

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimenrix pó e solvente para solução injetável em seringa pré-cheia
Vacina meningocócica conjugada para os serogrupos A, C, W-135 e Y

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém:

Polissacárido da <i>Neisseria meningitidis</i> do serogrupo A ¹	5 microgramas
Polissacárido da <i>Neisseria meningitidis</i> do serogrupo C ¹	5 microgramas
Polissacárido da <i>Neisseria meningitidis</i> do serogrupo W-135 ¹	5 microgramas
Polissacárido da <i>Neisseria meningitidis</i> do serogrupo Y ¹	5 microgramas

¹ conjugado com o toxoide tetânico como proteína transportadora 44 microgramas

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

O pó ou aglomerado é branco.

O solvente é límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Nimenrix está indicado na imunização ativa de indivíduos a partir das 6 semanas de idade contra a doença invasiva meningocócica causada pela *Neisseria meningitidis* dos serogrupos A, C, W-135 e Y.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Nimenrix deve ser administrado de acordo com recomendações oficiais disponíveis.

Imunização primária

Lactentes com idade entre as 6 semanas e menos de 6 meses: devem ser administradas duas doses de 0,5 ml cada com um intervalo de 2 meses entre as doses.

Lactentes com idade igual ou superior a 6 meses, crianças, adolescentes e adultos: deve ser administrada uma dose única de 0,5 ml.

Poderá ser considerada apropriada a administração de uma dose primária adicional de Nimenrix a alguns indivíduos (ver secção 4.4).

Doses de reforço

Estão disponíveis dados de persistência de anticorpos a longo prazo após a vacinação com Nimenrix, até 10 anos após a vacinação (ver secções 4.4 e 5.1).

Após a conclusão da série de imunização primária de lactentes entre as 6 semanas e menos de 12 meses de idade, deve ser administrada uma dose de reforço aos 12 meses de idade com um

intervalo de pelo menos 2 meses após a administração da última dose de Nimenrix (ver secção 5.1).

A indivíduos previamente imunizados com idade igual ou superior a 12 meses, Nimenrix poderá ser administrado como uma dose de reforço, caso tenham sido primovacinados com uma vacina meningocócica polissacárida simples ou conjugada (ver secções 4.4 e 5.1).

Modo de administração

A imunização deve ser realizada apenas por injeção intramuscular. Em lactentes o local de injeção recomendado é a zona anterolateral da coxa. Em crianças a partir de 1 ano de idade, o local de injeção recomendado é a zona anterolateral da coxa ou o músculo deltoide (ver secções 4.4 e 4.5).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Nimenrix não deve, em circunstância alguma, ser administrado por via intravascular, intradérmica ou subcutânea.

É boa prática clínica antes da vacinação realizar-se uma revisão da história clínica (especialmente no que diz respeito a história prévia de vacinação, e possível ocorrência de efeitos indesejáveis) e um exame clínico.

Devem estar sempre disponíveis cuidados e tratamentos médicos adequados, na eventualidade de ocorrer uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Doenças intercorrentes

A administração de Nimenrix deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda grave. A presença de uma infeção ligeira, como uma constipação, não deve causar o adiamento da vacinação.

Síncope

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes de, qualquer vacinação, especialmente em adolescentes, como resposta psicogénica à injeção com agulhas. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos, tais como distúrbios visuais transitórios, parestesia e movimentos tonicoclónicos dos membros durante a recuperação. É importante que estejam implementados procedimentos de modo a evitar lesões resultantes de desmaios.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Nimenrix deve ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação, dada a possibilidade de ocorrência de hemorragia nestes indivíduos, após a administração por via intramuscular.

Imunodeficiências

Doentes a receber terapêutica imunossupressora, ou doentes com diagnóstico de imunodeficiência podem não apresentar uma resposta imunitária adequada à imunização ativa.

Pessoas com deficiências do complemento hereditárias (por exemplo, deficiências do C5 ou C3) e pessoas a receber tratamentos que inibem a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumab) têm um risco aumentado de doença invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* dos serogrupos A, C, W-135 e Y, mesmo se desenvolverem anticorpos após vacinação com Nimenrix.

Proteção contra doença meningocócica

Nimenrix confere proteção apenas contra os serogrupos A, C, W-135 e Y da *Neisseria meningitidis*. A vacina não irá proteger contra qualquer outro serogrupo da *Neisseria meningitidis*.

Pode não ocorrer uma resposta imunitária protetora em todos os indivíduos vacinados.

Efeito de vacinação anterior com uma vacina meningocócica polissacárida simples

Os indivíduos anteriormente vacinados com uma vacina meningocócica polissacárida simples, e vacinados com Nimenrix 30 a 42 meses depois, apresentaram Títulos Médios Geométricos (TMG) determinados por ensaio bactericida sérico utilizando complemento de coelho (*rabbit complement serum bactericidal assay* - rSBA) inferiores, comparativamente aos indivíduos que não tinham sido vacinados com uma vacina meningocócica nos 10 anos anteriores (ver secção 5.1). A relevância clínica desta observação não é conhecida.

Efeito dos anticorpos antitoxoide tetânico induzidos por vacinação prévia

A segurança e a imunogenicidade de Nimenrix foram avaliadas em esquemas de administração sequencial ou concomitante com uma vacina contendo toxoide diftérico e tetânico, tosse convulsa acelular, poliovírus inativados (1, 2 e 3), antigénio de superfície contra a hepatite B e polirribosilribitol fosfato de *Haemophilus influenzae* do tipo b conjugado com o toxoide tetânico (DTPa-VHB-VIP/Hib) no segundo ano de vida. A administração de Nimenrix, um mês após a administração da vacina DTPa-VHB-VIP/Hib, resultou em TMGs rSBA de anticorpos contra os serogrupos A, C e W-135 inferiores, comparativamente aos induzidos pela administração concomitante das vacinas (ver secção 4.5). A relevância clínica desta observação não é conhecida.

Respostas imunitárias em crianças entre os 6 meses e menos de 12 meses de idade

Uma dose única administrada aos 6 meses foi associada a títulos inferiores determinados por ensaio bactericida sérico utilizando complemento humano (hSBA) para os serogrupos W-135 e Y, comparativamente a três doses administradas aos 2, 4 e 6 meses (ver secção 5.1). A relevância clínica desta observação é desconhecida. Caso se preveja que uma criança com idade entre os 6 meses e menos de 12 meses esteja em risco particular de doença invasiva meningocócica por exposição aos serogrupos W-135 e/ou Y, pode ser considerada a administração de uma segunda dose no esquema de imunização primária de Nimenrix, após um intervalo de 2 meses.

Respostas imunitárias em crianças com 12-14 meses de idade

Crianças com 12-14 meses de idade apresentaram títulos rSBA semelhantes para os serogrupos A, C, W-135 e Y um mês após a administração de uma dose de Nimenrix, ou um mês após um esquema de duas doses de Nimenrix administradas com um intervalo de dois meses.

A administração de uma dose única foi associada a títulos inferiores de anticorpos determinados por hSBA para os serogrupos W-135 e Y, comparativamente à administração de duas doses com um intervalo de dois meses. Foram observadas respostas imunitárias semelhantes para os serogrupos A e C após a administração de uma ou de duas doses (ver secção 5.1). A relevância clínica desta observação não é conhecida. Caso se preveja que uma criança esteja em risco acrescido de doença invasiva meningocócica por exposição aos serogrupos W-135 e/ou Y, pode ser considerada a administração de uma segunda dose de Nimenrix após um intervalo de 2 meses. No que diz respeito ao declínio dos anticorpos contra o serogrupo A ou serogrupo C após vacinação com uma primeira dose de Nimenrix de crianças entre os 12-23 meses de idade, consulte Persistência dos títulos de anticorpos bactericidas séricos.

Persistência dos títulos de anticorpos bactericidas séricos

Após a administração de Nimenrix, verifica-se um declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos contra o serogrupo A, determinados pelo ensaio bactericida sérico utilizando o hSBA (ver secção 5.1). A relevância clínica desta observação é descoconhecida. Contudo, caso se preveja que um indivíduo esteja em risco acrescido de exposição ao serogrupo A, e caso tenha recebido uma dose de Nimenrix há mais de um ano, pode considerar-se a administração de uma dose de reforço.

Ao longo do tempo, observa-se um declínio nos títulos de anticorpos contra os serogrupos A, C, W-135 e Y. A relevância clínica desta observação é desconhecida. A administração de uma dose de reforço pode ser considerada em indivíduos vacinados entre os 12-23 meses de idade que permaneçam em risco elevado de exposição a doença meningocócica causada pelos serogrupos A, C, W-135 e Y (ver secção 5.1).

Efeito de Nimenrix nas concentrações de anticorpos antitoxoide tetânico

Apesar de ter sido observado um aumento das concentrações de anticorpos antitoxoide tetânico (TT) após a vacinação com Nimenrix, Nimenrix não substitui a imunização contra o tétano.

A administração de Nimenrix concomitantemente com, ou um mês antes de, uma vacina contendo TT no segundo ano de vida, não diminui a resposta ao TT nem afeta significativamente a segurança. Não está disponível informação para além dos 2 anos de idade.

Teor de sódio

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em lactentes, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com vacinas combinadas DTPa-VHB-VIP/Hib e com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

A partir de 1 ano de idade, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com as seguintes vacinas: vacinas contra a hepatite A (VHA) e hepatite B (VHB), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola (VASPR), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola-varicela, vacina pneumocócica conjugada 10-valente ou vacina sem adjuvante contra a gripe sazonal.

No segundo ano de vida, Nimenrix pode também ser administrado concomitantemente com vacinas combinadas contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), incluindo as vacinas DTPa combinadas com hepatite B, poliomielite inativada ou *Haemophilus influenzae* do tipo b (VHB, VIP ou Hib), tal como a vacina DTPa-VHB-VIP/Hib e com a vacina pneumocócica conjugada 13-valente.

A indivíduos com 9 a 25 anos de idade, Nimenrix pode ser administrado concomitantemente com a vacina contra o Papilomavírus Humano bivalente [Tipos 16 e 18], recombinante (HPV2).

Sempre que possível, Nimenrix e uma vacina contendo TT, tal como a vacina DTPa-VHB-VIP/Hib, devem ser administrados concomitantemente, ou Nimenrix deve ser administrado pelo menos um mês antes da vacina contendo TT.

Um mês após a administração concomitante com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente, foram observadas Concentrações Médias Geométricas (CMGs) de anticorpos e TMGs de anticorpos determinados por ensaio de opsonofagocitose específico de serotipo (OPA) inferiores para um serotipo pneumocócico (18C conjugado com TT como proteína transportadora). A relevância clínica desta observação é desconhecida. Não houve impacto da administração concomitante nas respostas imunitárias aos outros nove serotipos pneumocócicos.

Um mês após a administração concomitante com uma vacina combinada contendo toxoide tetânico, toxoide diftérico e tosse convulsa acelular, doses reduzidas, adsorvida (Tdpa) a indivíduos com 9 a 25 anos de idade, foram observadas CMGs inferiores para cada antigénio da tosse convulsa [toxóide pertússico (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA) e pertactina (PRN)]. Mais de 98% dos indivíduos apresentaram concentrações anti-PT, FHA ou PRN acima dos limites dos *cut-offs* do ensaio. Desconhece-se a relevância clínica destas observações. Não se constatou qualquer impacto da administração concomitante nas respostas imunitárias a Nimenrix ou aos antigénios do tétano ou da difteria incluídos na Tdpa.

Caso Nimenrix seja administrado na mesma altura que outras vacinas injetáveis, as vacinas devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes.

Doentes a receber terapêutica imunossupressora podem não apresentar uma resposta imunitária adequada à imunização ativa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A experiência na administração de Nimenrix em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos na gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Nimenrix deve ser administrado durante a gravidez apenas quando claramente necessário, e as possíveis vantagens ultrapassem os potenciais riscos para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se Nimenrix é excretado no leite humano.

Nimenrix deve apenas ser administrado durante a amamentação quando as possíveis vantagens ultrapassem os potenciais riscos para o feto.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de Nimenrix sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, alguns efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Nimenrix apresentada na tabela seguinte baseia-se em dois conjuntos de dados de ensaios clínicos:

- Uma análise agrupada de dados de 9.621 indivíduos que receberam uma dose de Nimenrix. Este total inclui 3.079 crianças (12 a 23 meses de idade), 909 crianças entre os 2 e os 5 anos de idade, 990 crianças entre os 6 e os 10 anos de idade, 2.317 adolescentes (11 a 17 anos de idade) e 2.326 adultos (18 a 55 anos de idade).
- Dados de um estudo com lactentes com 6 a 12 semanas de idade aquando da administração da primeira dose (Estudo MenACWY-TT-083), com 1.052 participantes que receberam pelo menos uma dose de uma série de imunização primária de 2 ou 3 doses de Nimenrix e 1.008 receberam uma dose de reforço aproximadamente aos 12 meses de idade.

Os dados da segurança foram também avaliados num estudo distinto, em que se administrou uma dose única de Nimenrix a 274 indivíduos com idade igual ou superior a 56 anos.

Reações adversas locais e gerais

Nos grupos etários das 6-12 semanas e 12-14 meses que receberam 2 doses de Nimenrix administradas com 2 meses de intervalo, a primeira e a segunda dose foram associadas a reatogenicidades local e sistémica semelhantes.

O perfil de reações adversas locais e gerais associado a uma dose de reforço de Nimenrix administrada a indivíduos com idades entre os 12 meses e os 30 anos de idade após o esquema de imunização primária com Nimenrix ou com outras vacinas meningocócicas polissacáridas conjugadas ou simples, foi semelhante ao perfil de reações adversas locais e gerais observado após o esquema de imunização primária com Nimenrix, exceto para os sintomas gastrointestinais (incluindo diarreia, vómitos e náuseas), que foram muito frequentes nos indivíduos com idade igual ou superior a 6 anos.

Lista das reações adversas em formato tabular

As reações adversas notificadas foram listadas de acordo com as seguintes categorias de frequência:

Muito frequentes:	($\geq 1/10$)
Frequentes:	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Pouco frequentes:	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raras:	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muito raras:	($< 1/10.000$)
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)	

A Tabela 1 apresenta as reações adversas notificadas nos estudos com indivíduos entre as 6 semanas e os 55 anos de idade e experiência pós-comercialização. As reações adversas

notificadas em indivíduos com idade superior a 55 anos foram idênticas às observadas nos adultos mais jovens.

Tabela 1: Resumo em formato tabelar das reações adversas por classes de sistemas de órgãos

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecido***	Linfadenopatia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Irritabilidade
	Pouco frequentes	Insônia Choro
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência Cefaleias
	Pouco frequentes	Hipostesia Tonturas
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia Vômitos Náuseas*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Prurido Erupções cutâneas**
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Mialgia Dor nas extremidades
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Febre Tumefação no local de injeção Dor no local de injeção Vermelhidão no local de injeção Fadiga
	Frequentes	Hematoma no local de injeção*
	Pouco frequentes	Mal-estar Induração no local de injeção Prurido no local de injeção Sensação de calor no local de injeção Anestesia no local de injeção
	Desconhecido***	Tumefação do membro no local de injeção, frequentemente associada a eritema, envolvendo por vezes a articulação adjacente ou tumefação de todo o membro onde a injeção foi administrada

*Náuseas e hematoma no local de injeção ocorreram com uma categoria de “Pouco frequentes” em lactentes

**Erupção cutânea ocorreu com uma categoria de “Frequente” em lactentes

***RAM identificadas pós-comercialização

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas meningocócicas, código ATC: J07AH08

Mecanismo de ação

Os anticorpos meningocócicos anticapsulares protegem contra a doença meningocócica por via da atividade bactericida mediada pelo complemento. Nimenrix induz a produção de anticorpos bactericidas contra os polissacáridos capsulares de *Neisseria meningitidis* dos serogrupos A, C, W-135 e Y quando determinados por ensaios que utilizam rSBA ou hSBA.

Imunogenicidade em lactentes

No Estudo MenACWY-TT-083, a primeira dose foi administrada entre as 6 e as 12 semanas de idade, a segunda após um intervalo de 2 meses e uma terceira dose (dose de reforço) foi administrada aproximadamente aos 12 meses de idade. Foram coadministradas as vacinas DTPa-VHB-VIP/Hib e uma vacina pneumocócica conjugada 10-valente. Nimenrix induziu títulos rSBA e hSBA contra os quatro serogrupos meningocócicos, como apresentado na Tabela 2. A resposta para o serogrupo C foi não inferior à induzida pelas vacinas registadas MenC-CRM e MenC-TT, em termos de percentagem de títulos rSBA ≥ 8 , 1 mês após a segunda dose.

Os dados deste estudo suportam a extrapolação dos dados de imunogenicidade e da posologia para lactentes entre as 12 semanas e menos de 6 meses de idade.

Tabela 2: Títulos rSBA e hSBA após duas doses de Nimenrix (ou MenC-CRM ou MenC-TT) administradas com um intervalo de 2 meses, sendo a primeira dose administrada em lactentes com idade entre as 6 - 12 semanas, e a administração de uma dose de reforço aos 12 meses de idade (Estudo MenACWY-TT-083)

Sero-grupo meningocócico	Grupo Vacinado com	Ponto temporal I	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8	TMG	N	≥ 8	TMG
				(IC 95%)	(IC 95%)		(IC 95%)	(IC 95%)
A	Nimenrix	Após Dose 2 ⁽¹⁾	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Após Reforço ⁽¹⁾	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4; 100)	1007 (836; 1214)
C	Nimenrix	Após Dose 2 ⁽¹⁾	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		Após Reforço ⁽¹⁾	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	Vacina MenC-CRM	Após Dose 2 ⁽¹⁾	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Após Reforço ⁽¹⁾	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	Vacina MenC-TT	Após Dose 2 ⁽¹⁾	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Após Reforço ⁽¹⁾	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	Nimenrix	Após Dose 2 ⁽¹⁾	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Após Reforço ⁽¹⁾	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)
Y	Nimenrix	Após Dose 2 ⁽¹⁾	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Após Reforço ⁽¹⁾	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte primária *per protocolo* (PP).

*análise rSBA realizada em laboratórios do *Public Health England* (PHE) no Reino Unido

**análise hSBA realizada em laboratórios da Glaxo SmithKline Biologicals (GSK)

⁽¹⁾colheita de amostras sanguíneas 21 a 48 dias após a vacinação

No Estudo MenACWY-TT-087, os lactentes foram imunizados com um esquema de imunização primária de uma dose única administrada aos 6 meses seguida de uma dose de reforço aos 15-18 meses (a DTPa-VIP/Hib e a vacina pneumocócica conjugada 10-valente foram coadministradas em ambos os pontos temporais de vacinação), ou com um esquema de

imunização primária de três doses administradas aos 2, 4 e 6 meses, seguidas de uma dose de reforço aos 15-18 meses. Um esquema de imunização primária de uma dose única administrada aos 6 meses de idade induziu títulos rSBA robustos contra os quatro serogrupos meningocócicos, tal como determinado pela percentagem de indivíduos com títulos rSBA ≥ 8 , comparáveis às respostas imunitárias após a última dose de uma série de imunização primária de três doses. Uma dose de reforço induziu respostas robustas, comparáveis entre os dois grupos, contra os quatro serogrupos meningocócicos. Os resultados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Títulos rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix em lactentes aos 6 meses de idade e antes e após uma dose de reforço aos 15-18 meses de idade (Estudo MenACWY-TT-087)							
Serogrupo meningocócico	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Após Dose 1 ⁽¹⁾	163	98,8% (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Antes do Reforço	131	81,7% (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2% (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	Após Reforço ⁽¹⁾	139	99,3% (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100% (95,7; 100)	1416 (1140; 1758)
C	Após Dose 1 ⁽¹⁾	163	99,4% (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100% (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Antes do Reforço	131	65,6% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Após Reforço ⁽¹⁾	139	99,3% (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W	Após Dose 1 ⁽¹⁾	163	93,9% (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2% (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Antes do Reforço	131	77,9% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Após Reforço ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Após Dose 1 ⁽¹⁾	163	98,8% (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Antes do Reforço	131	88,5% (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Após Reforço ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte primária PP.

*análise rSBA realizada em laboratórios do PHE no Reino Unido

**análise hSBA realizada em Neomed, no Canadá

⁽¹⁾colheita de amostras sanguíneas efetuada 1 mês após a vacinação

A determinação dos títulos hSBA foi definida como um *endpoint* secundário no Estudo MenACWY-TT-087. Embora se tenham observado respostas semelhantes para os serogrupos A e C com ambos os esquemas posológicos, o esquema de imunização primária de uma dose única administrada a lactentes aos 6 meses foi associado a títulos hSBA inferiores para os serogrupos

W-135 e Y, tal como determinado pela percentagem de indivíduos com títulos de hSBA ≥ 8 [87,2% (IC 95%: 74,3; 95,2) e 92,3% (IC 95%: 81,5; 97,9), respetivamente] comparativamente ao esquema de imunização primária de três doses administradas aos 2, 4 e 6 meses de idade [100% (IC 95%: 96,6; 100) e 100% (IC 95%: 97,1; 100), respetivamente] (ver secção 4.4). Após a administração de uma dose de reforço, os títulos hSBA para todos os quatro serogrupos meningocócicos foram comparáveis entre os dois esquemas posológicos. Os resultados são apresentados na Tabela 3.

Imunogenicidade em crianças com 12-23 meses de idade

Nos ensaios clínicos MenACWY-TT-039 e MenACWY-TT-040, uma dose única de Nimenrix induziu títulos SBA contra os quatro serogrupos meningocócicos, com títulos rSBA para o serogrupo C comparáveis aos induzidos por uma vacina MenC-CRM registada, em termos da percentagem de indivíduos com títulos rSBA ≥ 8 . No Estudo MenACWY-TT-039, a determinação dos títulos hSBA foi também definida como *endpoint* secundário. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Títulos SBA* após uma dose única de Nimenrix (ou MenC-CRM) a crianças com 12-23 meses de idade (Estudos MenACWY-TT-039/040)

Sero-grupo meningocócico	Grupo Vacinado com	Estudo MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾						Estudo MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	≥ 8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
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)
	Vacina a 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)

A análise de imunogenicidade foi realizada nas coortes PP.

⁽¹⁾colheita de amostras sanguíneas 42 a 56 dias após a vacinação

⁽²⁾colheita de amostras sanguíneas 30 a 42 dias após a vacinação

*análise SBA realizadas em laboratórios da GSK

No estudo MenACWY-TT-104, Nimenrix induziu títulos rSBA contra os quatro serogrupos meningocócicos após uma ou duas doses administradas com um intervalo de 2 meses, que foram semelhantes em termos da percentagem de indivíduos com títulos rSBA ≥ 8 e TMG, como apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: Títulos rSBA e hSBA após uma ou duas doses de Nimenrix sendo a primeira dose administrada em crianças com 12-14 meses de idade (Estudo MenACWY-TT-104)

Serogrupo Meningocócico	Grupo de doses de Nimenrix	Ponto temporal ⁽¹⁾	rSBA*				hSBA**	
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	1 dose	Após Dose 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
	2 doses	Após Dose 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)
		Após Dose 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
C	1 dose	Após Dose 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
	2 doses	Após Dose 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Após Dose 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
W-135	1 dose	Após Dose 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5% (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
	2 doses	Após Dose 1	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9% (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		Após Dose 2	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
Y	1 dose	Após Dose 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	67,6% (55,5; 78,2)	41,2 (23,7; 71,5)
	2 doses	Após Dose 1	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3% (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		Após Dose 2	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP.

⁽¹⁾colheita de amostras sanguíneas 21 a 48 dias após a vacinação

*análise rSBA realizada em laboratórios do PHE

**análise rSBA realizada em laboratórios da GSK

No Estudo MenACWY-TT-104, os títulos hSBA foram determinados como *endpoint* secundário. Nimenrix induziu títulos hSBA contra os serogrupos W-135 e Y que foram superiores em termos de percentagem de indivíduos com títulos hSBA ≥ 8 quando foram administradas duas doses, comparativamente à administração de uma dose (ver secção 4.4). Nimenrix induziu títulos hSBA contra os serogrupos A e C que foram semelhantes em termos de percentagem de indivíduos com títulos hSBA ≥ 8 quando foram administradas duas doses, comparativamente à administração de uma dose. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

No Estudo MenACWY-TT-027, os títulos rSBA e hSBA foram determinados durante um período de 10 anos em crianças inicialmente vacinadas com uma dose de Nimenrix ou MenC-CRM entre os 12 e os 23 meses de idade. A persistência dos títulos SBA foi avaliada em dois

estudos com extensão: MenACWY-TT-032 (até 5 anos) e MenACWY-TT-100 (até 10 anos). O Estudo MenACWY-TT-100 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix administrada 10 anos após a primovacinação com Nimenrix ou MenC-CRM. Os resultados são apresentados na Tabela 6 (ver secção 4.4).

Tabela 6: Títulos rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix (ou MenC-CRM) em crianças com 12-23 meses de idade, persistência até 10 anos e após reforço administrado 10 anos após a primovacinação (Estudos MenACWY-TT-027/032/100)

Sero-grupo meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Nimenrix	Mês 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		Ano 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)
		Ano 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)
		Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço) ^(3,4)	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix	Mês 1 ⁽¹⁾	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190,0 (165; 219)
		Ano 4 ⁽²⁾	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		Ano 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)
		Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	62	82,3% (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(Após reforço) ^(3,4)	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	Vacina MenC-CRM	Mês 1 ⁽¹⁾	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		Ano 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)
		Ano 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)
		Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(Após reforço) ^(3,4)	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)
W-135	Nimenrix	Mês 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)

Sero-grupo meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
		Ano 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)
		Ano 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)
		Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço) ^(3,4)	62	100% (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	Mês 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		Ano 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)
		Ano 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)
		Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço) ^(3,4)	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para 1 mês e 5 anos após primovacinação e na coorte PP para vacinação de reforço. Os indivíduos com uma resposta subótima ao serogrupo meningocócico C (definida como título SBA inferior ao *cut-off* predefinido do ensaio) deveriam receber uma dose adicional da vacina MenC antes do Ano 6. Estes indivíduos foram excluídos da análise nos Anos 4 e 5, mas incluídos na análise no Ano 10.

(1) Estudo MenACWY-TT-027

(2) Estudo MenACWY-TT-032

(3) Estudo MenACWY-TT-100

(4) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após a dose de reforço no Ano 10.

*análise rSBA de amostras obtidas 1 mês após a primovacinação realizada em laboratórios da GSK, e de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido

**análise hSBA realizada em laboratórios da GSK e no Neomed, no Canadá para os pontos temporais do Estudo MenACWY-TT-100

Persistência à resposta da vacinação de reforço

O Estudo MenACWY-TT-102 avaliou a persistência de títulos SBA até 6 anos após a administração de uma dose de reforço de Nimenrix ou MenC-CRM₁₉₇ administrada no Estudo MenACWY-TT-048 a crianças que haviam sido inicialmente vacinadas com essa vacina com idade entre 12 – 23 meses no Estudo MenACWY-TT-039. Foi administrada uma dose de reforço única 4 anos após a primovacinação. Os resultados são apresentados na Tabela 7 (ver secção 4.4).

Tabela 7: Títulos rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix (ou MenC-CRM) em crianças com 12-23 meses de idade, persistência após 4 anos e resposta após uma dose de reforço 4 anos após a primovacinação, e persistência até 6 anos após a vacinação de reforço (Estudos MenACWY-TT-039/048/102)

Sero-grupo Meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Nimenrix	Mês 1 ⁽¹⁾	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		Ano 4 ⁽²⁾	212	74,5%	112	187	28,9%	4,8

Tabela 7: Títulos rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix (ou MenC-CRM) em crianças com 12-23 meses de idade, persistência após 4 anos e resposta após uma dose de reforço 4 anos após a primovacinação, e persistência até 6 anos após a vacinação de reforço (Estudos MenACWY-TT-039/048/102)

Sero-grupo Menin-gocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
		(Antes do reforço com Nimenrix)		(68,1; 80,2)	(80,3; 156)		(22,5; 35,9)	(3,9; 5,9)
		(Após reforço) ^(2,3)	214	100,0% (98,3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	99,5% (97,3; 100)	1343 (1119; 1612)
		5 anos após dose de reforço ⁽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 anos após dose de reforço ⁽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	Mês 1 ⁽¹⁾	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		Ano 4 ⁽²⁾ (Antes do reforço com 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)
		(Após reforço) ^(2,3)	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15831 (13626; 18394)
		5 anos após dose de reforço ⁽⁴⁾	137	80,3% (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3% (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 anos após dose de reforço ⁽⁴⁾	134	71,6% (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7% (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
	Vacina MenC-CRM	Mês 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)
		Ano 4 ⁽²⁾ (Antes do reforço com 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)
		(Após reforço) ^(2,3)	43	100% (91,8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100% (89,4; 100)	8646 (5887; 12699)
		5 anos após dose de reforço ⁽⁴⁾	23	78,3% (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100,0% (85,2; 100)	241 (139; 420)
		6 anos após dose de reforço ⁽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	Mês 1 ⁽¹⁾	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		Ano 4 ⁽²⁾ (Antes do reforço com 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)
		(Após reforço) ^(2,3)	215	100% (98,3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	100% (98,1; 100)	14411 (12972; 16010)
		5 anos após dose de reforço ⁽⁴⁾	137	88,3% (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100% (97,3; 100)	327 (276; 388)
		6 anos após dose de reforço ⁽⁴⁾	134	85,8% (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5% (94,7; 99,8)	314 (255; 388)

Tabela 7: Títulos rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix (ou MenC-CRM) em crianças com 12-23 meses de idade, persistência após 4 anos e resposta após uma dose de reforço 4 anos após a primovacinação, e persistência até 6 anos após a vacinação de reforço (Estudos MenACWY-TT-039/048/102)

Sero-grupo Menin-gocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
Y	Nimenrix	Mês 1 ⁽¹⁾	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		Ano 4 ⁽²⁾ Antes do reforço com 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)
		(Após reforço) ^(2,3)	215	100,0% (98,3; 100)	4585 (4129;5093)	173	100% (97,9; 100)	6776 (5961; 7701)
		5 anos após dose de reforço ⁽⁴⁾	137	92,7% (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8% (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 anos após dose de reforço ⁽⁴⁾	134	94,0% (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7% (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para cada ponto temporal.

(1) Estudo MenACWY-TT-039

(2) Estudo MenACWY-TT-048

(3) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após uma dose de reforço no Ano 4

(4) Estudo MenACWY-TT-102

*análise rSBA realizada em laboratórios da GSK de amostras obtidas 1 mês após a primovacinação e de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido

**análise hSBA realizada em laboratórios da GSK e no Neomed, no Canadá para os pontos temporais do Estudo MenACWY-TT-102

Imunogenicidade em crianças com 2-10 anos de idade

No Estudo MenACWY-TT-081, uma dose única de Nimenrix demonstrou ser não inferior a outra vacina MenC-CRM registrada, em termos de resposta à vacina para o serogrupo C [94,8% (IC 95%: 91,4; 97,1) e 95,7% (IC 95%: 89,2; 98,8) respetivamente]. Os TMGs foram inferiores no grupo de Nimenrix [2795 (IC 95%: 2393; 3263)] comparativamente os obtidos no grupo da vacina MenC-CRM [5292 (IC 95%: 3815; 7340)].

No Estudo MenACWY-TT-038, uma dose única de Nimenrix demonstrou ser não inferior à vacina ACWY-PS registrada, em termos de resposta à vacina para os quatro serogrupos menngocócicos, como apresentado na Tabela 8.

Tabela 8: Títulos rSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em crianças com 2-10 anos de idade (Estudo MenACWY-TT-038)

Serogrupo meningocócico	Nimenrix ⁽¹⁾			Vacina ACWY-PS ⁽¹⁾		
	N	RV (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	TMG (IC 95%)
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)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP.

⁽¹⁾colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após a vacinação

RV: resposta à vacina definida como a proporção de indivíduos com:

- títulos rSBA ≥ 32 , em indivíduos inicialmente seronegativos (isto é, títulos rSBA pré-vacinação < 8)
- aumento de pelo menos 4 vezes dos títulos rSBA desde o período pré-vacinação até ao período pós-vacinação, nos indivíduos inicialmente seropositivos (isto é, títulos rSBA pré-vacinação ≥ 8)

*análise rSBA realizada em laboratórios da GSK

A persistência dos títulos SBA foi avaliada em crianças inicialmente vacinadas no Estudo MenACWY-TT-081, como apresentado na Tabela 9 (ver secção 4.4).

Tabela 9: Títulos rSBA e hSBA até 44 meses após Nimenrix (ou MenC-CRM) em crianças com 2-10 anos de idade na altura da vacinação (Estudo MenACWY-TT-088)

Serogrupo meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal (meses)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
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)
	Vacina MenC-CRM	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)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para persistência adaptada para cada ponto temporal.

*análise rSBA realizada em laboratórios do PHE no Reino Unido

**análise hSBA realizada em laboratórios da GSK

A persistência de títulos hSBA foi avaliada 1 ano após a vacinação de crianças com 6-10 anos de idade, inicialmente vacinadas no Estudo MenACWY-TT-027 (Tabela 10) (ver secção 4.4).

Tabela 10: Títulos hSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em crianças com 6-10 anos e persistência 1 ano após a vacinação (Estudos MenACWY-TT-027/028)

Sero-grupo meningocócico	Grupo vacinado com	1 mês após a primovacinação (Estudo MenACWY-TT-027)			Persistência de 1 ano (Estudo MenACWY-TT-028)		
		N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para persistência ao Ano 1.

A análise hSBA não foi realizada em crianças com idades entre 2 e < 6 anos (na altura da vacinação).

*análise hSBA realizada em laboratórios da GSK

Os títulos SBA foram determinados durante um período de 10 anos em crianças inicialmente vacinadas com uma dose de Nimenrix ou ACWY-PS entre os 2 e os 10 anos de idade no Estudo MenACWY-TT-027. A persistência dos títulos SBA foi avaliada em dois estudos de extensão: MenACWY-TT-032 (até 5 anos) e MenACWY-TT-100 (até 10 anos). O Estudo MenACWY-TT-100 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix administrada 10 anos após a primovacinação com Nimenrix ou ACWY-PS. Os resultados são apresentados na Tabela 11 (ver secção 4.4).

Tabela 11: Títulos rSBA e hSBA após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em crianças com 2-10 de idade, persistência até 10 anos, e após reforço administrado 10 anos após a primovacinação (Estudos MenACWY-TT-027/032/100)

Sero-grupo Meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Nimenrix	Mês 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111 ⁽⁵⁾	81,1% (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		Ano 5 ⁽²⁾	98	90,8%	141	n/a ⁽⁶⁾	--	--

Sero-grupo Meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
				(83,3; 95,7)	(98,2; 203)			
C	Vacina ACWY-PS	Ano 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)
		Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço) ^(3,4)	74	95,9% (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100% (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
		Mês 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35 ⁽⁵⁾	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Ano 5 ⁽²⁾	13	15,4% (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
	Nimenrix	Ano 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)
		Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100% (80,5; 100)	211 (131; 340)
		Mês 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107 ⁽⁵⁾	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Ano 5 ⁽²⁾	98	90,8% (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
Vacina ACWY-PS	Ano 6 ⁽³⁾	98	82,7% (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8% (87,0; 97,7)	427 (261; 700)	
	Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	74	85,1% (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8% (83,0; 96,9)	222 (129; 380)	
	(Após reforço) ^(3,4)	74	100% (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100% (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)	
	Mês 1 ⁽¹⁾	74	100% (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38 ⁽⁵⁾	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)	
	Ano 5 ⁽²⁾	13	100% (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/a ⁽⁶⁾	--	--	
W-135	Nimenrix	Ano 6 ⁽³⁾	24	79,2% (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100% (85,8; 100)	235 (122; 451)
		Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	17	76,5% (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100,0% (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(Após reforço) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94,1 (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)
		Mês 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107 ⁽⁵⁾	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Ano 5 ⁽²⁾	98	78,6% (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
	Ano 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)	
	(Após reforço) ^(3,4)	74	68,9% (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0% (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)	
Vacina ACWY-PS	Mês 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35 ⁽⁵⁾	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)	
	Ano 5 ⁽²⁾	13	0%	4,0	n/a ⁽⁶⁾	--	--	

Sero-grupo Meningocócico	Grupo vacinado com	Ponto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
				(0,0; 24,7)	(4,0; 4,0)			
		Ano 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)
		Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço) ^(3,4)	17	94,1% (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100% (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	Nimenrix	Mês 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94 ⁽⁵⁾	83,0% (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		Ano 5 ⁽²⁾	98	78,6% (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Ano 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)
		Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço) ^(3,4)	74	100% (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100% (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
	Vacina ACWY-PS	Mês 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32 ⁽⁵⁾	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		Ano 5 ⁽²⁾	13	7,7% (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Ano 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)
		Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	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)
		(Após reforço) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100% (80,5; 100)	454 (215; 960)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para cada ponto temporal. Os indivíduos com uma resposta subótima ao subgrupo meningocócico C (definido como título SBA inferior ao *cut-off* predefinido do ensaio) deveriam receber uma dose adicional da vacina MenC antes do Ano 6. Estes indivíduos foram excluídos da análise ao Ano 5, mas foram incluídos na análise aos Anos 6 e 10.

- (1) Estudo MenACWY-TT-027
- (2) Estudo MenACWY-TT-032
- (3) Estudo MenACWY-TT-100
- (4) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após a dose de reforço ao Ano 10
- (5) Inclui crianças com idades entre 6 e < 11 anos. A análise hSBA não foi realizada em crianças com idades entre 2 e < 6 anos (na altura da vacinação)
- (6) De acordo com o protocolo do Estudo MenACWY-TT-032, os títulos hSBA não foram medidos nesta faixa etária ao Ano 5

*análise rSBA realizada em laboratórios da GSK em amostras obtidas 1 mês após a primovacinação de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido

**análise hSBA realizada em laboratórios da GSK e no Neomed, no Canadá para os pontos temporais do Estudo MenACWY-TT-100

Imunogenicidade em adolescentes com 11-17 anos de idade e em adultos ≥ 18 anos de idade

Em dois ensaios clínicos realizados em adolescentes com 11-17 anos de idade (Estudo MenACWY-TT-036) e em adultos com 18-55 anos de idade (Estudo MenACWY-TT-035), foi administrada uma dose de Nimenrix ou uma dose da vacina ACWY-PS.

Nimenrix demonstrou ser não inferior à vacina ACWY-PS em termos de resposta à vacina,

como apresentado na Tabela 12.

Tabela 12: Títulos rSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em adolescentes com 11-17 anos de idade e em adultos com 18-55 anos de idade (Estudos MenACWY-TT-035/036)

Sero-grupo meningocócico	Grupo vacinado com	Estudo MenACWY-TT-036 (11-17 anos) ⁽¹⁾			Estudo MenACWY-TT-035 (18-55 anos) ⁽¹⁾		
		N	RV (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Nimenrix	553	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	Vacina 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)
	Vacina 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)
	Vacina 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)
	Vacina ACWY-PS	219	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

A análise de imunogenicidade foi realizada nas coortes PP.

(1) Colheita de amostras sanguíneas 1 mês após a vacinação

RV: resposta à vacina definida como a proporção de indivíduos com:

- Títulos rSBA ≥ 32 em indivíduos inicialmente seronegativos (isto é, títulos rSBA pré-vacinação < 8)
- aumento de pelo menos 4 vezes dos títulos rSBA desde o período pré-vacinação até ao período pós-vacinação, em indivíduos inicialmente seropositivos (isto é, títulos rSBA pré-vacinação ≥ 8)

*análise rSBA realizada em laboratórios da GSK

Os títulos rSBA foram determinados durante um período de 10 anos em indivíduos inicialmente vacinados com uma dose de Nimenrix ou ACWY-PS entre os 11 e os 17 anos de idade no Estudo MenACWY-TT-036. A persistência dos títulos rSBA foi avaliada em dois estudos de extensão: MenACWY-TT-043 (até 5 anos) e MenACWY-TT-101 (até 10 anos). O Estudo MenACWY-TT-101 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix administrada 10 anos após a primovacinação com Nimenrix ou ACWY-PS. Os resultados são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13: Títulos rSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em adolescentes com 11-17 anos de idade, persistência até 10 anos, e após reforço administrado 10 anos após a primovacinação (Estudos MenACWY-TT-036/043/101)

Sero-grupo meningo-cócico	Ponto temporal	Nimenrix			Vacina ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Mês 1 ⁽¹⁾	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	Ano 3 ⁽²⁾	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	Ano 5 ⁽²⁾	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(Após reforço) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	Mês 1 ⁽¹⁾	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	Ano 3 ⁽²⁾	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	Ano 5 ⁽²⁾	236	88,6% (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(Após reforço) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391; 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Mês 1 ⁽¹⁾	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	Ano 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)
	Ano 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)
	Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(Após reforço) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	Mês 1 ⁽¹⁾	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	Ano 3 ⁽²⁾	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	Ano 5 ⁽²⁾	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(Após reforço) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para cada ponto temporal.

(1) Estudo MenACWY-TT-036

(2) Estudo MenACWY-TT-043

(3) Estudo MenACWY-TT-101

(4) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após uma dose de reforço no Ano 10

*análise de rSBA realizada em laboratórios da GSK em amostras obtidas 1 mês após a primovacinação e de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido

A persistência de hSBA foi avaliada durante um período de até 5 anos após a vacinação de adolescentes e adultos inicialmente vacinados no Estudo MenACWY-TT-052, como apresentado na Tabela 14 (ver secção 4.4).

Tabela 14: Títulos hSBA* após uma dose única de Nimenrix em adolescentes e adultos com 11-25 anos de idade e persistência até 5 anos após a vacinação (Estudos MenACWY-TT-052/059)

Serogrupo meningocócico	Ponto temporal	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Mês 1 ⁽¹⁾	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
	Ano 1 ⁽²⁾	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
	Ano 5 ⁽²⁾	141	48,9% (40,4; 57,5)	8,9 (5,2; 7,3)
C	Mês 1 ⁽¹⁾	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
	Ano 1 ⁽²⁾	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
	Ano 5 ⁽²⁾	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (95,5; 149)
W-135	Mês 1 ⁽¹⁾	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
	Ano 1 ⁽²⁾	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
	Ano 5 ⁽²⁾	138	87,0% (92,5; 97,4)	103 (76,3; 140)
Y	Mês 1 ⁽¹⁾	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
	Ano 1 ⁽²⁾	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
	Ano 5 ⁽²⁾	142	94,4% (93,2; 97,8)	225 (174; 290)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para persistência adaptada para cada ponto temporal.

(1) Estudo MenACWY-TT-052

(2) Estudo MenACWY-TT-059

*análise hSBA realizada em laboratórios da GSK

Os títulos rSBA foram determinados durante um período de 10 anos em indivíduos inicialmente vacinados com uma dose de Nimenrix ou ACWY-PS entre os 11 e os 55 anos de idade no Estudo MenACWY-TT-015. A persistência dos títulos rSBA foi avaliada em dois estudos de extensão: MenACWY-TT-020 (até 5 anos) e MenACWY-TT-099 (até 10 anos). O Estudo MenACWY-TT-099 também avaliou a resposta a uma dose única de reforço de Nimenrix administrada 10 anos após a vacinação inicial com Nimenrix ou ACWY-PS. Os resultados são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: Títulos rSBA* após uma dose única de Nimenrix (ou ACWY-PS) em adolescentes e adultos com 11-55 anos de idade, persistência até 10 anos, e após reforço administrado 10 anos após a primovacinação (Estudos MenACWY-TT-015/020/099)

Sero-grupo meningo-cócico	Ponto temporal	Nimenrix			Vacina ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	TMG (IC 95%)
A	Mês 1 ⁽¹⁾	323	100% (98,9; 100)	4945 (4452; 5493)	112	100% (96,8; 100)	2190 (1858; 2582)
	Ano 4 ⁽²⁾	43	95,3% (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5% (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	Ano 5 ⁽²⁾	51	84,3% (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9% (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	155	78,1% (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2% (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(Após reforço) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	4060 (3384; 4870)	52	100% (93,2; 100)	3585 (2751; 4672)
C	Mês 1 ⁽¹⁾	341	99,7% (98,4; 100)	10074 (8700; 11665)	114	100% (96,8; 100)	6546 (5048; 8488)
	Ano 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)
	Ano 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)
	Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	154	90,9% (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5% (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(Após reforço) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	13824 (10840; 17629)	52	98,1% (89,7; 100)	3444 (1999; 5936)
W-135	Mês 1 ⁽¹⁾	340	99,7% (98,4; 100)	8577 (7615; 9660)	114	100% (96,8; 100)	2970 (2439; 3615)
	Ano 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)
	Ano 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)
	Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	154	71,4% (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2% (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(Após reforço) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	23431 (17351; 31641)	52	98,1% (89,7; 100)	5793 (3586; 9357)
Y	Mês 1 ⁽¹⁾	340	100% (98,9; 100)	10315 (9317; 11420)	114	100% (96,8; 100)	4574 (3864; 5414)
	Ano 4 ⁽²⁾	43	86,0% (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	47,1% (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	Ano 5 ⁽²⁾	51	92,2% (81,1; 97,8)	770 (439; 1351)	19	63,2% (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	Ano 10 ⁽³⁾ (Antes do reforço)	154	86,4% (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5% (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(Após reforço) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	8958 (7602; 10558)	52	100% (93,2; 100)	5138 (3528; 7482)

A análise de imunogenicidade foi realizada na coorte PP para 1 mês e 5 anos após vacinação e na coorte PP para vacinação de reforço.

(1) Estudo MenACWY-TT-015

(2) Estudo MenACWY-TT-020

(3) Estudo MenACWY-TT-099

(4) Colheita de amostras sanguíneas realizada 1 mês após uma dose de reforço no Ano 10.

* análise rSBA realizada em laboratórios da GSK em amostras obtidas 1 mês após a primovacinação e de amostras obtidas em pontos temporais subsequentes em laboratórios do PHE no Reino Unido

Num outro estudo (MenACWY-TT-085), foi administrada uma dose única de Nimenrix a 194 adultos libaneses com idade igual e superior a 56 anos (incluindo 133 com 56-65 anos de idade e 61 com >65 anos). A percentagem de indivíduos com títulos rSBA (ensaios realizados em laboratórios da GSK) pré-vacinação ≥ 128 variou de 45% (serogrupo C) a 62% (serogrupo Y). No global, 1 mês após a vacinação, a percentagem de indivíduos vacinados com títulos rSBA ≥ 128 variou de 93% (serogrupo C) a 97% (serogrupo Y). No subgrupo com idade > 65 anos, a percentagem de indivíduos vacinados com títulos rSBA ≥ 128 , 1 mês após a vacinação variou de 90% (serogrupo A) a 97% (serogrupo Y).

Resposta à dose de reforço de indivíduos previamente vacinados com uma vacina meningocócica conjugada contra a *Neisseria meningitidis*

A administração de uma dose de reforço de Nimenrix a indivíduos primovacinação com uma vacina meningocócica monovalente (MenC-CRM) ou tetravalente conjugada (MenACWY-TT) foi estudada em indivíduos a partir dos 12 meses de idade. Foram observadas respostas anamnésicas robustas a antígeno(s) contidos na vacina usada na primovacinação (ver Tabelas 6, 7, 11, 13, e 15).

Resposta a Nimenrix de indivíduos previamente vacinados com uma vacina polissacárida simples contra a *Neisseria meningitidis*

No Estudo MenACWY-TT-021 realizado em indivíduos com 4,5-34 anos de idade, a imunogenicidade de uma dose de reforço de Nimenrix administrada entre 30 e 42 meses após a vacinação com a vacina ACWY-PS, foi comparada com a imunogenicidade de uma dose de reforço de Nimenrix administrada a indivíduos do mesmo grupo etário não vacinados nos 10 anos anteriores com uma vacina meningocócica. Foi observada uma resposta imunitária (títulos rSBA ≥ 8) para todos os quatro serogrupos meningocócicos em todos os indivíduos, independentemente do estado vacinal com uma vacina meningocócica. Os TMGs rSBA foram significativamente inferiores nos indivíduos que tinham recebido uma dose da vacina ACWY-PS, 30-42 meses antes da dose de reforço de Nimenrix. No entanto, 100% dos indivíduos alcançaram títulos rSBA ≥ 8 para os quatro serogrupos (A, C, W-135 e Y) (ver secção 4.4).

Crianças (2-17 anos de idade) com asplenia anatómica ou funcional

O estudo MenACWY-TT-084 comparou as respostas imunitárias a duas doses de Nimenrix administradas com um intervalo de 2 meses, entre um grupo de 43 indivíduos com 2-17 anos de idade com asplenia anatómica ou funcional, e um grupo de 43 indivíduos da mesma faixa etária com função esplênica normal. Um mês após a primeira dose da vacina e 1 mês após a segunda dose, percentagens semelhantes de indivíduos nos dois grupos apresentaram títulos rSBA ≥ 8 e ≥ 128 , e títulos hSBA ≥ 4 e ≥ 8 .

Impacto de uma única dose de Nimenrix

Em 2018, os Países Baixos incluíram Nimenrix no programa nacional de vacinação num esquema de dose única em crianças com 14 meses de idade, em substituição da vacina meningocócica conjugada para o serogrupo C. Em 2018, também se iniciou uma campanha de *catch-up* com um esquema de dose única de Nimenrix em adolescentes entre os 14 e 18 anos de idade, que se tornou rotina em 2020, resultando num programa nacional de vacinação de bebés e adolescentes. No período de dois anos, a incidência de doença meningocócica causada pelos serogrupos C, W, e Y foi significativamente reduzida em 100% (IC 95%: 14, 100) em indivíduos entre os 14 e os 18 anos de idade, 85% (IC 95%: 32, 97) em todas as idades elegíveis

para vacinação (efeito direto) e 50% (IC 95%: 28, 65) em idades não elegíveis para vacinação (efeito indireto). O impacto de Nimenrix foi principalmente induzido por uma redução na doença causada pelo serogrupo W.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos revelam não existirem riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de tolerância local, toxicidade aguda, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento e estudos de fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Sacarose
Trometamol

Solvente:

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos

Após reconstituição

Após a reconstituição, a vacina deve ser administrada imediatamente. Apesar de não ser recomendado um período de espera, foi demonstrada estabilidade durante 8 horas a 30°C após a reconstituição. Se não administrada num período de 8 horas, não administrar a vacina.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó em frasco para injetáveis (vidro tipo I) com rolha (borracha de butil) e solvente numa seringa pré-cheia com uma rolha (borracha de butil).

Embalagens de 1 e 10 com ou sem agulhas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

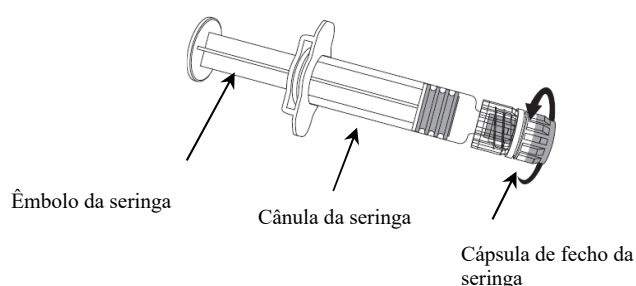
6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para reconstituição da vacina com o solvente em seringa pré-cheia

Nimenrix deve ser reconstituído através da adição de todo o conteúdo da seringa pré-cheia de solvente no frasco para injetáveis que contém o pó.

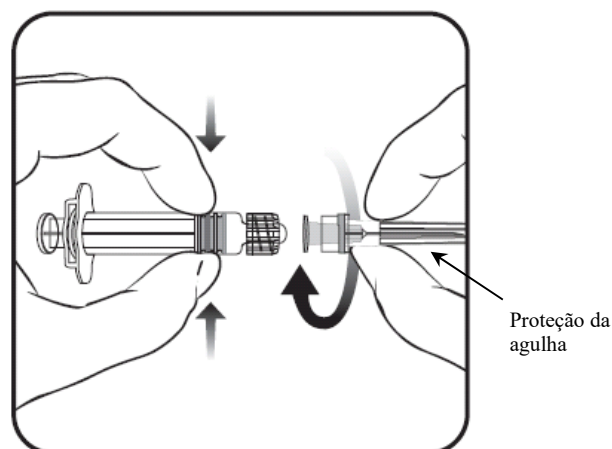
Para colocar a agulha na seringa, ver a figura em baixo. Contudo a seringa fornecida com Nimenrix pode ser ligeiramente diferente (sem rosca) da seringa descrita na figura. Neste caso, a agulha deve ser colocada sem enroscar.

1. Segurar a **cânula** da seringa com uma mão (evitar segurar a seringa pelo êmbolo), desenroscar a cápsula de fecho da seringa, rodando-a no sentido contrário aos ponteiros do relógio.



2. Para colocar a agulha na seringa, rodar a agulha no sentido dos ponteiros do relógio na seringa até a sentir fixa (ver figura).

3. Remover a proteção da agulha, que por vezes pode estar ligeiramente presa.



4. Adicionar o solvente ao pó. Após a adição do solvente ao pó, a mistura deve ser bem agitada até o pó estar completamente dissolvido no solvente.

A vacina reconstituída é uma solução límpida incolor.

Antes da administração, a vacina reconstituída deve ser visualmente inspecionada para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspeto físico. Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Após a reconstituição, a vacina deve ser administrada imediatamente.

Deve ser utilizada uma nova agulha para administrar a vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de abril de 2012.
Data da última renovação: 16 de fevereiro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2021

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>