1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nimenrix pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Meningokokgrupperne A, C, W-135 og Y konjugeret vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Efter rekonstitution indeholder 1 dosis (0,5 ml):

Neisseria meningitidis gruppe A-polysaccharid[1]	5 mikrogram
Neisseria meningitidis gruppe C-polysaccharid[1]	5 mikrogram
Neisseria meningitidis gruppe W-135-polysaccharid[1]	5 mikrogram
Neisseria meningitidis gruppe Y-polysaccharid[1]	5 mikrogram
[1]konjugeret til tetanustoksoid-bærerprotein	44 mikrogram

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
Pulver eller pulverkage er hvidt.
Solvensen er klar og farveløs.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Nimenrix er indiceret til aktiv immunisering af personer i alderen fra 6 uger mod invasiv meningokoksygdom forårsaget af *Neisseria meningitidis*-grupperne A, C, W-135 og Y.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Nimenrix skal anvendes i overensstemmelse med tilgængelige, officielle anbefalinger.

Primær immunisering
Spædbørn fra 6 uger til under 6 måneder: Der skal administreres to doser, hver på 0,5 ml, med et interval på 2 måneder mellem doserne.

Spædbørn fra 6 måneder, børn, unge eller voksne: Der skal administreres en enkelt dosis på 0,5 ml. En yderligere primærdosis Nimenrix kan være hensigtsmæssig for nogle personer (se pkt. 4.4).

Boosterdoser
Der er tilgængelige langtidsdata på op til 10 år efter vaccination på persisterende antistoffer efter vaccination med Nimenrix
(se pkt. 4.4 og 5.1).

Når det primære immuniseringsforløb er afsluttet hos spædbørn i alderen 6 uger til under 12 måneder, skal der gives en boosterdosis i 12-måneders alderen med et interval på mindst 2 måneder efter den sidste vaccination med Nimenrix (se pkt. 5.1).

Hos tidligere vaccinerede personer i alderen 12 måneder og derover kan Nimenrix gives som en boosterdosis, hvis personerne har fået en primær vaccination med en konjugeret eller almindelig polysaccharid-meningokokvaccine (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administration

Immunisering skal foretages som intramuskulær injektion.

Hos spædbørn er det anbefalede injektionssted den anterolaterale side af låret. Hos børn fra 1 år er det anbefalede injektionssted den anterolaterale side af låret eller musculus deltoideus (se pkt. 4.4 og 4.5).

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Nimenrix må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært, intradermalt eller subkutant.

Det er god klinisk praksis at gennemgå anamnesen (særligt med hensyn til tidligere vaccination og eventuel forekomst af bivirkninger) samt foretage en klinisk vurdering forud for vaccination.

Relevant medicinsk behandling og overvågning skal altid være let tilgængelig i tilfælde af, at der opstår en sjælden anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Interkurrent sygdom

Vaccination med Nimenrix skal udsættes hos personer, der har en akut alvorlig febril sygdom. Tilstedeværelse af en let infektion, f.eks. forkølelse, bør ikke medføre en udsættelse af vaccinationen.

Synkope

Synkope (besvimelse) kan opstå efter og endda før vaccination især hos unge mennesker, som en psykogen reaktion over for kanylestik. Dette kan være ledsaget af adskillige neurologiske tegn som f.eks. kortvarige synsforstyrrelser, paræstesier og tonisk-kloniske ekstremitetsbevægelser under opvågningen. Det er vigtigt, at nødvendige foranstaltninger er til stede for at undgå skader i forbindelse med besvimelse.

Trombocytopeni og koagulationsforstyrrelser

Nimenrix skal gives med forsigtighed til personer med trombocytopeni eller andre koagulationsforstyrrelser, da der kan forekomme blødning efter en intramuskulær administration hos disse personer.

Immundefekt

Det kan muligvis forventes, at der ikke fremkaldes et tilstrækkeligt immunrespons hos patienter, der får immunsuppressiv behandling, eller hos patienter med immundefekt.

Personer med familiære komplementdefekter (f. eks. C5 eller C3 defekter) samt personer, som får en behandling, der hæmmer terminal komplementaktivering (f.eks. eculizumab), har en øget risiko for invasiv sygdom forårsaget af *Neisseria meningitidis* grupperne A, C, W-135 og Y, selvom de udvikler antistoffer efter vaccination med Nimenrix.

Beskyttelse mod meningokoksygdom

Nimenrix yder kun beskyttelse mod *Neisseria meningitidis*-grupperne A, C, W-135 og Y. Vaccinen beskytter ikke mod andre grupper af *Neisseria meningitidis*.

Et beskyttende immunrespons fremkaldes nødvendigvis ikke hos alle vaccinerede personer.

Virkningen af tidligere vaccination med almindelig polysakkarid meningokokvaccine
Personer, der først blev vaccineret med en almindelig polysaccharid-meningokokvaccine, og som efter 30-42 måneder blev vaccineret med Nimenrix, havde lavere geometrisk middeltiter (GMT) end de personer, der ikke var blevet vaccineret med nogen meningokokvaccine i de forudgående 10 år. GMT blev målt ved serum-baktericid assay ved anvendelse af kaninkomplement (rSBA) (se pkt. 5.1). Den kliniske relevans af denne observation kendes ikke.

Virkningen af allerede eksisterende antistoffer mod tetanustoksoid inden vaccination
Nimenrix' sikkerhed og immunogenicitet blev vurderet ved sekventiel eller samtidig administration med en vaccine, som indeholder difteri og tetanustoksoider, acellulær pertussis, inaktiverede poliovira (1, 2 og 3), hepatitis B-overfladeantigen og *Haemophilus influenzae* type b-polyribosylribosefosfat konjugeret til tetanustoksoid (DTaP-HBV-IPV/Hib) i det andet leveår. Administration af Nimenrix én måned efter DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccinen resulterede i lavere rSBA GMT for gruppe A, C og W-135 sammenlignet med samtidig administration (se pkt. 4.5). Den kliniske relevans af denne observation kendes ikke.

Immunrespons hos spædbørn i alderen 6 måneder til under 12 måneder
En enkelt dosis givet ved 6 måneder blev forbundet med lavere humankomplement serum-baktericid assay (hSBA) titer for grupperne W-135 og Y, sammenlignet med tre doser, der blev givet ved 2, 4 og 6 måneder (se pkt. 5.1). Den kliniske relevans af denne observation kendes ikke. Hvis et spædbarn i alderen 6 måneder til under 12 måneder forventes at have en særlig risiko for invasiv meningokoksygdom på grund af eksponering for gruppe W-135 og/eller Y, kan det overvejes at give en yderligere primærdosis Nimenrix efter et interval på 2 måneder.

Immunrespons hos småbørn i alderen 12-14 måneder
En måned efter vaccination havde småbørn i alderen 12-14 måneder sammenlignelige rSBA-titre mod gruppe A, C, W-135 og Y efter en dosis Nimenrix eller to doser Nimenrix givet med to måneders mellemrum.

En enkelt dosis blev forbundet med lavere hSBA titer for gruppe W-135 og Y, sammenlignet med to doser, der gives med to måneders mellemrum. Der sås lignende respons mod gruppe A og C efter en dosis eller to doser (se pkt. 5.1). Den kliniske relevans af denne observation er ukendt. Hvis et lille barn forventes at have særlig risiko for invasiv meningokoksygdom pga. eksponering for gruppe W-135 og/eller Y, kan det overvejes at give en dosis mere efter 2 måneder. Se under afsnittet Persistens af serum-baktericid antistoftitre angående aftagende antistof mod gruppe A eller gruppe C efter første dosis Nimenrix hos børn i alderen 12-23 måneder.

Persistens af serum-baktericid antistoftitre

Efter administration af Nimenrix er der aftagende serum-baktericid antistoftitre overfor gruppe A, når der anvendes hSBA (se pkt. 5.1). Den kliniske relevans af denne observation er ukendt. Det bør dog overvejes at give en boosterdosis til personer, som forventes at være i særlig risiko for eksponering for gruppe A, og som har fået en dosis Nimenrix for mere end ca. et år siden.

Der er over tid observeret et fald i antistoftitrene for grupperne A, C, W-135 og Y. Den kliniske relevans af denne observation er ukendt. En boosterdosis kan overvejes til personer, som er vaccineret i småbørnsalderen, og som fortsat har en høj risiko for at blive udsat for meningokoksygdomme forårsaget af grupperne A, C, W-135 eller Y (se pkt. 5.1).

Nimenrix' virkning på anti-tetanus-antistof-koncentrationer

Selvom der blev observeret en stigning i anti-tetanustoksoid (TT)-antistof-koncentrationerne efter vaccination med Nimenrix, erstatter Nimenrix ikke immunisering mod tetanus.

Administreres Nimenrix samtidigt med eller én måned før en vaccine indeholdende TT i det andet leveår, nedsættes responset på TT ikke, og sikkerheden påvirkes ikke væsentligt. Der foreligger ingen data for personer over 2 år.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Hos spædbørn kan Nimenrix gives samtidigt med kombinerede DTaP-HBV-IPV/Hib-vacciner og med 10-valent konjugeret pneumokokvaccine.

Hos personer fra 1 år og opefter kan Nimenrix gives samtidigt med en hvilken som helst af følgende vacciner: hepatitis A (HAV)- og hepatitis B (HBV)-vacciner, mæslinge-fåresyge-røde hunde (MFR)-vaccine, mæslinge-fåresyge-røde hunde-skoldkoppe (MFRV)-vaccine, 10-valent pneumokok konjugeret vaccine eller ikke-adjuveret vaccine mod sæsonbestemt influenza.

I det andet leveår kan Nimenrix også gives samtidigt med kombinerede difteri-tetanus-acellulær pertussis-vacciner (DTaP), herunder DTaP-kombinationsvacciner med hepatitis B, inaktiveret polio eller *Haemophilus influenzae* type b (HBV, IPV eller Hib), f.eks. DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccine og 13-valent konjugeret pneumokokvaccine.

Hos personer i alderen 9-25 år kan Nimenrix gives samtidig med bivalent (type 16 og 18) rekombinant (HPV2) humant papillomavirus-vaccine.

Når det er muligt, skal Nimenrix og en vaccine med tetanustoksoid, f.eks. DTaP-HBV-IPV/Hib-vaccine, dog administreres samtidigt, eller Nimenrix skal administreres mindst én måned før vaccinen med tetanustoksoid.

Én måned efter samtidig administration med en 10-valent pneumokok konjugeret vaccine blev der observeret lavere geometriske middelantistofkoncentrationer (GMC) og GMT af OPA-antistof (opsonophagocytic assay) for én pneumokok-serotype (18C konjugeret til tetanustoksoid-bærerprotein). Den kliniske relevans af denne observation kendes ikke. Immunresponser på de ni andre pneumokok-serotyper blev ikke påvirket af samtidig administration.

Én måned efter samtidig administration med en kombineret Tdap-vaccine (adsorberet tetanustoxoid, reduceret difteritoksoid og acellulær pertussis) blev der hos personer i alderen 9-25 år observeret lavere geometriske middelantistofkoncentrationer (GMC) for hvert pertussis antigen (pertussistoksoid (PT), filamentøs hæmagglutinin (FHA) og pertactin (PRN)). Mere end 98 % af forsøgspersonerne havde anti-PT-, FHA- eller PRN-koncentrationer over den fastsatte grænseværdi (cut-off). Den kliniske betydning af disse observationer kendes ikke. Immunresponser på Nimenrix eller tetanus- eller difteriantigenerne inkluderet i Tdap-vaccinen blev ikke påvirket af samtidig administration.

Hvis Nimenrix skal gives på samme tid som en anden injicerbar vaccine, skal vaccinerne altid administreres på forskellige injektionssteder.

Det kan muligvis forventes, at der ikke fremkaldes et tilstrækkeligt immunrespons hos patienter, der får immunsuppressiv behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er en begrænset erfaring med anvendelse af Nimenrix til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditeten, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Nimenrix må kun anvendes under graviditet, når det er tvingende nødvendigt, og de mulige fordele vejer tungere end de potentielle risici for fosteret.

Amning

Det vides ikke, om Nimenrix udskilles i human mælk.

Nimenrix må kun anvendes under amning, hvis de mulige fordele vejer tungere end de potentielle risici.

Fertilitet

Med hensyn til fertilitet indikerer dyreforsøg hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nimenrix' påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.
Nogle af de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8 "Bivirkninger", kan dog påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Nimenrix' sikkerhed, som er angivet i nedenstående skema, er baseret på datasæt fra to kliniske studier:

- En poolet analyse af data fra 9.621 personer, som fik administreret en enkelt dosis Nimenrix. Dette samlede antal omfattede 3.079 småbørn (12-23 måneder), 909 børn i alderen 2-5 år, 990 børn i alderen 6-10 år, 2.317 unge (11-17 år) og 2.326 voksne (18-55 år).
- Data fra et studie med spædbørn i alderen 6 til 12 uger (studiet MenACWY-TT-083), hvor 1.052 forsøgspersoner på tidspunktet for den første dosis fik mindst én dosis af en primær serie på 2 eller 3 doser Nimenrix, og 1.008 fik en boosterdosis omkring 12 måneders alderen.

Sikkerheden er desuden vurderet i et separat studie, hvor en enkelt dosis Nimenrix blev administreret til 274 personer i alderen 56 år og derover.

Lokale og generelle bivirkninger
I aldersgrupperne 6-12 uger og 12-14 måneder, hvor børnene fik 2 doser Nimenrix med 2 måneders mellemrum, var den første og anden dosis forbundet med sammenlignelig lokal og systemisk reaktogenicitet.

Den lokale og generelle bivirkningsprofil af en boosterdosis Nimenrix givet til forsøgspersoner i alderen 12 måneder til 30 år efter primær vaccination med Nimenrix eller andre konjugerede eller

almindelige polysaccharid-meningokokvacciner var den samme som den lokale og generelle bivirkningsprofil, der blev observeret efter primær vaccination med Nimenrix, undtagent gastrointestinale symptomer (inklusive diarré, opkastning og kvalme), som var meget almindelige blandt forsøgspersoner i alderen 6 år og derover.

Liste over bivirkninger

De rapporterede bivirkninger er opstillet efter følgende hyppigheder:

Meget almindelig:	(≥ 1/10)
Almindelig:	(≥ 1/100 til < 1/10)
Ikke almindelig:	(≥ 1/1.000 til < 1/100)
Sjælden:	(≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Meget sjælden:	(< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Skema 1 viser de bivirkninger, som blev rapporteret fra studierne med forsøgspersoner i alderen 6 uger op til 55 år samt erfaringer efter markedsføring. Bivirkninger, som blev rapporteret hos forsøgspersoner i alderen > 55 år, var de samme som dem, der blev observeret hos yngre voksne.

Skema 1 Liste over bivirkninger efter systemorganklasse		
Systemorganklasse	**Hyppighed**	**Bivirkninger**
Blod og lymfesystem	Ikke kendt***	Lymfadenopati
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Appetitmangel
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	Irritabilitet
	Ikke almindelig	Insomni Gråd
Nervesystemet	Meget almindelig	Døsighed Hovedpine
	Ikke almindelig	Hypæstesi Svimmelhed
	Sjælden	Feberkrampe
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diaré Opkastning Kvalme*
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Pruritus Urticaria Udslæt**
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Myalgi Smerter i ekstremitet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Feber Hævelse på injektionsstedet Smerter på injektionsstedet Rødme på injektionsstedet Træthed
	Almindelig	Hæmatom på injektionsstedet*
	Ikke almindelig	Utilpashed Induration på injektionsstedet Pruritus på injektionsstedet Varme på injektionsstedet Følelsesløshed på injektionsstedet
	Ikke kendt***	Omfattende hævelser ved administrationsstedet på den injicerede ektremitet, ofte associeret med erytem, nogle gange omfattende det tilstødende led eller hævelse af hele den injicerede ekstremitet.

*Kvalme og hæmatom på injektionsstedet forekom med hyppigheden 'Ikke almindelig' hos spædbørn
**Udslæt forekom med hyppigheden 'Almindelig' hos spædbørn
***Bivirkninger identificeret efter markedsføring

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, meningokokvacciner, ATC-kode: J07AH08

Virkningsmekanisme

Antistoffer mod meningokok-kapslen beskytter mod meningokoksygdom via komplementmedieret bakteriocid aktivitet. Nimenrix inducerer produktionen af bakteriocide antistoffer mod kapsulære polysaccharider af *Neisseria meningitides*-grupperne A, C, W-135 og Y, når de måles ved hjælp af analyser, som bruger enten rSBA eller hSBA.

Immunogenicitet hos spædbørn

I studiet MenACWY-TT-083 blev den første dosis administreret ved 6 til 12 ugers alderen, den anden dosis blev givet efter et interval på 2 måneder, og en tredje (booster) dosis blev administreret omkring 12 måneders alderen. DTaP-HBV-IPV/Hib og en 10-valent pneumokokvaccine blev administreret samtidigt. Nimenrix fremkaldte rSBA- og hSBA-titre mod de fire meningokokgrupper, som vist i skema 2. Responset mod gruppe C var non-inferiørt til det respons, som blev fremkaldt af de godkendte MenC-CRM- og MenC-TT-vacciner med hensyn til procentdele med rSBA-titer ≥ 8 én måned efter den anden dosis.

Data fra dette studie understøtter ekstrapolation af immunogenicitetsdata og dosering hos spædbørn i alderen 12 uger til under 6 måneder.

Skema 2: rSBA- og hSBA-titre efter to doser Nimenrix (eller MenC-CRM eller MenC-TT) givet med 2 måneders mellemrum hos spædbørn, hvoraf den første blev givet i alderen 6-12 uger, og herefter en boosterdosis i 12 måneders alderen (studie MenACWY-TT-083)

Meningo-kok-gruppe	Vaccine-gruppe	Tids-punkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Nimenrix	Efter dosis 2[1]	456	97,4 % (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5 % (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Efter booster[1]	462	99,6 % (98,4; 99,9)	1.561 (1.412; 1.725)	214	99,5 % (97,4; 100)	1.007 (836;1.214)
C	Nimenrix	Efter dosis 2[1]	456	98,7 % (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6 % (96,0; 99.7)	1.308 (1.052; 1.627)
		Efter booster[1]	463	99,8 % (98,8; 100)	1.177 (1.059; 1.308)	221	99,5 % (97,5; 100)	4.992 (4.086; 6100)
	MenC-CRM-vaccine	Efter dosis 2[1]	455	99,6 % (98,4; 99,9)	958 (850; 1.079)	202	100 % (98,2; 100)	3.188 (2.646; 3.841)
		Efter booster[1]	446	98,4 % (96,8; 99,4)	1.051 (920; 1.202)	216	100 % (98,3; 100)	5.438 (4.412; 6.702)
	MenC-	Efter dosis	457	100 %	1.188	226	100 %	2.626

Skema 2: rSBA- og hSBA-titre efter to doser Nimenrix (eller MenC-CRM eller MenC-TT) givet med 2 måneders mellemrum hos spædbørn, hvoraf den første blev givet i alderen 6-12 uger, og herefter en boosterdosis i 12 måneders alderen (studie MenACWY-TT-083)

Meningokok-gruppe	Vaccine-gruppe	Tids-punkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
	TT-vaccine	2[(1)]		(99,2; 100)	(1.080; 1.307)		(98,4; 100)	(2.219; 3.109)
		Efter booster[(1)]	459	100 % (99,2; 100)	1.960 (1.776; 2.163)	219	100 % (98,3; 100)	5.542 (4.765; 6.446)
W	Nimenrix	Efter dosis 2[(1)]	455	99,1 % (97,8; 99,8)	1.605 (1.383; 1.862)	217	100 % (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Efter booster[(1)]	462	99,8 % (98,8; 100)	2.777 (2.485; 3.104)	218	100 % (98,3; 100)	5.123 (4.504; 5.826)
Y	Nimenrix	Efter dosis 2[(1)]	456	98,2 % (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7 % (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Efter booster[(1)]	462	99,4 % (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100 % (98,3; 100)	2.954 (2.498; 3.493)

Analysen af immunogenicitet blev udført på den primære ATP*(according-to-protocol)*-kohorte.

*rSBA-analyse udført i Public Health England (PHE)-laboratorier i Storbritannien

**hSBA-analyse udført i GSK-laboratorier

[(1)] blodprøve taget 21 til 48 dage efter vaccination

I studiet MenACWY-TT-087 fik spædbørn enten en enkelt primærdosis ved 6-måneders alderen efterfulgt af en boosterdosis ved 15-18-måneders alderen (DTaP-IPV/Hib og en 10-valent pneumokokkonjugeret vaccine blev administreret samtidigt på begge vaccinationstidspunkter) eller tre primære doser ved 2-,4-, og 6-måneders alderen efterfulgt af en boosterdosis ved 15-18-måneders alderen. En enkelt primærdosis administreret i 6-måneders alderen fremkaldte robuste rSBA-titre mod de fire meningokokgrupper, målt ved procentdelen af forsøgspersonerne med rSBA-titre ≥ 8, der var sammenlignelige med responset efter den sidste dosis af en tre-dosis primær serie. En boosterdosis gav solide responser, der var sammenlignelige mellem de to doseringsgrupper, mod alle fire meningokokgrupper. Resultaterne er vist i skema 3.

Skema 3: rSBA- og hSBA-titre efter en enkelt dosis Nimenrix hos spædbørn i 6-måneders alderen og før og efter en boosterdosis i 15-18-måneders alderen (studie MenACWY-TT-087)

Meningokok-gruppe		rSBA*			hSBA**		
		N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Efter dosis 1[(1)]	163	98,8 % (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3 % (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Før booster	131	81,7 % (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2 % (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	Efter booster[(1)]	139	99,3 % (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100 % (95,7; 100)	1416 (1140; 1758)

Skema 3: rSBA- og hSBA-titre efter en enkelt dosis Nimenrix hos spædbørn i 6-måneders alderen og før og efter en boosterdosis i 15-18-måneders alderen (studie MenACWY-TT-087)							
Menin-gokok-		**rSBA***			**hSBA****		
C	Efter dosis 1[(1)]	163	99,4 % (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100 % (94,6;100)	523 (382; 717)
	Før booster	131	65,6 % (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2 % (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Efter booster[(1)]	139	99,3 % (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100 % (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W	Efter dosis 1[(1)]	163	93,9 % (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2 % (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Før booster	131	77,9 % (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100 % (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Efter booster[(1)]	139	100 % (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100 % (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Efter dosis 1[(1)]	163	98,8 % (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3 % (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Før booster	131	88,5 % (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4 % (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Efter booster[(1)]	139	100 % (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100 % (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

Analysen af immunogenicitet blev udført på den primære ATP-kohorte.
*rSBA-analyse udført på Public Health England (PHE)-laboratorier i Storbritannien
**hSBA-analyse udført hos Neomed, Laval, Canada
[(1)] blodprøvetagning udført 1 måned efter vaccination

Måling af hSBA-titre var et sekundært endepunkt i studie MenACWY-TT-087. Selv om der blev observeret et lignende respons på gruppe A og C med begge doseringsskemaer, blev en enkelt primærdosis hos spædbørn på 6 måneder associeret med lavere hSBA-titre mod gruppe W-135 og Y målt ved procentdelen af forsøgspersoner med hSBA-titre på ≥ 8 [henholdsvis 87,2 % (95 % konfidensinterval: 74,3, 95,2) og 92,3 % (95 % konfidensinterval: 81,5; 97,9)] sammenlignet med tre primære doser ved 2-, 4- og 6-måneders alderen [henholdsvis 100 % (95 % konfidensinterval: 96,6; 100) og 100 % (95 % konfidensinterval: 97,1; 100)] (se pkt 4.4). Efter en boosterdosis var hSBA-titrene for alle fire meningokokgrupper sammenlignelige mellem de to doseringsskemaer. Resultaterne er vist i skema 3.

Immunogenicitet hos småbørn i alderen 12-23 måneder

I de kliniske studier MenACWY-TT-039 og MenACWY-TT-040 fremkaldte en enkelt dosis Nimenrix SBA-titre mod de fire meningokokgrupper. rSBA-titrene mod gruppe C var sammenlignelige med de titre, som blev fremkaldt af en godkendt MenC-CRM-vaccine med hensyn til procentdelen af forsøgsdeltagere med rSBA-titer ≥ 8. I studie MenACWY-TT-039 blev hSBA også målt som et sekundært endepunkt. Resultaterne er vist i skema 4.

Skema 4: SBA-titre* efter en enkelt dosis Nimenrix (eller MenC-CRM) hos småbørn i alderen 12-23 måneder (studie MenACWY-TT-039/040)

Meningo-kok-gruppe	**Vaccine-gruppe**	**Studie MenACWY-TT-039[(1)]**						**Studie MenACWY-TT-040[(2)]**		
		rSBA*			**hSBA***			**rSBA***		
		n	**≥ 8 (95 %CI)**	**GMT (95 % CI)**	**n**	**≥ 8 (95 % CI)**	**GMT (95 % CI)**	**n**	**≥ 8 (95 % CI)**	**GMT (95 % CI)**

A	**Nimenrix**	354	99,7 % (98,4; 100)	2.205 (2.008; 2.422)	338	77,2 % (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)	183	98,4 % (95,3; 99,7)	3.170 (2.577; 3.899)
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; 1.021)
	MenC-CRM-vaccine	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)	2.682 (2.453; 2.932)	336	87,5 % (83,5 ; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)	186	98,4 % (95,4; 99,7)	4.022 (3.269; 4.949)
Y	**Nimenrix**	354	100 % (99,0; 100)	2.729 (2.473; 3.013)	329	79,3 % (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)	185	97,3 % (93,8; 99,1)	3.168 (2.522; 3.979)

Analysen af immunogenicitet blev udført på ATP-kohorterne.
(1) blodprøvetagning udført 42-56 dage efter vaccination.
(2) blodprøvetagning udført 30-42 dage efter vaccination.
*SBA-analyser udført i GSK-laboratorier.

Langvarig immunogenicitet hos småbørn

I studie MenACWY-TT-104 blev immunogeniciteten efter 1 måned og persistens af responset op til 5 år efter 1 eller 2 doser Nimenrix (givet med 2 måneders mellemrum) hos småbørn i alderen 12 til 14 måneder vurderet. En måned efter én eller to doser fremkaldte Nimenrix rSBA-titre mod alle fire meningokokgrupper, som var ensartede med hensyn til procentdelen af forsøgsdeltagere med rSBA-titre ≥8 og GMT. Som et sekundært endepunkt blev hSBA-titre målt. Én måned efter dosis et eller to fremkaldte Nimenrix hSBA-titre mod gruppe W-135 og Y, der var højere med hensyn til procentdelen af forsøgsdeltagere med hSBA-titer ≥8, når der blev givet to doser sammenlignet med én (se pkt. 4.4). Nimenrix fremkaldte ensartede hSBA-titre mod gruppe A og C med hensyn til procentdelen af forsøgsdeltagere med hSBA-titer ≥8, når der blev givet to doser sammenlignet med én. Efter 5 år sås der kun en lille forskel i antistofpersistens mellem én og to doser med hensyn til procentdelen af forsøgsdeltagere med hSBA-titre ≥8 mod alle grupper. Der blev observeret antistofpersistens efter 5 år mod grupperne C, W-135 og Y. Efter én og to doser var procentdelen af forsøgsdeltagere med hSBA-titre ≥8 for gruppe C henholdsvis 60,7 % og 67,8 %, for gruppe W-135 henholdsvis 58,9 % og 63,6 % og for gruppe Y henholdsvis 61,5 % og 54,2 %. For gruppe A havde henholdsvis 27,9 % og 17,9 % af de forsøgsdeltagere, der havde fået én eller to doser, hSBA-titre ≥8. Resultaterne er vist i skema 5.

Skema 5: rSBA- og hSBA-titre hos småbørn efter én eller to doser Nimenrix, hvoraf den første blev givet i 12-14 måneders alderen, og persistens op til 5 år (studie MenACWY-TT-104)

Meningokok-gruppe	Nimenrix-dosis-gruppe	Tidspunkt[(1)]	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95% CI)
A	1 dosis	Efter dosis 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	(1.118; 1.847)	74	95,9 % (88,6, 99,2)	118 (86,8; 161)
		År 1	167	63,5% (55,7; 70,8)	62,7 (42,6; 92,2)	70	35,1% (25,9; 49,5)	6,1 (4,1; 8,9)
		År 3	147	46,9% (38,7; 55,3)	29.7 (19,8; 44,5)	55	36,4% (23,8; 50,4)	5,8 (3,8; 8,9)
		År 5	133	58,6% (49,8; 67,1)	46,8 (30,7; 71,5)	61	27,9% (17,1; 40,8)	4,4 (3,1; 6,2)
	2 doser	Efter dosis 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1.275 (970; 1.675)	66	97,0 % (89,5; 99,6)	133 (98; 180)
		Efter dosis 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1.176 (922; 1.501)	66	97,0 % (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
		År 1	143	70,6% (62,4; 77,9)	76,6 (50,7; 115,7)	62	35,5% (23,7; 48,7)	6,4 (4,2; 10,0)
		År 3	121	54,5% (45,2; 63,6)	28,5 (18,7; 43,6)	50	36,0% (22,9; 50,8)	5,4 (3,6; 8,0)
		År 5	117	65,8% (56,5; 74,3)	69,9 (44,7; 109,3)	56	17,9% (8,9; 30,4)	3,1 (2,4; 4,0)
C	1 dosis	Efter dosis 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7 % (93,1; 100)	152 (105; 220)
		År 1	167	49,1% (41,3; 56,9)	16,2 (12,4; 21,1)	71	81,7% (70,7; 89,9)	35,2 (22,5; 55,2)
		År 3	147	35,4% (27,7; 43,7)	9,8 (7,6; 12,7)	61	65,6% (52,3; 77,3)	23,6 (13,9; 40,2)
		År 5	132	20,5% (13,9; 28,3)	6,6 (5,3; 8,2)	61	60,7% (47,3; 72,9)	18,1 (10,9; 30,0)
	2 doser	Efter dosis 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7 % (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Efter dosis 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100 % (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
		År 1	143	55,2% (46,7; 63,6)	21,2 (15,6; 28,9)	63	93,7% (84,5; 98,2)	73,4 (47,5; 113,4)
		År 3	121	33,9% (25,5; 43,0)	11,5 (8,4; 15,8)	56	67,9% (54,0; 79,7)	27,0 (15,6; 46,8)

Meningokok-gruppe	Nimenrix-dosis-gruppe	Tidspunkt[(1)]	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95% CI)
		År 5	116	28,4% (20,5; 37,6)	8,5 (6,4; 11,2)	59	67,8% (54,4; 79,4)	29,4 (16,3; 52,9)
W-135	1 dosis	Efter dosis 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2.120 (1.601; 2.808)	72	62,5 % (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
		År 1	167	65,3% (57,5; 72,5)	57,2 (39,9; 82,0)	72	95,8% (88,3; 99,1)	209,0 (149,9; 291,4)
		År 3	147	59,2% (50,8; 67,2)	42,5 (29,2; 61,8)	67	71,6% (59,3; 82,0)	30,5 (18,7; 49,6)
		År 5	133	44,4% (35,8; 53,2)	25,0 (16,7; 37,6)	56	58,9% (45,0; 71,9)	20,8 (11,6; 37,1)
	2 doser	Efter dosis 1	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9 % (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		Efter dosis 2	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1 % (90,1; 99.7)	757 (550; 1041)
		År 1	143	77,6% (69,9; 84.2)	123 (82,7; 183)	65	98,5% (91,7; 100,0)	232,6 (168,3; 321,4)
		År 3	121	72,7% (63,9; 80,4)	92,9 (59,9; 144)	54	87,0% (75,1; 94,6)	55,5 (35,3; 87,1)
		År 5	117	50,4% (41,0; 59,8)	37,1 (23,3; 59,0)	44	63,6% (47,8; 77,6)	19,5 (10,7; 35,2)
Y	1 dosis	Efter dosis 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1.285)	71	67,6 % (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
		År 1	167	73,1% (65,7; 79,6)	76,8 (54,2; 109,0)	62	91,9% (82,2; 97,3)	144 (97,2; 214,5)
		År 3	147	61,9% (53,5; 69,8)	58,0 (39,1; 86,0)	64	53,1% (40,2; 65,7)	17,3 (10,1; 29,6)
		År 5	133	47,4% (38,7; 56,2)	36,5 (23,6; 56,2)	65	61,5% (48,6; 73,3)	24,3 (14,3; 41,1)
	2 doser	Efter dosis 1	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1.258)	56	64,3 % (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		Efter dosis 2	150	99,3% (96,3; 100)	1.134 (944; 1.360)	64	95,3 % (86,9; 99,0)	513 (339; 775)
		År 1	143	79,7% (72,2; 86,0)	112,3 (77,5; 162,8)	58	87,9% (76,7; 95,0)	143,9 (88,5; 233,8)

Meningokok-gruppe	Nimenrix-dosis-gruppe	Tidspunkt[(1)]	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95% CI)
		År 3	121	68,6% (59,5; 76,7)	75,1 (48,7; 115,9)	52	61,5% (47,0; 74,7)	24,1 (13,3; 43,8)
		År 5	117	58,1% (48,6; 67,2)	55,8 (35,7; 87,5)	48	54,2% (39,2; 68,6)	16,8 (9,0; 31,3)

Analysen af immunogenicitet blev udført på ATP-kohorten.
(1) blodprøvetagning udført 21 til 48 dage efter vaccination.
*rSBA-analyse udført i PHE-laboratorier.
**hSBA-analyse udført i GSK-laboratorier.

Der blev målt rSBA- og hSBA-titre over en periode på 10 år hos børn, der indledningsvist var blevet vaccineret med én dosis Nimenrix eller MenC-CRM i alderen 12 til 23 måneder i studie MenACWY-TT-027. Persistensen af SBA-titre blev vurderet i to forlængelsesstudier: MenACWY-TT-032 (op til 5 år) og MenACWY-TT-100 (op til 10 år). I studie MenACWY-TT-100 blev der desuden foretaget en vurdering af responset på en enkelt boosterdosis af Nimenrix, som blev indgivet 10 år efter den første vaccination med Nimenrix eller MenC-CRM. Resultaterne er vist i skema 6 (se pkt. 4.4).

Skema 6: rSBA- og hSBA-titre efter en enkelt dosis Nimenrix (eller MenC-CRM) hos småbørn i 12-23 måneders alderen, persistens op til 10 år, og efter indgivelse af en boosterdosis 10 år efter den første vaccination (studie MenACWY-TT-027/032/100)

Meningokok-gruppe	Vaccine-gruppe	Tids-punkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 %CI)	N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Nimenrix	Måned 1 (1)	222	100 % (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2 % (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		År 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)
		År 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)
		År 10(3) (Før booster)	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)
		(Efter booster)(3,4)	62	98,4 % (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100 % (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix	Måned 1(1)	220	100 % (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99.1 % (96,8; 99,9)	190.0 (165; 219)
		År 4(2)	45	97,8 % (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8 % (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		År 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)
		År 10(3) (Før booster)	62	82,3 % (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7 % (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(Efter booster)(3,4)	62	100 % (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100 % (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	MenC-CRM-vaccine	Måned 1(1)	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1 % (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		År 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)
		År 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)
		År 10(3) (Før	16	87,5 % (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3 % (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)

Meningokok-gruppe	Vaccine-gruppe	Tids-punkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 %CI)	N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
		booster)						
		(Efter booster)(3,4)	16	100 % (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100 % (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)
W-135	Nimenrix	Måned 1(1)	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		År 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)
		År 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)
		År 10(3) (Før booster)	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)
		(Efter booster)(3,4)	62	100 % (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100 % (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	Måned 1(1)	222	100 % (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7 % (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		År 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)
		År 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)
		År 10(3) (Før booster)	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)
		(Efter booster)(3,4)	62	98,4 % (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100 % (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

Analysen af immunogenicitet blev udført på ATP-kohorter 1 måned og 5 år efter vaccination og på Booster kohorten. Forsøgsdeltagere med et suboptimalt respons på meningokokgruppe C (defineret som SBA-titer under den foruddefinerede skæringsværdi for analysen) skulle have en ekstra dosis MenC-vaccine inden år 6. Disse forsøgsdeltagere blev ekskluderet fra analysen ved år 4 og år 5, men inkluderet i analysen ved år 10.

(1) Studie MenACWY-TT-027
(2) Studie MenACWY-TT-032
(3) Studie MenACWY-TT-100
(4) Blodprøvetagning udført 1 måned efter en boosterdosis ved år 10

*rSBA-analyse udført i GSK-laboratorier på de prøver, der blev indhentet 1 måned efter den primære vaccination, og i *Public Health England* (PHE)-laboratorier i Storbritannien på de prøver, der blev indhentet på efterfølgende tidspunkter.

**hSBA-analyse udført i GSK-laboratorier og på Neomed i Canada på tidspunkter i studie MenACWY-TT-100.

Persistens af Booster respons

I studierne MenACWY-TT-048 og 102 blev der foretaget en vurdering af persistensen af SBA-titre op til 6 år efter en boosterdosis af Nimenrix eller MenC-CRM_{197} indgivet hos børn, som initialt fik den samme vaccine i alderen 12 til 23 måneder i studie MenACWY-TT-039. Der blev indgivet en enkelt boosterdosis 4 år efter den initiale vaccination. Resultaterne er vist i skema 7 (se pkt. 4.4).

Skema 7: rSBA- og hSBA-titre efter en enkelt dosis Nimenrix (eller MenC-CRM) hos småbørn i alderen 12-23 måneder, persistens ved år 4 og respons efter en booster 4 år efter initial vaccination og persistens op til 6 år efter boostervaccination (studie MenACWY-TT-039/048/102)

Menin-gokok-gruppe	Vaccine-gruppe	Tidspunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Nimenrix	Måned 1(1)	354	99,7 % (98,4; 100,0)	2205 (2008; 2422)	338	77,2 % (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		År 4(2) (Før 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)

		booster)						
		(Efter booster)[2,3]	214	100,0 % (98,3; 100,0)	7173 (6389; 8054)	202	99,5 % (97,3; 100,0)	1343 (1119; 1612)
		5 år efter boosterdosis[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 år efter boosterdosis[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**	Måned 1[1]	354	99,7 % (98,4; 100,0)	478 (437; 522)	341	98,5 % (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		År 4[2] (Før Nimenrix-booster)	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)
		(Efter booster)[2,3]	215	100,0 % (98,3; 100,0)	4512 (3936; 5172)	209	100,0 % (98,3; 100,0)	15831 (13626; 18394)
		5 år efter boosterdosis[4]	137	80,3 % (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3 % (96,0; 100,0)	337 (261; 435)
		6 år efter boosterdosis[4]	134	71,6 % (63,2; 79,1)	39,6 (28,6, 54,6)	130	97,7 % (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
	MenC-CRM-vaccine	Måned 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)
		År 4[2] (Før MenC-CRM_{197}-booster)	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)
		(Efter booster)[2,3]	43	100,0 % (91,8; 100,0)	3718 (2596; 5326)	33	100,0 % (89,4; 100,0)	8646 (5887; 12699)
		5 år efter boosterdosis[4]	23	78,3 % (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100,0 % (85,2; 100,0)	241 (139; 420)
		6 år efter boostedosis[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**	Måned 1[1]	354	100 % (99,0; 100,0)	2682 (2453; 2932)	336	87,5 % (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		År 4[2] (Før Nimenrix-booster)	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)
		(Efter booster)[2,3]	215	100,0 % (98,3; 100,0)	10950 (9531; 12579)	192	100 % (98,1; 100,0)	14411 (12972; 16010)
		5 år efter boosterdosis[4]	137	88,3 % (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100,0 % (97,3; 100,0)	327 (276; 388)
		6 år efter boosterdosis[4]	134	85,8 % (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5 % (94,7; 99,8)	314 (255; 388)
Y	**Nimenrix**	Måned 1[1]	354	100 % (99,0; 100,0)	2729 (2473; 3013)	329	79,3 % (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		År 4[2] (Før Nimenrix-booster)	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)
		(Efter booster)[2,3]	215	100,0 % (98,3; 100,0)	4585 (4129; 5093)	173	100,0 % (97,9; 100,0)	6776 (5961; 7701)
		5 år efter boosterdosis[4]	137	92,7 % (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8 % (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 år efter boosterdosis[4]	134	94,0 % (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7 % (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

Analysen af immunogenicitet blev udført på ATP-kohorten for hvert tidspunkt.

(1) Studie MenACWY-TT-039
(2) Studie MenACWY-TT-048
(3) Blodprøvetagning udført 1 måned efter en boosterdosis ved år 4.
(4) Studie MenACWY-TT-102

*rSBA-analyse udført i GSK-laboratorier på de prøver, der blev indhentet 1 måned efter den primære vaccination, og i PHE-laboratorier i Storbritannien på de prøver, der blev indhentet på de efterfølgende tidspunkter.

**hSBA-analyse udført i GSK-laboratorier og på Neomed i Canada på tidspunkter i studie MenACWY-TT-100.

Immunogenicitet hos børn i 2-10 års alderen

I MenACWY-TT-081-studiet blev det påvist, at en enkelt dosis Nimenrix var non-inferiør til en anden godkendt MenC-CRM-vaccine med hensyn til vaccinerespons på gruppe C [henholdsvis 94,8 % (95 % CI: 91,4; 97,1) og 95,7 % (95 % CI: 89,2; 98,8]. GMT var lavere for Nimenrix [2795 (95 % CI: 2393; 3263)] i forhold til MenC-CRM-vaccinen [5292 (95 % CI: 3815; 7340)].

I MenACWY-TT-038-studiet blev det påvist, at en enkelt dosis Nimenrix var non-inferiør i forhold til den godkendte ACWY-PS-vaccine, med hensyn til vaccinerespons på de fire meningokokgrupper, som vist i skema 8.

Skema 8: rSBA-titre* efter en enkelt dosis Nimenrix (eller ACWY-PS) hos børn i alderen 2-10 år (studie MenACWY-TT-038)

Meningo-kok-gruppe	Nimenrix[(1)]			ACWY-PS-vaccine[(1)]		
	n	VR (95 % CI)	GMT (95 % CI)	n	VR (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	594	89,1 % (86,3; 91,5)	6.343 (5.998; 6.708)	192	64,6 % (57,4; 71,3)	2.283 (2.023; 2.577)
C	691	96,1 % (94,4; 97,4)	4.813 (4.342; 5.335)	234	89,7 % (85,1; 93,3)	1.317 (1.043; 1.663)
W-135	691	97,4 % (95,9; 98,4)	11.543 (10.873; 12.255)	236	82,6 % (77,2; 87,2)	2.158 (1.815; 2.565)
Y	723	92,7 % (90,5; 94,5)	10.825 (10.233; 11.452)	240	68,8 % (62,5; 74,6)	2.613 (2.237; 3.052)

Analysen af immunogenicitet blev udført på ATP-kohorten.
(1) Blodprøvetagning udført 1 måned efter vaccination
VR: vaccinerespons defineret som andelen af personer med:

- rSBA-titer ≥32 for initialt seronegative personer (dvs. rSBA-titer < 8 inden vaccination)
- en stigning i rSBA-titer på mindst 4 gange fra før til efter vaccination for initialt seropositive personer (dvs. rSBA-titer ≥ 8 inden vaccination)

* rSBA-analyse udført i GSK-laboratorier.

Persistensen af SBA-titre blev vurderet hos børn, som initialt var blevet vaccineret i studie MenACWY-TT-081, som vist i skema 9 (se pkt. 4.4).

Skema 9: rSBA- og hSBA-titre op til 44 måneder efter vaccination med Nimenrix (eller MenC-CRM) hos børn i alderen 2-10 år på vaccinationstidspunktet (studie MenACWY-TT-088)

Meningokok-gruppe	Vaccine-gruppe	Tidspunkt (mdr.)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
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)

Analysen af immunogenicitet blev udført på ATP-kohorten for persistens tilpasset til hvert tidspunkt.
*rSBA-analyse udført i Public Health England (PHE)-laboratorier i Storbritannien.
**hSBA-analyse udført i GSK-laboratorier.

Persistensen af hSBA-titre blev vurderet 1 år efter vaccination hos børn i alderen 6-10 år, som initialt var blevet vaccineret i studie MenACWY-TT-027 (Skema 10) (se pkt. 4.4).

Skema 10: hSBA-titre* efter en enkelt dosis Nimenrix (eller ACWY-PS) hos børn i alderen 6-10 år og persistens 1 år efter vaccination (studie MenACWY-IT-027/028)

Meningokok-gruppe	Vaccine-gruppe	1 måned efter vaccination (Studie MenACWY-TT-027)			Persistens efter 1 år (Studie MenACWY-TT-028)		
		N[(1)]	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
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)
	ACWY-PS-vaccine	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)
	ACWY-PS-vaccine	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)
	ACWY-PS-vaccine	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)
	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)

Analysen af immunogenicitet blev udført på ATP-kohorten for persistens ved år 1.
Der blev ikke udført hSBA-analyse hos børn i alderen 2 til < 6 år (på vaccinationstidspunktet).
*hSBA-analyse udført i GSK-laboratorier.

Der blev målt SBA-titre over en periode på 10 år hos børn, som initialt blev vaccineret med en dosis Nimenrix eller ACWY-PS i 2- til 10-årsalderen i MenACWY-TT-027-studiet. Persistensen af SBA-titre blev vurderet i to forlængelsesstudier: MenACWY-TT-032 (op til 5 år) og MenACWY-TT-100 (op til 10 år). I MenACWY-TT-100-studiet blev responset på en enkelt boosterdosis af Nimenrix, som blev givet 10 år efter den initiale vaccination med Nimenrix eller ACWY-PS, også vurderet. Resultaterne er vist i skema 11 (se pkt. 4.4).

Skema 11: **rSBA- og hSBA-titre efter en enkelt dosis Nimenrix (eller ACWY-PS) hos børn i alderen 2-10 år, persistens op til 10 år, og efter en booster, der blev givet 10 år efter den initiale vaccination (studie MenACWY-TT-027/032/100)**

Meningo-kok-gruppe	Vaccine-gruppe	Tidspunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Nimenrix	Måned 1[1]	225	100 % (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111[5]	81,1 % (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		År 5[2]	98	90,8 % (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n/a[6]	--	--
		År 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)
		År 10[3] (Før booster)	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)
		(Efter booster)[3,4]	74	95,9 % (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100 % (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
	ACWY-PS-vaccine	Måned 1[1]	75	100 % (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35[5]	25,7 % (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		År 5[2]	13	15,4 % (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/a[6]	--	--
		År 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)
		År 10[3] (Før booster)	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)
		(Efter booster)[3,4]	17	100 % (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100 % (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	Måned 1[1]	225	100 % (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107[5]	89,7 % (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		År 5[2]	98	90,8 % (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n/a[6]	--	--
		År 6[3]	98	82,7 % (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8 % (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		År 10[3] (Før booster)	74	85,1 % (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8 % (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(Efter booster)[3,4]	74	100 % (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100 % (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
	ACWY-PS-vaccine	Måned 1[1]	74	100 % (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38[5]	39,5 % (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		År 5[2]	13	100 % (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/a[6]	--	--
		År 6[3]	24	79,2 % (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100 % (85,8; 100)	235 (122; 451)
		År 10[3] (Før booster)	17	76,5 % (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100,0 % (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(Efter booster)[3,4]	17	100 % (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94,1 % (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)
W-135	Nimenrix	Måned 1[1]	225	100 % (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107[5]	95,3 % (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		År 5[2]	98	78,6 % (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n/a[6]	--	--
		År 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)
		År 10[3] (Før booster)	74	68,9 % (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0 % (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)

Meningo-kok-gruppe	Vaccine-gruppe	Tidspunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
		(Efter booster)[3,4]	74	100 % (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100 % (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	ACWY-PS-vaccine	Måned 1[1]	75	100 % (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35[5]	34,3 % (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		År 5[2]	13	0 % (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n/a[6]	--	--
		År 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)
		År 10[3] (Før booster)	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)
		(Efter booster)[3,4]	17	94,1 % (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100 % (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	Nimenrix	Måned 1[1]	225	100 % (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94[5]	83,0 % (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		År 5[2]	98	78,6 % (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/a[6]	--	--
		År 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)
		År 10[3] (Før booster)	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)
		(Efter booster)[3,4]	74	100 % (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100 % (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
	ACWY-PS-vaccine	Måned 1[1]	75	100 % (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32[5]	43,8 % (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		År 5[2]	13	7,7 % (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/a[6]	--	--
		År 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)
		År 10[3] (Før booster)	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)
		(Efter booster)[3,4]	17	100 % (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100 % (80,5; 100)	454 (215; 960)

Analysen af immunogenicitet blev udført på ATP-kohorten for hvert tidspunkt. Forsøgsdeltagere med suboptimalt respons på meningokokgruppe C (defineret som SBA-titre under den foruddefinerede skæringsværdi for analysen) skulle have endnu en dosis af MenC-vaccinen inden år 6. Disse forsøgsdeltagere blev ekskluderet fra analysen ved år 5, men blev inkluderet i analysen ved år 6 og år 10.

(1) Studie MenACWY-TT-027
(2) Studie MenACWY-TT-032
(3) Studie MenACWY-TT-100
(4) Blodprøvetagning udført 1 måned efter en boosterdosis ved år 10.
(5) Inkluderer børn i alderen 6 til < 11 år. Der blev ikke udført hSBA-analyse hos børn i alderen 2 til < 6 år (på vaccinationstidspunktet).
(6) I henhold til protokollen i MenACWY-TT-032-studiet blev hSBA ikke målt i denne aldersgruppe ved år 5.

*rSBA-analyse udført i GSK-laboratorier på de prøver, der blev indhentet 1 måned efter den primære vaccination, og i PHE-laboratorier i Storbritannien på de prøver, der blev indhentet på de efterfølgende tidspunkter.
**hSBA-analyse udført i GSK-laboratorier og på Neomed i Canada på tidspunkter i studie MenACWY-TT-100.

Immunogenicitet hos unge i alderen 11-17 år og voksne ≥ 18 år

Der er udført to kliniske studier hos unge i alderen 11-17 år (studie MenACWY-TT-036) og hos voksne i alderen 18-55 år (forsøg MenACWY-TT-035), som fik enten én dosis Nimenrix eller én dosis ACWY-PS-vaccine.

Det blev påvist, at Nimenrix var immunologisk non-inferiør i forhold til ACWY-PS-vaccinen, hvad angik vaccinerespons, som vist i skema 12.

Skema 12: rSBA-titre* efter en enkelt dosis Nimenrix (eller ACWY-PS) hos unge i alderen 11-17 år og voksne i alderen 18-55 år (studie MenACWY-TT-035/036)

Meningokok-gruppe	Vaccine-gruppe	Studie MenACWY-TT-036 (11-17 år)[1]			Studie MenACWY-TT-035 (18-55 år)[1]		
		N	VR (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	VR (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Nimenrix	553	85,4 % (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1 % (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	ACWY-PS-vaccine	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)
	ACWY-PS-vaccine	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)
	ACWY-PS-vaccine	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)
	ACWY-PS-vaccine	219	78,5 % (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8 % (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

Analysen af immunogenicitet blev udført på ATP-kohorterne.

(1) Blodprøvetagning udført 1 måned efter vaccination

VR: vaccinerespons, defineret som andel af forsøgsdeltagere med:

- rSBA-titre ≥ 32 hos initialt seronegative forsøgsdeltagere (dvs. rSBA-titer < 8 inden vaccination)
- minimum en 4-foldig stigning i rSBA-titer i forhold til værdien inden vaccination hos initialt seropositive forsøgsdeltagere (dvs. rSBA-titer ≥ 8 inden vaccination)

*rSBA-analyse udført i GSK-laboratorier.

I studie MenACWY-TT-036 blev rSBA-titrene målt over en periode på 10 år hos forsøgsdeltagere, som initialt blev vaccineret med én dosis Nimenrix eller ACWY-PS i alderen 11 til 17 år. Persistensen af rSBA-titre blev vurderet i to forlængelsesstudier: MenACWY-TT-043 (op til 5 år) og MenACWY-TT-101 (ved år 10). I studie MenACWY-TT-101 blev responset på en enkelt boosterdosis af Nimenrix, som blev indgivet 10 år efter den initiale vaccination med Nimenrix eller ACWY-PS, også vurderet. Resultaterne er vist i skema 13.

Skema 13: rSBA-titre* efter en enkelt dosis Nimenrix (eller ACWY-PS) hos unge i alderen 11-17 år, persistens op til 10 år, og efter booster indgivet 10 år efter den initiale vaccination (studie MenACWY-TT-036/043/101)

Meningokok-gruppe	Tids-punkt	Nimenrix			ACWY-PS-vaccine		
		N	≥8 (95 %CI)	GMT (95 %CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Måned 1[1]	674	100 % (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6 % (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	År 3[2]	449	92,9 % (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7 % (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	År 5[2]	236	97,5 % (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0 % (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	År 10[3] (Før booster)	162	85,2 % (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4 % (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(Efter booster)[3,4]	162	100 % (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100 % (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	Måned 1[1]	673	100 % (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100 % (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	År 3[2]	449	91,1 %	371	150	86,0 %	390

Meningokok-gruppe	Tids-punkt	Nimenrix			ACWY-PS-vaccine		
		N	≥8 (95 %CI)	GMT (95 %CI)	N	≥8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
			(88,1; 93,6)	(309; 446)		(79,4; 91,1)	(262; 580)
	År 5[2]	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1 % (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	År 10[3] (Før booster)	162	90,1 % (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4 % (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(Efter booster)[3,4]	162	100 % (97,7; 100)	8698 (7391 10235)	51	100 % (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Måned 1[1]	678	99,9 % (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100 % (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	År 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)
	År 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)
	År 10[3] (Før booster)	162	71,6 % (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1 % (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(Efter booster)[3,4]	162	100 % (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100 % (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	Måned 1[1]	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100 % (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	År 3[2]	449	93,1 % (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0 % (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	År 5[2]	236	96,6 % (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3 % (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	År 10[3] (Før booster)	162	90,7 % (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0 % (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(Efter booster)[3,4]	162	100 % (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0 % (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

Analysen af immunogenicitet blev udført på ATP-kohorten for hvert tidspunkt.

(1) Studie MenACWY-TT-036
(2) Studie MenACWY-TT-043
(3) Studie MenACWY-TT-101
(4) Blodprøvetagning udført 1 måned efter en boosterdosis ved år 10.

*rSBA-analyse udført i GSK-laboratorier på de prøver, der blev indhentet 1 måned efter den primære vaccination, og i PHE-laboratorier i Storbritannien på de prøver, der blev indhentet på de efterfølgende tidspunkter.

Persistensen af hSBA blev vurderet op til 5 år efter vaccination hos unge og voksne, der initialt var blevet vaccineret i MenACWY-TT-052-studiet, som vist i skema 13 (se pkt. 4.4).

Skema 14: hSBA-titre* efter en enkelt dosis Nimenrix hos unge og voksne i alderen 11-25 år og persistens op til 5 år efter vaccination (studie MenACWY-TT-052/059)

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

Analysen af immunogenicitet blev udført på ATP-kohorten for persistens tilpasset til hvert tidspunkt.

(1) Studie MenACWY-TT-052

(2) Studie MenACWY-TT-059

*hSBA-analyse udført i GSK-laboratorier.

I studie MenACWY-TT-015 blev rSBA-titrene målt over en periode på 10 år hos forsøgsdeltagere, som initialt blev vaccineret med én dosis Nimenrix eller ACWY-PS i alderen 11-55 år. Persistensen af rSBA-titre blev vurderet i to forlængelsesstudier: MenACWY-TT-020 (op til 5 år) og MenACWY-TT-099 (op til 10 år). I studie MenACWY-TT-099 blev responset på en enkelt boosterdosis af Nimenrix, som blev indgivet 10 år efter den initiale vaccination med Nimenrix eller ACWY-PS, også vurderet. Resultaterne er vist i skema 15.

Skema 15: rSBA-titre* efter en enkelt dosis Nimenrix (eller ACWY-PS) hos unge og voksne i alderen 11-55 år, persistens op til 10 år, og efter booster indgivet 10 år efter den initiale vaccination (studie MenACWY-TT-015/020/099)

Meningo-kok-gruppe	Tidspunkt	Nimenrix			ACWY-PS-vaccine		
		N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
A	Måned 1[(1)]	323	100 % (98,9; 100)	4945 (4452, 5493)	112	100 % (96,8, 100)	2190 (1858, 2582)
	År 4[(2)]	43	95,3 % (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5 % (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	År 5[(2)]	51	84,3 % (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9 % (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	År 10[(3)] (Før booster)	155	78,1 % (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2 % (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(Efter booster)[(3,4)]	155	100 % (97,6; 100)	4060 (3384; 4870)	52	100 % (93,2; 100)	3585 (2751; 4672)
C	Måned 1[(1)]	341	99,7 % (98,4; 100)	10074 (8700, 11665)	114	100 % (96,8; 100)	6546 (5048; 8488)
	År 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)
	År 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)
	År 10[(3)] (Før booster)	154	90,9 % (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5 % (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(Efter booster)[(3,4)]	155	100 % (97,6; 100)	13824 (10840; 17629)	52	98,1 % (89,7; 100)	3444 (1999; 5936)
W-135	Måned 1[(1)]	340	99,7 % (98,4; 100)	8577 (7615; 9660)	114	100 % (96,8; 100)	2970 (2439; 3615)
	År 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)
	År 5[(2)]	51	86,3 %	282	19	31,6 %	15,4

Meningo-kok-gruppe	Tidspunkt	Nimenrix			ACWY-PS-vaccine		
		N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)	N	≥ 8 (95 % CI)	GMT (95 % CI)
			(73,7; 94,3)	(146; 543)		(12,6; 56,6)	(5,7; 41,9)
	År 10[3] (Før booster)	154	71,4 % (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2 % (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(Efter booster)[3,4]	155	100 % (97,6; 100)	23431 (17351; 31641)	52	98,1 % (89,7; 100)	5793 (3586; 9357)
Y	Måned 1[1]	340	100 % (98,9; 100)	10315 (9317; 11420)	114	100 % (96,8; 100)	4574 (3864; 5414)
	År 4[2]	43	86,0 % (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	47,1 % (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	År 5[2]	51	92,2 % (81,1; 97,8)	770 (439; 1351)	19	63,2 % (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	År 10[3] (Før booster)	154	86,4 % (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5 % (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(Efter booster)[3,4]	155	100 % (97,6; 100)	8958 (7602; 10558)	52	100 % (93,2; 100)	5138 (3528; 7482)

Analysen af immunogenicitet blev udført på ATP-kohorten for hvert tidspunkt.

(1) Studie MenACWY-TT-015
(2) Studie MenACWY-TT-020
(3) Studie MenACWY-TT-099
(4) Blodprøvetagning udført 1 måned efter en boosterdosis ved år 10.

*rSBA-analyse udført i GSK-laboratorier på de prøver, der blev indhentet 1 måned efter den primære vaccination, og i PHE-laboratorier i Storbritannien på de prøver, der blev indhentet på de efterfølgende tidspunkter.

I et separat studie (MenACWY-TT-085) blev en enkelt dosis Nimenrix administreret til 194 libanesiske voksne i alderen 56 år og derover (133 i alderen 56-65 år og 61 i alderen > 65 år). Før vaccination varierede procentdelen af personer med rSBA-titer ≥ 128 (målt i GSK´s laboratorier) fra 45 % (gruppe C) til 62 % (gruppe Y). 1 måned efter vaccination varierede procentdelen af vaccinerede med rSBA-titer ≥ 128 fra 93 % (gruppe C) til 97 % (gruppe Y). I undergruppen med personer > 65 år varierede procentdelen af vaccinerede med rSBA-titer ≥ 128 1 måned efter vaccination fra 90 % (gruppe A) til 97 % (gruppe Y).

Respons efter booster hos personer, der tidligere er vaccineret med en konjugeret meningokokvaccine mod *Neisseria meningitidis*

Effekten af Nimenrix boostervaccine hos personer primet med en monovalent (MenC-CRM-vaccine) eller en kvadrivalent konjugeret meningokok-vaccine (MenC-CRM-vaccine) blev undersøgt hos personer fra 12 måneders alderen og derover, som fik en booster vaccination. Der blev observeret robuste anamnestiske responser på antigenet/antigenerne i prime-vaccinen (se skema 6, 7, 11, 13 og 15).

Respons på Nimenrix hos personer, der tidligere er vaccineret med en almindelig polysaccharidvaccine mod *Neisseria meningitidis*

I studie MenACWY-TT-021, som blev udført med personer i alderen 4,5-34 år, blev immunogeniciteten af Nimenrix administreret mellem 30 og 42 måneder efter vaccination med en ACWY-PS-vaccine sammenlignet med immunogeniciteten af Nimenrix administreret til personer i samme alder, der ikke var blevet vaccineret med nogen meningokokvaccine i de forudgående 10 år. Der blev observeret et immunrespons (rSBA-titer ≥ 8) mod alle fire meningokokgrupper hos alle personer, uanset hvordan anamnesen i forbindelse med meningokokvaccination var. rSBA GMT var væsentlig lavere hos personer, som havde fået en dosis ACWY-PS-vaccine 30-42 måner før Nimenrix, men alle (100%) opnåede dog en rSBA-titer ≥ 8 for alle 4 meningokokgrupper (A, C, W-135, Y) (se pkt. 4.4).

Børn (2-17 år) med anatomisk eller funktionel aspleni

Studiet MenACWY-TT-084 sammenlignede immunresponset over for to doser Nimenrix, indgivet med 2 måneders mellemrum, mellem 43 forsøgspersoner i alderen 2-17 år med anatomisk eller funktionel aspleni og 43 aldersmatchede forsøgspersoner med normal miltfunktion. En måned efter den første vaccinedosis og 1 måned efter den anden vaccinedosis, havde forsøgspersonerne i de to grupper sammenlignelige procentdele af rSBA-titre på ≥ 8 og ≥ 128 og hSBA-titre på ≥ 4 og ≥ 8.

Virkningen af en enkelt dosis Nimenrix

I 2018 tilføjede Holland Nimenrix til det nationale immuniseringsprogram som en enkelt dosis til småbørn i 14-måneders alderen til erstatning for konjugeret meningokok C-vaccine. En opfølgningskampagne med en enkelt dosis Nimenrix til unge i alderen 14-18 år blev også igangsat i 2018 og blev rutine i 2020, hvilket førte til et nationalt immuniseringsprogram for småbørn og unge. I løbet af to år reduceredes forekomsten af meningokoksygdom forårsaget af grupperne C, W og Y signifikant med 100 % (95 % CI: 14, 100) hos personer i alderen 14-18 år, 85 % (95 % CI: 32, 97) hos alle vaccinationsberettigede aldersgrupper (direkte virkning) og 50 % (95 % CI: 28, 65) hos ikke-vaccinationsberettigede aldersgrupper (indirekte virkning). Virkningen af Nimenrix var primært drevet af en reduktion af gruppe W-sygdom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af lokal tolerance, akut toksicitet, toksicitet efter gentagne doser, udviklings- og reproduktionstoksicitet samt fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver:

Saccharose
Trometamol

Solvens:

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Efter rekonstitution:

Efter rekonstitution skal vaccinen bruges straks. Selvom det ikke anbefales at udskyde administrationen, er der vist stabilitet efter rekonstitution i 8 timer ved 30 °C. Er vaccinen ikke anvendt inden for 8 timer, må den ikke administreres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver i hætteglas (type I-glas) med prop (butylgummi) og solvens i fyldt injektionssprøjte med prop (butylgummi).
Pakningsstørrelser på 1 og 10 med eller uden kanyler.

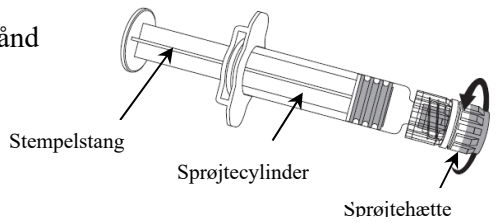
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instruktion i rekonstituering af vaccinen med solvens i fyldt injektionssprøjte

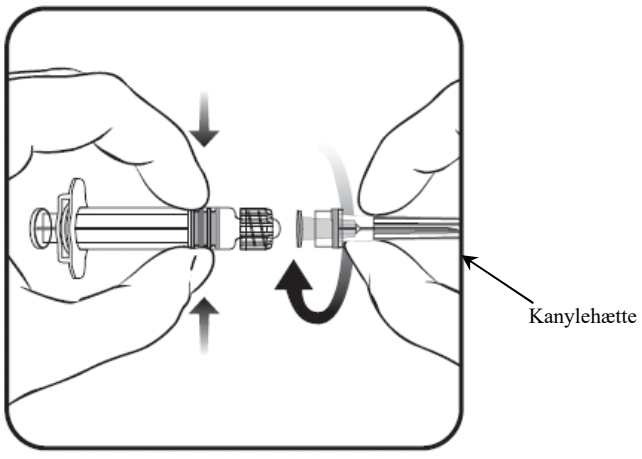
Nimenrix skal rekonstitueres ved at tilsætte alt indhold fra den fyldte injektionssprøjte med solvens til hætteglasset med pulver.
Kanylen sættes på injektionssprøjten som vist på billedet. De leverede injektionssprøjter med Nimenrix kan dog være lidt forskellige (uden gevind) fra injektionssprøjten på billedet. Hvis dette er tilfældet, skal kanylen sættes på uden at dreje.

1. Mens injektionssprøjtens **cylinder** holdes i den ene hånd (undgå at holde på stempelstangen), skrues injektionssprøjtens hætte af ved at dreje den mod uret.



2. Kanylen sættes på injektionssprøjten ved at dreje kanylen med uret ind i injektionssprøjten, indtil du føler, at den låses (se billede).

3. Kanylehætten (beskyttelseshætten) tages af. Den kan af og til være lidt stram.



4. Solvensen tilsættes pulveret. Når solvensen er tilsat pulveret, omrystes blandingen godt, indtil pulveret er helt opløst i solvensen.

Den rekonstituerede vaccine er en klar, farveløs opløsning.
Den rekonstituerede vaccine inspiceres visuelt for partikler og/eller variation i den fysiske karakter før administration. Hvis nogen af delene observeres, skal vaccinen kasseres.
Efter rekonstitution skal vaccinen bruges straks.

Der skal bruges en ny kanyle til administration af vaccinen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. april 2012
Dato for seneste fornyelse: 16. februar 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

31. marts 2022

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.