	Anno 10[(3)] (prima della dose di richiamo)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(dopo la dose di richiamo)[(3,4)]	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Mese 1[(1)]	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	Anno 3[(2)]	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	Anno 5[(2)]	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	Anno 10[(3)] (prima della dose di richiamo)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(prima della dose di richiamo)[(3,4)]	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	Mese 1[(1)]	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	Anno 3[(2)]	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	Anno 5[(2)]	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	Anno 10[(3)] (prima della dose di richiamo)	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(dopo la dose di richiamo)[(3,4)]	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per ciascun punto temporale.

(1) Studio MenACWY-TT-036

(2) Studio MenACWY-TT-043

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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

(3) Studio MenACWY-TT-100
(4) Il prelievo di sangue è stato eseguito 1 mese dopo una dose di richiamo all'Anno 10.
* Analisi rSBA effettuata presso i laboratori GSK per i prelievi a 1 mese dopo la vaccinazione primaria e presso i laboratori PHE nel Regno Unito per i successivi punti temporali di prelievo.

La persistenza hSBA è stata valutata fino a 5 anni dopo la vaccinazione in adolescenti e adulti inizialmente vaccinati nello Studio MenACWY-TT-052, come riportato nella Tabella 14 (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 14: Titoli hSBA* dopo una singola dose di Nimenrix in adolescenti e adulti di età compresa tra 11 e 25 anni e persistenza fino a 5 anni dopo la vaccinazione (Studi MenACWY-TT-052/059)

Gruppo meningococcico	Punto temporale	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Mese 1[(1)]	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
	Anno 1[(2)]	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
	Anno 5[(2)]	141	48,9 % (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
C	Mese 1[(1)]	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
	Anno 1[(2)]	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
	Anno 5[(2)]	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
W-135	Mese 1[(1)]	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
	Anno 1[(2)]	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
	Anno 5[(2)]	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
Y	Mese 1[(1)]	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
	Anno 1[(2)]	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
	Anno 5[(2)]	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta su una coorte ATP per la persistenza adattata per ciascun punto temporale.
(1) Studio MenACWY-TT-052
(2) Studio MenACWY-TT-059
* Analisi hSBA eseguite presso laboratori GSK

I titoli rSBA sono stati determinati nell'arco di 10 anni in soggetti inizialmente vaccinati con una dose di Nimenrix o ACWY-PS nel periodo compreso tra gli 11 e i 55 anni di età nello Studio MenACWY-TT-015. La persistenza dei titoli rSBA è stata valutata nel contesto di due studi di estensione: MenACWY -TT-020 (fino a 5 anni) e MenACWY-TT-099 (fino a 10 anni). Lo Studio MenACWY-TT-099 ha inoltre valutato la risposta a una singola dose di richiamo di Nimenrix somministrata 10 anni dopo la vaccinazione iniziale con Nimenrix o ACWY-PS.
I risultati sono riportati nella Tabella 15.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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 15: Titoli rSBA* dopo una singola dose di Nimenrix (o ACWY-PS) in adolescenti e adulti di età compresa tra 11 e 55 anni, persistenza fino a 10 anni, e dopo una dose di richiamo somministrata a 10 anni dalla vaccinazione iniziale (Studi MenACWY-TT-015/020/099)

Gruppo meningo-coccico	Punto temporale	Nimenrix			Vaccino ACWY-PS		
		N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)	N	≥8 (95% IC)	GMT (95% IC)
A	Mese 1[(1)]	323	100% (98,9; 100)	4945 (4452, 5493)	112	100% (96,8, 100)	2190 (1858, 2582)
	Anno 4[(2)]	43	95,3% (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5% (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	Anno 5[(2)]	51	84,3% (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9% (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	Anno 10[(3)] (prima della dose di richiamo)	155	78,1% (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2% (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(dopo la dose di richiamo)[(3,4)]	155	100% (97,6; 100)	4060 (3384; 4870)	52	100% (93,2; 100)	3585 (2751; 4672)
C	Mese 1[(1)]	341	99,7% (98,4; 100)	10074 (8700, 11665)	114	100% (96,8; 100)	6546 (5048; 8488)
	Anno 4[(2)]	43	76,7% (61,4; 88,2)	126 (61,6; 258)	17	41,2% (18,4; 67,1)	16,7 (5,7; 48,7)
	Anno 5[(2)]	51	72,5% (58,3; 84,1)	78,5 (41,8; 147)	18	38,9% (17,3; 64,3)	17,3 (6,0; 49,7)
	Anno 10[(3)] (prima della dose di richiamo)	154	90,9% (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5% (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(dopo la dose di richiamo)[(3,4)]	155	100% (97,6; 100)	13824 (10840; 17629)	52	98,1% (89,7; 100)	3444 (1999; 5936)
W-135	Mese 1[(1)]	340	99,7% (98,4; 100)	8577 (7615; 9660)	114	100% (96,8; 100)	2970 (2439; 3615)
	Anno 4[(2)]	43	90,7% (77,9; 97,4)	240 (128; 450)	17	17,6% (3,8; 43,4)	8,3 (3,6; 19,5)
	Anno 5[(2)]	51	86,3% (73,7; 94,3)	282 (146; 543)	19	31,6% (12,6; 56,6)	15,4 (5,7; 41,9)
	Anno 10[(3)] (prima della dose di richiamo)	154	71,4% (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2% (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(dopo la dose di richiamo)[(3,4)]	155	100% (97,6; 100)	23431 (17351; 31641)	52	98,1% (89,7; 100)	5793 (3586; 9357)
Y	Mese 1[(1)]	340	100% (98,9; 100)	10315 (9317; 11420)	114	100% (96,8; 100)	4574 (3864; 5414)
	Anno 4[(2)]	43	86,0% (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	47,1% (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	Anno 5[(2)]	51	92,2% (81,1; 97,8)	770 (439; 1351)	19	63,2% (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	Anno 10[(3)] (prima della dose di richiamo)	154	86,4% (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5% (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(dopo la dose di richiamo)[(3,4)]	155	100% (97,6; 100)	8958 (7602; 10558)	52	100% (93,2; 100)	5138 (3528; 7482)

L'analisi dell'immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP per ogni punto temporale.

(1) Studio MenACWY-TT-015
(2) Studio MenACWY-TT-020
(3) Studio MenACWY-TT-099

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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) Il prelievo di sangue è stato eseguito 1 mese dopo una dose di richiamo all'Anno 10.
* Analisi rSBA effettuata presso i laboratori GSK per i prelievi a 1 mese dopo la vaccinazione primaria e presso i laboratori PHE nel Regno Unito per i successivi punti temporali di prelievo.

In uno studio separato (MenACWY-TT-085) è stata somministrata una dose singola di Nimenrix a 194 adulti libanesi di età pari o superiore a 56 anni (inclusi 133 soggetti di età da 56 a 65 anni e 61 soggetti di età > 65 anni). La percentuale di soggetti con titoli rSBA≥ 128 (misurata nei laboratori GSK) prima della vaccinazione, variava dal 45% (gruppo C) al 62% (gruppo Y). Complessivamente, 1 mese dopo la vaccinazione, la percentuale dei vaccinati con titoli rSBA ≥ 128 variava dal 93% (gruppo C) al 97% (gruppo Y). Nel sottogruppo di età > 65 anni, la percentuale di vaccinati con titoli rSBA ≥ 128 1 mese dopo la vaccinazione variava dal 90% (gruppo A) al 97% (gruppo Y).

Risposta al richiamo per soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino meningococcico coniugato contro *Neisseria meningitidis*

La vaccinazione di richiamo con Nimenrix in soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino meningococcico coniugato monovalente (MenC-CRM) o quadrivalente (MenACWY-TT) è stata studiata in soggetti a partire dai 12 mesi di età in poi, che hanno ricevuto una dose di richiamo. Sono state osservate robuste risposte anamnestiche all'/agli antigene/i nel vaccino *priming* (vedere Tabelle 6, 7, 11 e 13).

Risposta a Nimenrix in soggetti vaccinati precedentemente con un vaccino polisaccaridico semplice contro Neisseria meningitidis

Nello Studio MenACWY-TT-021 condotto in soggetti di età compresa tra 4,5 e 34 anni, l'immunogenicità di Nimenrix somministrato tra 30 e 42 mesi dopo la vaccinazione con un vaccino ACWY-PS era paragonabile all'immunogenicità di Nimenrix somministrato a soggetti di pari età che non erano stati vaccinati con alcun vaccino meningococcico nei 10 anni precedenti. Una risposta immunitaria (titolo rSBA ≥8) era stata osservata contro tutti e quattro i gruppi meningococcici in tutti i soggetti indipendentemente dalla storia vaccinale meningococcica. Le GMTs rSBA erano significativamente inferiori in soggetti che avevano ricevuto una dose di vaccino ACWY-PS 30-42 mesi prima di Nimenrix, tuttavia il 100% dei soggetti ha raggiunto titoli di rSBA ≥8 per tutti e quattro i gruppi meningococcici (A, C, W-135, Y) (vedere paragrafo 4.4).

Bambini (2-17 anni) con asplenia anatomica o funzionale

Lo studio MenACWY-TT-084 ha confrontato le risposte immunitarie con due dosi di Nimenrix somministrate a 2 mesi di distanza tra 43 soggetti di 2-17 anni con asplenia anatomica o funzionale e 43 soggetti di pari età con funzione splenica normale. Un mese dopo la prima dose di vaccino e 1 mese dopo la seconda dose, percentuali simili di soggetti nei due gruppi avevano titoli rSBA ≥8 e ≥128 e titoli hSBA ≥4 e ≥8.

Impatto di una dose singola di Nimenrix

Nel 2018, i Paesi Bassi hanno aggiunto Nimenrix al programma di immunizzazione nazionale come dose singola per i bambini di 14 mesi di età in sostituzione del vaccino coniugato meningococcico C. Nel 2018 è inoltre iniziata una campagna di recupero (*catch-up*) con una monodose di Nimenrix per adolescenti di età compresa tra 14 e 18 anni, che è diventata di routine nel 2020, portando a un programma di immunizzazione nazionale per bambini e adolescenti. Entro due anni, l'incidenza della malattia meningococcica causata dai gruppi C, W e Y è stata significativamente ridotta del 100% (95% IC: 14; 100) nei soggetti di età compresa tra 14 e 18 anni, dell'85% (95% IC: 32; 97) in tutte le età ammissibili al vaccino (effetto diretto) e del 50% (95% IC: 28; 65) nelle età non ammissibili al vaccino (effetto indiretto). L'impatto di Nimenrix è stato determinato principalmente da una riduzione della malattia del gruppo W.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tollerabilità locale, tossicità acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo e studi di fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Saccarosio
Trometamolo

Solvente:

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

4 anni

Dopo la ricostituzione:

Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere usato subito. Sebbene non sia raccomandato ritardare la somministrazione, è stata dimostrata la stabilità per 8 ore a 30 °C dopo la ricostituzione. Se il vaccino ricostituito non viene utilizzato entro 8 ore, non deve essere somministrato.

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.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del prodotto medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in un flaconcino (vetro tipo I) con un tappo (gomma butile) e solvente in un flaconcino (vetro tipo I) con un tappo (gomma butile).
Confezione da 50.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la ricostituzione del vaccino con il solvente presentato nei flaconcini

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
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).

Nimenrix deve essere ricostituito aggiungendo l'intero contenuto del flaconcino di solvente al flaconcino contenente la polvere.

1. Prelevare l'intero contenuto del flaconcino di solvente e aggiungere il solvente al flaconcino di polvere.
2. La miscela deve essere ben agitata affinché la polvere sia completamente disciolta nel solvente.

Il vaccino ricostituito è una soluzione limpida incolore.
Prima della somministrazione il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente per accertare l'assenza di particelle estranee e/o variazioni dell'aspetto fisico. Nel caso si verificasse uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.
Dopo la ricostituzione il vaccino deve essere usato subito.

Un nuovo ago deve essere usato per somministrare il vaccino.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/12/767/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Aprile 2012
Data del rinnovo più recente: 16 Febbraio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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 29/03/2022
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. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E 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 29/03/2022

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. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgio

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgio

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/EC, 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 29/03/2022
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).

- 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).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio per valutare titoli anticorpali immediati e a lungo termine suscitati da una o due dosi di Nimenrix somministrate in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi. I dati di sicurezza e persistenza degli anticorpi fino a 5 anni e i dati sulla co-somministrazione di MenACWY-TT con Prevenar 13 saranno forniti in relazioni sequenziali dello studio a1, 3 e 5 anni dopo la vaccinazione.	CSR 1 anno 1° trimestre 2017 CSR 3 anni 1° trimestre 2019 CSR 5 anni 1° trimestre 2021

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

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).