

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 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 almış olan gönüllülerin rapel aşılması için 0,5 mL'lik tek bir MENQUADFI dozu kullanılabilir (bkz. Bölüm 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.

Geriyatrik popülasyon:

MENQUADFI'nin geriyatrik 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

İzlenebilirlik

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

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 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.

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. MENQUADFI için veri bulunmamaktadır.

Daha önce bebeklik döneminde serogrup C meningokokal konjuge aşısı (MenC-CRM) almış olan küçük çocuklara tek doz MENQUADFI uygulandıktan sonra serogrup A'ya karşı daha düşük hSBA geometrik ortalama titreleri (GOT'ler) gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, serokoruma oranları tedavi grupları arasında benzerdi (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 yanıtın sağlanamaması beklenebilir (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 aşılamaı takiben antikor geliştirseler bile *Neisseria meningitidis* grup A, C, W ve Y'nin neden olduğu 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".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer aşılarla eşzamanlı kullanım

Eşzamanlı uygulama durumunda ayrı uzuvlardaki enjeksiyon yerleri ve ayrı enjektörler kullanılmalıdır.

Sistemik immünosupresif tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı

İmmünosupresif tedavi alan hastalarda yeterli bir immün yanıtın sağlanamaması beklenebilir (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.

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 nlem olarak MENQUADFI ve PCV-13 aşılarının ayrı ayrı uygulanması düşünülebilir.

Meningokokal aşısı olmamış 10 ila 17 yaş arası ocuklarda, 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 grlmştir. 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 aşıların 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 kullanıma ilişkin bir 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.

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 edilebilirdir. 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 gönüllü, MENQUADFI'nin primer dozunu (N=5.906) veya rapel dozunu (N=402) almıştır ve güvenlilik analizlerine dahil edilmiştir. Buna 12 ila 23 ay arası 1389 küçük çocuk, 2 ila 9 yaş arası 498 çocuk, 10 ila 17 yaş arası 2289 adolesan, 18 ila 55 yaş arası 1684 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 şiddettedir.

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

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 benzerdir. 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 yüksektir.

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 gönüllülere tek başına verildiğinde aşağıda listelendiği gibi aşağıdaki advers reaksiyonlar tanımlanmıştır. 12 ila 23 ay arası küçük çocuklarda gözlemlenen güvenlilik profili, pediatrik popülasyon bölümünde sunulmuştur.

2 yaş ve üzeri gönüllülerde 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 güvenlilik 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 gönüllülerde 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 hastalığı

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 sonrası sonraki 7 gün içinde, 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 şiddetteydi.

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: Meningokokal aşılar
ATC Kodu: J07AH08

Etki mekanizması

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

MENQUADFI, *N. Meningitidis* A, C, W ve Y serogruplarının kapsüler polisakkaritlerine spesifik bakterisidal antikorların 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 değerlendirilmiştir. Rapel aşılama için tek doz MENQUADFI'nin immünojenisitesi (15 ila 55 yaş arası gönüllüler) bir pivotal 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.

MENQUADFI ile 12-23 aylık çocuklarda primer aşılama sonrası 3 yıl sonra antikor yanıtının kalıcılığına ilişkin klinik veriler 4-5 yaş arası çocuklarda mevcuttur. MENQUADFI ile bu çocuklarda rapel aşılama için klinik veriler de mevcuttur.

12 ila 23 ay arası küçük çocuklar

12 ila 23 ay arası gönüllülerde immünojenisite, iki klinik çalışmada değerlendirilmiştir (MET51 [NCT02955797] ve MET57 [NCT03205371]).

MET51, meningokokal aşısı olmamış veya bir yaşında ilk monovalanlı meningokokal C konjugat aşuları ile aşılanmış gönüllülerde yürütülmüştür (bkz. Tablo 1). MET57, MENQUADFI'nin pediyatrik aşularla (MMR+V, DTaP-IPV-HB-Hib veya PCV-13) eşzamanlı uygulanmasının immünojenisitesini ve güvenilirliğini değerlendirmek için meningokokal aşısı olmamış küçük çocuklarda yürütülmüştür.

Tablo 1: 12 ila 23 ay arası sadece meningokokal aşısı olmamış (naif) gönüllülerin veya kombine (naif + primer MenC aşılı) gönüllülerin 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
% ≥1:8 (Serokoruma)**	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
% ≥1:8 (Serokoruma)**	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
% ≥1:8 (Serokoruma)**	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
% ≥1:8 (Serokoruma)**	93,2 (89,7; 95,8)	91,6 (87,8; 94,5)	94,3 (91,8; 96,2)	91,6 (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 gönüllü sayısı.

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

** Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

Bir yaşında, daha önce MenC konjuge aşıları ile aşılanmış gönüllülerdeki 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 almıştır. Aşılama sonrası serokoruma oranları, ilk aşı geçmişi bakılmaksızın tüm serogruplar için MENQUADFI ve MenACWY-TT arasında benzerdi.

Primer MenC-CRM ile aşılanmış gönüllülerde, 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 gönüllüler için serokoruma oranları (\geq 1:8 hSBA titreleri), MenACWY-TT grubundakilerle karşılaştırıldığında düşük olmakla birlikte hala A, Y ve W serogrupları için benzerdi [A: %68,8 (53,7; 81,3) ve %96 (79,6; 99,9); Y: %95,8 (85,7; 99,5) ve %80 (59,3; 93,2); W: %68,1 (52,9; 80,9) ve %79,2 (57,8; 92,9)]. 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 almış 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 ve güvenilirliğini değerlendirmek için meningokokal aşısı olmamış 12 ila 23 ay arası küçük çocuklarda yürütülmüştür. Genel olarak, MENQUADFI alan gönüllülerde aşılama sonrası hSBA serokoruma oranları tüm serogruplar için yüksekti (%88,9 ve %100 arasında). Serogrup A için seroyanıt ve serokoruma 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.

Rapel immünojenisite ve kalıcı yanıt

MET62 (NCT03476135)'de, 4-5 yaş arası çocuklarda MENQUADFI için primer dozun antikor kalıcılığı, immünojenitesi ve rapel dozun güvenilirliği 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 2).

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 aşılanan çocuklarda rapel dozun ardından tüm serogruplar için serokoruma oranları %100'e yakın bulunmuştur.

Tablo 2: MET54* çalışmasında, 3 yıl önce MENQUADFI veya MenACWY-TT ile primer aşılamanın çocuklarda (4-5 yaş) rapel aşılama 30 gün sonra bakterisidal antikor yanıtının ve kalıcılığın karşılaştırılması – (MET62 çalışması)**

Serogruba göre sonlanım noktası	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 (Serokoruma)	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)
% Seroyanıt	-	-	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; 1117)	49,6 (32,1; 76,7)	14,7 (10,7; 20,2)	659 (427; 1017)	63 (48,3; 82,2)	13,3 (10,5; 17)	706 (531; 940)
C									
% ≥1:8 (Serokoruma)	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)
% Seroyanıt	-	-	95 (83,1; 99,4)	-	-	100 (92; 100)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA GOT	594 (445; 793)	103 (71,7; 149)	5894 (4325; 8031)	29,4 (20,1; 43,1)	11,6 (7,28; 18,3)	1592 (1165; 2174)	118 (79,3; 175)	31,8 (21,9; 46,1)	2969 (2293; 3844)
W									
% ≥1:8 (Serokoruma)	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)
% Seroyanıt	-	-	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 (1601; 4406)	40,1 (30,6; 52,6)	21,2 (14,6; 30,9)	3444 (2387; 4970)	52,5 (42,7; 64,5)	31,5 (24,2; 41)	3043 (2248; 4120)
Y									
% ≥1:8 (Serokoruma)	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)
% Seroyanıt	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	100 (92; 100)	-	-	100 (95,7; 100)
hSBA GOT	105 (73,9; 149)	32,5 (24,8; 42,7)	2013 (1451; 2792)	75,8 (54,2; 106)	18,2 (13,8; 24)	2806 (2066; 3813)	88,1 (69,3; 112)	23,8 (19,4; 29,1)	2396 (1919; 2991)

*MET54 – NCT03205358. Çalışma 12-23 aylık küçük çocuklarda yapılmıştır.

**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: titre, aşılama sonrası titre ≥ 1:16 ile başlangıçta < 1:8'dir veya başlangıçta titre ≥ 1:8'dir ve aşılama sonrasında ≥ 4 kat artış ile başlangıçta ≥ 1:8'dir. Tek oranın %95 GA'sı kesin binom yönteminden hesaplanmıştır.

2 ila 9 yaş arası çocuklar

2 ila 9 yaş arası gönüllülerde 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 gönüllüler için, dört serogrubun tümü için MenACWY-CRM ile karşılaştırıldığında MENQUADFI için hSBA seroyanıtı temelinde immün non-inferiorite gösterilmiştir.

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

Serogruba göre sonlanım noktası	2 ila 5 yaş		6 ila 9 yaş	
	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 (Serokoruma)	84,6 (79,3; 89,1)	76,5 (70,3; 81,9)	88,2 (83,2; 92)	81,9 (76,3; 86,5)
% Seroyanıt	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 (Serokoruma)	97,4 (94,4; 99)	64,6 (57,9; 70,8)	98,3 (95,6; 99,5)	69,5 (63,2; 75,3)
% Seroyanıt	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 (Serokoruma)	90,8 (86,3; 94,2)	80,6 (74,8; 85,6)	98,7 (96,2; 99,7)	91,6 (87,3; 94,8)
% Seroyanıt	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 (Serokoruma)	97,8 (95; 99,3)	86,9 (81,8; 91,1)	99,1 (96,9; 99,9)	94,5 (90,8; 97)
% Seroyanıt	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 gönüllü sayısı.
Kesin binom yönteminden hesaplanan tek oranın %95 GA'sı.

10 ila 17 yaş arası çocuklar ve adolesanlar

10 ila 17 yaş arası gönüllülerde immünojenisite, MENQUADFI uygulamasını takiben MenACWY-CRM (MET50 [NCT02199691]) veya MenACWY-DT (MET43 [NCT02842853])'e kıyasla seroyanıtı karşılaştırarak iki çalışmada değerlendirilmiştir.

MET50, meningokokal aşısı olmamış gönüllülerde yürütülmüştür ve seroyanıt 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 gönüllülerde 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 (Serokoruma)	93,5	(90,9; 95,6)	82,8	(79; 86,1)
% Seroyanıt**#	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 (Serokoruma)	98,5	(96,9; 99,4)	76	(71,9; 79,8)
% Seroyanıt**#	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 (Serokoruma)	99,1	(97,8; 99,8)	90,7	(87,7; 93,2)
% Seroyanıt**#	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 (Serokoruma)	97,2	(95,2; 98,5)	83,2	(79,5; 86,5)
% Seroyanıt**#	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 gönüllü sayısı.

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

** Aşılama öncesi hSBA titreleri < 1:8 olan gönüllüler için aşılama sonrası hSBA titreleri ≥1:8 veya aşılama öncesi hSBA titreleri ≥1:8 olan gönüllüler 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 immünojenisitesini değerlendirmek için MET43 çalışması yapılmıştır.

Tablo 5: 10 ila 17 yaş arası meningokokal aşısı olmamış gönüllülerde aşılardan 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=1097		N=300	
% ≥1:8 (Serokoruma)	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=1,097-1098		N=300	
% ≥1:8 (Serokoruma)	98,5	(97,5; 99,1)	74,7	(69,3; 79,5)
% Seroyant**	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=1097		N=300	
% ≥1:8 (Serokoruma)	98,3	(97,3; 99)	93,7	(90,3; 96,1)
% Seroyant**	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 (Serokoruma)	99,1	(98,3; 99,6)	94,3	(91,1; 96,7)
% Seroyant**	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 gönüllü sayısı.

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

** Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

18 ila 55 yaş arası yetişkinler

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

Tablo 6: 18 ila 55 yaş arası meningokokal aşısı olmamış gönüllülerde aşılardan 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 (Serokoruma)	93,5	(92,1; 94,8)	88,1	(83,8; 91,5)
% Seroyant**	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 (Serokoruma)	93,5	(92; 94,7)	77,8	(72,6; 82,4)
% Seroyant**	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 (Serokoruma)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)
% Seroyant**	77	(74,7; 79,2)	50,2	(44,3; 56)

Serogruba göre sonlanım noktası	MENQUADFI (%95 GA)		MenACWY-DT (%95 GA)	
hSBA GOT	75,6	(68,7; 83,2)	33,2	(26,3; 42)
Y	N=1,408-1,410		N=293	
% ≥1:8 (Serokoruma)	98,6	(97,8; 99,1)	81,2	(76,3; 85,5)
% Seroyant**	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 gönüllü sayısı.

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

** Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

56 yaş ve üzeri yetişkinler

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 gönüllülerde aşılamadan 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY polisakkaritine karşı bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (çalışma MET49*)

Serogrup Sonlanım Noktası	MENQUADFI (%95 GA)		MenACWY polisakkarit (%95 GA)	
A	N=433		N=431	
% ≥1:8 (Serokoruma)	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 (Serokoruma)	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 (Serokoruma)	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 (Serokoruma)	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 gönüllü sayısı.

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

** Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

Rapel yanıt

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

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

Tablo 8: Rapel aşılamaadan 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY-DT'ye karşı bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (çalışma MET56*)

Serogrup Sonlanım Noktası	MENQUADFI (%95 GA)		MenACWY-DT (%95 GA)	
A	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Serokoruma)	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 (Serokoruma)	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 (Serokoruma)	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 (Serokoruma)	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 gönüllü sayısı.

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

** Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

MENQUADFI ile 12-23 aylık çocuklarda primer aşılamaadan 3 yıl sonra antikor yanıtının kalıcılığına ilişkin klinik veriler 4-5 yaş arası çocuklarda mevcuttur. MENQUADFI ile bu çocuklarda rapel aşılamaaya dair klinik veriler de mevcuttur.

Avrupa İlaç Kurumu, 12 aydan küçük pediatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesindeki çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediatrik 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 göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sodyum asetat
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırmaları bulunmadığından bu aşı diğer tıbbi ürünlerle karıştırlmamalıdır.

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 klorobütıl sentetik poliizopren karışımı bir tıpadır, doğal kauçuk lateksten yapılmamıştır.

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

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

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.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Pasteur Aşı Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No: 193 Apt.No: 193/15
Şişli /İstanbul
Tel: 0 212 339 10 11
Faks: 0 212 339 13 80

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