sanofi

MenQuadfi®

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MenQuadfi Injektionslösung
Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W und Y
MenACWY

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:
Polysaccharid von *Neisseria meningitidis* der Serogruppe A[1] 10 Mikrogramm,
Polysaccharid von *Neisseria meningitidis* der Serogruppe C[1] 10 Mikrogramm,
Polysaccharid von *Neisseria meningitidis* der Serogruppe W[1] 10 Mikrogramm,
Polysaccharid von *Neisseria meningitidis* der Serogruppe Y[1] 10 Mikrogramm.

[1]Konjugiert an Tetanustoxoid-Trägerprotein 55 Mikrogramm.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MenQuadfi ist indiziert zur aktiven Immunisierung von Personen ab 6 Wochen gegen eine invasive Meningokokken-Erkrankung, hervorgerufen durch *Neisseria meningitidis* der Serogruppen A, C, W und Y.

Die Anwendung dieses Impfstoffs sollte gemäß den offiziellen Impfempfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung:
- Säuglinge mit einem Impfbeginn ab einem Alter von 6 Wochen: Es sollten zwei Dosen (je 0,5 ml) im Abstand von mindestens 2 Monaten verabreicht werden. Für manche Personen kann eine zusätzliche Dosis MenQuadfi zur Grundimmunisierung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Personen ab 12 Monaten: Es sollte eine Einzeldosis von 0,5 ml verabreicht werden.

Auffrischimpfung:
- Nach Abschluss der Grundimmunisierung vor dem 12. Lebensmonat sollte eine Auffrischimpfung im zweiten Lebensjahr (ab 12 Monaten) mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).
- MenQuadfi kann Personen ab 12 Monaten, die zuvor eine Meningokokken-Grundimmunisierung mit einem Meningokokken-Impfstoff mit denselben Serogruppen erhalten haben, als Auffrischimpfung in einer Dosierung von 0,5 ml verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).
- Langzeitdaten zur Antikörperpersistenz nach der Impfung mit MenQuadfi sind bis zu 7 Jahre nach der Impfung verfügbar (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Pädiatrische Population
Die Datenlage zur Anwendung von MenQuadfi bei Säuglingen mit Frühgeburtlichkeit in der Vorgeschichte (Gestationsalter 31 bis < 37 Wochen) mit dem gleichen Dosierungsschema wie bei termingerecht geborenen Säuglingen ist begrenzt. Für manche Personen mit Frühgeburtlichkeit in der Vorgeschichte kann eine zusätzliche Dosis MenQuadfi zur Grundimmunisierung in Betracht gezogen werden, siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.

Die Sicherheit und Immunogenität von MenQuadfi bei Säuglingen unter 6 Wochen sind nicht nachgewiesen.

Art der Anwendung

MenQuadfi sollte ausschließlich als intramuskuläre Injektion verabreicht werden, je nach Alter und Muskelmasse der geimpften Person vorzugsweise in den M. deltoideus oder den anterolateralen Bereich des Oberschenkels.

Hinweise zur Handhabung des Impfstoffs vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder nach vorheriger Anwendung des Impfstoffs oder eines Impfstoffs mit den gleichen Inhaltsstoffen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargennummer des verabreichten Produkts eindeutig festgehalten werden.

MenQuadfi darf nicht subkutan, intravaskulär oder intradermal verabreicht werden.

Es gehört zur guten klinischen Praxis, vor der Impfung die Anamnese zu erheben (unter besonderer Berücksichtigung früherer Impfungen und eventuell aufgetretener Nebenwirkungen) sowie eine klinische Untersuchung durchzuführen.

Überempfindlichkeit

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müssen für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten jederzeit bereitstehen.

Interkurrente Erkrankung

Die Impfung mit MenQuadfi sollte bei Personen, die an einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Das Vorliegen einer leichten Infektion, wie z. B. einer Erkältung, sollte jedoch nicht zu einem Aufschub der Impfung führen.

Synkope

Als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion kann es nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) und anderen angstbedingten Reaktionen kommen. Es sind entsprechende Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern und Ohnmachtsreaktionen zu behandeln.

Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

Bei Anwendung von MenQuadfi bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Gerinnungsstörung, die eine Gegenanzeige bei einer intramuskulären Injektion darstellen würde, ist Vorsicht geboten, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt die Risiken der Anwendung eindeutig.

Impfschutz

MenQuadfi kann ausschließlich vor *Neisseria meningitidis* der Serogruppen A, C, W und Y schützen. Der Impfstoff bietet keinen Schutz vor anderen Serogruppen von *Neisseria meningitidis*.

Wie bei allen Impfstoffen wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort hervorgerufen.

Die Abnahme von serumbakteriziden Antikörpertitern gegen die Serogruppe A bei Verwendung von humanem Komplement im Assay (hSBA) wurde für MenQuadfi und andere tetravalente Meningokokken-Impfstoffe berichtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt. Wenn jedoch davon auszugehen ist, dass eine Person einem besonderen Expositionsrisiko gegenüber der Serogruppe A ausgesetzt ist und vor mehr als einem Jahr eine Dosis MenQuadfi erhalten hat, kann die Verabreichung einer Auffrischungsdosis in Betracht gezogen werden.

Niedrigere geometrische Mitteltiter (GMT) für hSBA gegen Serogruppe A wurden beobachtet, nachdem eine Einzeldosis MenQuadfi Kleinkindern verabreicht wurde, welche zuvor mit Serogruppe-C-Meningokokken-Konjugatimpfstoff (MenC-CRM) grundimmunisiert wurden. Nichtsdestotrotz waren die Seroprotektionsraten in den Untergruppen von MenC-grundimmunisierten Kleinkindern vergleichbar (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt. Dieser Aspekt könnte bei Personen mit hohem Risiko für eine MenA-Infektion berücksichtigt werden, die im ersten Lebensjahr einen MenC-CRM-Impfstoff erhalten haben.

Immunantwort bei Säuglingen im Alter von 6 Wochen bis unter 12 Monate

Nach einer Grundimmunisierung mit einem 2-Dosen-Impfschema mit MenQuadfi, verabreicht im Alter von 2 und 4 Monaten, wurden nach der zweiten Dosis im Alter von 4 Monaten niedrigere Antikörpertiter gegen die Serogruppe A im Vergleich zu einem anderen für diese Population zugelassenen Impfstoff beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Daher kann für Säuglinge, bei denen ein erhöhtes Risiko für eine invasive Meningokokken-Erkrankung aufgrund einer Exposition gegenüber der Serogruppe A erwartet wird, die Verabreichung einer Grundimmunisierung mit einem 3-Dosen-Impfschema im Alter von 2, 4 und 6 Monaten in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Die Datenlage zur Anwendung von MenQuadfi bei Säuglingen mit Frühgeburt-

lichkeit in der Vorgeschichte (Gestationsalter 31 bis < 37 Wochen) ist begrenzt. Das potenzielle Risiko einer Apnoe und die Notwendigkeit einer Atemüberwachung über 48 – 72 Stunden sollten bei der Verabreichung der Grundimmunisierungsreihe an sehr frühgeborene Säuglinge (geboren ≤ 28. Schwangerschaftswoche) und insbesondere bei solchen mit einer Vorgeschichte von Atemunreife berücksichtigt werden. Da der Nutzen der Impfung in dieser Säuglingsgruppe hoch ist, sollte die Impfung nicht vorenthalten oder verzögert werden.

Immundefizienz

Es besteht die Möglichkeit, dass bei Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten oder an einer Immundefizienz leiden, keine angemessene Immunantwort hervorgerufen werden kann (siehe Abschnitt 4.5). Bei Personen mit familiären Komplementdefizienzen (zum Beispiel C5- oder C3-Defizienz) sowie Personen, die Therapien erhalten, die die Aktivierung des terminalen Komplements hemmen (z. B. Eculizumab), besteht ein erhöhtes Risiko invasiver, von *Neisseria meningitidis* der Serogruppen A, C, W und Y hervorgerufener Erkrankungen, selbst wenn sie nach der Impfung mit MenQuadfi Antikörper entwickeln. Zur Anwendung bei immungeschwächten Patienten liegen keine Daten vor.

Tetanusimpfung

Die Impfung mit MenQuadfi ersetzt nicht die routinemäßige Tetanusimmunisierung.
Die Anwendung von MenQuadfi zusammen mit einem Tetanustoxoid-haltigen Impfstoff beeinträchtigt weder das Ansprechen auf das Tetanustoxoid noch die Sicherheit.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verwendung mit anderen Impfstoffen

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Impfstoffe müssen stets Injektionsstellen an unterschiedlichen Gliedmaßen gewählt und unterschiedliche Spritzen verwendet werden.

Bei Säuglingen kann MenQuadfi zusammen mit dem kombinierten Diphtherie-, Tetanus-, azellulären Pertussis-(DTaP-) – inaktiviertem Poliovirus (IPV) – Hepatitis B (HepB) – *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib, bei dem die Hib-Komponente an Tetanusprotein konjugiert ist)Impfstoff (DTaP-IPV-HepB-Hib), Rotavirus-Impfstoff (lebend attenuiert) und mit dem 10-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV10) verabreicht werden.

Bei Kleinkindern im Alter von 12 – 23 Monaten kann MenQuadfi zusammen mit einem Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff (MMR) und Varizellen-Impfstoff (V), DTaP-Impfstoffen, einschließlich Kombinations-DTaP-Impfstoffen mit IPV, HepB und Hib, wie DTaP-IPV-HepB-Hib-Impfstoff (Hib konjugiert mit Tetanustoxoid), PCV10 und einem 13-valenten Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (PCV13) angewendet werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung von MenQuadfi mit PCV13 bei Kleinkindern im Alter von 12 – 23 Monaten wurden geringere hSBA-GMT an Tag 30 nach Verabreichung für die Serogruppe A beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt. Als Vorsichtsmaßnahme könnte bei Kleinkindern, die im Alter von 12 – 23 Monaten mit MenQuadfi geimpft werden sollen und ein hohes Risiko für eine Erkrankung durch Serogruppe A aufweisen, die getrennte Verabreichung von MenQuadfi- und PCV13-Impfstoff in Erwägung gezogen werden.

Es gab keine Auswirkungen auf die Immunantwort auf MenQuadfi, wenn ein Meningokokken-Serogruppe-B-Impfstoff im Alter von ab 12 Monaten gleichzeitig verabreicht wurde.

Im Alter von 10 – 17 Jahren kann MenQuadfi zusammen mit Impfstoffen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis (azellulär, aus Komponenten, adsorbiert, reduzierter Antigengehalt) (Tdap) oder Tdap- und IPV (Tdap-IPV) und 4-valentem humanem Papillomavirus-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert) (4vHPV) oder 9-valentem HPV-Impfstoff (9vHPV) verabreicht werden. Die Antikörperreaktionen auf einige der Antigene können jedoch durch die gleichzeitige Verabreichung beeinflusst werden.

Meningokokken-Impfstoff-naive Kinder und Jugendliche (im Alter von 10 – 17 Jahren) zeigten keine unterlegene Immunantwort auf das PT-Antigen und eine geringere Immunantwort auf FHA-, PRN- und FIM-Antigene, wenn der Tdap-Impfstoff gleichzeitig mit MenQuadfi und 4vHPV verabreicht wurde, gegenüber dem Tdap-Impfstoff, der nur gleichzeitig mit dem 4vHPV-Impfstoff verabreicht wurde (die Immunantwort wurde nach Abschluss der vollständigen HPV-Impfserie beurteilt). Die klinische Bedeutung der beobachteten Pertussis-Antigenreaktionen, die auch bei anderen tetravalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoffen beobachtet wurden, ist unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung von MenQuadfi mit Tdap-IPV und 9vHPV bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 – 17 Jahren führte zu niedrigeren GMT-Werten und serologischen Ansprechraten für Serogruppe A, niedrigeren GMT-Werten für Serogruppe W, niedrigerem Ansprechen auf inaktivierte Polio-Typen 1 und 3, Diphtherie und Anti-HPV-Typen 6 und 58 (die Immunantwort wurde nach der ersten Dosis von 9vHPV beurteilt) im Vergleich zu einer sequenziellen Verabreichung von MenQuadfi mit Tdap-IPV und 9vHPV. Die klinische Bedeutung der beobachteten verminderten Titerreaktion ist unklar. Eine sequenzielle Anwendung von MenQuadfi mit Tdap-IPV und 9vHPV kann erwogen werden (z. B. bei Kindern und Jugendlichen mit höherem Risiko).

Gleichzeitig angewendete Impfstoffe sollten immer an separaten Injektionsstellen und vorzugsweise kontralateral verabreicht werden.

Die zeitgleiche Verabreichung von MenQuadfi und anderen Impfstoffen als den oben aufgeführten wurde nicht untersucht.

Verwendung mit systemischen immunsuppressiven Arzneimitteln

Es ist zu erwarten, dass bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie möglicherweise keine ausreichende Immunantwort erzielt wird (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte klinische Daten zur Anwendung von MenQuadfi bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Form einer Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3). MenQuadfi sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken, inklusive die für den Fötus, überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob MenQuadfi in die Muttermilch übergeht. MenQuadfi sollte während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Fertilität

Es wurde eine Studie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität an weiblichen Kaninchen durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die Paarungsleistung oder die weibliche Fertilität festgestellt. Zur männlichen Fertilität wurden keine Studien durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

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

MenQuadfi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Einige der unter Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können jedoch die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von MenQuadfi, wie in den Tabellen unten dargestellt, basiert auf drei klinischen Datensätzen:

- Für Kinder, Jugendliche, Erwachsene und ältere Erwachsene, eine gepoolte Analyse der Daten von 4 919 Teilnehmern, die eine Einzeldosis MenQuadfi entweder als Grundimmunisierung (N = 4 517) oder als Auffrischimpfung (N = 402) erhielten. Diese umfasste 498 Kinder im Alter von 2 bis 9 Jahren, 2 289 Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren, 1 684 Erwachsene im Alter von 18 bis 55 Jahren, 199 ältere Erwachsene im Alter von 56 bis 64 Jahren und 249 ältere Personen im Alter ≥ 65 Jahren. Davon erhielten 392 Jugendliche MenQuadfi zusammen mit Tdap und 4vHPV.
- Eine gepoolte Analyse von 1 389 Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten, die eine Einzeldosis MenQuadfi erhielten. Von diesen erhielten 589 Kleinkinder MenQuadfi zusammen mit MMR + V

(N = 189), DTaP-IPV-HepB-Hib (N = 200) oder PCV13 (N = 200).
- Eine gepoolte Analyse der Daten von 6 060 Säuglingen, die ab einem Alter von 6 Wochen bis 11 Monaten mit der Impfung begannen und mindestens eine Dosis einer Grundimmunisierungsserie, bestehend aus einer, zwei oder drei Dosen MenQuadfi zur Grundimmunisierung erhielten, und von denen 5 373 Kleinkinder eine Auffrischimpfung im Alter von 12 bis 18 Monaten erhielten. MenQuadfi wurde zusammen mit Standardimpfungen für Säuglinge und Kleinkinder verabreicht.

Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen nach einer Auffrischimpfung mit MenQuadfi bei Teilnehmern ab einem Alter von 12 Monaten war mit der bei den Teilnehmern, die eine Grundimmunisierung mit MenQuadfi erhielten, vergleichbar.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von MenQuadfi mit Standardimpfungen für Kinder und Jugendliche waren die Sicherheitsprofile der Impfstoffe mit denen vergleichbar, die bei alleiniger Verabreichung oder bei gleichzeitiger Verabreichung mit einem anderen Meningokokken-Serogruppen-A-C-W-Y-Impfstoff beobachtet wurden, mit Ausnahme der folgenden:

- Insgesamt waren die Nebenwirkungsraten bei Kleinkindern im Alter von 12 – 23 Monaten höher, die PCV13 gleichzeitig mit MenQuadfi (36,5 %) erhielten, als bei Kleinkindern, die PCV13 allein erhielten (17,2 %).
- Die Rate der Schmerzen an der Injektionsstelle war an der 9vHPV-Injektionsstelle bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 – 17 Jahren, die MenQuadfi gleichzeitig mit der ersten Dosis 9HPV und Tdap-IPV erhielten, höher (83,6 %) als bei Gabe von Tdap-IPV und 9vHPV ohne MenQuadfi (67,3 %).
- Höhere Häufigkeit und Intensität der in Studien erfragten Nebenwirkungen wurden bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 13 Monaten und von 13 bis 26 Jahren beobachtet. Eine höhere Häufigkeit der unaufgefordert berichteten Nebenwirkungen wurde bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 13 Monaten beobachtet, die MenQuadfi gleichzeitig mit dem Meningokokken-Serogruppe-B-Impfstoff (MenB) erhielten, im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von MenQuadfi.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen, wie unten aufgeführt, wurden (1) in klinischen Studien mit MenQuadfi bei alleiniger Verabreichung an Teilnehmern ab 2 Jahren identifiziert und (2) während der Überwachung nach Markteinführung. Das bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 6 Wochen bis 23 Monaten beobachtete Sicherheitsprofil wird im Abschnitt „Kinder“ vorgestellt.
Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen des MedDRA-Systems und Häufigkeit gemäß der folgenden Häufigkeitskategorien aufgelistet:
sehr häufig (≥ 1/10);
häufig (≥ 1/100, < 1/10);
gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100);
selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000);
sehr selten (< 1/10 000);
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1.

Das Sicherheitsprofil von MenQuadfi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren war im Allgemeinen vergleichbar mit dem bei Erwachsenen. Erytheme und Schwellungen an der Injektionsstelle von MenQuadfi wurden bei Kindern im Alter von 2 bis 9 Jahren häufiger gemeldet (sehr häufig) als in den älteren Altersgruppen.

Kinder von 6 Wochen bis 23 Monaten

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Standardimpfungen für Säuglinge und Kleinkinder war das Sicherheitsprofil von MenQuadfi bei Verabreichung als Auffrischimpfung im zweiten Lebensjahr ähnlich wie das Sicherheitsprofil bei Säuglingen im Alter von 6 Wochen bis 11 Monaten.

Die folgenden Nebenwirkungen, die unten in Tabelle 2 aufgeführt sind, wurden nach der Verabreichung von MenQuadfi bei Säuglingen und Kleinkindern während klinischer Studien und während der Überwachung nach Markteinführung berichtet.

Siehe Tabelle 2.

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Verabreichung von MenQuadfi aus klinischen Studien und während der Überwachung nach Markteinführung bei Personen ab 2 Jahren

Systemorganklasse des MedDRA-Systems	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaxie[1]
	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit[1]
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindelgefühl
	Nicht bekannt	Fieberkrämpfe[1], Krampfanfälle[1]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Erbrechen, Übelkeit
	Selten	Diarrhö, Magenschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten	Urtikaria, Pruritus, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
	Selten	Schmerz in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Unwohlsein
		Schmerzen an der Injektionsstelle
	Häufig	Fieber
		An der Injektionsstelle: Schwellung, Erythem
	Gelegentlich	Ermüdung
		An der Injektionsstelle: Pruritus, Wärme, blaue Flecken, Ausschlag
	Selten	Schüttelfrost, Schmerzen in der Achselgegend
		An der Injektionsstelle: Verhärtung
	Nicht bekannt	An der Injektionsstelle: Zellulitis[1]

[1] Nebenwirkung, identifiziert aus Berichten nach Markteinführung

Tabelle 2: Nebenwirkungen nach Verabreichung von MenQuadfi aus klinischen Studien und während der Überwachung nach Markteinführung an Personen im Alter von 6 Wochen bis 23 Monaten

Systemorganklasse des MedDRA-Systems	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktionen[1]
	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit[1]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Reizbarkeit
	Gelegentlich	Schlaflosigkeit[3]
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Benommenheit
	Nicht bekannt	Fieberkrämpfe[1], Krampfanfälle[1]

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse des MedDRA-Systems	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Gefäßerkrankungen	Selten	Flush
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen[2]
	Häufig	Diarrhö[3]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Urtikaria[3], Ausschlag
	Selten	Petechien, Erythem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber, anomales Weinen
		An der Injektionsstelle: Druckschmerz/ Schmerz, Erythem, Schwellung
	Häufig	An der Injektionsstelle: blaue Flecken
	Gelegentlich	An der Injektionsstelle: Blutung, Verhärtung, Ausschlag, Wärme, Pruritus[3]
	Nicht bekannt	An der Injektionsstelle: Zellulitis[1]

[1] Nebenwirkung, identifiziert aus Berichten nach Markteinführung
[2] Seltener bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten
[3] Seltener bei Säuglingen, die ab einem Alter von 6 Wochen bis 11 Monaten mit der Impfung beginnen

Frühgeborene Säuglinge

Die Sicherheit von MenQuadfi wurde bei 237 Säuglingen mit Frühgeburtlichkeit in der Vorgeschichte (Gestationsalter 31 bis < 37 Schwangerschaftswochen) untersucht und es wurden keine wesentlichen Unterschiede bei den Nebenwirkungen nach MenQuadfi zwischen diesen Säuglingen und Säuglingen, die termingerecht geboren wurden, festgestellt.

Ältere Bevölkerung

Insgesamt wurden innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung mit einer Einzeldosis MenQuadfi die gleichen lokalen und systemischen Nebenwirkungen bei älteren Erwachsenen (≥ 56 Jahre) und bei jüngeren Erwachsenen (18 bis 55 Jahre) beobachtet, jedoch traten diese Reaktionen bei älteren Erwachsenen mit geringerer Häufigkeit auf; mit Ausnahme des Pruritus an der Injektionsstelle, der bei älteren Erwachsenen häufiger (häufig) auftrat. Diese Nebenwirkungen waren meist von leichter oder mäßiger Intensität.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Deutschland

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

Österreich

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

4.9 Überdosierung

Überdosierung mit MenQuadfi ist aufgrund der Darreichungsform als Einzeldosisfläschchen unwahrscheinlich. Im Falle einer Überdosierung werden eine Überwachung der Vitalfunktionen und eine mögliche symptomatische Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Antikapsuläre Meningokokken-Antikörper schützen über eine komplementvermittelte bakterizide Aktivität vor Meningokokken-Erkrankungen.
MenQuadfi induziert die Produktion bakterizider Antikörper gegen die Kapselpolysaccharide von *Neisseria meningitidis* der Serogruppen A, C, W und Y.

Immunogenität

Die Immunogenität von MenQuadfi wurde bei Säuglingen (ab einem Alter von 6 Wochen), Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen, Erwachsenen und älteren Erwachsenen bei Anwendung als Grundimmunisierung und als Auffrischimpfung untersucht. Darüber hinaus liegen klinische Daten zur Persistenz der Antikörperantwort von mindestens 3 Jahren bis zu 7 Jahren nach der Grundimmunisierung mit MenQuadfi vor (nachfolgend näher beschrieben).

Primäre Immunogenitätsanalysen wurden anhand der serumbakteriziden Aktivität (SBA) unter Verwendung des humanen Serums als Quelle exogenen Komplements (hSBA) gemessen. Kaninchenkomplementdaten (rSBA) sind in Untergruppen in allen Altersgruppen verfügbar und folgen im Allgemeinen den Trends, die mit Humankomplementdaten (hSBA) beobachtet wurden. Außerdem wurden primäre Immunogenitätsanalysen anhand von hSBA und rSBA für Serogruppe C in der MEQ00065 [NCT03890367] durchgeführt.

Immunogenität bei Säuglingen, die ab einem Alter von 6 Wochen bis 11 Monaten mit der Impfung beginnen

Studie MET58 (NCT03547271) untersuchte die Immunogenität von MenQuadfi nach zwei Dosen der Grundimmunisierung, die Säuglingen im ersten Lebensjahr verabreicht wurden, sowie einer Auffrischimpfung ab einem Alter von 12 Monaten. Die erste Dosis wurde im Alter von 6 bis < 12 Wochen verabreicht, die zweite nach einem Abstand von mindestens 2 Monaten und eine Auffrischimpfung wurde im Alter von 12 bis 18 Monaten gegeben. Das Ansprechen wurde mit dem durch MenACWY-TT hervorgerufenen verglichen. Die Impfstoffe wurden zusammen mit Standardimpfungen für Säuglinge und Kleinkinder verabreicht, einschließlich DTaP-IPV-HepB-Hib, PCV10 oder PCV13 (mit jeder MenQuadfi-Dosis) und MMR-Impfstoff (mit der Auffrischimpfung von MenQuadfi).

Die Nichtunterlegenheit, basierend auf Seroprotektionsraten, wurde nach der Grundimmunisierung im Säuglingsalter (nach Dosis 2) von MenQuadfi im Vergleich zu MenACWY-TT für die Serogruppen C, W und Y nachgewiesen, nicht jedoch für die Serogruppe A.

Die Nichtunterlegenheit, basierend auf hSBA-GMT, wurde nach der MenQuadfi-Auffrischimpfung im Vergleich zu MenACWY-TT für die Serogruppen C, W und Y nachgewiesen, wobei die hSBA-GMT für MenQuadfi für diese Serogruppen höher waren als für MenACWY-TT. Die Nichtunterlegenheit der hSBA-GMT wurde für die Serogruppe A nicht nachgewiesen.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5.

In der Studie MET58 wurde die Immunogenität nach der Grundimmunisierung mit 3 Dosen, verabreicht im Alter von 2, 4 und 6 Monaten, in einer Gruppe von Säuglingen (N = 90) untersucht. Dreißig Tage nach der dritten Dosis im Alter von 6 Monaten betrug der Anteil der Teilnehmer mit einem hSBA-Titer ≥ 1 : 8 81,8 % (95 %-KI: 72,2; 89,2) für die Serogruppe A und 98,9 % (95 %-KI: 94,0; 100) für die Serogruppen C, W und Y. Der Anteil der Teilnehmer mit hSBA-Titern ≥ 1 : 8 stieg von vor bis nach der Auffrischimpfung von 52,8 % (95 %-KI: 41,9; 63,5) auf 82,0 % (95 %-KI: 72,5; 89,4) für die Serogruppe A, von 92,1 % (95 %-KI: 84,5; 96,8) auf 100 % (95 %-KI: 95,8; 100) für die Serogruppe C, von 100 % (95 %-KI: 96,0; 100) auf 100 % (95 %-KI: 95,8; 100) für die Serogruppe W und von 100 % (95 %-KI: 96,0; 100) auf 100 % (95 %-KI: 95,9; 100) für die Serogruppe Y.

Immunogenität bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten

Die Immunogenität bei Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten wurde in drei klinischen Studien untersucht (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371] und MEQ00065 [NCT03890367]).

Studie MET51 wurde bei Kleinkindern durchgeführt, die entweder zuvor nicht gegen

Tabelle 3: Vergleich der hSBA-bakteriziden Antikörperantwort nach zwei Dosen MenQuadfi oder MenACWY-TT, verabreicht im Abstand von 2 Monaten, wobei die erste Dosis Säuglingen im Alter von 6 bis < 12 Wochen verabreicht wurde, sowie nach einer Auffrischimpfung im Alter von 12–18 Monaten (Studie MET58*)

	MenQuadfi			MenACWY-TT		
Endpunkt nach Serogruppe	Tag 30 – nach Dosis 2[#]	Tag 0 – vor Auffrischimpfung[$]	Tag 30 – nach Auffrischimpfung[$]	Tag 30 – nach Dosis 2[#]	Tag 0 – vor Auffrischimpfung[$]	Tag 30 – nach Auffrischimpfung[$]
A	N = 507–508	N = 540	N = 542–543	N = 504–508	N = 567	N = 564–567
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	63,6 (59,2; 67,8)	33,7 (29,7; 37,9)	94,7 (92,4; 96,4)	75,8 (71,8; 79,5)	46,2 (42,0; 50,4)	96,5 (94,6; 97,8)
% Serum-Antikörperantwort^	57,2 (52,8; 61,6)	-	90,6 (87,8; 92,9)	70,4 (66,2; 74,4)	-	91,7 (89,1; 93,8)
hSBA-GMT	11,6 (10,3; 13,2)	4,92 (4,56; 5,31)	131 (113; 151)	18,9 (16,7; 21,5)	6,79 (6,16; 7,49)	189 (165; 218)
C	N = 508–513	N = 545	N = 545–550	N = 514–521	N = 572	N = 573–578
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)**	98,8 (97,5; 99,6)	88,1 (85,1; 90,7)	99,6 (98,7; 100)	91,9 (89,3; 94,1)	41,6 (37,5; 45,8)	95,5 (93,5; 97,0)
% Serum-Antikörperantwort^	97,6 (95,9; 98,8)	-	98,7 (97,4; 99,5)	89,3 (86,3; 91,8)	-	91,3 (88,7; 93,5)
hSBA-GMT[&]	322 (290; 357)	32,1 (28,5; 36,2)	565 (505; 632)	73,4 (64,5; 83,5)	5,91 (5,36; 6,51)	120 (106; 135)
W	N = 516–518	N = 541	N = 545–547	N = 519–523	N = 567	N = 572–575
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)**	96,5 (94,6; 97,9)	89,1 (86,2; 91,6)	99,8 (99,0; 100)	94,5 (92,1; 96,3)	77,6 (73,9; 81,0)	99,5 (98,5; 99,9)
% Serum-Antikörperantwort^	95,7 (93,6; 97,3)	-	99,4 (98,4; 99,9)	93,3 (90,7; 95,3)	-	98,4 (97,0; 99,3)
hSBA-GMT[&]	66,1 (59,6; 73,2)	32,4 (29,0; 36,2)	423 (382; 468)	47,2 (42,6; 52,3)	16,2 (14,6; 17,9)	275 (247; 305)
Y	N = 513–516	N = 545	N = 551–554	N = 517–523	N = 572	N = 575–579
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)**	96,5 (94,5; 97,9)	87,9 (84,9; 90,5)	100 (99,3; 100)	93,5 (91,0; 95,5)	69,6 (65,6; 73,3)	99,8 (99,0; 100)
% Serum-Antikörperantwort^	93,8 (91,3; 95,7)	-	98,7 (97,4; 99,5)	90,3 (87,4; 92,7)	-	96,9 (95,1; 98,1)
hSBA-GMT[&]	44,7 (40,6; 49,1)	23,4 (21,3; 25,8)	285 (260; 313)	32,8 (29,8; 36,2)	11,1 (10,1; 12,2)	160 (145; 177)

* Kennzeichnung der klinischen Studie NCT03547271

** Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt für nach Dosis 2

^ Post-hoc-Analyse: Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt für nach Auffrischimpfung

[&] Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt für nach Auffrischimpfung

[#] N berechnet anhand des Per-Protokoll-Analyse-Datensatzes 1 mit gültigen serologischen Ergebnissen; Tag 30 nach Dosis 2 = 30 Tage nach der Grundimmunisierung im Säuglingsalter (nach Dosis 2).

[$] N berechnet anhand des Per-Protokoll-Analyse-Datensatzes 2 mit gültigen serologischen Ergebnissen, Tag 0 vor Auffrischimpfung = vor Gabe der Auffrischdosis; Tag 30 nach Auffrischdosis = 30 Tage nach Gabe der Auffrischdosis.

Impfstoff-Serum-Antikörperantwort ist definiert als ein Teilnehmer mit einem Vor-Impfungs-Titer (an Tag 0 vor der 2-Monats-Impfung) von < 1 :8, wobei der Titer nach der Impfung ≥ 1:16 sein muss; bei einem Teilnehmer mit einem Titer vor der Impfung von ≥ 1 : 8 muss der Titer nach der Impfung mindestens 4-fach höher sein als der Titer vor der Impfung.

Meningokokken geimpft worden waren oder in ihrem ersten Lebensjahr mit einem monovalenten Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff geimpft wurden (siehe Tabelle 4 auf Seite 6).

Ansprechen bei Kleinkindern, die im ersten Lebensjahr bereits mit einem MenC-Konjugatimpfstoff geimpft wurden

Die meisten der mit einem monovalenten Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff grundimmunisierten Kleinkinder (im Alter von 12 bis 23 Monaten) in der Studie MET51 (NCT02955797) wiesen hSBA-Titer ≥ 1 : 8 auf: in der MenQuadfi-Gruppe (N = 198) ≥ 86,7 % und in der MenACWY-TT-Gruppe (N = 99) ≥ 85,7 % an Tag 30 nach der Impfung. Diese Kleinkinder haben im Säuglingsalter MenC-TT- oder MenC-CRM-Impfstoffe erhalten. Die Seroprotektionsraten nach der Impfung waren für alle Serogruppen unabhängig von der Grundimmunisierung bei MenQuadfi und MenACWY-TT vergleichbar.

Bei den mit MenC-CRM grundimmunisierten Kleinkindern waren die GMT für die Serogruppe A niedriger in der MenQuadfi-Gruppe (N = 49) als in der MenACWY-TT-Gruppe (N = 25) (12,0; 95 %-KI: 8,23; 17,5) vs. 42,2 (95 %-KI: 25,9; 68,8). Nach Verabreichung von entweder MenQuadfi oder MenACWY-TT waren die Seroprotektionsraten bei MenC-CRM grundimmunisierten Kleinkindern 68,8 % [95 %-KI:53,7; 81,3] vs. 96,0 % [95 %-KI: 79,6; 99,9] für Serogruppe A; 95,7 % [95 -KI: 85,5; 99,5] vs. 92.0 % [95 %-KI: 74,0; 99,0] für Serogruppe C; 68,1 % [95 %-KI: 52,9; 80,9] vs. 79,2 % [95 %-KI: 57,8; 93,2] für Serogruppe W bzw. 95,8 % (95 %-KI: 85,7; 99,5) vs. 80,0 % (95 %-KI: 59,3; 93,2) für Serogruppe Y. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt. Dieser Aspekt könnte bei Personen mit hohem Risiko für eine MenA-Infektion in Betracht gezogen werden, die den MenC-CRM-Impfstoff in ihrem ersten Lebensjahr erhalten haben.

Studie MET57 (NCT03205371) wurde mit zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monate durchgeführt, um die Immunogenität der Anwendung von MenQuadfi zusammen mit pädiatrischen Impfstoffen (MMR + V, DTaP-IPV-HepB-Hib oder PCV13) zu bewerten. Insgesamt waren die hSBA-Seroprotektionsraten nach der Impfung bei den Teilnehmern, die MenQuadfi erhielten, für alle Serogruppen hoch (zwischen 88,9 % und 100 %). Die Serum-Antikörperantwort und die Seroprotektionsraten für die Serogruppe A waren vergleichbar bei gleichzeitiger Verabreichung von MenQuadfi mit PCV13 und der alleinigen Verabreichung (56,1 %, [95 %-KI 48,9; 63,2] und 83,7 % [95 %-KI 77,7; 88,6] vs. 71,9 % [95 %-KI 61,8; 80,6] und 90,6 % [95 %-KI 82,9; 95,6]). Es gab Unterschiede bei den hSBA-GMT für die Serogruppe A, wenn MenQuadfi zusammen mit PCV13 (N = 196) verabreicht wurde, im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von MenQuadfi (N = 96) (24,6 [95 %-KI: 20,2; 30,1]) und 49,0 (95 %-KI: 36,8; 65,3). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt, aber diese Beobachtung könnte bei Personen mit hohem Risiko für eine MenA-Infektion in Betracht gezogen werden, und folglich könnten Impfungen mit MenQuadfi und PCV13 getrennt durchgeführt werden.

Tabelle 4: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort auf MenQuadfi und MenACWY-TT-Impfstoff 30 Tage nach der Impfung bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Kleinkindern sowie kombiniert bei naiven und MenC-grundimmunisierten Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten (Studie MET51*)

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi (95 %-KI) naiv	MenACWY-TT (95 %-KI) naiv	MenQuadfi (95 %-KI) kombiniert (naiv + MenC-grund-immunisiert)	MenACWY-TT (95 %-KI) kombiniert (naiv + MenC-grund-immunisiert)
A	N = 293	N = 295	N = 490	N = 393–394
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)**	90,8 (86,9; 93,8)	89,5 (85,4; 92,7)	90,4 (87,4; 92,9)	91,6 (88,4; 94,2)
% Serum-Antikörperantwort	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-GMT	28,7 (25,2; 32,6)	28,0 (24,4; 32,1)	29,9 (26,9; 33,2)	34,5 (30,5; 39,0)
C	N = 293	N = 295	N = 489	N = 393–394
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)**	99,3 (97,6; 99,9)	81,4 (76,4; 85,6)	99,2 (97,9; 99,8)	85,5 (81,7; 88,9)
% Serum-Antikörperantwort	98,3 (96,1; 99,4)	71,5 (66,0; 76,6)	97,1 (95,2; 98,4)	77,4 (72,9; 81,4)
hSBA-GMT	436 (380; 500)	26,4 (22,5; 31,0)	880 (748; 1035)	77,1 (60,7; 98,0)
W	N = 293	N = 296	N = 489	N = 393–394
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84,0 (80,0; 87,5)
% Serum-Antikörperantwort	67,6 (61,9; 72,9)	66,6 (60,9; 71,9)	70,8 (66,5; 74,8)	68,4 (63,6; 73,0)
hSBA-GMT	22,0 (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 (Seroprotektion)**	93,2 (89,7; 95,8)	91,6 (87,8; 94,5)	94,3 (91,8; 96,2)	91,6 (88,5; 94,2)
% Serum-Antikörperantwort	81,9 (77,0; 86,1)	79,1 (74,0; 83,5)	84,8 (81,3; 87,9)	78,9 (74,6; 82,9)
hSBA-GMT	38,0 (33,0; 43,9)	32,2 (28,0; 37,0)	41,7 (37,5; 46,5)	31,9 (28,4; 36,0)

*Kennzeichnung der klinischen Studie NCT02955797.
N: Anzahl der Teilnehmer im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen. Die Anzahl der Teilnehmer variiert je nach Zeitpunkten und Serogruppe.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.
**Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt.

Studie MEQ00065-(NCT03890367-)Studie wurde mit zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten durchgeführt, um die Immunogenität gegenüber Serogruppe C anhand von hSBA- und rSBA-Assays nach Verabreichung einer Einzeldosis MenQuadfi im Vergleich zu MenACWY-TT oder MenC-TT zu beurteilen.

Die Überlegenheit von MenQuadfi wurde im Vergleich zum MenACWY-TT-Impfstoff für die hSBA-Seroprotektionsrate und hSBA- und rSBA-GMT gegenüber der Meningokokken-Serogruppe C nachgewiesen. Die Nichtunterlegenheit wurde für die rSBA-Seroprotektionsrate gegenüber der Meningokokken-Serogruppe C nachgewiesen.

Die Überlegenheit von MenQuadfi wurde auch im Vergleich zum MenC-TT-Impfstoff für die rSBA- und hSBA-GMT gegenüber der Meningokokken-Serogruppe C und die Nichtunterlegenheit wurde für die rSBA- und hSBA-Seroprotektionsraten gegenüber der Meningokokken-Serogruppe C nachgewiesen (siehe Tabelle 5).

Immunogenität bei Kindern im Alter von 2 bis 9 Jahren

Die Immunogenität bei Kindern im Alter von 2 bis 9 Jahren wurde in der Studie MET35 (NCT03077438) (stratifiziert nach den Altersgruppen 2 bis 5 und 6 bis 9 Jahre) bewertet, indem die Serum-Antikörperantworten nach Anwendung von MenQuadfi oder MenACWY-CRM miteinander verglichen wurden.

Insgesamt konnte für MenQuadfi bei Kindern im Alter von 2 bis 9 Jahren im Vergleich zu MenACWY-CRM für alle vier Serogruppen eine immunologische Nichtunterlegenheit, gemessen als hSBA-Immunantwort, gezeigt werden.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 7.

Immunogenität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren

Studie MET50 (NCT02199691) wurde mit zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Teilnehmern durchgeführt und die Immunantwort wurde nach Anwendung von

Tabelle 5: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort von hSBA und rSBA für Serogruppe C auf die Impfstoffe MenQuadfi, MenACWY-TT und MenC-TT 30 Tage nach der Impfung bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten (Studie MEQ00065*)

Endpunkte	MenQuadfi (95 %-KI)	MenACWY-TT (95 %-KI)	MenC-TT (95 %-KI)	MenQuadfi (95 %-KI)	MenACWY-TT (95 %-KI)	MenC-TT (95 %-KI)
	hSBA			rSBA		
	N = 214	N = 211	N = 216	N = 213	N = 210	N = 215
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	99,5[#, §] (97,4; 100)	89,1 (84,1; 93,0)	99,5 (97,4; 100)	100[¶] (98,3; 100)	94,8 (90,8; 97,4)	100 (98,3; 100)
% Serum-Antikörperantwort	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)
GMT	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)

*Kennzeichnung der klinischen Studie NCT03890367.
[#]Überlegenheit von MenQuadfi gegenüber MenACWY-TT nachgewiesen (hSBA-Seroprotektionsraten).
[§]Nichtunterlegenheit von MenQuadfi im Vergleich zu MenC-TT nachgewiesen (hSBA-Seroprotektionsraten).
[$]Überlegenheit von MenQuadfi gegenüber MenACWY-TT und MenC-TT (hSBA-GMT) nachgewiesen.
[¶]Nichtunterlegenheit von MenQuadfi im Vergleich zu MenACWY-TT und MenC-TT nachgewiesen (rSBA-Seroprotektionsraten).
[¥]Überlegenheit von MenQuadfi im Vergleich zu MenACWY-TT und MenC-TT (rSBA-GMT) nachgewiesen.
N: Anzahl der Teilnehmer im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.

MenQuadfi allein, von MenACWY-CRM allein, von MenQuadfi zusammen mit Tdap und 4vHPV sowie von Tdap und 4vHPV allein bewertet.

Studie MET43 (NCT02842853) wurde durchgeführt, um die Immunogenität von MenQuadfi im Vergleich zu MenACWY-DT bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren) zu bewerten.

Siehe Tabelle 7.

Studie MEQ00071 (NCT04490018) wurde bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, die zuvor nicht gegen Meningokokken geimpft waren oder (vor dem Alter von zwei Jahren) mit MenC-Impfstoffen geimpft worden waren, um die Immunantwort auf MenQuadfi allein, MenACWY-TT allein oder auf MenQuadfi bei gleichzeitiger Anwendung mit Tdap-IPV und 9vHPV zu beurteilen.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 8.

In einer explorativen Analyse in einer nicht randomisierten Untergruppe von Teilnehmern (N = 60) wurden die Immunantwort und die Protektionsraten 6 und 30 Tage nach der gleichzeitigen Verabreichung von MenQuadfi mit Tdap-IPV und 9vHPV gemessen. Der Anteil der Teilnehmer mit Seroprotektion für Serogruppe A stieg innerhalb von 6 Tagen nicht an, während die meisten Teilnehmer eine Seroprotektion gegen die Serogruppen C, W und Y (> 94 %) aufwiesen. Nach 30 Tagen waren die Protektionsraten in dieser Untergruppe vergleichbar mit der Gesamtpopulation der Studie, die in Tabelle 8 dargestellt ist.

Ansprechen bei Teilnehmern je nach MenC-Impfstatus
Nach der Impfung waren die Serum-Antikörperantworten und hSBA-GMT gegenüber Serogruppe C bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Teilnehmer, die MenQuadfi erhielten, höher als bei denjenigen, die MenACWY-TT erhielten, mit ebenfalls tendenziell höher ausfallenden Seroprotektionsraten. Es wurden keine Unterschiede in der Antikörperantwort zwischen den Gruppen bei den MenC-grundimmunisierten Teilnehmern beobachtet.

Immunogenität bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren

Die MET43 (NCT02842853) bewertete auch die Immunogenität von MenQuadfi verglichen mit MenACWY-DT bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 9.

Immunogenität bei Erwachsenen ab 56 Jahren

Die Immunogenität bei Erwachsenen ≥ 56 Jahre (Mittelwert 67,1 Jahre, Altersspanne 56,0 – 97,2 Jahre) wurde in der Studie MET49 (NCT02842866) untersucht, in der die Immunogenität von MenQuadfi mit einem MenACWY-Polysaccharid-Impfstoff verglichen wurde.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 9.

Persistenz der Immunantwort und Ansprechen auf die Auffrischimpfung mit MenQuadfi bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren

Studie MET62 (NCT03476135) untersuchte die Antikörperpersistenz einer Erstimpfung,

Tabelle 6: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort auf MenQuadfi und MenACWY-CRM 30 Tage nach der Impfung bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren sowie 6 bis 9 Jahren (Studie MET35*)

	Altersgruppe 2 – 5 Jahre		Altersgruppe 6 – 9 Jahre	
Endpunkt nach Serogruppe	**MenQuadfi (95 %-KI)**	**MenACWY-CRM (95 %-KI)**	**MenQuadfi (95 %-KI)**	**MenACWY-CRM (95 %-KI)**
A	N = 227 – 228	N = 221	N = 228	N = 237
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	84,6 (79,3; 89,1)	76,5 (70,3; 81,9)	88,2 (83,2; 92,0)	81,9 (76,3; 86,5)
% Serum-Antikörperantwort	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-GMT	21,6 (18,2; 25,5)	18,9 (15,5; 23,0)	28,4 (23,9; 33,8)	26,8 (22,0; 32,6)
C	N = 229	N = 222 – 223	N = 229	N = 236
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	97,4 (94,4; 99,0)	64,6 (57,9; 70,8)	98,3 (95,6; 99,5)	69,5 (63,2; 75,3)
% Serum-Antikörperantwort	94,3 (90,5; 96,9)	43,2 (36,6; 50,0)	96,1 (92,7; 98,2)	52,1 (45,5; 58,6)
hSBA-GMT	208 (175; 246)	11,9 (9,79; 14,6)	272 (224; 330)	23,7 (18,2; 31,0)
W	N = 229	N = 222	N = 229	N = 237
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	90,8 (86,3; 94,2)	80,6 (74,8; 85,6)	98,7 (96,2; 99,7)	91,6 (87,3; 94,8)
% Serum-Antikörperantwort	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-GMT	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 (Seroprotektion)	97,8 (95,0; 99,3)	86,9 (81,8; 91,1)	99,1 (96,9; 99,9)	94,5 (90,8; 97,0)
% Serum-Antikörperantwort	88,2 (83,3; 92,1)	77,0 (70,9; 82,4)	94,8 (91,0; 97,3)	81,4 (75,9; 86,2)
hSBA-GMT	49,8 (43,0; 57,6)	36,1 (29,2; 44,7)	95,1 (80,2; 113)	51,8 (42,5; 63,2)

*Kennzeichnung der klinischen Studie NCT03077438.
N: Anzahl der Teilnehmer im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen. Die Anzahl der Teilnehmer variiert je nach Zeitpunkten und Serogruppe.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.

Tabelle 7: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort auf MenQuadfi und MenACWY-CRM oder MenACWY-DT 30 Tage nach der Impfung bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Teilnehmern im Alter von 10 bis 17 Jahren (Studie MET50* und MET43*)

	MET50		MET43	
Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi	MenACWY-CRM	MenQuadfi	MenACWY-DT
A	N = 463	N = 464	N = 1 097	N = 300
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	93,5 (90,9; 95,6)	82,8 (79,0; 86,1)	96,2 (94,9; 97,2)	89,0 (84,9; 92,3)
% Serum-Antikörperantwort**#	75,6 (71,4; 79,4)	66,4 (61,9; 70,7)	74,0 (71,3; 76,6)	55,3 (49,5; 61,0)
hSBA-GMT	44,1 (39,2; 49,6)	35,2 (30,3; 41,0)	78 (71,4; 85,2)	44,2 (36,4; 53,7)
C	N = 462	N = 463	N = 1 097 – 1 098	N = 300
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	98,5 (96,9; 99,4)	76,0 (71,9; 79,8)	98,5 (97,5; 99,1)	74,7 (69,3; 79,5)
% Serum-Antikörperantwort**#	97,2 (95,2; 98,5)	72,6 (68,3; 76,6)	95,6 (94,2; 96,8)	53,3 (47,5; 59,1)
hSBA-GMT	387 (329; 456)	51,4 (41,2; 64,2)	504 (456; 558)	44,1 (33,7; 57,8)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung der Tabelle

	MET50		MET43	
Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi	MenACWY-CRM	MenQuadfi	MenACWY-DT
W	N = 463	N = 464	N = 1 097	N = 300
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	99,1 (97,8; 99,8)	90,7 (87,7; 93,2)	98,3 (97,3; 99,0)	93,7 (90,3; 96,1)
% Serum-Antikörperantwort**#	86,2 (82,7; 89,2)	66,6 (62,1; 70,9)	84,5 (82,2; 86,6)	72,0 (66,6; 77,0)
hSBA-GMT	86,9 (77,8; 97,0)	36,0 (31,5; 41,0)	97,2 (88,3; 107)	59,2 (49,1; 71,3)
Y	N = 463	N = 464	N = 1 097	N = 300
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	97,2 (95,2; 98,5)	83,2 (79,5; 86,5)	99,1 (98,3; 99,6)	94,3 (91,1; 96,7)
% Serum-Antikörperantwort**#	97,0 (95,0; 98,3)	80,8 (76,9; 84,3)	95,6 (94,2; 96,8)	85,7 (81,2; 89,4)
hSBA-GMT	75,7 (66,2; 86,5)	27,6 (23,8; 32,1)	208 (189; 228)	80,3 (65,6; 98,2)

* Kennzeichnung der klinischen Studie NCT02199691 (MET50) und NCT02842853 (MET43)
N: Anzahl der Teilnehmer im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.
** hSBA-Titer nach der Impfung ≥ 1 : 8 bei Teilnehmern mit hSBA-Titern vor der Impfung < 1 : 8 oder mindestens 4-facher Anstieg der hSBA-Titer zwischen den Messungen vor und nach der Impfung bei Teilnehmern mit hSBA-Titern vor der Impfung ≥ 1 : 8
# Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt.

Tabelle 8: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort auf MenQuadfi und MenACWY-TT 30 Tage nach der Impfung bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Kindern und Jugendlichen und mit MenC-grundimmunisierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren (Studie MEQ00071*)

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi (95 %-KI)	MenACWY-TT (95 %-KI)
A	N = 158–159	N = 159–160
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)**	97,5 (93,7; 99,3)	92,5 (87,3; 96,1)
% Serum-Antikörperantwort	88,0 (81,9; 92,6)	75,5 (68,0; 81,9)
hSBA-GMT	78,2 (64,6; 94,7)	56,0 (44,0; 71,2)
C	N = 158–159	N = 160–161
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)**	100 (97,7; 100)	95,0 (90,4; 97,8)
% Serum-Antikörperantwort	99,4 (96,5; 100)	88,8 (82,8; 93,2)
hSBA-GMT	2294 (1675; 3142)	619 (411; 931)
W	N = 159	N = 159
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)**	100 (97,7; 100)	98,8 (95,6; 99,8)
% Serum-Antikörperantwort	93,1 (88,0; 96,5)	81,4 (74,5; 87,1)
hSBA-GMT	134 (109; 164)	64,6 (52,5; 79,4)
Y	N = 158	N = 160
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)**	99,4 (96,5; 100)	98,1 (94,6; 99,6)
% Serum-Antikörperantwort	98,7 (95,5; 99,8)	88,1 (82,1; 92,7)
hSBA-GMT	169 (141; 202)	84,8 (68,3; 105)

*Kennzeichnung der klinischen Studien NCT04490018.
N: Anzahl der Teilnehmer im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen. Die Anzahl der Teilnehmer variiert je nach Zeitpunkt und Serogruppe.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.
**Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt.

die Immunogenität und die Sicherheit einer Auffrischimpfung von MenQuadfi bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren. Diese Kinder wurden 3 Jahre zuvor im Rahmen der Phase-II-Studie MET54 im Alter von 12 bis 23 Monaten mit einer Einzeldosis MenQuadfi oder MenACWY-TT grundimmunisiert. Die Persistenz der Antikörper vor der MenQuadfi-Auffrischimpfung und die Immunantwort auf die Auffrischimpfung wurden in Abhängigkeit von dem Impfstoff (MenQuadfi oder MenACWY-TT) bewertet, den die Kinder vor 3 Jahren erhalten hatten (siehe Tabelle 11).

Für alle Serogruppenwaren die GMT-Werte 3 Jahre (3J) nach der Erstimpfung (Tag 0 vor der Auffrischimpfung) höher als die GMT-Werte vor der Erstimpfung, was auf eine langfristige Persistenz der Immunantwort hindeutet.

Siehe Tabelle 11 auf Seite 10.

Persistenz der Immunantwort und Ansprechen auf die Auffrischimpfung mit MenQuadfi bei Kindern im Alter von 6 bis 7 Jahren

Studie MEQ00073 (NCT04936685) untersuchte die Antikörperpersistenz einer Erstimpfung, die Immunogenität und die Sicherheit einer Auffrischimpfung von MenQuadfi bei Kindern im Alter von 6 bis 7 Jahren, die 5 Jahre (5J) zuvor im Rahmen der Studie MET51 im Alter von 12 bis 23 Monaten eine Grundimmunisierung mit MenQuadfi erhalten haben (siehe Tabelle 12).

Für alle Serogruppen waren die 5J-GMT nach der Erstimpfung (vor Auffrischimpfung) höher als die GMT-Werte vor der Erstimpfung, was auf eine Persistenz der Immunantwort hinweist.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 11.

Ansprechen bei Teilnehmer je nach MenC-Impfstatus vor der Grundimmunisierung mit MenQuadfi in MET51

Die Antikörperantwort auf die Serogruppe C nach Verabreichung einer Auffrischimpfung von MenQuadfi war vergleichbar, unabhängig vom MenC-Impfstatus im ersten Lebensjahr vor der Grundimmunisierung mit MenQuadfi 5 Jahre zuvor in der MET51-Studie.

Persistenz der Immunantwort und Ansprechen auf die Auffrischimpfung mit MenQuadfi bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 13 bis 26 Jahren

Studie MET59 (NCT04084769) untersuchte die Antikörperpersistenz einer Erstimpfung, die Immunogenität und die Sicherheit einer Auffrischimpfung von MenQuadfi bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 13 bis 26 Jahren, die eine Einzeldosis MenQuadfi in der Studie MET50 oder MET43 oder MenACWY-CRM in der Studie MET50 oder außerhalb klinischer Studien drei bis sechs Jahre zuvor erhalten hatten. Die Persistenz der Antikörper vor der MenQuadfi-Auffrischimpfung und die Immunantwort auf die Auffrischimpfung wurden in Abhängigkeit von dem Impfstoff (MenQuadfi oder MenACWY-CRM) bewertet, den die Teilnehmer 3–6 Jahre zuvor erhalten hatten (siehe Tabelle 13).

Für alle Serogruppen waren die GMT-Werte 3–6 Jahre (3–6 J) nach Erstimpfung (Tag 0 vor der Auffrischimpfung) höher als die GMT-Werte vor der Erstimpfung, was auf eine langfristige Persistenz der Immunantwort hindeutet.

Siehe Tabelle 13 auf Seite 11.

Persistenz der Immunantwort und Ansprechen auf die Auffrischimpfung mit MenQuadfi bei Erwachsenen ≥ 59 Jahre

Studie MEQ00066 (NCT04142242) untersuchte die Antikörperpersistenz einer Erstimpfung, die Immunogenität und die Sicherheit einer Auffrischimpfung von MenQuadfi bei Erwachsenen ≥ 59 Jahre, die ≥ 3 Jahre zuvor in der Studie MET49 oder MET44 eine Einzeldosis MenQuadfi oder MenACWY-PS erhalten hatten.

Tabelle 9: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort auf MenQuadfi und MenACWY-DT 30 Tage nach der Impfung bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren (Studie MET43*)

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi (95 %-KI)		MenACWY-DT (95 %-KI)	
A	N = 1 406 – 1 408		N = 293	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	93,5	(92,1; 94,8)	88,1	(83,8; 91,5)
% Serum-Antikörperantwort**	73,5	(71,2; 75,8)	53,9	(48,0; 59,7)
hSBA-GMT	106	(97,2; 117)	52,3	(42,8; 63,9)
C	N = 1 406 – 1 408		N = 293	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	93,5	(92,0; 94,7)	77,8	(72,6; 82,4)
% Serum-Antikörperantwort**	83,4	(81,4; 85,3)	42,3	(36,6; 48,2)
hSBA-GMT	234	(210; 261)	37,5	(29,0; 48,5)
W	N = 1 408 – 1 410		N = 293	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	94,5	(93,2; 95,7)	80,2	(75,2; 84,6)
% Serum-Antikörperantwort**	77,0	(74,7; 79,2)	50,2	(44,3; 56,0)
hSBA-GMT	75,6	(68,7; 83,2)	33,2	(26,3; 42,0)
Y	N = 1 408 – 1 410		N = 293	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	98,6	(97,8; 99,1)	81,2	(76,3; 85,5)
% Serum-Antikörperantwort**	88,1	(86,3; 89,8)	60,8	(54,9; 66,4)
hSBA-GMT	219	(200; 239)	54,6	(42,3; 70,5)

*Kennzeichnung der klinischen Studie NCT02842853.
N: Anzahl der Teilnehmer im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen. Die Anzahl der Teilnehmer variiert je nach Zeitpunkt und Serogruppe.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.
**Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt.

Tabelle 10: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort auf MenQuadfi und MenACWY-Polysaccharid-Impfstoff 30 Tage nach der Impfung bei zuvor nicht gegen Meningokokken geimpften Erwachsenen ab 56 Jahren (Studie MET49*)

Endpunkt der Serogruppe	MenQuadfi (95 %-KI)		MenACWY-Polysaccharid-Impfstoff (95 %-KI)	
A	N = 433		N = 431	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	89,4	(86,1; 92,1)	84,2	(80,4; 87,5)
% Serum-Antikörperantwort**	58,2	(53,4; 62,9)	42,5	(37,7; 47,3)
hSBA-GMT	55,1	(46,8; 65,0)	31,4	(26,9; 36,7)
C	N = 433		N = 431	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	90,1	(86,9; 92,7)	71,0	(66,5; 75,2)
% Serum-Antikörperantwort**	77,1	(72,9; 81,0)	49,7	(44,8; 54,5)
hSBA-GMT	101	(83,8; 123)	24,7	(20,7; 29,5)
W	N = 433		N = 431	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	77,4	(73,1; 81,2)	63,1	(58,4; 67,7)
% Serum-Antikörperantwort**	62,6	(57,8; 67,2)	44,8	(40,0; 49,6)
hSBA-GMT	28,1	(23,7; 33,3)	15,5	(13,0; 18,4)
Y	N = 433		N = 431	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	91,7	(88,7; 94,1)	67,7	(63,1; 72,1)
% Serum-Antikörperantwort**	74,4	(70,0; 78,4)	43,4	(38,7; 48,2)
hSBA-GMT	69,1	(58,7; 81,4)	21,0	(17,4; 25,3)

*Kennzeichnung der klinischen Studie NCT02842866.
N: Anzahl der Teilnehmer im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.
**Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt.

Persistenz nach 3 Jahren
Die Persistenz der Antikörper vor der MenQuadfi-Auffrischimpfung und die Immunantwort auf die Auffrischimpfung wurden in Abhängigkeit von dem Impfstoff (MenQuadfi oder MenACWY-PS) bewertet, den die Erwachsenen 3 Jahre (3J) zuvor in der MET49 erhalten hatten (Tabelle 14).

Die GMT-Werte 3 Jahre (3J) nach Erstimpfung (vor der Auffrischimpfung) waren in beiden Gruppen höher als die GMT-Werte vor der ersten Dosis für die Serogruppen C, W und Y (was auf eine langfristige Persistenz der Immunantwort für diese Serogruppen hindeutet) und waren für die Serogruppe A vergleichbar.

Siehe Tabelle 14 auf Seite 12.

Persistenz nach 5 Jahren
Erwachsene einer Untergruppe (N = 52), die nach 3 Jahren auf Antikörperpersistenz untersucht wurden und die keine Auffrischimpfung erhielten, wurden nach 5 Jahren erneut auf Antikörperpersistenz untersucht und erhielten zu diesem Zeitpunkt eine Auffrischimpfung mit MenQuadfi. Bei MenQuadfi-grundimmunisierten Teilnehmern lagen die hSBA-GMT für die Serogruppen C, W und Y 5 Jahre nach der Erstimpfung tendenziell höher als die GMT-Werte vor der Grundimmunisierung (und waren für die Serogruppe A vergleichbar). Nach der MenQuadfi-Auffrischimpfung betrugen die Seroprotektionsraten 100 % für die Serogruppen A, C und Y und 95 % für die Serogruppe W bei mit MenQuadfi-grundimmunisierten Teilnehmern und 87,5 %, 62,5 %, 87,5 % und 68,8 % für die mit MenACWY-PS-grundimmunisierten Teilnehmer. Darüber hinaus waren die hSBA-GMT höher, und die Seroresponseraten waren für alle Serogruppen bei mit MenQuadfi-grundimmunisierten Personen höher oder tendenziell höher im Vergleich zu denen, die mit MenACWY-PS grundimmunisiert wurden.

Persistenz nach 6 bis 7 Jahren
Antikörperpersistenz 6 – 7 Jahre nach der Grundimmunisierung von Erwachsenen in der Studie MET44mit entweder MenQuadfi oder MenACWY-PS wurde untersucht (Tabelle 15).

Die GMT-Werte 6 – 7 Jahre (6 – 7J) nach Erstimpfung waren bei den mit MenQuadfi grundimmunisierten Erwachsenen für die Serogruppen C, W und Y höher als die GMT-Werte vor der Erstimpfung, was auf eine langfristige Persistenz der Immunantwort für diese Serogruppen hindeutet, und waren für die Serogruppe A vergleichbar.

Siehe Tabelle 15 auf Seite 13.

Ansprechen auf die Auffrischimpfung bei Jugendlichen und Erwachsenen im Alter ab 15 Jahren, die mit anderen MenACWY-Impfstoffen grundimmunisiert wurden

Studie MET56 (NCT02752906) verglich die Immunogenität einer Auffrischimpfung mit MenQuadfi mit der einer Auffrischimpfung mit MenACWY-DT bei Teilnehmern ab einem Alter von 15 Jahren. Diese Teilnehmer hatten 4 bis 10 Jahre zuvor eine Grundimmunisierung mit einem tetravalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff (MenACWY-CRM (11,3 %) oder MenACWY-DT (86,3 %)) erhalten.

Zu Studienbeginn waren die hSBA-Seroprotektion und -GMT bei den Serogruppen A, C, W und Y vergleichbar.

Siehe Tabelle 16 auf Seite 14.

Immunogenität nach zwei Dosen MenQuadfi bei Säuglingen im Alter von 3 und 12 – 13 Monaten, die im ersten Lebensjahr den Bexsero-Impfstoff erhalten haben

Studie MET52 (NCT03632720) untersuchte die Immunogenität von MenQuadfi bei Säug-

Tabelle 11: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort 30 Tage nach der Auffrischimpfung und der Persistenz bei Kindern (im Alter von 4 bis 5 Jahren), die 3 Jahre zuvor in der Studie MET54* mit MenQuadfi oder MenACWY-TT grundimmunisiert wurden (Studie MET62)**

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenQuadfi-Grundimmunisierten (95 %-KI)			MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenACWY-TT-Grundimmunisierten (95 %-KI)			MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenQuadfi-Grundimmunisierten + MenACWY-TT-Grundimmunisierten (95 %-KI)		
	Persistenz# N = 42		Auffrisch-impfung$ N = 40	Persistenz# N = 49		Auffrisch-impfung$ N = 44	Persistenz# N = 91		Auffrisch-impfung$ N = 84
	Tag 30 nach Erst-impfung	3J nach Erst-impfung (Tag 0 vor Auffrisch-impfung)		Tag 30 nach Erst-impfung	3J nach Erst-impfung (Tag 0 vor Auffrisch-impfung)		Tag 30 nach Erst-impfung	3J nach Erst-impfung (Tag 0 vor Auffrisch-impfung)	
A									
% ≥ 1 : 8 (Sero-protektion)	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 (92,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	75,8 (65,7; 84,2)	100 (95,7; 100)
% Serum-Antikörper-antwort	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	95,5 (84,5; 99,4)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA-GMT	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)	63,0 (48,3; 82,2)	13,3 (10,5; 17,0)	706 (531; 940)
C									
% ≥ 1 : 8 (Sero-protektion)	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 (92,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	76,9 (66,9; 85,1)	100 (95,7; 100)
% Serum-Antikörper-antwort	-	-	95,0 (83,1; 99,4)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	97,6 (91,7; 99,7)
hSBA-GMT	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 (Sero-protektion)	100 (91,6; 100)	97,6 (87,4; 99,9)	97,5 (86,8; 99,9)	95,9 (86,0; 99,5)	83,7 (70,3; 92,7)	100 (92,0; 100)	97,8 (92,3; 99,7)	90,1 (82,1; 95,4)	98,8 (93,5; 100)
% Serum-Antikörper-antwort	-	-	97,5 (86,8; 99,9)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	98,8 (93,5; 100)
hSBA-GMT	71,8 (53,3; 96,7)	50,0 (35,9; 69,5)	2 656 (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; 41,0)	3 043 (2 248; 4 120)
Y									
% ≥ 1 : 8 (Sero-protektion)	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 (92,0; 100)	100 (96,0; 100)	93,4 (86,2; 97,5)	100 (95,7; 100)
% Serum-Antikörper-antwort	-	-	100 (91,2; 100)	-	-	100 (92,0; 100)	-	-	100 (95,7; 100)
hSBA-GMT	105 (73,9; 149)	32,5 (24,8; 42,7)	2 013 (1 451; 2 792)	75,8 (54,2; 106)	18,2 (13,8; 24,0)	2 806 (2 066; 3 813)	88,1 (69,3; 112)	23,8 (19,4; 29,1)	2 396 (1 919; 2 991)

*Kennzeichnung der klinischen Studie MET54 – NCT03205358. Die Studie wurde an Kleinkindern im Alter von 12 – 23 Monaten durchgeführt.
**Kennzeichnung der klinischen Studie MET62 – NCT03476135.
$N berechnet anhand des Per-Protokoll-Analyse-Datensatzes (PPAS) mit gültigen serologischen Ergebnissen; Auffrischimpfung = Tag 30 MET62.
#N berechnet unter Verwendung des vollen Analyse-Datensatzes für Persistenz (FASP) mit gültigen serologischen Ergebnissen; Tag 30 nach Erstimpfung = Tag 30 MET54, 3J nach Erstimpfung (Tag 0 vor Auffrischimpfung) = Tag 0 MET62.
Impfstoff-Serum-Antikörperantwort: Titer < 1 : 8 zu Studienbeginn mit Titer ≥ 1 : 16 nach der Impfung oder Titer ≥ 1 : 8 zu Studienbeginn mit einem ≥ 4-fachen Anstieg nach der Impfung.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.

lingen, die im Alter von 2 und 4 Monaten mit Bexsero und im Alter von 3 Monaten mit MenQuadfi geimpft wurden, mit einer Auffrischimpfung von MenQuadfi im Alter von 12 – 13 Monaten mit und ohne Bexsero (N = 347). Der Anteil der Teilnehmer, die 30 Tage nach der Verabreichung der MenQuadfi-Auffrischimpfung allein oder in gleichzeitiger Anwendung mit Bexsero im Alter von 12 – 13 Monaten eine Seroprotektion (hSBA-Titer ≥ 1 : 8) erreichten, betrug 99,4 % – 100 % für alle vier Serogruppen; Immunantworten auf Bexsero wurden nicht bewertet. Bemerkenswert ist, dass 59,1 % der ausgewerteten Teilnehmer hSBA-Titer > 1 : 8 gegen die Serogruppe A, 25,9 % gegen die Serogruppe C, 22,2 % gegen die Serogruppe Y und 8,3 % gegen die Serogruppe W vor der ersten MenQuadfi-Verabreichung im Alter von 3 Monaten aufwiesen. Es bleibt unklar, ob dies auf eine Kreuzreaktivität der Bexsero-Impfung im Alter von 2 Monaten oder auf externe Einflüsse zurückzuführen ist, da vor der ersten Impfung mit Bexsero keine Proben zur Bestimmung der Ausgangswerte entnommen wurden.

Tabelle 12: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort 30 Tage nach der Auffrischimpfung mit MenQuadfi und Persistenz bei Kindern (im Alter von 6 bis 7 Jahren), die 5 Jahre zuvor in der Studie MET51* mit MenQuadfi grundimmunisiert wurden (Studie MEQ00073)**

	MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenQuadfi-Grundimmunisierten (95 %-KI)		
	Persistenz#		Auffrischimpfung$ N = 88
Endpunkt nach Serogruppe	Tag 30 – nach Erstimpfung N = 208	5J nach Erstimpfung (Tag 0 vor Auffrischimpfung) N = 208	
A			
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	90,4 (85,5; 94,0)	76,0 (69,6; 81,6)	98,9 (93,8; 100)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	93,2 (85,7; 97,5)
hSBA-GMT	28,9 (24,5; 34,0)	14,5 (12,0; 17,5)	1 143 (820; 1 594)
C			
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	99,5 (97,4; 100)	85,1 (79,5; 89,6)	97,7 (92,0; 99,7)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	97,7 (92,0; 99,7)
hSBA-GMT	1 315 (1 002; 1 724)	37,6 (29,8; 47,4)	8 933 (6 252; 12 764)
W			
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	83,7 (77,9; 88,4)	84,6 (79,0; 89,2)	100 (95,9; 100)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	98,9 (93,8; 100)
hSBA-GMT	25,7 (21,3; 31,0)	30,7 (24,9; 37,9)	8 656 (6 393; 11 721)
Y			
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	92,3 (87,8; 95,5)	68,8 (62,0; 75,0)	100 (95,9; 100)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	98,9 (93,8; 100)
hSBA-GMT	41,6 (35,0; 49,6)	12,7 (10,5; 15,4)	3 727 (2 908; 4 776)

*Kennzeichnung der klinischen Studie MET51 – NCT02955797. Die Studie wurde an Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten durchgeführt.
**Kennzeichnung der klinischen Studie MEQ00073 – NCT04936685
#N berechnet unter Verwendung des vollen Analyse-Datensatzes für Persistenz (FASP) mit gültigen serologischen Ergebnissen; Tag 30 nach Erstimpfung = Tag 30 MET51, 5J nach der Erstimpfung (Tag 0 vor Auffrischimpfung) = Tag 0 MEQ00073.
$N berechnet anhand des Per-Protokoll-Analyse–Datensatzes (PPAS1) mit gültigen serologischen Ergebnissen; Auffrischimpfung = Tag 30 MEQ00073 5 Jahre nach der Grundimmunisierung in MET51.
Impfstoff-Serum-Antikörperantwort: Titer < 1 : 8 zu Studienbeginn mit Titer ≥ 1 : 16 nach der Impfung oder einem Titer ≥ 1 : 8 zu Studienbeginn mit einem ≥ 4-fachen Anstieg nach der Impfung.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.

Tabelle 13: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort 6 und 30 Tage nach der Auffrischimpfung und der Persistenz bei Jugendlichen und Erwachsenen (im Alter von 13 bis 26 Jahren), die 3 – 6 Jahre zuvor in den Studien MET50*, MET43 oder außerhalb der Studien von Sanofi Pasteur mit MenQuadfi oder MenACWY-CRM grundimmunisiert wurden – (Studie MET59***)**

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenQuadfi-Grundimmunisierten (95 %-KI)				MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenACWY-CRM-Grundimmunisierten (95 %-KI)			
	Persistenz^		Auffrischimpfung$		Persistenz^		Auffrischimpfung$	
	Tag 30 nach Erstimpfung N = 376	3 – 6J nach Erstimpfung (Tag 0 vor Auffrisch-impfung) N = 379 – 380	Tag 06 nach Auffrisch-impfung N = 46	Tag 30 nach Auffrisch-impfung N = 174	Tag 30 nach Erstimpfung N = 132 – 133	3 – 6J nach Erstimpfung (Tag 0 vor Auffrisch-impfung) N = 140	Tag 06 nach Auffrisch-impfung N = 45	Tag 30 nach Auffrisch-impfung N = 176
A								
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	94,7 (91,9; 96,7)	72,8 (68,0; 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)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	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 (25,0; 43,1)	11,6 (9,41; 14,3)	161 (93,0; 280)	399 (318; 502)
C								
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	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)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	89,1 (76,4; 96,4)	97,1 (93,4; 99,1)	-	-	93,3 (81,7; 98,6)	98,9 (96,0; 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)	11,0 (8,09; 14,9)	919 (500; 1 690)	2 533 (2 076; 3 091)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 12

Fortsetzung der Tabelle 13

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenQuadfi-Grundimmunisierten (95 %-KI)				MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenACWY-CRM-Grundimmunisierten (95 %-KI)			
	Persistenz^		Auffrischimpfung$		Persistenz^		Auffrischimpfung$	
	Tag 30 nach Erstimpfung	3–6J nach Erstimpfung (Tag 0 vor Auffrisch-impfung)	Tag 06 nach Auffrisch-impfung	Tag 30 nach Auffrisch-impfung	Tag 30 nach Erstimpfung	3–6J nach Erstimpfung (Tag 0 vor Auffrisch-impfung)	Tag 06 nach Auffrisch-impfung	Tag 30 nach Auffrisch-impfung
	N = 376	N = 379–380	N = 46	N = 174	N = 132–133	N = 140	N = 45	N = 176
W								
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	100 (99,0; 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)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	97,8 (88,5; 99,9)	97,7 (94,2; 99,4)	-	-	88,9 (75,9; 96,3)	98,9 (96,0; 99,9)
hSBA-GMT	82,7 (73,6; 92,9)	28,8 (25,1; 33,0)	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 (Seroprotektion)	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)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	95,7 (85,2; 99,5)	98,9 (95,9; 99,9)	-	-	91,1 (78,8; 97,5)	100 (97,9; 100)
hSBA-GMT	91,0 (78,6; 105)	21,8 (18,8; 25,1)	1 658 (973; 2 826)	2 308 (1 925; 2 767)	36,1 (27,2; 47,8)	8,49 (6,50; 11,1)	800 (467; 1 371)	3 036 (2 547; 3 620)

*MET50 – die Studie wurde mit Jugendlichen (im Alter von 10–17 Jahren) durchgeführt.

**MET43 – die Studie wurde mit Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (im Alter von 10–55 Jahren) durchgeführt.

***MET59 – NCT04084769.

$N berechnet unter Verwendung des Per-Protokoll-Analyse-Datensatzes (PPAS 1 und 2) mit gültigen serologischen Ergebnissen; nach Auffrischimpfung = Tag 06 oder Tag 30 MET59.

^N berechnet unter Verwendung des vollständigen Analyse-Datensatzes für Persistenz (FASP) mit gültigen serologischen Ergebnissen. Die Anzahl der Teilnehmer variiert je nach Zeitpunkt und Serogruppe; nach Erstimpfung = Tag 30 MET50 oder MET43, 3–6J nach Erstimpfung (vor Auffrischimpfung) = Tag 0 MET59.

Impfstoff-Serum-Antikörperantwort: Titer < 1 : 8 zu Studienbeginn mit Titer ≥ 1 : 16 nach der Impfung oder Titer ≥ 1 : 8 zu Studienbeginn mit ≥ 4-fachem Anstieg nach der Impfung.

95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.

Tabelle 14: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort 6 und 30 Tage nach der Auffrischimpfung und der Persistenz bei Erwachsenen (≥ 59 Jahre), die 3 Jahre zuvor in der Studie MET49* mit MenQuadfi oder MenACWY-PS grundimmunisiert wurden – (Studie MEQ00066#)

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenQuadfi-Grundimmunisierten (95 %-KI)				MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenACWY-PS-Grundimmunisierten (95 %-KI)			
	Persistenz^		Auffrischimpfung$		Persistenz^		Auffrischimpfung$	
	Tag 30 nach Erstimpfung	3J nach Erstimpfung (Tag 0 vor Auffrisch-impfung)	Tag 06 nach Auffrisch-impfung	Tag 30 nach Auffrisch-impfung	Tag 30 nach Erstimpfung	3J nach Erstimpfung (Tag 0 vor Auffrisch-impfung)	Tag 06 nach Auffrisch-impfung	Tag 30 nach Auffrisch-impfung
	N = 214	N = 214	N = 58	N = 145	N = 169	N = 169	N = 62	N = 130
A								
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	89,6 (84,7; 93,4)	65,0 (58,2; 71,3)	91,4 (81,0; 97,1)	93,8 (88,5; 97,1)	85,7 (79,5; 90,6)	65,7 (58,0; 72,8)	72,6 (59,8; 83,1)	87,7 (80,8; 92,8)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	36,2 (24,0; 49,9)	79,3 (71,8; 85,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	60,8 (51,8; 69,2)
hSBA-GMT	48,9 (39,0; 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 (Seroprotektion)	88,2 (83,1; 92,2)	73,4 (66,9; 79,2)	98,3 (90,8; 100)	99,3 (96,2; 100)	71,4 (64,0; 78,1)	47,9 (40,2; 55,7)	51,6 (38,6; 64,5)	85,3 (78,0; 90,9)
% Serum-Antikörperantwort	-	-	77,6 (64,7; 87,5)	93,1 (87,7; 96,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	55,0 (46,0; 63,8)
hSBA-GMT	84,8 (64,0; 112)	17,7 (14,3; 21,9)	206 (126; 339)	638 (496; 820)	26,7 (19,8; 36,0)	8,47 (6,76; 10,6)	11,1 (7,17; 17,1)	56,0 (39,7; 78,9)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 13

Fortsetzung der Tabelle 14

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenQuadfi-Grundimmunisierten (95 %-KI)				MenQuadfi-Auffrischimpfung bei MenACWY-PS-Grundimmunisierten (95 %-KI)			
	Persistenz^		Auffrischimpfung$		Persistenz^		Auffrischimpfung$	
	Tag 30 nach Erstimpfung N = 214	3J nach Erstimpfung (Tag 0 vor Auffrisch-impfung) N = 214	Tag 06 nach Auffrisch-impfung N = 58	Tag 30 nach Auffrisch-impfung N = 145	Tag 30 nach Erstimpfung N = 169	3J nach Erstimpfung (Tag 0 vor Auffrisch-impfung) N = 169	Tag 06 nach Auffrisch-impfung N = 62	Tag 30 nach Auffrisch-impfung N = 130
W								
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	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 (34,0; 59,9)	80,8 (72,9; 87,2)
% Serum-Anti-körperantwort	-	-	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	28,0 (22,2; 35,3)	14,2 (11,6; 17,4)	118 (64,0; 216)	419 (317; 553)	14,7 (11,0; 19,8)	6,54 (5,28; 8,11)	9,89 (6,45; 15,2)	31,0 (22,6; 42,6)
Y								
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	92,5 (88,0; 95,6)	68,2 (61,5; 74,4)	94,8 (85,6; 98,9)	100 (97,5; 100)	65,5 (57,8; 72,6)	40,8 (33,3; 48,6)	45,2 (32,5; 58,3)	81,5 (73,8; 87,8)
% Serum-Anti-körperantwort	-	-	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 (29,0; 56,4)

^Kennzeichnung der klinischen Studie NCT02842866.
#Kennzeichnung der klinischen Studie NCT04142242.
^N berechnet unter Verwendung des vollständigen Analyse-Datensatzes für Persistenz (FASP) mit gültigen serologischen Ergebnissen; nach Erstimpfung = Tag 30 MET49, 3J nach Erstimpfung (vor Auffrischimpfung) = Tag 0 MEQ00066.
$N berechnet unter Verwendung der Per-Protokoll-Analyse-Datensatzes 2 und 1 (PPAS2 und PPAS1) mit gültigen serologischen Ergebnissen; nach Auffrischimpfung = Tag 06 oder Tag 30 MEQ00066.
Impfstoff-Serum-Antikörperantwort – Titer < 1 : 8 zu Studienbeginn mit Titer ≥ 1 : 16 nach der Impfung oder Titer ≥ 1 : 8 zu Studienbeginn mit einem ≥ 4-fachen Anstieg nach Impfung.
95 %-KI des einzelnen Anteils anhand der exakten Binomialmethode berechnet.

Tabelle 15: Vergleich der Persistenz bakterizider Antikörper bei Erwachsenen (≥ 59 Jahre), die 6 – 7 Jahre zuvor in MET44^ mit MenQuadfi oder MenACWY-PS grundimmunisiert wurden – (Studie MEQ00066#)

Endpunkte nach Serogruppe	MenQuadfi-Grundimmunisierte (95 %-KI)		MenACWY-PS-Grundimmunisierte (95 %-KI)	
	Tag 30 nach Erstimpfung$ N = 59	6 – 7J nach Erstimpfung# N = 59	Tag 30 nach Erstimpfung$ N = 26	6 – 7J nach Erstimpfung# N = 26
A				
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	91,4 (81,0; 97,1)	55,9 (42,4; 68,8)	76,9 (56,4; 91,0)	50,0 (29,9; 70,1)
GMT	48,0 (30,6; 75,4)	9,00 (6,44; 12,6)	27,3 (13,8; 54)	9,64 (5,18; 17,9)
C				
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	74,1 (61,0; 84,7)	59,3 (45,7; 71,9)	76,9 (56,4; 91,0)	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; 14,0)
W				
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	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; 52,0)	11,9 (7,97; 17,8)	18,8 (10,1; 34,9)	4,95 (3,39; 7,22)
Y				
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	81,0 (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; 78,0)	11,2 (7,24; 17,5)	25,9 (12,4; 53,8)	7,19 (4,09; 12,6)

^Kennzeichnung der klinischen Studie: NCT01732627.
#Kennzeichnung der klinischen Studie: NCT04142242.
N: Anzahl der Teilnehmer im vollständigen Analyse-Datensatz für Persistenz (FASP) mit gültigen serologischen Ergebnissen.
$Nach Erstimpfung = Tag 30 MET44.
#6 – 7J nach Erstimpfung = Tag 0 MEQ00066.
95 %-KI des einzelnen Anteils anhand der exakten Binomialmethode berechnet.

Tabelle 16: Vergleich der bakteriziden Antikörperantwort auf MenQuadfi und MenACWY-DT 30 Tage nach der Auffrischimpfung bei Teilnehmern im Alter ab 15 Jahren, die 4 bis 10 Jahre zuvor mit MenACWY-CRM oder MenACWY-DT grundimmunisiert wurden (Studie MET56*)

Endpunkt nach Serogruppe	MenQuadfi (95 %-KI)		MenACWY-DT (95 %-KI)	
A	N = 384		N = 389	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	100,0	(99,0; 100,0)	99,0	(97,4; 99,7)
% Serum-Antikörperantwort**	92,2	(89,0; 94,7)	87,1	(83,4; 90,3)
hSBA-GMT	497	(436; 568)	296	(256; 343)
C	N = 384		N = 389	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	99,5	(98,1; 99,9)	99,0	(97,4; 99,7)
% Serum-Antikörperantwort**	97,1	(94,9; 98,6)	91,8	(88,6; 94,3)
hSBA-GMT	2 618	(2 227; 3 078)	599	(504; 711)
W	N = 384		N = 389	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	100,0	(99,0; 100,0)	99,7	(98,6; 100,0)
% Serum-Antikörperantwort**	98,2	(96,3; 99,3)	90,7	(87,4; 93,4)
hSBA-GMT	1 747	(1 508; 2 025)	723	(614; 853)
Y	N = 384		N = 389	
% ≥ 1 : 8 (Seroprotektion)	99,7	(98,6; 100,0)	99,5	(98,2; 99,9)
% Serum-Antikörperantwort**	97,4	(95,3; 98,7)	95,6	(93,1; 97,4)
hSBA-GMT	2 070	(1 807; 2 371)	811	(699; 941)

*Kennzeichnung der klinischen Studie NCT02752906.
N: Anzahl der Teilnehmer im Per-Protokoll-Analyse-Datensatz mit gültigen serologischen Ergebnissen.
95 %-KI der einzelnen Anteile anhand der exakten Binomialmethode berechnet.
**Nichtunterlegenheitskriterium erfüllt.

Frühgeborene Säuglinge

Die Immunantworten, die durch MenQuadfi nach einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen im Alter von 2,4, und 6 Monaten gefolgt von einer Auffrischimpfung im zweiten Lebensjahr bei Säuglingen mit Frühgeburtlichkeit in der Vorgeschichte (31 bis < 37 Schwangerschaftswochen) (N = 61 – 71) hervorgerufen wurden, wurden mit denen von termingerecht geborenen Säuglingen in der Studie MET42 verglichen (Tabelle 17).

Siehe Tabelle 17.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien innerhalb einer oder mehrerer Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe unter 12 Monaten zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Verwendung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zur Sicherheit ergaben auf der Grundlage einer Studie zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität bei weiblichen Kaninchen keine besonderen Risiken für den Menschen.

Die Verabreichung von MenQuadfi in der vollen, für den Menschen bestimmten Dosierung an weibliche Kaninchen zeigte keine Auswirkungen auf die Paarungsleistung oder die weibliche Fertilität, kein teratogenes Potenzial und keine Auswirkungen auf die prä- oder postnatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumacetat (E 262)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Stabilitätsdaten zeigen, dass die Impfstoffkomponenten bei Temperaturen bis 25 °C für 72 Stunden stabil sind. Am Ende dieser Zeitspanne muss MenQuadfi entweder verwendet oder verworfen werden. Diese Daten sind nur dazu bestimmt, dem Arzt eine Anleitung bei vorübergehenden Temperaturabweichungen zu geben.

6.5 Art und Inhalt des Behälters

Lösung in einer durchsichtigen Durchstechflasche aus Typ-I-Borosilikatglas mit einem

Tabelle 17: Seroprotektionsraten (hSBA-Titer ≥ 1 : 8) bei Säuglingen mit Frühgeburtlichkeit in der Vorgeschichte im Vergleich zu Säuglingen, die termingerecht geboren wurden (Studie MET42)

Serogruppe	Studienzeitpunkt	Frühgeborene (GA 31 bis < 37 Wochen)		Termingerecht Geborene (GA ≥ 37 Wochen)	
		Gruppe 1a* (N = 45)	Gruppe 1b** (N = 26)	Gruppe 1a* (N = 602)	Gruppe 1b** (N = 269)
A	Tag 30 nach Grundimmunisierungsserie	65,7 (47,8; 80,9)	85,7 (63,7; 97,0)	78,1 (74,3; 81,6)	76,3 (70,3; 81,5)
	Tag 0 vor Auffrischimpfung	57,1 (41,0; 72,3)	62,5 (40,6; 81,2)	59,1 (55,0; 63,2)	55,6 (49,3; 61,7)
	Tag 30 nach Auffrischimpfung	88,9 (73,9; 96,9)	84,2 (60,4; 96,6)	87,6 (84,7; 90,1)	93,2 (89,4; 95,9)
C	Tag 30 nach Grundimmunisierungsserie	100 (90,5; 100)	100 (84,6; 100)	99,0 (97,7; 99,7)	98,7 (96,3; 99,7)
	Tag 0 vor Auffrischimpfung	91,1 (78,8; 97,5)	73,1 (52,2; 88,4)	93,1 (90,7; 95,0)	84,7 (79,8; 88,8)
	Tag 30 nach Auffrischimpfung	100 (91,0; 100)	100 (80,5; 100)	99,4 (98,3; 99,8)	99,3 (97,4; 99,9)
W	Tag 30 nach Grundimmunisierungsserie	100 (91,0; 100)	91,7 (73,0; 99,0)	98,7 (97,3; 99,5)	98,4 (95,9; 99,6)
	Tag 0 vor Auffrischimpfung	97,8 (88,2; 99,9)	88,5 (69,8; 97,6)	97,2 (95,5; 98,3)	95,9 (92,8; 97,9)
	Tag 30 nach Auffrischimpfung	100 (90,5; 100)	100 (81,5; 100)	99,3 (98,3; 99,8)	100 (98,6; 100)
Y	Tag 30 nach Grundimmunisierungsserie	100 (91,0; 100)	95,2 (76,2; 99,9)	98,5 (97,0; 99,3)	98,7 (96,4; 99,7)
	Tag 0 vor Auffrischimpfung	97,6 (87,4; 99,9)	92,3 (74,9; 99,1)	96,8 (95,0; 98,1)	95,9 (92,8; 97,9)
	Tag 30 nach Auffrischimpfung	100 (91,0; 100)	100 (81,5; 100)	99,0 (97,9; 99,6)	99,3 (97,4; 99,9)

* Gruppe 1a: MenQuadfi und Standardimpfstoffe im Alter von 2, 4, 6 und 12 – 15 Monaten.
** Gruppe 1b: MenQuadfi im Alter von 2, 4, 6 und 15 – 18 Monaten und Standardimpfstoffe im Alter von 2, 4, 6, 12 – 15 Monaten und 15 – 18 Monaten.

13 mm großen Chlorbutylstopfen und einem Schnappdeckel.
Packung mit 1, 5 oder 10 Einzeldosis-Durchstechflaschen (0,5 ml).
Packung mit 1 Einzeldosis-Durchstechflasche (0,5 ml) mit einer beigepackten, leeren Luer-Lok-Einmalspritze (Polypropylen) mit Kolbenstopfen (synthetisches Elastomer) und 2 separaten Nadeln (Edelstahl) mit Nadelschutz (Polypropylen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Impfstoff ist vor der Verabreichung visuell auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen (oder Verfärbungen) zu untersuchen. Falls solche beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Vorbereitung

Packung mit 1, 5 oder 10 Einzeldosis-Durchstechflaschen (0,5 ml)
Entfernen Sie den Schnappdeckel der Durchstechflasche und ziehen Sie mit einer geeigneten Spritze und Kanüle 0,5 ml des Produkts aus der Durchstechflasche auf. Vergewissern Sie sich vor der Injektion, dass keine Luftblasen vorhanden sind.

Packung mit 1 Einzeldosis-Durchstechflasche (0,5 ml) mit einer beigepackten, leeren Einmalspritze und 2 Nadeln
Besondere Hinweise für die Luer-Lok-Spritzen
Um die Nadel an der Spritze zu befestigen, drehen Sie die Nadel vorsichtig im Uhrzeigersinn in die Spritze, bis Sie einen leichten Widerstand spüren. Entfernen Sie vor der Injektion den Schnappdeckel der Durchstechflasche und entnehmen Sie 0,5 ml der Lösung aus der Durchstechflasche. Vergewissern Sie sich, dass keine Luftblasen vorhanden sind. Für die Verabreichung des Impfstoffs ist eine neue Nadel zu verwenden.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/20/1483/001
EU/1/20/1483/002
EU/1/20/1483/003
EU/1/20/1483/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. November 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Juli 2025

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Tel.: 0800 54 54 010
medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
A-1100 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt