Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nimenrix® - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze Meningokokken-Gruppen A, C, W-135 und Y-Konjugatimpfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Rekonstitution enthält 1 Dosis (0,5 ml):

Neisseria meningitidis-Gruppe A-Polysaccharid[1]	5 Mikrogramm
Neisseria meningitidis-Gruppe C-Polysaccharid[1]	5 Mikrogramm
Neisseria meningitidis-Gruppe W-135-Polysaccharid[1]	5 Mikrogramm
Neisseria meningitidis-Gruppe Y-Polysaccharid[1]	5 Mikrogramm

[1]konjugiert an Tetanustoxoid-Trägerprotein 44 Mikrogramm

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Das Pulver bzw. der Pulverkuchen ist weiß.
Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nimenrix wird angewendet zur aktiven Immunisierung von Personen ab einem Alter von 6 Wochen gegen eine invasive Meningokokkenerkrankung, verursacht durch *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W 135 und Y.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anwendung von Nimenrix sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

Grundimmunisierung
Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis unter 6 Monaten: 2 Dosen zu jeweils 0,5 ml, verabreicht im Abstand von 2 Monaten.

Säuglinge ab einem Alter von 6 Monaten, Kinder, Jugendliche und Erwachsene: Es sollte 1 Einzeldosis zu 0,5 ml verabreicht werden.
Bei manchen Personen kann die Verabreichung einer zusätzlichen Grundimmunisierungsdosis Nimenrix in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Auffrischimpfung
Langzeitdaten zur Antikörperpersistenz nach Impfung mit Nimenrix liegen für bis zu 10 Jahre nach der Impfung vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Nach Abschluss der Grundimmunisierung bei Säuglingen im Alter von 6 Wochen bis unter 12 Monaten sollte im Alter von 12 Monaten eine Auffrischimpfung gegeben werden, wobei ein Abstand von mindestens 2 Monaten nach der letzten Impfung mit Nimenrix einzuhalten ist (siehe Abschnitt 5.1).

Bei zuvor geimpften Personen ab einem Alter von 12 Monaten kann Nimenrix als Auffrischimpfung gegeben werden, wenn diese zuvor eine Grundimmunisierung mit einem Konjugat- oder einfachen Polysaccharid-Meningokokken-Impfstoff erhalten haben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Nimenrix ist ausschließlich intramuskulär zu injizieren.

Bei Säuglingen wird als Injektionsstelle der anterolaterale Bereich des Oberschenkels empfohlen. Bei Personen ab einem Alter von 1 Jahr wird als Injektionsstelle der anterolaterale Bereich des Oberschenkels oder der M. deltoideus empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Nimenrix darf unter keinen Umständen intravasal, intradermal oder subkutan verabreicht werden.

Der Impfung sollten eine Anamneseerhebung (unter besonderer Berücksichtigung früherer Impfungen und eventuell aufgetretener Nebenwirkungen) sowie eine klinische Untersuchung vorausgehen.

Für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes sollten stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Interkurrente Erkrankung

Die Impfung mit Nimenrix sollte bei Personen, die an einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Ein banaler Infekt (wie z. B. eine Erkältung) stellt jedoch keine Kontraindikation für eine Impfung dar.

Ohnmacht

Besonders bei Jugendlichen kann es als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Ohnmacht kommen. Diese kann während der Erholungsphase von verschiedenen neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonische Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Blutgerinnungsstörung ist Nimenrix mit Vorsicht zu verabreichen, da es bei diesen Personen nach intramuskulärer Injektion zu Blutungen kommen kann.

Immundefizienz

Es wird möglicherweise bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie oder mit geschwächtem Immunsystem keine ausreichende Immunantwort erreicht.

Personen mit angeborener Komplementdefizienz (zum Beispiel C5- oder C3-Mangel) sowie Personen, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Aktivierung des terminalen Komplements hemmen (z. B. Eculizumab), haben ein erhöhtes Risiko einer durch *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W-135 und Y verursachten invasiven Erkrankung, auch wenn sie Antikörper nach der Impfung mit Nimenrix entwickeln.

Schutz vor einer Meningokokkenerkrankung

Nimenrix wird nur einen Schutz vor *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W-135 und Y verleihen. Der Impfstoff wird nicht vor anderen *Neisseria meningitidis*-Gruppen schützen.

Es wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt.

Auswirkungen einer vorhergehenden Impfung mit einem einfachen Polysaccharid-Meningokokken-Impfstoff
Personen, die zuvor schon einmal eine Impfung mit einem einfachen Polysaccharid-Meningokokken-Impfstoff erhalten haben und 30 bis 42 Monate später mit Nimenrix geimpft wurden, hatten niedrigere geometrische Mitteltiter (GMTs, gemessen mit einem Test auf bakterizide Antikörper im Serum unter Verwendung von Kaninchen-Komplement [rSBA]) als Personen, die in den vergangenen 10 Jahren keinen Meningokokken-Impfstoff erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Auswirkung von vor der Impfung vorhandenen Antikörpern gegen das Tetanustoxoid
Die Sicherheit und Immunogenität von Nimenrix wurde bei aufeinanderfolgender oder gleichzeitiger Verabreichung eines Impfstoffs mit Diphtherie- und Tetanustoxoiden, azellulärem Pertussis, inaktivierten Polioviren (1, 2 und 3), Hepatitis-B-Oberflächenantigen und *Haemophilus influenzae* Typ b-Polyribosyl-Ribose-Phosphat konjugiert an Tetanustoxoid (DTPa-HBV-IPV/Hib) im zweiten Lebensjahr untersucht. Die Verabreichung von Nimenrix einen Monat nach der DTPa-HBV-IPV/Hib-Impfung resultierte in niedrigeren rSBA-GMTs gegen die Gruppen A, C und W-135 im Vergleich zur gleichzeitigen Verabreichung (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Immunantwort bei Säuglingen im Alter von 6 Monaten bis unter 12 Monaten
Die Verabreichung einer Einzeldosis im Alter von 6 Monaten ging im Vergleich zu einer

Verabreichung von 3 Dosen im Alter von 2, 4 und 6 Monaten mit niedrigeren hSBA (human serum bactericidal assay)-Titern für die Gruppen W-135 und Y einher (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Wenn bei einem Säugling im Alter von 6 Monaten bis unter 12 Monaten mit einem besonderen Risiko für eine invasive Meningokokkenerkrankung aufgrund einer Exposition gegenüber den Gruppen W-135 und/ oder Y zu rechnen ist, kann im Abstand von 2 Monaten die Verabreichung einer zusätzlichen Grundimmunisierungsdosis Nimenrix in Betracht gezogen werden.

Immunantwort bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 14 Monaten
Kleinkinder im Alter von 12 bis 14 Monaten zeigten einen Monat nach der Impfung mit einer Dosis Nimenrix oder einen Monat nach der Impfung mit der zweiten Dosis Nimenrix im Abstand von zwei Monaten ähnliche rSBA-Titer auf die Gruppen A, C, W-135 und Y.

Eine Einzeldosis ging im Vergleich zu 2 Dosen im Abstand von zwei Monaten mit niedrigeren hSBA-Titern für die Gruppen W-135 und Y einher. Die Antworten auf die Gruppen A und C nach einer bzw. zwei Dosen waren ähnlich (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Wenn bei einem Kleinkind ein besonderes Risiko für eine invasive Meningokokkenerkrankung aufgrund einer Exposition gegenüber den Gruppen W-135 und/ oder Y erwartet wird, kann nach einem Intervall von 2 Monaten die Verabreichung einer zweiten Dosis Nimenrix in Betracht gezogen werden. Zur Abnahme der Antikörpertiter gegen Gruppe A oder Gruppe C nach einer ersten Dosis Nimenrix bei Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten, siehe „Persistenz der bakteriziden Serum-Antikörpertiter“.

Persistenz der bakteriziden Serum-Antikörpertiter

Nach der Gabe von Nimenrix kommt es zu einer Abnahme der bakteriziden Serum-Antikörpertiter gegen Gruppe A unter Verwendung von hSBA (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Wenn jedoch für eine Person ein besonderes Risiko für eine Exposition gegenüber Gruppe A zu erwarten ist und eine Dosis Nimenrix vor mehr als ca. einem Jahr verabreicht wurde, kann die Gabe einer Auffrischimpfung in Betracht gezogen werden.

Es wurde eine Abnahme der Antikörpertiter über die Zeit für die Gruppen A, C, W-135 und Y beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Bei Personen, die im Kleinkindalter geimpft wurden und weiterhin einem hohen Risiko für eine Meningokokkenerkrankung, verursacht durch die Gruppen A, C, W-135 oder Y, ausgesetzt sind, kann eine Auffrischimpfung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Auswirkung von Nimenrix auf Anti-Tetanus-Antikörperkonzentrationen

Obwohl nach einer Impfung mit Nimenrix ein Anstieg der Anti-Tetanustoxoid (TT)-Antikörperkonzentrationen beobachtet wurde, ersetzt Nimenrix nicht eine Immunisierung gegen Tetanus.

Die Verabreichung von Nimenrix im zweiten Lebensjahr gleichzeitig mit oder einen Monat vor einem Tetanustoxoid-haltigen Impfstoff beeinträchtigt weder die Immunantwort auf Tetanustoxoid noch wird die Sicherheit signifikant beeinflusst. Es liegen keine Daten bei Personen über 2 Jahren vor.

Natrium-Gehalt

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Säuglingen kann Nimenrix gleichzeitig mit kombinierten DTPa-HBV-IPV/Hib-Impfstoffen sowie 10-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen verabreicht werden.

Ab einem Alter von 1 Jahr kann Nimenrix gleichzeitig mit jedem der folgenden Impfstoffe verabreicht werden: Hepatitis A (HAV)- und Hepatitis B (HBV)-Impfstoffe, Masern-Mumps-Röteln (MMR)-Impfstoff, Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Impfstoff, 10-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff oder nicht-adjuvantierter saisonaler Influenzaimpfstoff.

Im zweiten Lebensjahr kann Nimenrix auch gleichzeitig mit kombinierten Diphtherie-Tetanus-azellulären Pertussis (DTPa)-Impfstoffen verabreicht werden, einschließlich kombinierten DTPa-Impfstoffen mit Hepatitis B, Poliovirus inaktiviert oder *Haemophilus influenzae* Typ b (HBV, IPV oder Hib), wie zum Beispiel einem DTPa-HBV-IPV/Hib-Impfstoff, und mit 13-valentem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff.

Bei Personen im Alter von 9 bis 25 Jahren kann Nimenrix gleichzeitig mit einem rekombinanten bivalenten Impfstoff gegen humane Papillomaviren des Typs 16 und 18 (HPV2) verabreicht werden.

Wann immer möglich sollten Nimenrix und ein TT-haltiger Impfstoff, wie zum Beispiel ein DTPa-HBV-IPV/Hib-Impfstoff, gleichzeitig verabreicht werden, oder Nimenrix sollte mindestens einen Monat vor dem TT-haltigen Impfstoff appliziert werden.

Einen Monat nach der gleichzeitigen Verabreichung eines 10-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes wurden niedrigere mittlere geometrische Antikörperkonzentrationen (GMCs) und Opsonophagozytose-Test (OPA)-Antikörper-GMTs für einen Pneumokokken-Serotyp (18C, konjugiert an Tetanustoxoid-Trägerprotein) beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Die gleichzeitige Verabreichung hatte keine Auswirkungen auf die Immunantworten auf die anderen neun Pneumokokken-Serotypen.

Einen Monat nach der gleichzeitigen Verabreichung mit einem adsorbierten Kombinationsimpfstoff aus Tetanus-Toxoid, Diphtherie-Toxoid (reduzierter Gehalt) und azellulärem Pertussis-Antigen (Tdap) bei Personen im Alter von 9 bis 25 Jahren wurden für jedes Pertussis-Antigen (Pertussis-Toxoid [PT], filamentöses Hämagglutinin [FHA] und Pertactin [PRN]) niedrigere GMCs beobachtet. Mehr als 98 % der Personen hatten Anti-PT-, FHA- oder PRN-Konzentrationen oberhalb des Schwellenwertes der Untersuchung. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Die gleichzeitige Verabreichung hatte keine Auswirkungen auf die Immunantworten auf Nimenrix oder die in Tdap enthaltenen Tetanus- oder Diphtherie-Antigene.

Falls Nimenrix gleichzeitig mit anderen injizierbaren Impfstoffen verabreicht wird, sollten die Impfstoffe immer in verschiedene Gliedmaßen injiziert werden.

Bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie wird möglicherweise keine ausreichende Immunantwort erzielt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nimenrix bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche

Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, embryonale/ fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Nimenrix sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist und die möglichen Vorteile die potentiellen Risiken für den Fötus überwiegen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nimenrix in die Muttermilch übergeht.

Nimenrix sollte während der Stillzeit nur verabreicht werden, wenn die möglichen Vorteile die potentiellen Risiken überwiegen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Einige der im Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können jedoch die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Das in der anschließenden Tabelle dargestellte Sicherheitsprofil von Nimenrix basiert auf den folgenden zwei klinischen Studien-Datensätzen:

- Einer gepoolten Analyse der Daten von 9.621 Personen, die eine Einzeldosis Nimenrix erhielten. Davon waren 3.079 Kleinkinder (12 bis 23 Monate), 909 Kinder zwischen 2 und 5 Jahren, 990 Kinder zwischen 6 und 10 Jahren, 2.317 Jugendliche (11 bis 17 Jahre) und 2.326 Erwachsene (18 bis 55 Jahre).
- Daten aus einer Studie an Säuglingen im Alter von 6 bis 12 Wochen zum Zeitpunkt der ersten Dosis (Studie MenACWY-TT-083). 1.052 Säuglinge erhielten mindestens eine Dosis einer Grundimmunisierung mit 2 oder 3 Dosen Nimenrix und 1.008 erhielten im Alter von etwa 12 Monaten eine Auffrischimpfung.

Die Sicherheitsdaten wurden auch in einer gesonderten Studie untersucht, in der 274 Personen im Alter von 56 Jahren und älter eine Einzeldosis Nimenrix erhielten.

Lokale und allgemeine Nebenwirkungen
In den Altersgruppen von 6 bis 12 Wochen sowie 12 bis 14 Monaten, die 2 Dosen Nimenrix im Abstand von 2 Monaten erhielten, waren die erste und zweite Dosis mit einer jeweils ähnlichen lokalen und systemischen Reaktogenität assoziiert.

Das lokale und allgemeine Nebenwirkungsprofil einer Auffrischimpfung mit Nimenrix, die Personen im Alter von 12 Monaten bis 30 Jahren nach der Grundimmunisierung mit Nimenrix oder anderen Konjugat- oder einfachen Polysaccharid-Meningokokken-Impfstoffen verabreicht wurde, war ähnlich

dem lokalen und allgemeinen Nebenwirkungsprofil nach der Grundimmunisierung mit Nimenrix, mit Ausnahme gastrointestinaler Symptome (einschließlich Durchfall, Erbrechen und Übelkeit), die bei Personen ab dem Alter von 6 Jahren sehr häufig auftraten.

Tabellarische Liste von Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen ist in folgende Kategorien eingeteilt:

Sehr häufig: (≥ 1/10)
Häufig: (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich: (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten: (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten: (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in den Studien bei Personen im Alter von 6 Wochen bis 55 Jahren und während der Anwendung nach der Zulassung berichtet wurden. Die Nebenwirkungen bei Personen über 55 Jahren waren ähnlich denen, die bei jüngeren Erwachsenen beobachtet wurden.

Tabelle 1: Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt***	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Nicht bekannt	Überempfindlichkeit*** Anaphylaxie***
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Reizbarkeit
	Gelegentlich	Schlaflosigkeit Schreien
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schläfrigkeit Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Hypästhesien Schwindel
	Selten	Fieberkrampf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall Erbrechen Übelkeit*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Pruritus Urtikaria Hautausschlag**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Myalgie Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber Schwellung an der Injektionsstelle Schmerzen an der Injektionsstelle Rötung an der Injektionsstelle Müdigkeit
	Häufig	Hämatom an der Injektionsstelle*

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Gelegentlich	Unwohlsein Verhärtung an der Injektionsstelle Pruritus an der Injektionsstelle Wärme an der Injektionsstelle Schmerzunempfindlichkeit an der Injektionsstelle
	Nicht bekannt***	Ausgedehnte Schwellung der Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde, oft verbunden mit einem Erythem, manchmal unter Einbeziehung des angrenzenden Gelenks oder Schwellung der gesamten Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde.

*Übelkeit und Hämatom an der Injektionsstelle traten bei Säuglingen gelegentlich auf.
**Ausschlag trat bei Säuglingen häufig auf.
***Nebenwirkung nach der Zulassung bekannt geworden

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Meningokokken-Impfstoffe, ATC-Code: J07AH08

Wirkmechanismus

Antikapsuläre Meningokokken-Antikörper schützen vor einer Meningokokkenerkrankung durch Komplement-vermittelte bakterizide Aktivität. Nimenrix induziert die Produktion von bakteriziden Antikörpern gegen Kapsel-Polysaccharide von *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W-135 und Y, gemessen mit Testsystemen, bei denen entweder rSBA (rabbit serum bactericidal assay) oder hSBA

verwendet wird.

Immunogenität bei Säuglingen

In der Studie MenACWY-TT-083 wurde die erste Dosis im Alter von 6 bis 12 Wochen verabreicht, die zweite im Abstand von 2 Monaten, und die dritte (Auffrischdosis) wurde im Alter von etwa 12 Monaten verabreicht. Gleichzeitig wurden ein DTPa-HBV-IPV/Hib- und ein 10-valenter Pneumokokken-Impfstoff verabreicht. Nimenrix löste rSBA- und hSBA-Titer gegen die vier Meningokokken-Gruppen aus, wie in Tabelle 2 gezeigt, wobei die Antwort auf die Gruppe C hinsichtlich der Prozentwerte der rSBA-Titer ≥ 8 1 Monat nach der zweiten Dosis gegenüber derjenigen der zugelassenen MenC-CRM- und MenC-TT-Impfstoffe nicht unterlegen war.

Daten aus dieser Studie stützen die Extrapolation der Daten zur Immunogenität und Dosierung auf Säuglinge im Alter von 12 Wochen bis unter 6 Monaten.

Tabelle 2: rSBA- und hSBA-Titer nach zwei Dosen Nimenrix (oder MenC-CRM oder MenC-TT) im Abstand von 2 Monaten mit Verabreichung der ersten Dosis an Säuglinge im Alter von 6–12 Wochen und nach einer Auffrischung im Alter von 12 Monaten (Studie MenACWY-TT-083)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	Nach Dosis 2[1]	456	97,4 % (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5 % (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Nach Auffrischung[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	Nach 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)
		Nach Auffrischung[1]	463	99,8 % (98,8; 100)	1.177 (1.059; 1.308)	221	99,5 % (97,5; 100)	4.992 (4.086; 6.100)
	MenC-CRM-Impfstoff	Nach 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)
		Nach Auffrischung[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-TT-Impfstoff	Nach Dosis 2[1]	457	100 % (99,2; 100)	1.188 (1.080; 1.307)	226	100 % (98,4; 100)	2.626 (2.219; 3.109)
		Nach Auffrischung[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	Nach Dosis 2[1]	455	99,1 % (97,8; 99,8)	1.605 (1.383; 1.862)	217	100 % (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Nach Auffrischung[1]	462	99,8 % (98,8; 100)	2.777 (2.485; 3.104)	218	100 % (98,3; 100)	5.123 (4.504; 5.826)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
Y	Nimenrix	Nach Dosis 2[(1)]	456	98,2 % (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7 % (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Nach Auffrischung[(1)]	462	99,4 % (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100 % (98,3; 100)	2.954 (2.498; 3.493)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den primären gemäß Prüfplan (*according-to-protocol*, ATP)-Kohorten durchgeführt.

*rSBA-Analyse durchgeführt in Laboratorien von Public Health England (PHE) im Vereinigten Königreich

**hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien

[(1)] Entnahme der Blutproben 21 bis 48 Tage nach der Impfung

In der Studie MenACWY-TT-087 erhielten Säuglinge entweder eine Einzeldosis zur Grundimmunisierung im Alter von 6 Monaten, gefolgt von einer Auffrischdosis im Alter von 15–18 Monaten (zu beiden Impfzeitpunkten wurde gleichzeitig ein DTPa-IPV/Hib- und ein 10-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff verabreicht), oder drei Dosen zur Grundimmunisierung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten, gefolgt von einer Auffrischdosis im Alter von 15–18 Monaten. Die Verabreichung einer Einzeldosis zur Grundimmunisierung im Alter von 6 Monaten führte zu robusten rSBA-Titern auf die vier Meningokokken-Gruppen, ermittelt anhand des Prozentsatzes von Studienteilnehmern, die rSBA-Titer ≥ 8 aufwiesen, und war mit dem Ansprechen nach der letzten Dosis einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen vergleichbar. Eine Auffrischdosis führte zu einer robusten, in beiden Dosisgruppen vergleichbaren Antikörperantwort gegen alle vier Meningokokken-Gruppen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: rSBA- und hSBA-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix bei Säuglingen im Alter von 6 Monaten sowie vor und nach Auffrischung im Alter von 15–18 Monaten (Studie MenACWY-TT-087)

Meningokokken-Gruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nach Dosis 1[(1)]	163	98,8 % (95,6; 99,9)	1.333 (1.035; 1.716)	59	98,3 % (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Vor Auffrischung	131	81,7 % (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2 % (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	Nach Auffrischung[(1)]	139	99,3 % (96,1; 100)	2.762 (2.310; 3.303)	83	100 % (95,7; 100)	1.416 (1.140; 1.758)
C	Nach Dosis 1[(1)]	163	99,4 % (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100 % (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Vor Auffrischung	131	65,6 % (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2 % (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Nach Auffrischung[(1)]	139	99,3 % (96,1; 100)	2.525 (2.102; 3.033)	92	100 % (96,1; 100)	13.360 (10.953; 16.296)
W	Nach Dosis 1[(1)]	163	93,9 % (89; 97)	1.256 (917; 1.720)	47	87,2 % (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Vor Auffrischung	131	77,9 % (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100 % (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Nach Auffri-	139	100 % (97,4; 100)	3.145 (2.637; 3.750)	59	100 % (93,9; 100)	9.016 (7.045; 11.537)

Meningokokken-Gruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
	schung[(1)]						
Y	Nach Dosis 1[(1)]	163	98,8 % (95,6; 99,9)	1.470 (1.187; 1.821)	52	92,3 % (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Vor Auffrischung	131	88,5 % (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4 % (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Nach Auffrischung[(1)]	139	100 % (97,4; 100)	2.749 (2.301; 3.283)	69	100 % (94,8; 100)	5.978 (4.747; 7.528)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den primären ATP-Kohorten durchgeführt.
*rSBA-Analyse durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich
**hSBA-Analyse durchgeführt bei Neomed in Kanada
[(1)] Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Impfung

Die Messung der hSBA-Titer war ein sekundärer Endpunkt der Studie MenACWY-TT-087. Zwar wurden bei beiden Impfschemata ähnliche Antworten auf Gruppe A und C beobachtet, eine Einzeldosis zur Grundimmunisierung bei Säuglingen im Alter von 6 Monaten war jedoch mit niedrigeren hSBA-Titern auf Gruppe W-135 und Y assoziiert, gemessen anhand des Prozentsatzes von Teilnehmern mit hSBA-Titern ≥ 8 (87,2 % [95 % KI: 74,3; 95,2] bzw. 92,3 % [95 % KI: 81,5; 97,9], im Vergleich zu drei Dosen zur Grundimmunisierung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten (100 % [95 % KI: 96,6; 100] bzw. 100 % [95 % KI: 97,1; 100], siehe Abschnitt 4.4). Nach einer Auffrischdosis waren die hSBA-Titer für alle vier Meningokokken-Gruppen zwischen den beiden Impfschemata vergleichbar. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Immunogenität bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten

In den klinischen Studien MenACWY-TT-039 und MenACWY-TT-040 löste eine Einzeldosis Nimenrix SBA-Titer gegen die vier Meningokokken-Gruppen aus, wobei die rSBA-Titer auf die Gruppe C hinsichtlich des Prozentwerts für Teilnehmer mit rSBA-Titer ≥ 8 vergleichbar mit denjenigen eines zugelassenen MenC-CRM-Impfstoffes waren. In der Studie MenACWY-TT-039 wurde als sekundärer Endpunkt auch hSBA gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: SBA*-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder MenC-CRM) bei Kleinkindern im Alter von 12–23 Monaten (Studien MenACWY-TT-039/040)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Studie MenACWY-TT-039[1]							Studie MenACWY-TT-040[2]	
		rSBA*			hSBA*				rSBA*	
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
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-Impfstoff	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)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP-Kohorten durchgeführt

[1] Entnahme der Blutproben 42 bis 56 Tage nach der Impfung

[2] Entnahme der Blutproben 30 bis 42 Tage nach der Impfung

*SBA-Analysen durchgeführt in GSK-Laboratorien

Langfristige Immunogenität bei Kleinkindern

In der Studie MenACWY-TT-104 wurden die Immunogenität nach 1 Monat und die Persistenz der Immunantwort bis zu 5 Jahre nach 1 oder 2 Dosen (im Abstand von 2 Monaten) Nimenrix bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 14 Monaten untersucht. Einen Monat nach Verabreichung von einer oder zwei Dosen erzeugte Nimenrix rSBA-Titer gegen alle vier Meningokokken-Gruppen, die hinsichtlich der Prozentwerte der Teilnehmer mit einem rSBA-Titer ≥ 8 und hinsichtlich der GMT vergleichbar waren. Als sekundärer Endpunkt wurden die hSBA-Titer gemessen. Einen Monat nach Verabreichung von einer oder zwei Dosen erzeugte Nimenrix hSBA-Titer gegen die Gruppen W-135 und Y, die hinsichtlich der Prozentwerte der Teilnehmer mit hSBA-Titer ≥ 8 höher waren, wenn zwei Dosen im Vergleich zu einer gegeben wurden (siehe Abschnitt 4.4). Nimenrix erzeugte hSBA-Titer gegen die Gruppen A und C, die hinsichtlich der Prozentwerte der Teilnehmer mit hSBA-Titer ≥ 8 ähnlich waren, wenn zwei Dosen im Vergleich zu einer gegeben wurden. Im Jahr 5 wurde lediglich ein geringfügiger Unterschied der Antikörperpersistenz zwischen einer und zwei Dosen hinsichtlich der Prozentwerte der Teilnehmer mit hSBA-Titer ≥ 8 gegen alle Gruppen beobachtet. Eine Antikörperpersistenz wurde im Jahr 5 gegen die Gruppen C, W-135 und Y beobachtet. Nach einer bzw. zwei Dosen betrug der Prozentsatz der Teilnehmer mit hSBA-Titern ≥ 8 für Gruppe C jeweils 60,7 % bzw. 67,8 %, für Gruppe W-135 jeweils 58,9 % und 63,6 % und für Gruppe Y jeweils 61,5 % und 54,2 %. Für Gruppe A wiesen jeweils 27,9 % bzw. 17,9 % der Teilnehmer nach Erhalt von einer bzw. zwei Dosen hSBA-Titer ≥ 8 auf. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: rSBA- und hSBA-Titer nach einer oder zwei Dosen Nimenrix mit Verabreichung der ersten Dosis an Kleinkinder im Alter von 12–14 Monaten sowie Persistenz bis 5 Jahre (Studie MenACWY-TT-104)

Meningokokken-Gruppe	Nimenrix-Dosisgruppe	Zeitpunkt[1]	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	1 Dosis	Nach Dosis 1	180	97,8 % (94,4; 99,4)	1.437 (1.118; 1.847)	74	95,9 % (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
		Jahr 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)
		Jahr 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)
		Jahr 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 Dosen	Nach Dosis 1	158	96,8 % (92,8; 99,0)	1.275 (970; 1.675)	66	97,0 % (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)
		Nach Dosis 2	150	98,0 % (94,3; 99,6)	1.176 (922; 1.501)	66	97,0 % (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
		Jahr 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)
		Jahr 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)
		Jahr 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	Nach Dosis 1	179	95,0 % (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	98,7 % (93,1; 100)	152 (105; 220)
		Jahr 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)
		Jahr 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)
		Jahr 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 Dosen	Nach Dosis 1	157	95,5 % (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7 % (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Nach Dosis 2	150	98,7 % (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100 % (94,8; 100)	1.753 (1.278; 2.404)
		Jahr 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)
		Jahr 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)
		Jahr 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	Nach 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)
		Jahr 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)
		Jahr 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)
		Jahr 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 Dosen	Nach Dosis 1	158	94,9 %	2.030	61	68,9 %	26,2

Meningo-kokken-Gruppe	Nimenrix-Dosisgruppe	Zeitpunkt[(1)]	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
				(90,3; 97,8)	(1.511; 2.728)		(55,7; 80,1)	(16,0; 43,0)
		Nach Dosis 2	150	100 % (97,6; 100)	3.533 (2.914; 4.283)	70	97,1 % (90,1; 99,7)	757 (550; 1.041)
		Jahr 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)
		Jahr 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)
		Jahr 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**	Nach 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)
		Jahr 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)
		Jahr 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)
		Jahr 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 Dosen	Nach 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)
		Nach Dosis 2	150	99,3 % (96,3; 100)	1.134 (944; 1.360)	64	95,3 % (86,9; 99,0)	513 (339; 775)
		Jahr 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)
		Jahr 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)
		Jahr 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)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP-Kohorten durchgeführt.
[(1)] Entnahme der Blutproben 21 bis 48 Tage nach der Impfung
* rSBA-Analyse durchgeführt in PHE -Laboratorien
** hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien

rSBA- und hSBA-Titer wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren bei Kindern bestimmt, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-027 im Alter von 12 bis 23 Monaten mit einer Dosis Nimenrix oder MenC-CRM geimpft worden waren. Die Persistenz der SBA-Titer wurde in zwei Verlängerungsstudien untersucht: MenACWY-TT-032 (bis zu 5 Jahre) und MenACWY-TT-100 (bis zu 10 Jahre). In der Studie MenACWY-TT-100 wurde auch die Antwort auf eine einzelne Auffrischdosis Nimenrix 10 Jahre nach der ersten Impfung mit Nimenrix oder MenC-CRM untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 6: rSBA- und hSBA-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder MenC-CRM) bei Kleinkindern im Alter von 12–23 Monaten, Persistenz bis 10 Jahre und nach Auffrischung 10 Jahre nach der ersten Impfung (Studien MenACWY-TT-

027/032/100)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	Monat 1[1]	222	100 % (98,4; 100)	3.707 (3.327; 4.129)	217	91,2 % (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		Jahr 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)
		Jahr 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)
		Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	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)
		(nach Auffrischung)[3,4]	62	98,4 % (91,3; 100)	5.122 (3.726; 7.043)	62	100 % (94,2; 100)	1.534 (1.112; 2.117)
C	Nimenrix	Monat 1[1]	220	100 % (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1 % (96,8; 99,9)	190 (165; 219)
		Jahr 4[2]	45	97,8 % (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8 % (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		Jahr 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)
		Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	62	82,3 % (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7 % (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(nach Auffrischung)[3,4]	62	100 % (94,2; 100)	7.164 (5.478; 9.368)	59	100 % (93,9; 100)	33.960 (23.890; 48.274)
	MenC-CRM-Impfstoff	Monat 1[1]	68	98,5 % (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1 % (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		Jahr 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)
		Jahr 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)
		Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	16	87,5 % (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3 % (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(nach Auffrischung)[3,4]	16	100 % (79,4; 100)	5.793 (3.631; 9.242)	15	100 % (78,2; 100)	42.559 (20.106; 90.086)
W-135	Nimenrix	Monat 1[1]	222	100 % (98,4; 100)	5.395 (4.870; 5.976)	177	79,7 % (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		Jahr 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)
		Jahr 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)
		Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	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)
		(nach Auffrischung)[3,4]	62	100 % (94,2; 100)	25.911 (19.120; 35.115)	62	100 % (94,2; 100)	11.925 (8.716; 16.316)
Y	Nimenrix	Monat 1[1]	222	100 % (98,4; 100)	2.824 (2.529; 3.153)	201	66,7 % (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		Jahr 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)
		Jahr 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)
		Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	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)
		(nach Auffrischung)[3,4]	62	98,4 % (91,3; 100)	7.661 (5.263; 11.150)	61	100 % (94,1; 100)	12.154 (9.661; 15.291)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP-Kohorten für die Zeitpunkte 1 Monat und 5 Jahre nach der

Impfung und in der ATP-Kohorte bei Auffrischung durchgeführt. Teilnehmer mit suboptimaler Antwort auf Meningokokken-Gruppe C (definiert als SBA-Titer unter dem vordefinierten Schwellenwert der Untersuchung) erhielten vor Jahr 6 eine zusätzliche Dosis des MenC-Impfstoffs. Diese Teilnehmer wurden aus der Analyse für die Jahre 4 und 5 ausgeschlossen, aber in die Analyse für Jahr 10 eingeschlossen.

(1) Studie MenACWY-TT-027
(2) Studie MenACWY-TT-032
(3) Studie MenACWY-TT-100
(4) Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Auffrischdosis in Jahr 10

* rSBA-Analyse der Proben 1 Monat nach der Grundimmunisierung durchgeführt in GSK-Laboratorien, Analysen für alle weiteren Probenahmezeitpunkte durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich
** hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien und bei Neomed in Kanada für Zeitpunkte in Studie MenACWY-TT-100

Persistenz der Booster-Antworten
In der Studie MenACWY-TT-102 wurde die Persistenz der SBA-Titer bis zu 6 Jahre nach einer Auffrischdosis Nimenrix oder MenC-CRM$_{197}$ untersucht, die in Studie MenACWY-TT-048 an Kindern verabreicht wurde, die ursprünglich denselben Impfstoff im Alter von 12–23 Monaten in der Studie MenACWY-TT-039 erhalten hatten. Eine einzelne Auffrischdosis wurde 4 Jahre nach der ersten Impfung gegeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 7: rSBA- und hSBA-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder MenC-CRM) bei Kleinkindern im Alter von 12-23 Monaten, Persistenz nach 4 Jahren und Antwort nach Auffrischung 4 Jahre nach der ersten Impfung sowie Persistenz bis 6 Jahre nach Auffrischimpfung (Studien MenACWY-TT-039/048/102)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	Monat 1(1)	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)
		Jahr 4(2) (vor Auffrischung mit 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)
		(nach Auffrischung)(2,3)	214	100 % (98,3; 100)	7.173 (6.389; 8.054)	202	99,5 % (97,3; 100)	1.343 (1.119; 1.612)
		5 Jahre nach Auffrischdosis(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 Jahre nach Auffrischdosis(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	Monat 1(1)	354	99,7 % (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5 % (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		Jahr 4(2) (vor Auffrischung mit 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)
		(nach Auffrischung)(2,3)	215	100 % (98,3; 100)	4.512 (3.936; 5.172)	209	100 % (98,3; 100)	15.831 (13.626; 18.394)
		5 Jahre nach Auffrischdosis(4)	137	80,3 % (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3 % (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 Jahre nach Auffrischdosis(4)	134	71,6 % (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7 % (93,4; 99,5)	259 (195; 345)

Meningo-kokken-Gruppe	Impfstoff-gruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
	MenC-CRM-Impfstoff	Monat 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)
		Jahr 4[(2)] (vor Auffrischung mit 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)
		(nach Auffrischung)[(2,3)]	43	100 % (91,8; 100)	3.718 (2.596; 5.326)	33	100 % (89,4; 100)	8.646 (5.887; 12.699)
		5 Jahre nach Auffrischdosis[(4)]	23	78,3 % (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100 % (85,2; 100)	241 (139; 420)
		6 Jahre nach Auffrischdosis[(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	Monat 1[(1)]	354	100 % (99,0; 100)	2.682 (2.453; 2.932)	336	87,5 % (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		Jahr 4[(2)] (vor Auffrischung mit 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)
		(nach Auffrischung)[(2,3)]	215	100 % (98,3; 100)	10.950 (9.531; 12.579)	192	100 % (98,1; 100)	14.411 (12.972; 16.010)
		5 Jahre nach Auffrischdosis[(4)]	137	88,3 % (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100 % (97,3; 100)	327 (276; 388)
		6 Jahre nach Auffrischdosis[(4)]	134	85,8 % (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5 % (94,7; 99,8)	314 (255; 388)
Y	Nimenrix	Monat 1[(1)]	354	100 % (99,0; 100)	2.729 (2.473; 3.013)	329	79,3 % (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		Jahr 4[(2)] (vor Auffrischung mit 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)
		(nach Auffrischung)[(2,3)]	215	100 % (98,3; 100)	4.585 (4.129; 5.093)	173	100 % (97,9; 100)	6.776 (5.961; 7.701)
		5 Jahre nach Auffrischdosis[(4)]	137	92,7 % (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8 % (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 Jahre nach Auffrischdosis[(4)]	134	94,0 % (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7 % (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der ATP-Kohorte für jeden Zeitpunkt durchgeführt.

(1) Studie MenACWY-TT-039

(2) Studie MenACWY-TT-048

(3) Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Auffrischdosis in Jahr 4

(4) Studie MenACWY-TT-102

* rSBA-Analyse der Proben 1 Monat nach der Grundimmunisierung durchgeführt in GSK-Laboratorien, Analysen für alle weiteren Probenahmezeitpunkte durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich.

** hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien und bei Neomed in Kanada für die Zeitpunkte in Studie MenACWY-TT-102

Immunogenität bei Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren

In der Studie MenACWY-TT-081 wurde für eine Einzeldosis Nimenrix die Nicht-Unterlegenheit gegenüber einem anderen zugelassenen MenC-CRM-Impfstoff hinsichtlich der Immunantwort auf Gruppe C gezeigt [94,8 % (95 % KI: 91,4; 97,1) bzw. 95,7 % (95 % KI: 89,2; 98,8)]. Der GMT war in

der Nimenrix-Gruppe [2.795 (95 % KI: 2.393; 3.263)] im Vergleich zum MenC-CRM-Impfstoff [5.292 (95 % KI: 3.815; 7.340)] niedriger.

In der Studie MenACWY-TT-038 wurde für eine Einzeldosis Nimenrix die Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem zugelassenen ACWY-PS-Impfstoff hinsichtlich der Immunantwort auf die vier Meningokokken-Gruppen gezeigt, wie in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: rSBA*-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder ACWY-PS) bei Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren (Studie MenACWY-TT-038)

Meningokokken-Gruppe	Nimenrix[(1)]			ACWY-PS-Impfstoff[(1)]		
	N	Immunantwort (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	Immunantwort (95 % KI)	GMT (95 % KI)
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)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der ATP-Kohorte durchgeführt.

(1) Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Impfung

Immunantwort definiert als Anteil an Probanden mit:

- rSBA-Titer ≥ 32 für zu Beginn seronegative Probanden (d. h. rSBA-Titer < 8 vor der Impfung)
- mindestens 4-fachem Anstieg der rSBA-Titer nach der Impfung im Vergleich zu vor der Impfung für zu Beginn seropositive Probanden (d. h. rSBA-Titer ≥ 8 vor der Impfung)

* rSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien

Die Persistenz der SBA-Titer wurde bei ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-081 geimpften Kindern untersucht, wie in Tabelle 9 dargestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 9: rSBA- und hSBA-Titer bis zu 44 Monate nach Nimenrix (oder MenC-CRM) bei Kindern im Alter von 2–10 Jahren zum Zeitpunkt der Impfung (Studie MenACWY-TT-088)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Zeitpunkt (Monat)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
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)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Zeitpunkt (Monat)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
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-Impfstoff	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)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der für jeden Zeitpunkt angepassten ATP-Kohorte für Persistenz durchgeführt.
* rSBA-Analyse durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich
** hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien

Die Persistenz der hSBA-Titer wurde ein Jahr nach der Impfung von Kindern im Alter von 6–10 Jahren untersucht, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-027 geimpft worden waren (Tabelle 10) (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 10: hSBA*-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder ACWY-PS) bei Kindern im Alter von 6–10 Jahren und Persistenz 1 Jahr nach der Impfung (Studien MenACWY-TT-027/028)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	1 Monat nach Impfung (Studie MenACWY-TT-027)			1-Jahres-Persistenz (Studie MenACWY-TT-028)		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
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-Impfstoff	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-Impfstoff	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-Impfstoff	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)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	1 Monat nach Impfung (Studie MenACWY-TT-027)			1-Jahres-Persistenz (Studie MenACWY-TT-028)		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
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-Impfstoff	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)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der ATP-Kohorte für Persistenz für Jahr 1 durchgeführt.
Keine hSBA-Analyse bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren (zum Zeitpunkt der Impfung).
* hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien

Die SBA-Titer wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren bei Kindern bestimmt, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-027 im Alter von 2 bis 10 Jahren mit einer Dosis Nimenrix oder ACWY-PS geimpft worden waren. Die Persistenz der SBA-Titer wurde in zwei Verlängerungsstudien untersucht: MenACWY-TT-032 (bis zu 5 Jahre) und MenACWY-TT-100 (bis zu 10 Jahre). In der Studie MenACWY-TT-100 wurde auch die Antwort auf eine einzelne Auffrischdosis Nimenrix 10 Jahre nach der ersten Impfung mit Nimenrix oder ACWY-PS untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 11: rSBA- und hSBA-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder ACWY-PS) bei Kindern im Alter von 2–10 Jahren, Persistenz bis 10 Jahre und nach Auffrischung 10 Jahre nach der ersten Impfung (Studien MenACWY-TT-027/032/100)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	Monat 1[1]	225	100 % (98,4; 100)	7.301 (6.586; 8.093)	111[5]	81,1 % (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		Jahr 5[2]	98	90,8 % (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	k.A.[6]	--	--
		Jahr 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)
		Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	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)
		(nach Auffrischung)[3,4]	74	95,9 % (88,6; 99,2)	4.626 (3.041; 7.039)	73	100 % (95,1; 100)	1.213 (994; 1.481)
	ACWY-PS-Impfstoff	Monat 1[1]	75	100 % (95,2; 100)	2.033 (1.667; 2.480)	35[5]	25,7 % (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Jahr 5[2]	13	15,4 % (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	k.A.[6]	--	--
		Jahr 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)
		Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	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)
		(nach Auffrischung)[3,4]	17	100 % (80,5; 100)	6.414 (3.879; 10.608)	17	100 % (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	Monat 1[1]	225	100 % (98,4; 100)	2.435 (2.106; 2.816)	107[5]	89,7 % (82,3; 94,8)	155 (101; 237)

Meningo-kokken-Gruppe	Impfstoff-gruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
		Jahr 5[2]	98	90,8 % (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	k.A.[6]	--	--
		Jahr 6[3]	98	82,7 % (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8 % (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	74	85,1 % (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8 % (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(nach Auffrischung)[3,4]	74	100 % (95,1; 100)	4.020 (3.319; 4.869)	71	100 % (94,9; 100)	15.544 (11.735; 20.588)
	ACWY-PS-Impfstoff	Monat 1[1]	74	100 % (95,1; 100)	750 (555; 1.014)	38[5]	39,5 % (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Jahr 5[2]	13	100 % (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	k.A.[6]	--	--
		Jahr 6[3]	24	79,2 % (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100 % (85,8; 100)	235 (122; 451)
		Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	17	76,5 % (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100 % (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(nach Auffrischung)[3,4]	17	100 % (80,5; 100)	15.101 (7.099; 32.122)	17	94,1 % (71,3; 99,9)	44.794 (10.112; 198.440)
W-135	Nimenrix	Monat 1[1]	225	100 % (98,4; 100)	11.777 (10.666; 13.004)	107[5]	95,3 % (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Jahr 5[2]	98	78,6 % (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	k.A.[6]	--	--
		Jahr 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)
		Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	74	68,9 % (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0 % (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(nach Auffrischung)[3,4]	74	100 % (95,1; 100)	27.944 (22.214; 35.153)	74	100 % (95,1; 100)	6.965 (5.274; 9.198)
	ACWY-PS-Impfstoff	Monat 1[1]	75	100 % (95,2; 100)	2.186 (1.723; 2.774)	35[5]	34,3 % (19,1; 52,2)	5,8 (3,3, 9,9)
		Jahr 5[2]	13	0 % (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	k.A.[6]	--	--
		Jahr 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)
		Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	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)
		(nach Auffrischung)[3,4]	17	94,1 % (71,3; 99,9)	10.463 (3.254; 33.646)	15	100 % (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	Nimenrix	Monat 1[1]	225	100 % (98,4; 100)	6.641 (6.044; 7.297)	94[5]	83,0 % (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		Jahr 5[2]	98	78,6 % (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	k.A.[6]	--	--
		Jahr 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)
		Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	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)
		(nach Auffrischung)[3,4]	74	100 % (95,1; 100)	7.530 (5.828; 9.729)	74	100 % (95,1; 100)	11.127 (8.909; 13.898)

Meningo-kokken-Gruppe	Impfstoff-gruppe	Zeitpunkt	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
	ACWY-PS-Impfstoff	Monat 1[(1)]	75	100 % (95,2; 100)	1.410 (1.086; 1.831)	32[(5)]	43,8 % (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		Jahr 5[(2)]	13	7,7 % (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	k.A.[(6)]	--	--
		Jahr 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)
		Jahr 10[(3)] (vor Auffrischung)	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)
		(nach Auffrischung)[(3,4)]	17	100 % (80,5; 100)	6.959 (3.637; 13.317)	17	100 % (80,5; 100)	454 (215; 960)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der ATP-Kohorte für jeden Zeitpunkt durchgeführt. Teilnehmer mit suboptimaler Antwort auf Meningokokken-Gruppe C (definiert als SBA-Titer unter dem vordefinierten Schwellenwert der Untersuchung) erhielten vor Jahr 6 eine zusätzliche Dosis des MenC-Impfstoffs. Diese Teilnehmer wurden aus der Analyse für Jahr 5 ausgeschlossen, aber in die Analyse für die Jahre 6 und 10 eingeschlossen.

(1) Studie MenACWY-TT-027
(2) Studie MenACWY-TT-032
(3) Studie MenACWY-TT-100
(4) Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Auffrischdosis in Jahr 10
(5) Einschließlich Kinder im Alter von 6 bis < 11 Jahren. hSBA-Analyse nicht durchgeführt für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren (zum Zeitpunkt der Impfung).
(6) Gemäß Prüfplan der Studie MenACWY-TT-032 wurde hSBA für diese Altersgruppe in Jahr 5 nicht gemessen.

* rSBA-Analyse der Proben 1 Monat nach der Grundimmunisierung durchgeführt in GSK-Laboratorien, Analysen für alle weiteren Probenahmezeitpunkte durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich
** hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien und bei Neomed in Kanada für die Zeitpunkte in Studie MenACWY-TT-100

Immunogenität bei Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren und Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter

In zwei klinischen Studien, die mit Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren (Studie MenACWY-TT-036) und Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren (Studie MenACWY-TT-035) durchgeführt wurden, wurde entweder eine Dosis Nimenrix oder eine Dosis des ACWY-PS-Impfstoffes verabreicht.

Für Nimenrix wurde die immunologische Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem ACWY-PS-Impfstoff hinsichtlich der Immunantwort gezeigt, wie in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: rSBA*-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder ACWY-PS) bei Jugendlichen im Alter von 11–17 Jahren und Erwachsenen im Alter von 18–55 Jahren (Studien MenACWY-TT-035/036)

Meningokokken-Gruppe	Impfstoffgruppe	Studie MenACWY-TT-036 (11–17 Jahre)[1]			Studie MenACWY-TT-035 (18–55 Jahre)[1]		
		N	Immunantwort (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	Immunantwort (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Nimenrix	553	85,4 % (82,1; 88,2)	5.928 (5.557; 6.324)	743	80,1 % (77,0; 82,9)	3.625 (3.372; 3.897)
	ACWY-PS-Impfstoff	191	77,5 % (70,9; 83,2)	2.947 (2.612; 3.326)	252	69,8 % (63,8; 75,4)	2.127 (1.909; 2.370)
C	Nimenrix	642	97,4 % (95,8; 98,5)	13.110 (11.939; 14.395)	849	91,5 % (89,4; 93,3)	8.866 (8.011; 9.812)
	ACWY-PS-Impfstoff	211	96,7 % (93,3; 98,7)	8.222 (6.807; 9.930)	288	92,0 % (88,3; 94,9)	7.371 (6.297; 8.628)
W-135	Nimenrix	639	96,4 % (94,6; 97,7)	8.247 (7.639; 8.903)	860	90,2 % (88,1; 92,1)	5.136 (4.699; 5.614)
	ACWY-PS-Impfstoff	216	87,5 % (82,3; 91,6)	2.633 (2.299; 3.014)	283	85,5 % (80,9; 89,4)	2.461 (2.081; 2.911)
Y	Nimenrix	657	93,8 % (91,6; 95,5)	14.086 (13.168; 15.069)	862	87,0 % (84,6; 89,2)	7.711 (7.100; 8.374)
	ACWY-PS-Impfstoff	219	78,5 % (72,5; 83,8)	5.066 (4.463; 5.751)	288	78,8 % (73,6; 83,4)	4.314 (3.782; 4.921)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP-Kohorten durchgeführt.

[1] Entnahme der Blutproben 1 Monat nach der Impfung

Immunantwort definiert als Anteil an Probanden mit:

- rSBA-Titer ≥ 32 für zu Beginn seronegative Probanden (d. h. rSBA-Titer < 8 vor der Impfung)
- mindestens 4-fachem Anstieg der rSBA-Titer nach der Impfung im Vergleich zu vor der Impfung für zu Beginn seropositive Probanden (d. h. rSBA-Titer ≥ 8 vor der Impfung)

* rSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien

Die rSBA-Titer wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren bei Teilnehmern bestimmt, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-036 im Alter von 11–17 Jahren mit einer Dosis Nimenrix oder ACWY-PS geimpft worden waren. Die Persistenz der rSBA-Titer wurde in zwei Verlängerungsstudien untersucht: MenACWY-TT-043 (bis zu 5 Jahre) und MenACWY-TT-101 (nach 10 Jahren). In der Studie MenACWY-TT-101 wurde auch die Antwort auf eine einzelne Auffrischdosis Nimenrix 10 Jahre nach der ersten Impfung mit Nimenrix oder ACWY-PS untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: rSBA*-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder ACWY-PS) bei Jugendlichen im Alter von 11–17 Jahren, Persistenz bis 10 Jahre und nach Auffrischung 10 Jahre nach der ersten Impfung (Studien MenACWY-TT-036/043/101)

Meningokokken-Gruppe	Zeitpunkt	Nimenrix			ACWY-PS-Impfstoff		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Monat 1[1]	674	100 % (99,5; 100)	5.929 (5.557; 6.324)	224	99,6 % (97,5; 100)	2.947 (2.612; 3.326)
	Jahr 3[2]	449	92,9 % (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7 % (75,6; 88,4)	206 (147; 288)

Meningo-kokken-Gruppe	Zeitpunkt	Nimenrix			ACWY-PS-Impfstoff		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
	Jahr 5[2]	236	97,5 % (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0 % (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	162	85,2 % (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4 % (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(nach Auffrischung)[3,4]	162	100 % (97,7; 100)	3.760 (3.268; 4.326)	51	100 % (93,0; 100)	2.956 (2.041; 4.282)
C	Monat 1[1]	673	100 % (99,5; 100)	13.110 (11.939; 14.395)	224	100 % (98,4; 100)	8.222 (6.808; 9.930)
	Jahr 3[2]	449	91,1 % (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0 % (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	Jahr 5[2]	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1 % (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	162	90,1 % (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4 % (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(nach Auffrischung)[3,4]	162	100 % (97,7; 100)	8.698 (7.391; 10.235)	51	100 % (93,0; 100)	3.879 (2.715; 5.544)
W-135	Monat 1[1]	678	99,9 % (99,2; 100)	8.247 (7.639; 8.903)	224	100 % (98,4; 100)	2.633 (2.299; 3.014)
	Jahr 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)
	Jahr 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)
	Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	162	71,6 % (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1 % (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(nach Auffrischung)[3,4]	162	100 % (97,7; 100)	11.243 (9.367; 13.496)	51	100 % (93,0; 100)	3.674 (2.354; 5.734)
Y	Monat 1[1]	677	100 % (99,5; 100)	14.087 (13.168; 15.069)	224	100 % (98,4; 100)	5.066 (4.463; 5.751)
	Jahr 3[2]	449	93,1 % (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0 % (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	Jahr 5[2]	236	96,6 % (93,4; 98,5)	1.000 (824; 1.214)	86	66,3 % (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	Jahr 10[3] (vor Auffrischung)	162	90,7 % (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0 % (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(nach Auffrischung)[3,4]	162	100 % (97,7; 100)	7.585 (6.748; 8.525)	51	98,0 % (89,6; 100)	3.296 (1.999; 5.434)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der ATP-Kohorte für jeden Zeitpunkt durchgeführt.

[1] Studie MenACWY-TT-036

[2] Studie MenACWY-TT-043

[3] Studie MenACWY-TT-101

[4] Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Auffrischdosis in Jahr 10

* rSBA-Analyse der Proben 1 Monat nach der Grundimmunisierung durchgeführt in GSK-Laboratorien, Analysen für alle weiteren Probenahmezeitpunkte durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich.

Die hSBA-Persistenz wurde bis zu 5 Jahre nach der Impfung von Jugendlichen und Erwachsenen untersucht, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-052 geimpft worden waren, wie in Tabelle 14 gezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 14: hSBA*-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 11–25 Jahren und Persistenz bis zu 5 Jahre nach der Impfung (Studien MenACWY-TT-052/059)

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

Die Immunogenitätsanalyse wurde in der für jeden Zeitpunkt angepassten ATP-Kohorte für Persistenz durchgeführt.

(1) Studie MenACWY-TT-052

(2) Studie MenACWY-TT-059

* hSBA-Analyse durchgeführt in GSK-Laboratorien

Die rSBA-Titer wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren bei Teilnehmern bestimmt, die ursprünglich in der Studie MenACWY-TT-015 im Alter von 11–55 Jahren mit einer Dosis Nimenrix oder ACWY-PS geimpft worden waren. Die Persistenz der rSBA-Titer wurde in zwei Verlängerungsstudien untersucht: MenACWY-TT-020 (bis zu 5 Jahre) und MenACWY-TT-099 (bis zu 10 Jahre). In der Studie MenACWY-TT-099 wurde auch die Antwort auf eine einzelne Auffrischdosis Nimenrix 10 Jahre nach der ersten Impfung mit Nimenrix oder ACWY-PS untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: rSBA*-Titer nach einer Einzeldosis Nimenrix (oder ACWY-PS) bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 11–55 Jahren, Persistenz bis 10 Jahre und nach Auffrischung 10 Jahre nach der ersten Impfung (Studien MenACWY-TT-015/020/099)

Me-ningo-kokken-Gruppe	Zeitpunkt	Nimenrix			ACWY-PS-Impfstoff		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Monat 1[(1)]	323	100 % (98,9; 100)	4.945 (4.452; 5.493)	112	100 % (96,8; 100)	2.190 (1.858; 2.582)
	Jahr 4[(2)]	43	95,3 % (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5 % (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	Jahr 5[(2)]	51	84,3 % (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9 % (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	Jahr 10[(3)] (vor Auffrischung)	155	78,1 % (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2 % (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(nach Auffrischung)[(3,4)]	155	100 % (97,6; 100)	4.060 (3.384; 4.870)	52	100 % (93,2; 100)	3.585 (2.751; 4.672)

Meningokokken-Gruppe	Zeitpunkt	Nimenrix			ACWY-PS-Impfstoff		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)	N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
C	Monat 1[(1)]	341	99,7 % (98,4; 100)	10.074 (8.700; 11.665)	114	100 % (96,8; 100)	6.546 (5.048; 8.488)
	Jahr 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)
	Jahr 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)
	Jahr 10[(3)] (vor Auffrischung)	154	90,9 % (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5 % (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(nach Auffrischung)[(3,4)]	155	100 % (97,6; 100)	13.824 (10.840; 17.629)	52	98,1 % (89,7; 100)	3.444 (1.999; 5.936)
W-135	Monat 1[(1)]	340	99,7 % (98,4; 100)	8.577 (7.615; 9.660)	114	100 % (96,8; 100)	2.970 (2.439; 3.615)
	Jahr 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)
	Jahr 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)
	Jahr 10[(3)] (vor Auffrischung)	154	71,4 % (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2 % (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(nach Auffrischung)[(3,4)]	155	100 % (97,6; 100)	23.431 (17.351; 31.641)	52	98,1 % (89,7; 100)	5.793 (3.586; 9.357)
Y	Monat 1[(1)]	340	100 % (98,9; 100)	10.315 (9.317; 11.420)	114	100 % (96,8; 100)	4.574 (3.864; 5.414)
	Jahr 4[(2)]	43	86,0 % (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	47,1 % (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	Jahr 5[(2)]	51	92,2 % (81,1; 97,8)	770 (439; 1.351)	19	63,2 % (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	Jahr 10[(3)] (vor Auffrischung)	154	86,4 % (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5 % (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(nach Auffrischung)[(3,4)]	155	100 % (97,6; 100)	8.958 (7.602; 10.558)	52	100 % (93,2; 100)	5.138 (3.528; 7.482)

Die Immunogenitätsanalyse wurde in den ATP-Kohorten für die Zeitpunkte 1 Monat und 5 Jahre nach der Impfung und in der ATP-Kohorte bei Auffrischung durchgeführt.

(1) Studie MenACWY-TT-015
(2) Studie MenACWY-TT-020
(3) Studie MenACWY-TT-099
(4) Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Auffrischdosis in Jahr 10

* rSBA-Analyse der Proben 1 Monat nach der Grundimmunisierung durchgeführt in GSK-Laboratorien, Analysen für alle weiteren Probenahmezeitpunkte durchgeführt in PHE-Laboratorien im Vereinigten Königreich.

In einer weiteren Studie (MenACWY-TT-085) wurde eine Einzeldosis Nimenrix 194 libanesischen Erwachsenen im Alter von 56 Jahren und älter verabreicht (dazu gehörten 133 Personen im Alter von 56 bis 65 Jahren und 61 Personen im Alter von über 65 Jahren). Der Anteil an Personen mit rSBA-Titern (in Laboratorien von GSK gemessen) von ≥ 128 lag vor der Impfung zwischen 45 % (Gruppe C) und 62 % (Gruppe Y). Insgesamt lag 1 Monat nach der Impfung der Anteil an Geimpften mit rSBA-Titern von ≥ 128 zwischen 93 % (Gruppe C) und 97 % (Gruppe Y). In der Altersgruppe der über 65-Jährigen lag 1 Monat nach der Impfung der Anteil an Geimpften mit rSBA-Titern ≥ 128 zwischen 90 % (Gruppe A) und 97 % (Gruppe Y).

Antwort auf eine Auffrischimpfung bei Probanden, die zuvor mit einem Meningokokken-Konjugatimpfstoff gegen *Neisseria meningitidis* geimpft worden waren

Die Auffrischimpfung mit Nimenrix bei Personen, die zuvor eine Grundimmunisierung mit einem monovalenten (MenC-CRM) oder einem quadrivalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff (MenACWY-TT) erhalten hatten, wurde bei Personen ab einem Alter von 12 Monaten, die eine Auffrischimpfung erhielten, untersucht. Es wurde jeweils ein robustes Immungedächtnis in Bezug auf das/die Antigen(e) beobachtet, die im zur Grundimmunisierung verwendeten Impfstoff enthalten waren (siehe Tabellen 6, 7, 11, 13 und 15).

Antwort auf Nimenrix bei Probanden, die zuvor mit einem einfachen Polysaccharid-Impfstoff gegen *Neisseria meningitidis* geimpft worden waren

In der bei Probanden im Alter von 4,5 bis 34 Jahren durchgeführten Studie MenACWY-TT-021 wurde die Immunogenität einer Impfung mit Nimenrix, die zwischen 30 und 42 Monaten nach der Impfung mit einem ACWY-PS-Impfstoff vorgenommen wurde, mit der Immunogenität von Probanden im gleichen Alter verglichen, die in den vergangenen zehn Jahren keinen Meningokokken-Impfstoff erhalten haben. Bei allen Probanden wurde, unabhängig vom Meningokokken-Impfstatus, eine Immunantwort (rSBA-Titer ≥ 8) auf alle vier Meningokokken-Gruppen beobachtet. Bei Personen, die 30–42 Monate vor Nimenrix eine Dosis des ACWY-PS-Impfstoffes erhalten hatten, waren die rSBA-GMTs signifikant niedriger, jedoch erreichten 100 % der Personen rSBA-Titer ≥ 8 für alle vier Meningokokken-Gruppen (A, C, W-135, Y) (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder (2 bis 17 Jahre) mit anatomischer oder funktioneller Asplenie

In der Studie MenACWY-TT-084 wurden die Immunantworten von 43 Probanden mit anatomischer oder funktioneller Asplenie im Alter von 2 bis 17 Jahren nach zwei Dosen Nimenrix, verabreicht im Abstand von 2 Monaten, mit denen von 43 Probanden im gleichen Alter mit normaler Milzfunktion verglichen. Einen Monat nach der ersten Impfdosis und 1 Monat nach der zweiten Impfdosis erreichte ein etwa gleichgroßer Anteil der Probanden rSBA-Titer ≥ 8 und ≥ 128 und hSBA-Titer ≥ 4 und ≥ 8.

Immunogenität nach zwei Dosen Nimenrix im Alter von 3 und 12 Monaten

In der Studie C0921062 erhielten Säuglinge im Alter von 3 Monaten eine Einzeldosis zur Grundimmunisierung, gefolgt von einer Auffrischdosis im Alter von 12 Monaten. Eine Einzeldosis zur Grundimmunisierung im Alter von 3 Monaten führte zu robusten rSBA-Titern gegen die vier Meningokokken-Gruppen, ermittelt anhand des Prozentsatzes von Studienteilnehmern mit rSBA-Titern ≥ 8 und GMT. Eine Auffrischdosis führte zu robusten Antikörperantworten gegen alle vier Meningokokken-Gruppen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: rSBA-Titer vor und nach der Impfung mit zwei Dosen im Alter von 3 und 12 Monaten (Studie C0921062)

Meningokokken-Gruppe	Zeitpunkt	rSBA*		
		N	≥ 8 (95 % KI)	GMT (95 % KI)
A	Vor Dosis 1	128	0,0 % (0,0; 2,8)	4,0 (4,0; 4,0)
	Nach Dosis 1[(1)]	124	82,3 % (74,4; 88,5)	54,7 (41,1; 72,9)
	Vor Auffrischung	125	33,6 % (25,4; 42,6)	9,9 (7,6; 13,0)
	Nach Auffrischung[(1)]	128	100 % (97,2; 100)	1.818 (1.498; 2.207)
C	Vor Dosis 1	128	4,7 % (1,7; 9,9)	4,4 (4,0; 4,7)
	Nach Dosis 1[(1)]	124	91,1 % (84,7; 95,5)	108 (81,3; 143)
	Vor Auffrischung	125	64,8 % (55,8; 73,1)	21,8 (16,1; 29,5)
	Nach Auffrischung[(1)]	128	100 % (97,2; 100)	1.300 (1.052; 1.605)
W	Vor Dosis 1	128	0,8 % (0,0; 4,3)	4,1 (3,9; 4,3)
	Nach Dosis 1[(1)]	124	89,5 % (82,7; 94,3)	202 (150; 274)
	Vor Auffrischung	125	67,2 % (58,2; 75,3)	21,7 (16,3; 28,9)
	Nach Auffrischung[(1)]	128	100 % (97,2; 100)	2.714 (2.233; 3.299)
Y	Vor Dosis 1	128	7,8 % (3,8; 13,9)	5,0 (4,3; 5,8)
	Nach Dosis 1[(1)]	124	90,3 % (83,7; 94,9)	187 (142; 248)
	Vor Auffrischung	125	66,4 % (57,4; 74,6)	24,5 (18,0; 33,4)
	Nach Auffrischung[(1)]	128	100 % (97,2; 100)	1.667 (1.394; 1.994)

*rSBA-Analyse durchgeführt in Laboratorien der UK Health Security Agency (UKHSA) im Vereinigten Königreich

[(1)] Entnahme der Blutprobe 1 Monat nach der Impfung

Sekundäre Endpunktdaten zur hSBA-Messung sind aufgrund der begrenzten Datenmenge nicht in der Tabelle enthalten.

Effektivität einer Einzeldosis Nimenrix

2018 nahmen die Niederlande Nimenrix als Einzeldosis für Kleinkinder im Alter von 14 Monaten in das nationale Impfprogramm auf, um den Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff zu ersetzen. Eine Nachholimpfung (*catch-up* Kampagne) mit einer Einzeldosis Nimenrix für Jugendliche im Alter von 14 bis 18 Jahren begann ebenfalls 2018 und wurde 2020 zur Routine. Daraus ergab sich ein nationales Impfprogramm für Kleinkinder und Jugendliche. Innerhalb von zwei Jahren hatte sich die Inzidenz von Meningokokkenerkrankungen durch die Gruppen C, W und Y bei Personen im Alter von 14 bis

18 Jahren um 100 % (95 % KI: 14; 100), bei allen für die Impfung in Frage kommenden Altersgruppen um 85 % (95 % KI: 32; 97, unmittelbarer Effekt) und bei nicht für die Impfung in Frage kommenden Altersgruppen um 50 % (95 % KI: 28; 65, mittelbarer Effekt) signifikant verringert. Die Wirkung von Nimenrix war in erster Linie auf einen Rückgang der Erkrankungen durch Gruppe W zurückzuführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur lokalen Verträglichkeit, akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Entwicklungs-/ Reproduktionstoxizität und Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Saccharose
Trometamol

Lösungsmittel:

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Die ungeöffnete Durchstechflasche ist bei einer Lagerung bei Temperaturen von 0 °C bis 2 °C oder von 8 °C bis 25 °C 72 Stunden lang stabil. Am Ende dieser Zeitspanne muss Nimenrix entweder verwendet oder entsorgt werden. Diese Daten sind nur dazu bestimmt, dem medizinischen Fachpersonal eine Anleitung bei vorübergehenden Temperaturabweichungen zu geben.

Nach Rekonstitution:

Nach der Rekonstitution sollte der Impfstoff sofort verwendet werden. Obwohl eine verzögerte Verwendung nicht empfohlen wird, konnte für den gelösten Impfstoff eine Stabilität für 8 Stunden bei 30 °C gezeigt werden. Nach Ablauf dieser 8 Stunden darf der rekonstituierte Impfstoff nicht mehr verabreicht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Butylgummi) und Lösungsmittel in einer Fertigspritze mit einem Stopfen (Butylgummi).
Packungsgrößen zu 1 und 10 mit oder ohne Nadeln/ Kanülen.

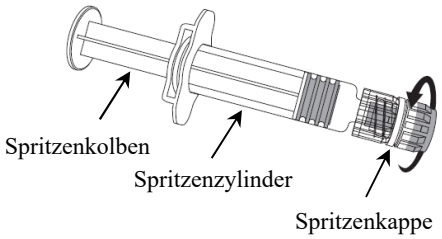
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anleitung für die Rekonstitution des Impfstoffes mit dem Lösungsmittel in einer Fertigspritze

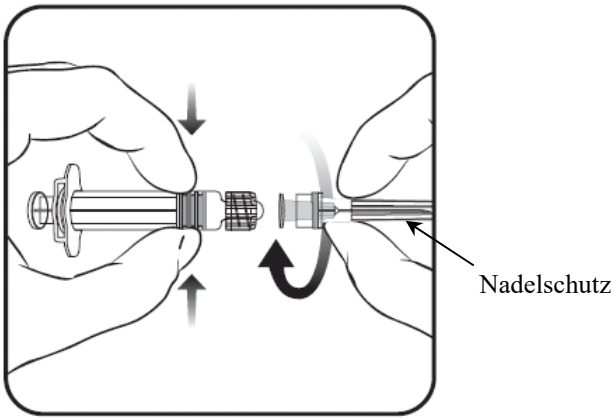
Nimenrix wird rekonstituiert, indem man der Durchstechflasche mit dem darin enthaltenen Pulver den gesamten Inhalt der Fertigspritze zusetzt.
Um die Nadel an der Spritze zu befestigen, siehe bitte untenstehendes Bild. Die mit Nimenrix zur Verfügung gestellte Spritze kann sich jedoch etwas von der im Bild beschriebenen Spritze unterscheiden (ohne Schraubgewinde). In diesem Fall sollte die Nadel ohne Verschrauben befestigt werden.

1. Halten Sie den Spritzen**zylinder** in einer Hand (vermeiden Sie, die Spritze am Kolben zu halten), drehen Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab.



2. Um die Nadel an der Spritze anzubringen, drehen Sie die Nadel im Uhrzeigersinn in die Spritze bis sie fest sitzt (siehe Bild).

3. Entfernen Sie den Nadelschutz, der gelegentlich ein wenig fest sitzen kann.



4. Geben Sie das Lösungsmittel zu dem Pulver. Die Mischung ist gründlich zu schütteln bis das Pulver vollständig gelöst ist.

Der rekonstituierte Impfstoff ist eine klare, farblose Lösung.
Der rekonstituierte Impfstoff ist vor der Verabreichung per Augenschein auf Fremdpartikel und/ oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.
Nach der Rekonstitution sollte der Impfstoff sofort verwendet werden.

Zur Verabreichung des Impfstoffes sollte eine neue Nadel/ Kanüle verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Februar 2017

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND
1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel (ohne Nadel) N1
10 Durchstechflaschen mit Pulver und 10 Fertigspritzen mit Lösungsmittel (ohne Nadeln) N2

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel (mit 2 Nadeln)

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

spcde-v20nx-pvl-0