

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MENQUADFI 0,5 mL IM Enjeksiyonluk Çözelti

Meningokokal (A, C, Y ve W-135 grupları) Polisakkarit Tetanoz Toksoidine Konjuge Aşı

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

MENQUADFI'nin her bir dozu (0,5 mL) aşağıdaki bileşenleri içerir:

Meningokokal (Serogrup A) Polisakkarit* (Monovalan Konjugat)	10 mcg
Meningokokal (Serogrup C) Polisakkarit* (Monovalan Konjugat)	10 mcg
Meningokokal (Serogrup Y) Polisakkarit* (Monovalan Konjugat)	10 mcg
Meningokokal (Serogrup W-135) Polisakkarit* (Monovalan Konjugat).....	10 mcg

*tetanoz toksoid taşıyıcı proteine konjuge 55 mcg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	3,35 mg
Sodyum asetat.....	1,23 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

Her bir 0,5 mL doz, 3 mcg/mL'den az olmak üzere eser miktarda formaldehid içerebilir.

3. FARMASÖTİK FORM

Flakonda enjeksiyonluk çözelti.

Aşı steril, berrak bir çözeltilidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MENQUADFI, *Neisseria meningitidis* A, C, W ve Y serogruplarının neden olduğu invazif meningokokal hastalıklara karşı korumak üzere 12 ay ve üzerindeki kişilerin aktif bağışıklaması için endikedir.

MENQUADFI'nin kullanımını mevcut resmi tavsiyelere uygun olmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Primer Aşılama

- 12 ay ve üzerindeki kişilere tek bir doz (0,5 mL) uygulanır.

Rapel Aşılama

- Daha önce aynı serogrupları içeren meningokokal aşısı olmuş olan gönüllülerin rapel aşılması için 0,5 mL'lik tek bir MENQUADFI dozu kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.1).
- MENQUADFI ile aşılanmanın ardından uzun süreli antikor kalıcılığı verileri, aşılamadan sonraki 7 yıla kadar mevcuttur (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).
- MENQUADFI'nin rapel dozunun gerekliliğini veya zamanlamasını gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

Yalnızca intramüsküler (kas içi) enjeksiyon olarak tercihen alıcının yaşına ve kas kütlesine bağlı olarak deltoid bölgeye veya uyluğun anterolateraline uygulanır.

Aşı, uygulanmadan önce herhangi bir parçacık ve/veya fiziksel özellik değişimi (veya renk değişikliği) açısından görsel olarak incelenmelidir. Bunlardan birinin görülmesi durumunda aşı kullanılmamalıdır.

Aşının hazırlanması

Geçmeli kapak çıkarılır ve uygun enjektör ve iğne kullanılarak 0,5 mL çözelti çekilir, enjeksiyon öncesinde hava kabarcığı bulunmadığından emin olunur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

MENQUADFI'nin güvenliliği ve immünojenisitesi 12 aydan küçük çocuklarda henüz belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

MENQUADFI'nin geriatrik popülasyondaki güvenliliği ve etkililiği klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

4.3. Kontrendikasyonlar

MENQUADFI, aşı içerisinde bulunan etkin maddelere ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı ya da daha önce uygulanan herhangi bir aşıya veya aynı bileşenlere sahip bir aşıya karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MENQUADFI subkütan, intravasküler veya intradermal olarak uygulanmamalıdır.

Tıbbi geçmişin (özellikle önceki aşılar ve olası istenmeyen etkilerin ortaya çıkması ile ilgili olarak) gözden geçirilmesi ve bir klinik muayenenin aşılamadan önce yapılması iyi bir klinik uygulamadır.

Aşırı duyarlılık

Tüm enjektabl aşılar gibi, aşının uygulanmasından sonra anafilaktik bir olay olması durumunda uygun tıbbi tedavi ve gözetim her zaman hazır olmalıdır.

Araya giren hastalık

Akut şiddetli febril hastalığı olan kişilerde aşılar ertelenmelidir. Bununla birlikte, soğuk algınlığı gibi küçük bir enfeksiyonun varlığı aşılamadan önce ertelenmesine neden olmamalıdır.

Senkop

Senkop (bayılma) ve diğer anksiyeteye bağlı reaksiyonlar, iğne enjeksiyonuna psikojenik bir yanıt olarak herhangi bir aşılamadan sonra veya hatta önce ortaya çıkabilir. Düşmeyi veya yaralanmayı önlemek ve senkopu yönetmek için yöntemler (prosedürler) mevcut olmalıdır.

Trombositopeni ve pıhtılaşma bozuklukları

MENQUADFI, trombositopenisi veya intramüsküler enjeksiyonun kontrendike olduğu herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan kişilere, potansiyel yararı uygulama riskinden belirgin olarak daha fazla olmadığı sürece dikkatle verilmelidir.

Koruma

MENQUADFI yalnızca *Neisseria meningitidis* A, C, W ve Y gruplarına karşı koruma sağlayacaktır. Aşı, diğer *Neisseria meningitidis* gruplarına karşı koruma sağlamayacaktır.

MENQUADFI ile aşılar, herhangi bir aşıda olduğu gibi aşılanan kişilerin tümünü korumayabilir.

MENQUADFI ve diğer dört valanlı meningokokal aşılar için tayinde insan kompleman kullanılırken serogrup A'ya karşı serum bakterisidal antikor titrelerinde (hSBA) azalma bildirilmiştir. Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir. Bununla birlikte, bir kişinin serogrup A'ya maruz kalma açısından belirli bir risk altında olması bekleniyorsa ve yaklaşık bir yıldan daha uzun bir süre önce bir MENQUADFI dozu almışsa, bir rapel doz verilmesi düşünülebilir.

Daha önce bebeklik döneminde serogrup C meningokokal konjuge aşısı (MenC-CRM) olmuş olan küçük çocuklara tek doz MENQUADFI uygulandıktan sonra serogrup A'ya karşı daha düşük hSBA geometrik ortalama titreleri (GOT'ler) gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, seroproteksiyon oranları tedavi grupları arasında karşılaştırılabilir (bkz. Bölüm 5.1). Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir. Bu durum, yaşamlarının ilk yılında MenC-CRM aşısı alan MenA enfeksiyonu için yüksek risk altındaki kişiler için düşünülebilir.

Bağışıklık yetmezliği

Bağışıklık sistemini baskılayıcı (immünosupresif) tedavi gören hastalarda veya immün yetmezliği olan hastalarda yeterli bir immün yanıt sağlanamayabilir (bkz. Bölüm 4.5). Ailesel kompleman eksiklikleri (örneğin, C5 veya C3 eksiklikleri) olan kişiler ve terminal kompleman aktivasyonunu inhibe eden tedaviler (örneğin, eculizumab) alan kişiler, MENQUADFI ile aşılamayı takiben antikor geliştirebilirler bile *Neisseria meningitidis* grup A, C, W ve Y'nin neden olduğu artmış invazif hastalık riski altındadır. Bağışıklığı baskılanmış hastalar hakkında veri mevcut değildir.

Tetanoz bağışıklaması

MENQUADFI aşısı ile bağışıklama, rutin tetanoz aşısının yerini tutmamaktadır. MENQUADFI'nin tetanoz toksoidi içeren bir aşı ile birlikte uygulanması, tetanoz toksoidine yanıtı bozmamakta veya güvenliliği etkilememektedir.

Yardımcı maddeler

MENQUADFI'nin 0,5 mL'lik bir dozu 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer aşılarla eşzamanlı kullanım

Eşzamanlı uygulama durumunda diğer kol/bacaktaki enjeksiyon yerleri ve ayrı enjektörler kullanılmalıdır.

Sistemik immünosupresif tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı

İmmünosupresif tedavi alan hastalarda yeterli bir immün yanıt sağlanamayabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

MENQUADFI, 12 ila 23 ay için kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısı (KKK) ve suçiçeği aşısı (V), DTaP-IPV-HB-Hib (tetanoz toksoidine konjuge Hib) aşısı gibi hepatit B (HBV), inaktif poliovirüs (IPV) veya *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) ile kombinasyon DTaP aşıları dahil kombine difteri – tetanoz – asellüler boğmaca (DTaP) aşıları ve 13 valanlı pnömokok polisakkarit konjuge aşısı (PCV-13) ile birlikte uygulanabilir.

10 ila 17 yaş için difteri, tetanoz, boğmaca (aselüler, bileşen) aşısı (adsorbe edilmiş, azaltılmış antijen(ler) içeriği) (Tdap) ve insan papilloma virüsü aşısı (rekombinant, adsorbe edilmiş) (HPV) ile birlikte uygulanabilir.

Bir meningokokal serogrup B aşısı birlikte uygulandığında, MENQUADFI'ye karşı bağışıklık yanıtı üzerinde herhangi bir etki olmamıştır.

MENQUADFI, PCV-13 ile eşzamanlı olarak uygulanabilir. Eşzamanlı verildiğinde serogrup A için doz sonrası 30. günde daha düşük hSBA GOT'leri gözlemlenmiştir. Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir. Serogrup A hastalığı açısından yüksek risk taşıyan 12 ila 23 ay arasındaki çocuklarda önlem olarak MENQUADFI ve PCV-13 aşılarının ayrı ayrı uygulanması düşünülebilir.

Meningokokal aşısı olmamış 10 ila 17 yaş arası çocuklarda, Tdap aşısı MENQUADFI ve HPV ile eşzamanlı uygulandığında, yalnızca HPV aşısı ile birlikte uygulamaya kıyasla, PT için eşdeğer yanıt ve FHA, PRN ve FIM'e karşı daha düşük antikor yanıtları görülmüştür. Mevcut dört valanlı meningokokal konjugat aşılarında da gözlemlenen boğmaca antijen yanıtlarının klinik etkileri bilinmemektedir.

Eşzamanlı aşılar her zaman ayrı enjeksiyon bölgelerinde ve tercihen kontralateral olarak uygulanmalıdır.

MENQUADFI ve yukarıda listelenenler dışındaki diğer aşuların birlikte uygulanması incelenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı düzeyde veri bulunmaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

MENQUADFI'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). MENQUADFI gebelik sırasında ancak anne için beklenen yararlar, fetüs için olanlar da dahil olmak üzere potansiyel risklerden daha ağır basarsa kullanılmalıdır.

MENQUADFI gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

MENQUADFI'nin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. MENQUADFI, emzirme döneminde yalnızca olası avantajların potansiyel risklerinden daha ağır bastığı durumlarda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Dişi tavşanlarda bir gelişimsel ve üreme toksisitesi çalışması yapılmıştır. Çiftleşme performansları veya dişi doğurganlığı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Erkek doğurganlığı üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MENQUADFI'nin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, 4.8 "İstenmeyen etkiler" bölümünde belirtilen bazı etkiler, araç veya makine kullanma yeteneğini geçici olarak etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

MENQUADFI'nin 12 ay ve daha büyük kişilerde tek doz güvenliliği yedi randomize, aktif

kontrollü, çok merkezli pivotal çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda 6.308 birey, MENQUADFI'nin primer dozunu (N=5.906) veya rapel dozunu (N=402) olmuştur ve güvenlik analizlerine dahil edilmiştir. Buna 12 ila 23 ay arası 1.389 küçük çocuk, 2 ila 9 yaş arası 498 çocuk, 10 ila 17 yaş arası 2.289 adolesan, 18 ila 55 yaş arası 1.684 yetişkin, 56 ila 64 yaş arası 199 yaşlı yetişkin ve 65 yaş ve üzeri 249 yaşlı dahil edilmiştir. Bunlardan 392 adolesan, Tdap ve HPV ile birlikte uygulanan MENQUADFI almıştır ve 589 küçük çocuk, MMR+V (N=189), DTaP-IPV-HB-Hib (N=200) veya PCV-13 (N=200) ile birlikte uygulanan MENQUADFI almıştır.

Tek başına tek doz MENQUADFI ile 12 ila 23 ay arası küçük çocuklarda aşılama sonrası sonraki 7 gün içinde en sık bildirilen advers reaksiyonlar, sinirlilik (%36,7) ve enjeksiyon bölgesinde hassasiyet (% 30,6) ve 2 yaş ve üzeri çocuklarda enjeksiyon bölgesinde ağrı (%38,7) ve miyalji (% 30,5) olmuştur. Bu advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif veya orta şiddetteydi.

En az 15 yaşındaki adolesanlarda ve yetişkinlerde bir MENQUADFI rapel dozundan sonra advers reaksiyon oranları, primer doz MENQUADFI alan adolesanlarda ve yetişkinlerde görülenlerle benzerdi.

MMR+V, MENQUADFI ile eşzamanlı veya MENQUADFI olmadan verildiğinde ve DTaP-IPV-HB-Hib, MENQUADFI ile birlikte veya MENQUADFI olmadan verildiğinde, aşılama sonrası takip eden 7 gün içinde küçük çocuklar arasında advers reaksiyon oranları benzerdi. Genel olarak, advers reaksiyon oranları, MENQUADFI ile eşzamanlı verilen PCV-13 alan küçük çocuklarda (% 36,5) tek başına PCV-13 alan küçük çocuklardakine göre (% 17,2) daha yüksekti.

Ek bir klinik çalışmada, 3-6 yıl önce MENQUADFI primer dozunu almış 13-26 yaşındaki ergenler ve yetişkinlere, meningokokal serogrup B (MenB) aşısı, Trumenba (N=93) veya Bexsero (N=92) ile birlikte MENQUADFI verildi.

Aşılama sonrası 7 gün içinde sistemik reaksiyonların oranları ve yoğunluğu, MENQUADFI'nin MenB aşısı ile birlikte verildiği durumda, MENQUADFI'nin tek başına verildiği duruma göre daha yüksek olma eğilimindeydi. En yaygın istenen sistemik reaksiyon, MENQUADFI ve MenB aşısını birlikte alan adolesanlarda ve yetişkinlerde (Trumenba, % 65,2; Bexsero, % 63) tek başına MENQUADFI alanlara (% 32,8) kıyasla daha sık görülen hafif yoğunlukta miyalji idi.

Advers reaksiyonların listesi

Advers reaksiyonlar aşağıdaki sıklık kategorilerine göre listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

MENQUADFI ile yürütülen klinik çalışmalarda 2 yaş ve üzerindeki bireyler tek başına verildiğinde aşağıda listelendiği gibi aşağıdaki advers reaksiyonlar tanımlanmıştır. 12 ila 23 ay arası küçük çocuklarda gözlemlenen güvenlik profili, pediyatrik popülasyon bölümünde sunulmuştur.

2 yaş ve üzeri bireylerde MENQUADFI uygulamasını takiben klinik çalışmalardan elde edilen advers reaksiyonların özeti

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek : Lenfadenopati

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Kusma, mide bulantısı
Seyrek: İshal, mide ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Ürtiker, kaşıntı, döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Miyalji
Seyrek : Ekstremitede ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Halsizlik, enjeksiyon bölgesi ağrısı
Yaygın: Ateş, enjeksiyon bölgesinde şişme ve eritem
Yaygın olmayan: Yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde kaşıntı, sıcaklık, morarma ve döküntü
Seyrek: Üşüme, aksiller ağrı, enjeksiyon bölgesinde sertlik

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

MENQUADFI'nin 2 ila 17 yaş arasındaki çocuklar ve adolesanlardaki güvenilirlik profili genellikle yetişkinlerdekiyle benzerdi. MENQUADFI enjeksiyon bölgesinde enjeksiyon bölgesi eritemi ve şişliği, 2 ila 9 yaş arası çocuklarda (çok yaygın) daha büyük yaş gruplarına göre daha sık bildirilmiştir.

12 ila 23 ay arası küçük çocuklarda, MENQUADFI enjeksiyon bölgesinde enjeksiyon bölgesi eritemi ve şişliği (çok yaygın), kusma (yaygın) ve ishal (yaygın), daha büyük yaş gruplarına göre daha sık bildirilmiştir. Aşağıda listelendiği gibi aşağıdaki ek reaksiyonlar, klinik çalışmalar sırasında küçük çocuklarda MENQUADFI uygulamasını takiben çok yaygın veya yaygın olarak bildirilmiştir:

12 ila 23 ay arası küçük çocuklarda MENQUADFI uygulamasını takiben klinik çalışmalardan elde edilen advers reaksiyonların özeti

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Sinirlilik
Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uyuşukluk

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kusma, ishal

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Anormal ağlama, enjeksiyon bölgesinde hassasiyet/ağrı, eritem ve şişme

Yaygın: Ateş

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde kaşıntı, sertlik, morarma ve döküntü

Gerivatrik popülasyon:

Genel olarak, tek doz MENQUADFI ile aşılama izleyen 7 gün içerisinde, yaşlı (56 yaş ve üzeri) ve daha genç yetişkinlerde (18 ila 55 yaş arası) yaşlı yetişkinlerde daha sık (yaygın) olan enjeksiyon bölgesi kaşıntısı dışında daha düşük sıklıkta aynı enjeksiyon bölgesi ve sistemik advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Bu advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif veya orta şiddettedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tek dozluk bir flakon olarak sunulması nedeniyle MENQUADFI ile doz aşımı olası değildir. Doz aşımı durumunda hayati fonksiyonların izlenmesi ve olası semptomatik tedavi önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Aşılar, bakteriyel aşılar, menengokok aşıları, saflaştırılmış tetravalent konjuge meningokokal A,C,Y,W-135 antijen polisakkaridler
ATC Kodu: J07AH08

Etki mekanizması

Anti-kapsüler meningokokal antikoları, kompleman aracılı bakterisidal aktivite aracılığıyla meningokokal hastalıklarına karşı koruma sağlar.

MENQUADFI, *N. Meningitidis* A, C, W ve Y serogruplarının kapsüler polisakkaritlerine spesifik bakterisidal antikoların üretimini harekete geçirmektedir.

İmmünojenisite

Küçük çocuklarda (12 ila 23 ay arası), çocuklarda ve adolesanlarda (2 ila 17 yaşında), yetişkinlerde (18 ila 55 yaş) ve yaşlı yetişkinlerde (56 yaş ve üzeri) primer aşılama için tek doz MENQUADFI'nin immünojenisitesi altı pivotal çalışmada ve küçük çocuklarda (12 ila 23 ay arası) bir ek çalışmada değerlendirilmiştir. Rapel aşılama için tek doz MENQUADFI'nin immünojenisitesi (15 ila 55 yaş arası yetişkinler) bir pivotal çalışmada değerlendirilmiştir. İlave olarak, primer aşılama sonrası antikor kalıcılığı ve bir destek dozunun immünojenitesi, çocuklarda (4 ila 5 yaş), adolesanlarda, yetişkinlerde (13 ila 26 yaş) ve yaşlı yetişkinlerde (59 yaş ve üzeri) üç çalışmada değerlendirilmiştir.

Primer immünojenisite analizleri, eksojen kompleman (hSBA) kaynağı olarak insan serumu kullanılarak serum bakterisidal aktivitenin (SBA) ölçülmesiyle gerçekleştirilmiştir. Tavşan komplemanı (rSBA) verileri, tüm yaş gruplarındaki alt kümelerde mevcuttur ve genellikle insan

komplemanı (hSBA) verileriyle gözlemlenen eğilimleri takip eder. İlave olarak, tüm bireyler MEQ00065 çalışmasında [NCT03890367] serogrup C için hSBA ve rSBA ile ölçülen birincil immünojenisite açısından değerlendirilmiştir.

Çocuklarda (4-5 yaş), adolesanlar ve yetişkinlerde (13-26 yaş) ve yaşlı erişkinlerde (≥ 59 yaş) MENQUADFI ile birincil aşılama ≥ 3 yıl sonra antikor yanıtının kalıcılığına ilişkin klinik veriler mevcuttur.. MENQUADFI ile bu bireylerde aşılamaya dair klinik veriler de mevcuttur.

12 ila 23 ay arası küçük çocuklarda immünojenisite

12 ila 23 ay arası küçük çocuklarda immünojenisite, üç klinik çalışmada değerlendirilmiştir (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371] ve MEQ00065 [NCT03890367]).

MET51, meningokokal aşısı olmamış veya bir yaşında tek monovalanlı meningokokal C konjugat aşıları ile aşılanmış küçük çocuklarda yürütülmüştür (bkz. Tablo 1).

Tablo 1: 12 ila 23 ay arası sadece meningokokal aşısı olmamış (naif) küçük çocukların veya kombine (naif + primer MenC aşılı) küçük çocukların aşılanmasından 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY-TT aşısına verilen bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (çalışma MET51*)

Serogruba göre sonlanım noktası	MENQUADFI (% 95 GA) Naif	MenACWY-TT (% 95 GA) Naif	MENQUADFI (% 95 GA) Kombine (Naif + İlk MenC Aşılı)	MenACWY-TT (% 95 GA) Kombine (Naif + Primer MenC Aşılı)
A	N=293	N=295	N=490	N=393-394
% $\geq 1:8$ (Seroproteksiyon)**	90,8 (86,9; 93,8)	89,5 (85,4; 92,7)	90,4 (87,4; 92,9)	91,6 (88,4; 94,2)
% Seroyant	76,8 (71,5; 81,5)	72,5 (67,1; 77,6)	76,5 (72,5; 80,2)	77,1 (72,6; 81,2)
hSBA GOT	28,7 (25,2; 32,6)	28 (24,4; 32,1)	29,9 (26,9; 33,2)	34,5 (30,5; 39)
C	N=293	N=295	N=489	N=393-394
% $\geq 1:8$ (Seroproteksiyon)**	99,3 (97,6; 99,9)	81,4 (76,4; 85,6)	99,2 (97,9; 99,8)	85,5 (81,7; 88,9)
% Seroyant	98,3 (96,1; 99,4)	71,5 (66; 76,6)	97,1 (95,2; 98,4)	77,4 (72,9; 81,4)
hSBA GOT	436 (380; 500)	26,4 (22,5; 31)	880 (748; 1035)	77,1 (60,7; 98)
W	N=293	N=296	N=489	N=393-394
% $\geq 1:8$ (Seroproteksiyon)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84 (80; 87,5)
% Seroyant	67,6 (61,9; 72,9)	66,6 (60,9; 71,9)	70,8 (66,5; 74,8)	68,4 (63,6; 73)
hSBA GOT	22 (18,9; 25,5)	16,4 (14,4; 18,6)	24,4 (21,8; 27,5)	17,7 (15,8; 19,8)
Y	N=293	N=296	N=488-490	N=394-395
% $\geq 1:8$	93,2	91,6	94,3	91,6

(Seroproteksiyon))**	(89,7; 95,8)	(87,8; 94,5)	(91,8; 96,2)	(88,5; 94,2)
% Seroyant	81,9 (77; 86,1)	79,1 (74; 83,5)	84,8 (81,3; 87,9)	78,9 (74,6; 82,9)
hSBA GOT	38 (33; 43,9)	32,2 (28; 37)	41,7 (37,5; 46,5)	31,9 (28,4; 36)

* Klinik çalışma kimlik numarası NCT02955797

N: Geçerli seroloji sonuçlarıyla protokol başına analiz setindeki birey sayısı.

Katılımcı sayısı, zaman noktalarına ve serogruplara bağlı olarak değişir.

Kesin binom yönteminden hesaplanan tek oranın % 95 GA'sı.

** Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

Bir yaşında, daha önce MenC konjuge aşıları ile aşılanmış küçük çocuklardaki yanıt:

MET51 çalışmasında (NCT02955797) ilk monovalanlı meningokokal C konjugat aşısı ile aşılanan küçük çocukların (12 ila 23 ay arası) çoğunluğunda, D30 aşılama sonrasında MENQUADFI grubunda (N=198) (\geq % 86,7) ve MenACWY-TT grubunda (N=99) (\geq % 85,7) hSBA titreleri \geq 1:8 idi. Bu küçük çocuklar bebekliklerinde MenC-TT veya MenC-CRM aşıları olmuştur. Aşılama sonrası seroproteksiyon oranları, ilk aşı geçmişine bakılmaksızın tüm serogruplar için MENQUADFI ve MenACWY-TT arasında benzerdi.

Primer MenC-CRM ile aşılanmış küçük çocuklarda, serogrup A için GOT'ler MENQUADFI grubunda (N=49) MenACWY-TT grubuna (N=25) göre daha düşüktü [12 (8,23; 17,5) ve 42,2 (25,9; 68,8)]. MENQUADFI uygulamasından sonra, primer MenC-CRM ile aşılanmış küçük çocuklar için seroproteksiyon oranları (\geq 1:8 hSBA titreleri), MenACWY-TT grubundakilerle karşılaştırıldığında düşük olmakla birlikte hala A ve W serogrupları için benzerdi [A: % 68,8 (53,7; 81,3) ve % 96 (79,6; 99,9); W: % 68,1 (52,9; 80,9) ve % 79,2 (57,8; 92,9)]. Serogrup Y için oranlar daha yüksekti ama yine de MenACWY-TT grubundakilerle karşılaştırılabilir [% 95,8 (85,7; 99,5) karşılık % 80 (59,3; 93,2)]. Serogrup C için oranlar her iki grupta da benzerdi [% 95,7 (85,5; 99,5) ve % 92 (74; 99)]. Bu sonuçların klinik önemi bilinmemektedir. Bu durum, bir yaşında MenC-CRM aşısı olmuş MenA enfeksiyonu için yüksek risk taşıyan kişiler için düşünülebilir.

MET57 (NCT03205371), MENQUADFI'nin pediatrik aşılarla (MMR+V, DTaP-IPV-HB-Hib veya PCV-13) eşzamanlı uygulanmasının immünojenitesini değerlendirmek için meningokokal aşısı olmamış 12 ila 23 ay arası küçük çocuklarda yürütülmüştür. Genel olarak, MENQUADFI alan küçük çocuklarda aşılama sonrası hSBA seroproteksiyon oranları tüm serogruplar için yüksekti (% 88,9 ve % 100 arasında). Serogrup A için seroyant ve seroproteksiyon oranları, MENQUADFI'nin, PCV-13 ile birlikte ve tek başına uygulandığında benzerdi (% 56,1, [% 95 GA 48,9; 63,2] ve % 83,7 [% 95 GA 77,7; 88,6] 'ya karşı % 71,9 [% 95 GA 61,8; 80,6] ve % 90,6 [% 95 GA 82,9; 95,6]). MENQUADFI, PCV-13 ile birlikte uygulandığında (n=196), tek başına MENQUADFI uygulanmasıyla karşılaştırıldığında (n=96) serogrup A için hSBA GOT'lerinde farklılıklar vardı (24,6 [% 95 GA 20,2; 30,1] ve 49 [% 95 GA 36,8; 65,3]). Bu sonuçların klinik önemi bilinmemektedir, ancak bu gözlem MenA enfeksiyonu için yüksek risk altındaki kişiler için dikkate alınabilir ve sonuç olarak MENQUADFI ve PCV13 ile aşılama ayrı ayrı yapılabilir.

MEQ00065 (NCT03890367) çalışması, MenACWY-TT veya MenC-TT'ye kıyasla tek doz MENQUADFI uygulamasının ardından hSBA ve rSBA testleri kullanılarak serogrup C'nin immünojenitesini değerlendirmek için 12 ila 23 aylık meningokok aşısı uygulanmamış küçük çocuklarda yürütülmüştür.

MENQUADFI'nin meningokokal serogrup C'ye göre hSBA seroproteksiyon oranı ve hSBA ve

rSBA, GMT'ler açısından MenACWY-TT aşısına kıyasla üstünlüğü gösterilmiştir. rSBA seroproteksiyon oranı için meningokokal serogrup C'ye göre non-inferiorite gösterilmiştir.

MENQUADFI'nin MenC-TT aşısına kıyasla rSBA ve hSBA GMT'leri için meningokok serogrup C'ye üstünlüğü ve rSBA ve hSBA seroproteksiyon oranları için meningokokal serogrup C'ye non-inferiorite gösterilmiştir (bkz. Tablo 2)

Tablo 2: Meningokok aşısı uygulanmamış 12 ila 23 aylık küçük çocukların aşılansından 30 gün sonra MenQuadfi, MenACWY-TT ve MenC-TT aşularına serogrup C için hSBA ve rSBA bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (çalışma MEQ00065*)

Sonlanım noktası	MenQuadfi (% 95 GA)	MenACWY- TT (% 95 GA)	MenC-TT (% 95 GA)	MenQuadfi (% 95 GA)	MenACWY- TT (% 95 GA)	MenC-TT (% 95 GA)
	hSBA			rSBA		
	N=214	N=211	N=216	N=213	N=210	N=215
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	99,5 ^{# §} (97,4; 100)	89,1 (84,1; 93)	99,5 (97,4; 100)	100 [¶] (98,3; 100)	94,8 (90,8; 97,4)	100 (98,3; 100)
% Seroyanıt	99,5 (97,4; 100)	83,4 (77,7; 88,2)	99,1 (96,7; 99,9)	99,5 (97,4; 100)	92,9 (88,5; 95,9)	99,5 (97,4; 100)
GOT'ler	515 [§] (450; 591)	31,6 (26,5; 37,6)	227 (198; 260)	2.143 [¶] (1.870; 2.456)	315 (252; 395)	1.624 (1.425; 1.850)

* Klinik araştırma kimlik numarası NCT03890367

MENQUADFI'nin MenACWY-TT'ye karşı üstünlüğü kanıtlanmıştır (hSB seroproteksiyon oranları).

§ MENQUADFI'nin MenC-TT'ye karşı non-inferiorite gösterilmiştir (hSBA seroproteksiyon oranları).

§ MENQUADFI'nin MenACWY-TT ve MenC-TT'ye karşı üstünlüğü gösterilmiştir (hSBA GOT'ler).

¶ MENQUADFI'nin MenACWY-TT ve MenC-TT'ye karşı non-inferiorite gösterilmiştir (rSBA seroproteksiyon oranları).

¶ MENQUADFI'nin MenACWY-TT ve MenC-TT'ye karşı üstünlüğü gösterilmiştir (rSBA GOT'ler).

N = Geçerli seroloji sonuçlarıyla protokol başına analiz setindeki küçük çocuk sayısı

Kesin binom yönteminden hesaplanan tek oranın % 95 GA'sı

2 ila 9 yaş arası çocuklarda immunojenisite

2 ila 9 yaş arası çocuklarda immünojenisite, MENQUADFI veya MenACWY-CRM uygulamasını takiben seroyanıtı karşılaştırarak MET35 çalışmasında (NCT03077438) (2 ila 5 yaş ve 6 ila 9 yaş arası olarak sınıflandırılan) değerlendirilmiştir.

Genel olarak, 2 ila 9 yaş arası çocuklar için, dört serogrubun tümü için MenACWY-CRM ile karşılaştırıldığında MENQUADFI için hSBA seroyanıtına dayanılarak immün non-inferiorite gösterilmiştir.

Tablo 3: Meningokokal aşısı olmamış 2 ila 5 yaş ve 6 ila 9 yaş arası çocuklarda aşılansından 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY-CRM'ye karşı bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (çalışma MET35 *)

	2 ila 5 yaş		6 ila 9 yaş	
Serogruba göre sonlanım noktası	MENQUADFI (% 95 GA)	MenACWY-CRM (% 95 GA)	MENQUADFI (% 95 GA)	MenACWY-CRM (% 95 GA)
A	N=227-228	N=221	N=228	N=237
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	84,6 (79,3; 89,1)	76,5 (70,3; 81,9)	88,2 (83,2; 92)	81,9 (76,3; 86,5)
% Seroyant	52,4 (45,7; 59,1)	44,8 (38,1; 51,6)	58,3 (51,6; 64,8)	50,6 (44,1; 57,2)
hSBA GOT	21,6 (18,2; 25,5)	18,9 (15,5; 23)	28,4 (23,9; 33,8)	26,8 (22; 32,6)
C	N=229	N=222-223	N=229	N=236
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	97,4 (94,4; 99)	64,6 (57,9; 70,8)	98,3 (95,6; 99,5)	69,5 (63,2; 75,3)
% Seroyant	94,3 (90,5; 96,9)	43,2 (36,6; 50)	96,1 (92,7; 98,2)	52,1 (45,5; 58,6)
hSBA GOT	208 (175; 246)	11,9 (9,79; 14,6)	272 (224; 330)	23,7 (18,2; 31)
W	N=229	N=222	N=229	N=237
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	90,8 (86,3; 94,2)	80,6 (74,8; 85,6)	98,7 (96,2; 99,7)	91,6 (87,3; 94,8)
% Seroyant	73,8 (67,6; 79,4)	61,3 (54,5; 67,7)	83,8 (78,4; 88,4)	66,7 (60,3; 72,6)
hSBA GOT	28,8 (24,6; 33,7)	20,1 (16,7; 24,2)	48,9 (42,5; 56,3)	33,6 (28,2; 40,1)
Y	N=229	N=222	N=229	N=237
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	97,8 (95; 99,3)	86,9 (81,8; 91,1)	99,1 (96,9; 99,9)	94,5 (90,8; 97)
% Seroyant	88,2 (83,3; 92,1)	77 (70,9; 82,4)	94,8 (91; 97,3)	81,4 (75,9; 86,2)
hSBA GOT	49,8 (43; 57,6)	36,1 (29,2; 44,7)	95,1 (80,2; 113)	51,8 (42,5; 63,2)

* Klinik çalışma kimlik numarası NCT03077438

N: Geçerli seroloji sonuçlarıyla protokol başına analiz setindeki çocuk sayısı.

Katılımcı sayısı, zaman noktalarına ve serogruplara bağlı olarak değişir.

Kesin binom yönteminden hesaplanan tek oranın % 95 GA'sı.

10 ila 17 yaş arası çocuklar ve adolesanlarda immunojenisite

MENQUADFI uygulamasını takiben, 10 ila 17 yaş arası çocuklar ve adolesanlarda immunojenisite MenACWY-CRM (MET50 [NCT02199691]) veya MenACWY-DT (MET43 [NCT02842853])'e kıyasla seroyantları karşılaştırarak iki çalışmada değerlendirilmiştir.

MET50, meningokokal aşısı olmamış bireylerde yürütülmüştür ve seroyant tek başına MENQUADFI, tek başına MenACWY-CRM, MENQUADFI'nin Tdap ve HPV ile birlikte uygulanması veya tek başına Tdap ve HPV ile uygulamayı takiben değerlendirilmiştir.

Tablo 4: 10 ila 17 yaş arası meningokokal aşısı olmamış çocuklar ve adolesanlarda aşılama 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY-CRM'ye karşı bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (çalışma MET50*)

Serogruba göre sonlanım noktası	MENQUADFI (% 95 GA)		MenACWY-CRM (% 95 GA)	
A	N=463		N=464	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	93,5	(90,9; 95,6)	82,8	(79; 86,1)
% Seroyant**#	75,6	(71,4; 79,4)	66,4	(61,9; 70,7)
hSBA GOT	44,1	(39,2; 49,6)	35,2	(30,3; 41)
C	N=462		N=463	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	98,5	(96,9; 99,4)	76	(71,9; 79,8)
% Seroyant**#	97,2	(95,2; 98,5)	72,6	(68,3; 76,6)
hSBA GOT	387	(329; 456)	51,4	(41,2; 64,2)
W	N=463		N=464	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	99,1	(97,8; 99,8)	90,7	(87,7; 93,2)
% Seroyant**#	86,2	(82,7; 89,2)	66,6	(62,1; 70,9)
hSBA GOT	86,9	(77,8; 97)	36	(31,5; 41)
Y	N=463		N=464	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	97,2	(95,2; 98,5)	83,2	(79,5; 86,5)
% Seroyant**#	97	(95; 98,3)	80,8	(76,9; 84,3)
hSBA GOT	75,7	(66,2; 86,5)	27,6	(23,8; 32,1)

Klinik çalışma kimlik numarası NCT02199691

N: Geçerli seroloji sonuçlarıyla protokol başına analiz setindeki çocuk ve adolesan sayısı.

Kesin binom yönteminden hesaplanan tek oranın % 95 GA'sı.

** Aşılama öncesi hSBA titreleri < 1:8 olan çocuklar ve adolesanlar için aşılama sonrası hSBA titreleri ≥1:8 veya aşılama öncesi hSBA titreleri ≥1:8 olan çocuklar ve adolesanlar için aşılama öncesinden aşılama sonrasına kadar hSBA titrelerinde en az 4 kat artış.

Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

Çocuklarda, adolesanlarda ve yetişkinlerde (10 ila 55 yaş), MENQUADFI'nin MenACWY-DT'ye kıyasla immünojenitesini değerlendirmek için MET43 çalışması yapılmıştır.

Tablo 5: 10 ila 17 yaş arası meningokokal aşısı olmamış çocuklar ve adolesanlarda aşılama 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY-DT'ye karşı bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (çalışma MET43*)

Serogruba göre sonlanım noktası	MENQUADFI (% 95 GA)		MenACWY-DT (% 95 GA)	
A	N=1.097		N=300	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	96,2	(94,9; 97,2)	89	(84,9; 92,3)
% Seroyant**	74	(71,3; 76,6)	55,3	(49,5; 61)
hSBA GOT	78	(71,4; 85,2)	44,2	(36,4; 53,7)
C	N=1.097-1.098		N=300	

% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	98,5	(97,5; 99,1)	74,7	(69,3; 79,5)
% Seroyanıt**	95,6	(94,2; 96,8)	53,3	(47,5; 59,1)
hSBA GOT	504	(456; 558)	44,1	(33,7; 57,8)
W	N=1.097		N=300	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	98,3	(97,3; 99)	93,7	(90,3; 96,1)
% Seroyanıt**	84,5	(82,2; 86,6)	72	(66,6; 77)
hSBA GOT	97,2	(88,3; 107)	59,2	(49,1; 71,3)
Y	N=1.097		N=300	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	99,1	(98,3; 99,6)	94,3	(91,1; 96,7)
% Seroyanıt**	95,6	(94,2; 96,8)	85,7	(81,2; 89,4)
hSBA GOT	208	(189; 228)	80,3	(65,6; 98,2)

* Klinik çalışma kimlik numarası NCT02842853

N: Geçerli seroloji sonuçlarıyla protokol başına analiz setindeki çocuk ve adolesan sayısı.

Katılımcı sayısı, zaman noktalarına ve serogrurlara bağlı olarak değişir.

Kesin binom yönteminden hesaplanan tek oranın % 95 GA'sı.

**Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

18 ila 55 yaş arası yetişkinlerde immunojenisite sonuçları

18-55 yaş arası yetişkinlerde immünojenisite, MENQUADFI ile MenACWY-DT'yi karşılaştıran MET43 (NCT02842853) çalışmasında değerlendirilmiştir.

Tablo 6: 18 ila 55 yaş arası meningokokal aşısı olmamış yetişkinlerde aşılamadan 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY-DT'ye karşı bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (çalışma MET43*)

Serogruba göre sonlanım noktası	MENQUADFI (% 95 GA)		MenACWY-DT (% 95 GA)	
A	N=1.406-1.408		N=293	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	93,5	(92,1; 94,8)	88,1	(83,8; 91,5)
% Seroyanıt**	73,5	(71,2; 75,8)	53,9	(48; 59,7)
hSBA GOT	106	(97,2; 117)	52,3	(42,8; 63,9)
C	N=1.406-1.408		N=293	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	93,5	(92; 94,7)	77,8	(72,6; 82,4)
% Seroyanıt**	83,4	(81,4; 85,3)	42,3	(36,6; 48,2)
hSBA GOT	234	(210; 261)	37,5	(29; 48,5)
W	N=1.408-1.410		N=293	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)
% Seroyanıt**	77	(74,7; 79,2)	50,2	(44,3; 56)
hSBA GOT	75,6	(68,7; 83,2)	33,2	(26,3; 42)
Y	N=1.408-1.410		N=293	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	98,6	(97,8; 99,1)	81,2	(76,3; 85,5)
% Seroyanıt**	88,1	(86,3; 89,8)	60,8	(54,9; 66,4)
hSBA GOT	219	(200; 239)	54,6	(42,3; 70,5)

* Klinik çalışma kimlik numarası NCT02842853

N: Geçerli seroloji sonuçlarıyla protokol başına analiz setindeki yetişkin sayısı.

Katılımcı sayısı, zaman noktalarına ve serogrurlara bağlı olarak değişir.

Kesin binom yönteminden hesaplanan tek oranın % 95 GA'sı.

** Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

56 yaş ve üzeri yetişkinlerde immünojenisite

56 yaş ve üzeri yetişkinlerde immünojenisite (ortalama yaş 67,1, aralık 56 – 97,2 yaş), MENQUADFI ile MenACWY polisakkarit aşısının immünojenisitesini karşılaştırarak MET49 çalışmasında (NCT02842866) değerlendirilmiştir.

Tablo 7: 56 yaş ve üzeri meningokokal aşısı olmamış yetişkinlerde aşılamadan 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY polisakkaritine karşı bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (çalışma MET49*)

Serogruba göre sonlanım noktası	MENQUADFI (% 95 GA)		MenACWY polisakkarit (% 95 GA)	
A	N=433		N=431	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	89,4	(86,1; 92,1)	84,2	(80,4; 87,5)
% Seroyant**	58,2	(53,4; 62,9)	42,5	(37,7; 47,3)
hSBA GOT	55,1	(46,8; 65)	31,4	(26,9; 36,7)
C	N=433		N=431	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	90,1	(86,9; 92,7)	71	(66,5; 75,2)
% Seroyant**	77,1	(72,9; 81)	49,7	(44,8; 54,5)
hSBA GOT	101	(83,8; 123)	24,7	(20,7; 29,5)
W	N=433		N=431	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	77,4	(73,1; 81,2)	63,1	(58,4; 67,7)
% Seroyant**	62,6	(57,8; 67,2)	44,8	(40; 49,6)
hSBA GOT	28,1	(23,7; 33,3)	15,5	(13; 18,4)
Y	N=433		N=431	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	91,7	(88,7; 94,1)	67,7	(63,1; 72,1)
% Seroyant**	74,4	(70; 78,4)	43,4	(38,7; 48,2)
hSBA GOT	69,1	(58,7; 81,4)	21	(17,4; 25,3)

* Klinik çalışma kimlik numarası NCT02842866

N: Geçerli seroloji sonuçlarıyla protokol başına analiz setindeki yetişkin sayısı.

Kesin binom yönteminden hesaplanan tek oranın % 95 GA'sı.

** Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

Bağışıklık yanıtının kalıcılığı ve MENQUADFI rapel yanıtı

Çocuklar (4-5 yaş), ergenler ve yetişkinler (13-26 yaş) ve yaşlı yetişkinler (≥ 59 yaş) üzerinde yapılan üç çalışmada birincil aşılamadan sonra antikor kalıcılığı ve bir MENQUADFI rapel dozunun immünojenitesi değerlendirilmiştir.

4 ila 5 yaş arası çocuklarda bağışıklık yanıtının kalıcılığı ve MENQUADFI rapel yanıtı

MET62 (NCT03476135)'de, 4-5 yaş arası çocuklarda MENQUADFI için primer dozun antikor kalıcılığı, immünojenitesi ve rapel dozun güvenliliği değerlendirilmiştir. Bu çocuklar, 12-23 aylık olduklarında, faz II çalışması MET54'ün bir parçası olarak 3 yıl önce tek doz MENQUADFI veya MenACWY-TT ile daha önce primer aşılanmıştır. MENQUADFI rapel

dozundan önceki antikor kalıcılığı ve rapel bağışıklık yanıtı, çocuklara 3 yıl önce uygulanan aşıya (MENQUADFI veya MenACWY-TT) göre değerlendirilmiştir (Tablo 8).

Tüm serogruplar için, hSBA GOT'leri, MENQUADFI veya MenACWY-TT için D30 primer doz sonrasında D0 rapel dozu öncesinden daha yüksekti. Rapel öncesi GOT'ler, immün yanıtın uzun süreli kalıcılığının göstergesi olarak primer doz öncesine göre daha yüksekti.

MENQUADFI ile primer aşılama çocuklarda rapel dozun ardından tüm serogruplar için seroproteksiyon oranları % 100'e yakın bulunmuştur.

Tablo 8: MET54* çalışmasında, 3 yıl önce MENQUADFI veya MenACWY-TT ile primer aşılama çocuklarda (4-5 yaş) rapel aşılama 30 gün sonra bakterisidal antikor yanıtının ve kalıcılığın karşılaştırılması – (MET62 çalışması)**

Sonlanım noktasına göre serogruplar	MENQUADFI ile primer aşılama MENQUADFI ile rapel aşılama (% 95 GA)			MenACWY-TT ile primer aşılama MENQUADFI ile rapel aşılama (% 95 GA)			MENQUADFI ile primer aşılama + MenACWY-TT ile primer aşılama MENQUADFI ile rapel aşılama (% 95 GA)		
	Kalıcılık # N=42		Rapel ^S N=40	Kalıcılık # N=49		Rapel ^S N=44	Kalıcılık # N=91		Rapel ^S N=84
	D30 Primer doz sonrası	D0-Rapel öncesi doz		D30 Primer doz sonrası	D0-Rapel öncesi doz		D30 Primer doz sonrası	D0-Rapel öncesi doz	
A									
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	97,6 (87,4; 99,9)	66,7 (50,5; 80,4)	100 (91,2; 100)	89,8 (77,8; 96,6)	83,7 (70,3; 92,7)	100 (92; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	75,8 (65,7; 84,2)	100 (95,7; 100)
% Seroyant	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	95,5 (84,5; 99,4)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA GOT	83,3 (63,9; 109)	11,9 (8,11; 17,4)	763 (521; 1.117)	49,6 (32,1; 76,7)	14,7 (10,7; 20,2)	659 (427; 1.017)	63 (48,3; 82,2)	13,3 (10,5; 17)	706 (531; 940)
C									
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	100 (91,6; 100)	100 (91,6; 100)	100 (91,2; 100)	87,8 (75,2; 95,4)	57,1 (42,2; 71,2)	100 (92; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	76,9 (66,9; 85,1)	100 (95,7; 100)
% Seroyant	-	-	95 (83,1; 99,4)	-	-	100 (92; 100)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA GOT	594 (445; 793)	103 (71,7; 149)	5.894 (4.325; 8.031)	29,4 (20,1; 43,1)	11,6 (7,28; 18,3)	1.592 (1.165; 2.174)	118 (79,3; 175)	31,8 (21,9; 46,1)	2.969 (2.293; 3.844)
W									
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	100 (91,6; 100)	97,6 (87,4; 99,9)	97,5 (86,8; 99,9)	95,9 (86; 99,5)	83,7 (70,3; 92,7)	100 (92; 100)	97,8 (92,3; 99,7)	90,1 (82,1; 95,4)	98,8 (93,5; 100)
% Seroyant	-	-	97,5 (86,8; 99,9)	-	-	100 (92; 100)	-	-	98,8 (93,5; 100)
hSBA GOT	71,8 (53,3; 96,7)	50 (35,9; 69,5)	2656 (1.601; 4.406)	40,1 (30,6; 52,6)	21,2 (14,6; 30,9)	3.444 (2.387; 4.970)	52,5 (42,7; 64,5)	31,5 (24,2; 41)	3.043 (2.248; 4.120)
Y									
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	100 (91,6; 100)	97,6 (87,4; 99,9)	100 (91,2; 100)	100 (92,7; 100)	89,8 (77,8; 96,6)	100 (92; 100)	100 (96; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	100 (95,7; 100)
% Seroyant	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	100 (92; 100)	-	-	100 (95,7; 100)
hSBA GOT	105 (73,9; 149)	32,5 (24,8; 42,7)	2013 (1.451; 2.792)	75,8 (54,2; 106)	18,2 (13,8; 24)	2.806 (2.066; 3.813)	88,1 (69,3; 112)	23,8 (19,4; 29,1)	2.396 (1.919; 2.991)

* Klinik araştırma kimlik numarası MET54 – NCT03205358. Çalışma 12-23 aylık küçük çocuklarda yapılmıştır.

** Klinik araştırma kimlik numarası MET62 – NCT03476135

§ N, geçerli seroloji sonuçlarıyla protokol başına analiz seti (PPAS) kullanılarak hesaplanmıştır; rapel doz = D30 MET62.

N, geçerli seroloji sonuçlarıyla kalıcılık için tam analiz seti (FASP) kullanılarak hesaplanmıştır; primer doz sonrası = D30 MET54, rapel doz öncesi = D0 MET62.

Aşı seroyanıtı: Başlangıçta titre < 1:8 ve aşılama sonrası ≥ 1:16 dır veya başlangıçta titre ≥ 1:8 ve aşılama sonrası ≥ 4 kat artış göstermiştir.

Tek oranın % 95 GA'sı kesin binom yönteminden hesaplanmıştır.

Adolesanlarda ve 13 ila 26 yaş arası yetişkinlerde bağışıklık yanıtının kalıcılığı ve MENQUADFI rapel yanıtı

MET59 (NCT04084769) çalışmasında, MET50 veya MET43 çalışmasında tek doz MENQUADFI aşısı olmuş veya MET50 çalışmasında veya Sanofi Pasteur çalışmalarının dışında 3-6 yıl önce MenACWY-CRM aşısı olmuş adolesanlarda ve 13 ila 26 yaş arası yetişkinlerde birincil dozun antikor kalıcılığı, MENQUADFI rapel dozunun immünojenitesi ve güvenliliği değerlendirildi. MENQUADFI rapel dozundan önceki antikor kalıcılığı ve rapel bağışıklık yanıtı, bireylerin 3-6 yıl önce almış olduğu aşıya (MENQUADFI veya MenACWY-CRM) göre değerlendirildi (bkz. Tablo 9).

Tüm serogruplar için hSBA GMT'leri, MENQUADFI ve MenACWY-CRM ile prime edilmiş bireyler için D30 prime sonrası dozda D0 prime öncesine göre daha yüksekti. Prime öncesi GMT'ler, bağışıklık yanıtının uzun süreli kalıcılığının göstergesi olarak, prime öncesi dozdan daha yüksekti

Rapel dozdan sonra, MENQUADFI ile prime edilmiş adolesanlarda ve yetişkinlerde tüm serogruplar için seroproteksiyon oranları yaklaşık % 100 olmuştur.

Tablo 9: MET50*, MET43 çalışmasında veya Sanofi Pasteur çalışmaları dışında 3-6 yıl önce MENQUADFI veya MenACWY-CRM ile prime edilmiş adolesanlarda ve yetişkinlerde (13 ila 26 yaş arası) rapel aşılama 6 ve 30 gün sonra bakterisidal antikor yanıtının ve kalıcılığın karşılaştırılması denemeler – (çalışma MET59***)**

Serogruba göre Sonlanım Noktası	MENQUADFI ile primer aşılama MENQUADFI ile rapel aşılama (% 95 GA)				MenACWY-CRM ile primer aşılama MENQUADFI ile rapel aşılama (% 95 GA)			
	Kalıcılık [^]		Rapel [§]		Kalıcılık [^]		Rapel [§]	
	D30 – İlk doz sonrası N=376	D0 – Rapel doz öncesi N=379-380	D06 – Rapel doz sonrası N=46	D30 – Rapel doz sonrası N=174	D30 İlk doz sonrası N=132-133	D0-Rapel doz öncesi N=140	D06- Rapel doz sonrası N=45	D30 – Rapel doz sonrası N=176
A								
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	94,7 (91,9; 96,7)	72,8 (68; 77,2)	91,3 (79,2; 97,6)	99,4 (96,8; 100)	81,2 (73,5; 87,5)	71,4 (63,2; 78,7)	95,6 (84,9; 99,5)	99,4 (96,9; 100)
% Seroyanıt	-	-	82,6 (68,6; 92,2)	94,8 (90,4; 97,6)	-	-	77,8 (62,9; 88,8)	93,2 (88,4; 96,4)
hSBA GMT	45,2 (39,9; 51,1)	12,5 (11,1; 14,1)	289 (133; 625)	502 (388; 649)	32,8 (25; 43,1)	11,6 (9,41; 14,3)	161 (93; 280)	399 (318; 502)
C								
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	98,1 (96,2; 99,2)	86,3 (82,4; 89,6)	100 (92,3; 100)	100 (97,9; 100)	74,2 (65,9; 81,5)	49,3 (40,7; 57,9)	97,8 (88,2; 99,9)	100 (97,9; 100)
% Seroresponse	-	-	89,1 (76,4; 96,4)	97,1 (93,4; 99,1)	-	-	93,3 (81,7; 98,6)	98,9 (96; 99,9)
hSBA GMT	417 (348; 500)	37,5 (31,6; 44,5)	3.799 (2.504; 5.763)	3.708 (3.146; 4.369)	49,7 (32,4; 76,4)	11 (8,09; 14,9)	919 (500; 1.690)	2.533 (2.076; 3.091)

W								
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	100 (99; 100)	88,9 (85,3; 91,9)	100 (92,3; 100)	100 (97,9; 100)	93,2 (87,5; 96,9)	76,4 (68,5; 83,2)	100 (92,1; 100)	100 (97,9; 100)
% Seroyanıt	-	-	97,8 (88,5; 99,9)	97,7 (94,2; 99,4)	-	-	88,9 (75,9; 96,3)	98,9 (96; 99,9)
hSBA GMT	82,7 (73,6; 92,9)	28,8 (25,1; 33)	1.928 (1.187; 3.131)	2.290 (1.934; 2.711)	45,1 (34,3; 59,4)	14,9 (11,9; 18,6)	708 (463; 1.082)	2.574 (2.178; 3.041)
Y								
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	97,9 (95,9; 99,1)	81,8 (77,5; 85,5)	97,8 (88,5; 99,9)	100 (97,9; 100)	88,7 (82,1; 93,5)	52,1 (43,5; 60,7)	100 (92,1; 100)	100 (97,9; 100)
% Seroyanıt	-	-	95,7 (85,2; 99,5)	98,9 (95,9; 99,9)	-	-	91,1 (78,8; 97,5)	100 (97,9; 100)
hSBA GMT	91 (78,6; 105)	21,8 (18,8; 25,1)	1.658 (973; 2826)	2.308 (1.925; 2.767)	36,1 (27,2; 47,8)	8,49 (6,5; 11,1)	800 (467; 1.371)	3.036 (2.547; 3.620)

*MET50 – Çalışma adolesanlarda gerçekleştirilmiştir (10 ila 17 yaş arası).

**MET43 – Çalışma çocuklarda, adolesanlarda ve yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir (10 ila 55 yaş arası).

***MET59 – NCT04084769

\$N\$, geçerli seroloji sonuçları ile protokol başına analiz seti (PPAS 1 ve 2) kullanılarak hesaplanmıştır; takviye sonrası doz = D06 veya MET59'un D30'u

^ N, geçerli seroloji sonuçlarıyla kalıcılık için tam analiz seti (FASP) kullanılarak hesaplandı. Katılımcı sayısı zaman noktalarına ve serogruba göre değişir; birincil sonrası doz = D30 MET50 veya MET43, takviye öncesi doz = D0 MET59.

Aşı seroyanıtı: titre başlangıçta <1:8, aşılama sonrası titre ≥ 1:16 veya titre başlangıçta ≥ 1:8 ve aşılama sonrasında ≥4 kat artış.

Kesin binom yöntemi kullanılarak hesaplanan tek oranın % 95 GA'sı

59 yaş ve üzeri erişkinlerde bağışıklık yanıtının kalıcılığı ve MENQUADFI rapel yanıtı MEQ00066 (NCT04142242), tek doz aşı olmuş ≥ 59 yaşındaki yetişkinlerde ve MET49 veya MET44 çalışmasında ≥ 3 yıl önce tek doz MenQuadfi veya MenACWY-PS olmuş ≥ 59 yaşındaki yetişkinlerde MENQUADFI'nin primer dozun antikor kalıcılığını, immünojenitesini ve MenQuadfi rapel dozunun güvenliğini değerlendirildi.

3 yıllık kalıcılık

MENQUADFI rapel dozundan önceki antikor kalıcılığı ve rapel bağışıklık yanıtı, bireylerin MET49'da 3 yıl önce almış oldukları aşıya (MENQUADFI veya MenACWY-PS) göre değerlendirildi (bkz. Tablo 9).

Tüm serogrular için hSBA GMT'leri, hem MENQUADFI ile prime edilmiş hem de MenACWY-PS ile prime edilmiş yetişkinler için D30 primer sonrası dozda D0 rapel öncesi dozdan daha yüksekti. Ek olarak, her iki kullanıma hazır grup için rapel öncesi GMT'ler C, W ve Y serogruları için primer dozdan daha yüksekti (bu serogrular için uzun süreli bağışıklık tepkisinin kalıcılığının göstergesi) ve serogrup A için benzerdi.

Tablo 10: MET49* çalışmasında 3 yıl önce MENQUADFI veya MenACWY-PS ile prime edilmiş yetişkinlerde (≥ 59 yaş) rapel aşılama 6 ve 30 gün sonra bakterisidal antikor yanıtının ve kalıcılığın karşılaştırılması – (MEQ00066# çalışması)

Serogruba göre Sonlanım Noktası	MENQUADFI ile primer aşılama MENQUADFI ile rapel aşılama (% 95 GA)				MenACWY-CRM ile primer aşılama MENQUADFI ile rappel aşılama (% 95 GA)			
	Kalıcılık [^]		Rapel ^s		Kalıcılık [^]		Rapel ^s	
	D30 – Primer doz sonrası	D0 – Rapel doz öncesi	D06 – Rapel doz sonrası	D30 – Rapel doz sonrası	D30 Primer doz sonrası	D0-Rapel doz öncesi	D06 – Rapel doz sonrası	D30 – Rapel doz sonrası
	N=212	N=214	N=58	N=145	N=168	N=169	N=62	N=129-130

A								
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	89,6 (84,7; 93,4)	65 (58,2; 71,3)	91,4 (81; 97,1)	93,8 (88,5; 97,1)	85,7 (79,5; 90,6)	65,7 (58; 72,8)	72,6 (59,8; 83,1)	87,7 (80,8; 92,8)
% Seroyanıt	-	-	36,2 (24; 49,9)	79,3 (71,8; 85,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	60,8 (51,8; 69,2)
hSBA GMT	48,9 (39; 61,5)	12,2 (10,2; 14,6)	43,7 (26,5; 71,9)	162 (121; 216)	37,7 (29,3; 48,7)	11,6 (9,53; 14,1)	13,1 (9,60; 17,8)	56,6 (41,5; 77,2)
C								
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	88,2 (83,1; 92,2)	73,4 (66,9; 79,2)	98,3 (90,8; 100)	99,3 (96,2; 100)	71,4 (64; 78,1)	47,9 (40,2; 55,7)	51,6 (38,6; 64,5)	85,3 (78; 90,9)
% Seroyanıt	-	-	77,6 (64,7; 87,5)	93,1 (87,7; 96,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	55 (46; 63,8)
hSBA GMT	84,8 (64; 112)	17,7 (14,3; 21,9)	206 (126; 339)	638 (496; 820)	26,7 (19,8; 36)	8,47 (6,76; 10,6)	11,1 (7,17; 17,1)	56 (39,7; 78,9)
W								
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	78,8 (72,6; 84,1)	66,8 (60,1; 73,1)	89,7 (78,8; 96,1)	98,6 (95,1; 99,8)	60,1 (52,3; 67,6)	39,6 (32,2; 47,4)	46,8 (34; 59,9)	80,8 (72,9; 87,2)
% Seroyanıt	-	-	70,7 (57,3; 81,9)	90,3 (84,3; 94,6)	-	-	6,5 (1,8; 15,7)	49,2 (40,4; 58,1)
hSBA GMT	28 (22,2; 35,3)	14,2 (11,6; 17,4)	118 (64; 216)	419 (317; 553)	14,7 (11; 19,8)	6,54 (5,28; 8,11)	9,89 (6,45; 15,2)	31 (22,6; 42,6)
Y								
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	92,5 (88; 95,6)	68,2 (61,5; 74,4)	94,8 (85,6; 98,9)	100 (97,5; 100)	65,5 (578; 72,6)	40,8 (33,3; 48,6)	45,2 (32,5; 58,3)	81,5 (73,8; 87,8)
% Seroyanıt	-	-	72,4 (59,1; 83,3)	92,4 (86,8; 96,2)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	49,2 (40,4; 58,1)
hSBA GMT	65,3 (51,8; 82,2)	15,3 (12,3; 19,1)	151 (83,4; 274)	566 (433; 740)	19,6 (14,4; 26,7)	7,49 (5,72; 9,82)	11,1 (6,31; 19,4)	40,5 (29; 56,4)

* Klinik çalışma numarası NCT02842866

Klinik çalışma numarası NCT04142242

^ Kalıcılık için tam analiz seti (FAS3) ve geçerli seroloji sonuçları kullanılarak hesaplanan N;

Primer sonrası doz = MET49'un D30'u, Takviye öncesi doz = MEQ00066'nın D0'ı

\$ N, geçerli seroloji sonuçları ile protokol analizi Set 2 ve 1 (PPAS2 ve PPAS1) kullanılarak hesaplandı. Katılımcı sayısı zaman noktalarına ve serogruba göre değişir; Destek dozu sonrası = MEQ00066'nın D06 veya D30'u

Aşı seroyanıtı - titre başlangıçta < 1:8, aşılama sonrası titre ≥ 1:16 veya titre başlangıçta ≥ 1:8 ve aşılama sonrası ≥ 4 kat artış.

Kesin binom yöntemi kullanılarak hesaplanan tek oranın % 95 GA'sı

6-7 yıllık kalıcılık

Antikor kalıcılığı, MET44 çalışmasında bireylerin 6-7 yıl önce almış olduğu aşıya

(MENQUADFI veya MenACWY-PS) göre değerlendirildi (bkz. Tablo 11).

Tüm serogruplar için hSBA GMT'leri, MENQUADFI ile prime edilmiş yetişkinler için primer D30 sonrası dozda D0 rapel öncesi dozdakinden daha yüksekti. Rapel öncesi GMT'ler, MENQUADFI ile hazırlanmış yetişkinlerde serogrup C, W ve Y için primer öncesi dozdan daha yüksekti; bu, bu serogruplar için bağışıklık tepkisinin uzun süreli kalıcılığının göstergesidir ve serogrup A için karşılaştırılabilir.

Tablo 11: MET44[^]'de 6-7 yıl önce MENQUADFI veya MenACWY-PS ile prime edilmiş yetişkinlerde (≥ 59 yaş) bakterisidal antikor kalıcılığının karşılaştırılması – (MEQ00066# çalışması)

Serogruba göre Sonlanım Noktası	6-7 Yıllık Kalıcılık [^]			
	MENQUADFI ile prime edilmiş (% 95 GA)		MenACWY-PS ile prime edilmiş (% 95 GA)	
	D30 – Primer doz sonrası\$ N=58	D0 – Rapel doz öncesi# N=59	D30 – Primer doz sonrası\$ N=26	D0 – Rapel doz öncesi# N=26
A				
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	91,4 (81; 97,1)	55,9 (42,4; 68,8)	76,9 (56,4; 91)	50 (29,9; 70,1)
GMT	48 (30,6; 75,4)	9 (6,44; 12,6)	27,3 (13,8; 54)	9,64 (5,18; 17,9)
C				
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	74,1 (61; 84,7)	59,3 (45,7; 71,9)	76,9 (56,4; 91)	42,3 (23,4; 63,1)
GMT	52,2 (27,4; 99,7)	11,9 (7,67; 18,5)	23,9 (11,9; 48,1)	7,58 (4,11; 14)
W				
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	75,9 (62,8; 86,1)	66,1 (52,6; 77,9)	73,1 (52,2; 88,4)	38,5 (20,2; 59,4)
GMT	31,2 (18,8; 52)	11,9 (7,97; 17,8)	18,8 (10,1; 34,9)	4,95 (3,39; 7,22)
Y				
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	81 (68,6; 90,1)	59,3 (45,7; 71,9)	73,1 (52,2; 88,4)	46,2 (26,6; 66,6)
GMT	45,8 (26,9; 78)	11,2 (7,24; 17,5)	25,9 (12,4; 53,8)	7,19 (4,09; 12,6)

[^]Klinik çalışma numarası NCT01732627

#Klinik çalışma numarası NCT04142242

N: Geçerli seroloji sonuçları ile kalıcılık (FAS3) için ayarlanmış tam analizdeki birey sayısı

\$ Primer doz sonrası = D30 of MET44

Rapel doz öncesi = D0 of MEQ00066

Kesin binom yönteminden hesaplanan tek oranın % 95 GA'sı.

Diğer MenACWY aşıları ile prime edilmiş en az 15 yaşındaki adolesanlarda ve yetişkinlerde rapel yanıt

Çalışma MET56 (NCT02752906)'da en az 15 yaşındaki bireylerde bir MENQUADFI rapel dozunun immünojenitesi, bir MenACWY-DT rapel dozu ile karşılaştırılmıştır. Bu bireyler 4 ila 10 yıl önce dörtlü (kuadrivalan) bir meningokokal konjugat aşısı (MenACWY-CRM (% 11,3) veya MenACWY-DT (% 86,3) ile hazırlanmıştır.

Başlangıçta, hSBA seroproteksiyon ve GOT; A, C, W ve Y serogrupları için benzerdi.

Tablo 12: 4 ila 10 yıl önce MenACWY-CRM veya MenACWY-DT ile prime edilmiş en az 15 yaşındaki bireylerde rapel aşılardan 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY-DT'ye karşı bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (çalışma MET56*)

Serogruba göre Sonlanım Noktası	MENQUADFI (% 95 GA)	MenACWY-DT (% 95 GA)
---------------------------------	---------------------	----------------------

A	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	100	(99; 100)	99	(97,4; 99,7)
% Seroyant**	92,2	(89; 94,7)	87,1	(83,4; 90,3)
hSBA GOT	497	(436; 568)	296	(256; 343)
C	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	99,5	(98,1; 99,9)	99	(97,4; 99,7)
% Seroyant**	97,1	(94,9; 98,6)	91,8	(88,6; 94,3)
hSBA GOT	2.618	(2.227; 3.078)	599	(504; 711)
W	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	100	(99; 100)	99,7	(98,6; 100)
% Seroyant**	98,2	(96,3; 99,3)	90,7	(87,4; 93,4)
hSBA GOT	1.747	(1.508; 2.025)	723	(614; 853)
Y	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Seroproteksiyon)	99,7	(98,6; 100)	99,5	(98,2; 99,9)
% Seroyant**	97,4	(95,3; 98,7)	95,6	(93,1; 97,4)
hSBA GOT	2.070	(1.807; 2.371)	811	(699; 941)

* Klinik çalışma kimlik numarası NCT02752906

N: Geçerli seroloji sonuçlarıyla protokol başına analiz setindeki birey sayısı.

Kesin binom yönteminden hesaplanan tek oranın % 95 GA'sı.

** Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

Avrupa İlaç Kurumu, 12 aydan küçük pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesindeki çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Herhangi bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Dişi tavşanlarda yapılan bir gelişimsel ve üreme toksisitesi çalışmasına dayalı olarak klinik dışı güvenlilik verileri, insanlar için özel bir risk ortaya koymamıştır.

MENQUADFI'nin dişi tavşanlara tam insan dozunda uygulanması, çiftleşme performansı, dişi doğurganlığı, teratojenik potansiyel ve doğum öncesi veya sonrası gelişim üzerinde hiçbir etki meydana getirmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sodyum asetat
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırmaları olmadığı için bu aşı diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C – 8°C arasında buzdolabında saklayınız. Aşı dondurulmamalıdır. Aşı donmuş ise kullanmayınız.

Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

MENQUADFI tek dozluk flakonlar (USP Tip I borosilikat cam) şeklinde 5 flakon içeren paketler halinde kullanıma sunulmaktadır. Flakon tıpası klorobütül sentetik poliizopren karışımı bir tıpadır, doğal kauçuk lateksten yapılmamıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Aşı uygulanmadan önce herhangi bir parçacık ve/veya fiziksel özellik değişimi (veya renk değişikliği) açısından görsel olarak incelenmelidir. Bunlardan birinin görülmesi durumunda aşı kullanılmamalıdır.

Aşının hazırlanması

Geçmeli kapak çıkarılır ve uygun enjektör ve iğne kullanılarak 0,5 mL çözelti çekilir, enjeksiyon öncesinde hava kabarcığı bulunmadığından emin olunur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Pasteur Aşı Tic. A.Ş.
Şişli /İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/579

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.10.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

16.08.2023