



DOCUMENTO LOCAL DEL PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Vacuna antimeningocócica conjugada de polisacáridos de los serogrupos A, C, W-135 e Y

Fecha de la CDS Reemplazada: 21 de Junio de 2018

Fecha de Vigencia: 28 de Septiembre de 2018

Versión de la CDS: 14.0

1. Nombre Comercial.

Nimenrix.

2. Formulación y Concentración.

Polvo y solvente para solución para inyección.

Después de la reconstitución, 1 dosis (0,5 mL) contiene:

Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del serogrupo A*	5 microgramos.
Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del serogrupo C*	5 microgramos.
Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del serogrupo W-135*	5 microgramos.
Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del serogrupo Y*	5 microgramos.

*conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora 44 microgramos.

El polvo es un polvo o pasta de color blanco. El solvente es claro e incoloro.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA.

3.1 Indicaciones.

Inmunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis* (consulte “Efectos Farmacodinámicos”).

3.2 Posología y Administración.

Posología.

Lactantes a partir de 6 semanas a menos de 6 meses de edad.

La serie de inmunización recomendada consiste en 3 dosis (0.5 ml cada una). La serie primaria para lactantes consiste en 2 dosis, con la primera dosis administrada a partir de las 6 semanas de edad y con un intervalo de 2 meses entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis (refuerzo) a los 12 meses de edad (ver “efectos Farmacodinámicos”).

Lactantes no vacunados desde 6 meses a 12 meses de edad.

La serie de inmunización recomendada consiste en 2 dosis (0,5 ml cada una) con la primera dosis administrada a partir de los 6 meses de edad y la segunda dosis (refuerzo) recomendada a los 12 meses de edad con un intervalo mínimo de al menos 2 meses entre las dosis (consulte “Efectos Farmacodinámicos”).

Individuos desde los 12 Meses de Edad.

Se debe administrar una dosis única de 0,5 ml (ver “Precauciones y advertencias” y Efectos farmacodinámicos).

Nimenrix puede administrarse como dosis de refuerzo a individuos que han recibido vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas antimeningocócicas de polisacáridos conjugadas o simples (consulte “Advertencias y Precauciones” y “Efectos Farmacodinámicos”).

Nimenrix debe ser usado de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

Poblaciones especiales

Individuos que posean condiciones subyacentes que los predispongan a infección meningocócica debido a asplenia anatómica o funcional (como enfermedad de células falciformes) pueden recibir al menos una dosis de Nimenrix (ver “Precauciones y advertencias” y Efectos farmacodinámicos).

3.3 Método de Administración.

Nimenrix se indica solamente para inyección intramuscular.

Los lugares de inyección son la región anterolateral del muslo en los lactantes, o la región anterolateral del muslo o el músculo deltoides en los individuos a partir de 1 año de edad (consulte “Advertencias y Precauciones” e “Interacciones”).

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración, consulte “Administración y Manipulación”.

3.4 Contraindicaciones.

No se debe administrar Nimenrix a sujetos con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes contenidos en la vacuna.

3.5 Advertencias y Precauciones.

Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Nimenrix por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.

Se considera una buena práctica clínica realizar, antes de la vacunación, una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a las vacunas anteriores y la posible aparición de reacciones adversas) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuada siempre deben estar disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco común tras la administración de la vacuna.

Enfermedad Intercurrente.

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Nimenrix se debe posponer en sujetos que sufran de enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección leve, tal como un resfriado, no debería provocar el aplazamiento de la vacunación.

Síncope.

Se puede producir síncope (desmayo) después de cualquier vacunación, o incluso antes, como respuesta psicogénica a la inyección de la aguja. Es importante que los procedimientos estén establecidos para evitar lesiones producidas por los desmayos.

Trombocitopenia y Trastornos de la Coagulación.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Nimenrix se debe administrar con precaución en los individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación, ya que se puede producir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Inmunodeficiencia.

Es posible que no se produzca una respuesta inmune adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

Personas con ciertas deficiencias del complemento y personas que estén recibiendo tratamiento que inhiba la activación de la vía terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) se encuentran en un riesgo más alto de enfermedad invasiva causada por el *polisacárido Meningocócico* serogrupos A, C, W-135 e Y, incluso si ellos desarrollan anticuerpos después de la vacunación con Nimenrix.

Poblaciones especiales.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad de un número limitado de pacientes con mayor susceptibilidad de padecer una infección meningocócica debido a afecciones tales como asplenia funcional o anatómica (como enfermedad de células falciformes) (ver “posología”, “Reacciones Adversas” y “Efectos farmacodinámicos”).

Protección contra la Enfermedad Meningocócica.

Nimenrix solamente conferirá protección contra los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*. La vacuna no protegerá contra otros grupos de *Neisseria meningitidis*.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se produzca una respuesta inmune protectora en todas las vacunas.

Respuesta Inmune en Niños Pequeños de 12 a 14 Meses.

Un mes posterior a la vacunación, los niños pequeños de 12 a 14 meses tuvieron respuestas de rSBA a los grupos A, C, W-135 e Y similares después de una dosis de Nimenrix o después de dos dosis de Nimenrix administradas con intervalos de dos meses. Un año después de la vacunación, las respuestas rSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares tanto en el grupo de una como en el de dos dosis (ver "Efectos Farmacodinámicos").

Medido con un ensayo bactericida en suero utilizando complemento humano (hSBA), 1 mes después de la vacunación, las respuestas a los grupos W-135 e Y fueron menores después de una dosis única que después de 2 dosis administradas con dos meses de diferencia, mientras que las respuestas a los grupos A y C fueron similares en los dos grupos (ver "Efectos farmacodinámicos"). La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Si se espera que un niño pequeño tenga un riesgo inmediato de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 e Y, se puede considerar la administración de una segunda dosis después de un intervalo de 2 meses. En el año posterior a la vacunación, las respuestas de hSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares en los grupos de una y dos dosis (consulte "Efectos farmacodinámicos").

Persistencia de Valores de Anticuerpos Bactericidas en Suero.

Se ha evaluado la persistencia de los anticuerpos hasta por 5 años después de la vacunación. Los estudios de persistencia con Nimenrix han demostrado una disminución de los valores de anticuerpos bactericidas en suero contra MenA cuando se utiliza complemento humano en el ensayo (hSBA) (consulte "Efectos Farmacodinámicos"). Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los valores de anticuerpos de hSBA-MenA. Actualmente, existe información limitada disponible sobre la seguridad de una dosis de refuerzo. Sin embargo, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo si se anticipa que un individuo pueda estar en un riesgo particular de exponerse a MenA y que haya recibido una dosis de Nimenrix hace aproximadamente más de un año.

Similar al comparador de MenC monovalente, se ha observado una disminución en los valores de anticuerpos con el paso del tiempo. Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los valores de anticuerpos. Se puede considerar una dosis de refuerzo en individuos vacunados cuando niños que permanezcan en un alto riesgo de exposición a la enfermedad meningocócica producida por los grupos A, C, W-135 e Y (consulte "Efectos Farmacodinámicos").

Si bien Nimenrix contiene toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye la inmunización contra el tétanos.

3.6 Interacciones.

En lactantes, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas y *Haemophilus influenzae* de tipo b, así como la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente.

Desde 1 año de edad en adelante, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (HAV) y hepatitis B (HBV); vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR); vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV); vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

Además, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular, incluida la combinación de vacunas DTaP con hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas o *Haemophilus influenzae* de tipo b, tales como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el segundo año de vida.

En pacientes con edades entre 9 y 25 años Nimenrix puede ser administrado concomitantemente con vacuna bivalente del virus del papiloma humano [Tipo 16 y 18], (HPV2) recombinante.

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o se administró de forma simultánea con una vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib tuvo como resultado Valores de la Media Geométrica (GMT) de MenA, MenC y MenW-135 más bajos, según se midió con el ensayo bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que al menos un 99,4% de los sujetos (N=178) presentó valores de rSBA ≥ 8 por cada grupo (A, C, W-135 e Y). Cuando sea posible, se debe administrar de forma simultánea Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico (TT), tal como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib, o se debe administrar Nimenrix al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración de forma simultánea con una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en niños pequeños de 12 a 23 meses, se observaron Concentraciones más bajas de la Media Geométrica (GMC) de anticuerpos y GMT de anticuerpos del ensayo opsonofagocítico (OPA) en un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La administración de forma simultánea no tuvo efecto sobre los otros nueve serotipos neumocócicos.

Un mes después de la coadministración con toxoide tetánico combinado, toxoide reducido de difteria y vacuna contra tos ferina acelular, adsorbida (Tdap), en sujetos con edades de 9 a 25 años, se observaron GMC's menores para cada antígeno de tos ferina (toxoide tos ferina [PT], hemaglutinina filamentosa [FHA] y peractina [PRN]). Más del 98% de los sujetos tenían concentraciones de anti-PT, FHA o PRN por encima de los umbrales de corte de los ensayos. La relevancia clínica de estas observaciones es desconocida. No hubo un impacto de la coadministración en las

respuestas inmunes a Nimenrix o los antígenos del tétano o difteria incluidos en Tdap.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes lugares de inyección.

Al igual que con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

3.7 Embarazo y Lactancia.

Embarazo.

Hay una experiencia limitada con la administración de Nimenrix en mujeres embarazadas.

Los estudios con Nimenrix en animales no revelan efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la fertilidad, el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto ni el desarrollo posnatal (consulte “Información no Clínica”).

Nimenrix se debe administrar durante el embarazo solamente cuando sea evidentemente necesario y cuando las ventajas superen los posibles riesgos para el feto.

Lactancia.

No se ha evaluado la seguridad de Nimenrix cuando se administra en mujeres en período de lactancia. Se desconoce si Nimenrix se secreta en la leche materna humana.

Nimenrix se debe administrar solamente durante la lactancia cuando las posibles ventajas superen los posibles riesgos.

3.8 Habilidad para Realizar Tareas que Requieren Juicio, Habilidades Cognitivas o Habilidades Motoras.

No se han realizado estudios con respecto a los efectos de Nimenrix sobre la capacidad de conducir y operar máquinas.

3.9 Reacciones Adversas.

Datos de Ensayos Clínicos.

El perfil de seguridad presentado en la tabla se basa en dos conjuntos de datos:

- Un análisis combinado en más de 9000 sujetos a partir de 1 año de edad, que han recibido una vacuna con 1 dosis de Nimenrix en estudios clínicos.
- Datos de aproximadamente 1000 lactantes (de 6 semanas a 12 meses de edad) que se han primovacunado y recibido una vacuna de refuerzo con Nimenrix.

En el grupo etario de 12 a 14 meses de edad que recibió 2 dosis de Nimenrix, con un intervalo de 2 meses, la primera y la segunda dosis se asociaron a una reactogenicidad local y sistémica similar.

Reacciones Adversas Localizadas y generales.

En todos los grupos etarios, se informaron reacciones adversas localizadas de dolor, enrojecimiento e inflamación en el lugar de la inyección con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En los grupos de lactantes y niños pequeños, se informaron reacciones adversas generalizadas de somnolencia, fiebre, irritabilidad/molestias y pérdida del apetito con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En un estudio separado para lactantes, 554 lactantes fueron preparados con 1 o 3 dosis de Nimenrix y 508 recibieron dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Las reacciones adversas locales y generales en este estudio fueron similares en frecuencia al estudio más grande para lactantes.

En el grupo etario de 12-14 meses que recibió 2 dosis de Nimenrix suministradas con 2 meses de diferencia, la primera y la segunda dosis fueron asociadas con una reactogenicidad local y sistémica similar.

En un estudio clínico adicional de sujetos de la misma edad que se encontraban tanto saludables como en un riesgo alto de enfermedad meningocócica debido a asplenia funcional o anatómica (como aquellos con enfermedad de células falciformes), el perfil de seguridad de Nimenrix en niños y adolescentes en riesgo fue generalmente similar al observado en la población no asplénica (Ver "Efectos farmacocinéticos").

El grupo etario de 2 a 5 años informó reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (irritabilidad, pérdida del apetito y fiebre) a muy común (somnolencia).

En los grupos etarios de 6 a 10, 11 a 17 y ≥ 18 años de edad, se informaron reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (síntomas gastrointestinales y fiebre) a muy común (dolor de cabeza y fatiga).

En un estudio clínico de sujetos de 11 a 25 años a los que se les administro conjuntamente con Nimenrix y Tdap o que se les administro las vacunas por separado, las reacciones locales (dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento e hinchazón) y reacciones generales (fatiga y cefalea) ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos y en los sujetos del análisis agrupado (muy frecuente). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) ocurrieron con mayor frecuencia (muy común) y la fiebre se produjo con menor frecuencia (común) en comparación con los sujetos en el análisis agrupado, pero ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administraron las vacunas y sujetos que recibieron las vacunas por separado en el estudio.

En un estudio clínico con sujetos femeninos de 9 a 25 años de edad, las reacciones locales (dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Nimenrix) y

las reacciones generales (dolor de cabeza, fiebre y fatiga) ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administro Nimenrix, Tdap y HPV2 y en sujetos que recibieron Nimenrix solo, como lo hicieron en sujetos en el análisis agrupado (muy común). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y mialgias ocurrieron con una frecuencia similar en los 2 grupos, pero con mayor frecuencia que en el análisis agrupado (muy común), al igual que la reacción general de erupción (común).

Las reacciones adversas informadas se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy común $\geq 1/10$.

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.

Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$.

Muy rara $< 1/10.000$.

Desconocida (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición.

Muy común: pérdida del apetito.

Trastornos Psiquiátricos.

Muy común: irritabilidad.

Poco común: insomnio, llanto.

Trastornos del Sistema Nervioso.

Muy común: somnolencia, dolor de cabeza.

Poco común: hipoestesia, mareos.

Trastornos Gastrointestinales.

Común: síntomas gastrointestinales (incluidos diarrea, vómitos y náuseas*).

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo.

Poco común: prurito, erupción**.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo.

Poco común: mialgia, dolor en las extremidades.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Muy común: fiebre, inflamación, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, fatiga.

Común: hematoma en el lugar de la inyección*.

Poco común: malestar general, reacción en el lugar de la inyección (incluidos induración, prurito, calor, anestesia).

Datos Posteriores a la Comercialización.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Desconocida: inflamación extensa de la extremidad en el lugar de la inyección, asociada frecuentemente a un eritema, que algunas veces involucra la articulación adyacente o la inflamación de toda la extremidad en la que se administró la vacuna

*Náuseas y hematomas en el lugar de la inyección se producen con una frecuencia Poco común en lactantes.

**Erupción se produce con una frecuencia Común en lactantes.

No se informaron las reacciones adversas de dolor de cabeza, hipoestesia, mareos, prurito, mialgia, dolor en las extremidades y fatiga en el estudio clínico en lactantes.

3.10 Sobredosis.

No se han informado casos de sobredosis.

4.0 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

4.1 Farmacodinámica.

Código ATC

Código farmacoterapéutico: vacunas bacterianas, código ATC J07AH08.

Mecanismo de Acción.

Los anticuerpos anticapsulares frente a *Neisseria meningitidis* protegen contra enfermedades meningocócicas mediante la destrucción bactericida mediada por el complemento. Nimenrix induce la producción de anticuerpos bactericidas contra los polisacáridos capsulares de los serogrupos A, C, W-135 e Y cuando se miden mediante ensayos que utilizan ya sea el complemento de conejo (rSBA) o el complemento humano (hSBA). Mediante la conjugación del polisacárido capsular con un portador de proteína que contenga epítomos de linfocitos T, las vacunas conjugadas antimeningocócicas como Nimenrix cambian la naturaleza de la respuesta inmune al polisacárido capsular, de Linfocitos T independiente a Linfocitos T dependiente.

4.2 Efectos Farmacodinámicos.

Inmunogenicidad.

Se ha evaluado la inmunogenicidad de una dosis de Nimenrix en más de 8000 sujetos ≥ 12 meses de edad y en aproximadamente 1000 sujetos menores de 12 meses de edad.

La eficacia de la vacuna se infirió a partir de la demostración de la no inferioridad inmunológica (principalmente basada en la comparación de proporciones con valores de rSBA de al menos 1:8) frente a vacunas antimeningocócicas autorizadas. La inmunogenicidad se midió mediante rSBA o hSBA, que son marcadores biológicos de la eficacia protectora frente a los grupos meningocócicos A, C, W-135 e Y.

Persistencia de la Respuesta Inmune.

Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune producida por Nimenrix hasta por 5 años después de la vacunación en sujetos de 12 meses hasta 55 años de edad.

Los anticuerpos producidos por Nimenrix fueron similares o superiores a aquellos inducidos por las vacunas meningocócicas autorizadas (Tablas 7, 8, 11, 12, 14 y 15).

En contraste con la persistencia observada de rSBA-MenA, entre los grupos etarios, se produjo una disminución más rápida (según se midió a los 12 meses posteriores a la dosis en adelante) de los valores de anticuerpos bactericidas en suero contra MenA que contra otros grupos (C, W-135, Y) cuando se utilizó el complemento humano en el ensayo (Tablas 7, 8, 11, 12 y 15). También se ha observado esta disminución rápida de los anticuerpos de hSBA-MenA con otras vacunas meningocócicas. Se desconoce la relevancia clínica de la disminución rápida de los valores del anticuerpo de hSBA-MenA (consulte “Advertencias y Precauciones”).

La respuesta de la vacuna se definió en sujetos ≥ 2 años de edad como la proporción de sujetos con:

- valores de rSBA ≥ 32 para sujetos inicialmente seronegativos (es decir, valor de rSBA previo a la vacunación < 8).
- un aumento de al menos 4 veces en los valores de rSBA desde el período previo hasta el período posterior a la vacunación para los sujetos inicialmente seropositivos (es decir, valor de rSBA previo a la vacunación ≥ 8).

4.3 Inmunogenicidad de la Vacuna.

Respuesta de la Dosis de Refuerzo.

En 5 ensayos clínicos, se evaluó la administración de Nimenrix como refuerzo después de una vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas antimeningocócicas (vacuna conjugada A, C, W-135 e Y-DT antimeningocócica cuadrivalente o vacunas conjugadas MenC monovalentes). Se observó una respuesta al refuerzo de Nimenrix robusta para todos los grupos en todos los rangos etarios evaluados.

Lactantes.

Inmunogenicidad en Lactantes.

Dos estudios clínicos han sido realizados en lactantes (MenACWY-TT-083) y MenACWY TT-087. En MenACWY-TT-083 se evaluó la inmunogenicidad de un cronograma de vacunación primaria de 2 dosis (Tabla 1). La primera dosis se administró a los 2 y a los 4 meses de edad. Se administraron de forma simultánea la vacuna DTPa-HBV-IPV/Hib para lactantes utilizada rutinariamente y la vacuna antineumocócica 10-valente. En el grupo C, la respuesta inmune producida por Nimenrix se comparó con la primovacuna de 2 dosis con las vacunas conjugadas antimeningocócicas monovalentes del grupo C autorizadas, la vacuna conjugada de C-CRM₁₉₇ (MenC-CRM) y la vacuna conjugada de C-TT (MenC-TT). Nimenrix produjo una respuesta de anticuerpos bactericidas contra los cuatro grupos. La respuesta contra el grupo C no fue inferior a aquella producida por las vacunas autorizadas MenC-CRM y MenC-TT, en términos de porcentaje, con valores de rSBA ≥ 8 .

En MenACWY TT-087, la primera dosis fue administrada a los 6 meses de edad seguida por una dosis de refuerzo a los 15-18 meses de edad. DTPa-IPV/Hib y la vacuna pneumocócica conjugada 10-valente fueron administradas en ambos puntos de tiempo de la vacunación. Nimenrix provocó una respuesta de anticuerpos bactericidas contra todos los cuatro grupos meningocócicos en términos de porcentajes con valores de rSBA ≥ 8 un mes después de la dosis inicial. Ver la tabla 2.

Vacunación de Refuerzo después de la Primovacunación en la Infancia:

En los sujetos primovacunados en la infancia con Nimenrix a los 2 y 4 meses de edad y que recibieron una dosis de refuerzo de Nimenrix a los 12 meses de edad, el aumento en los valores del rSBA y del hSBA un mes posterior a la administración de la dosis de refuerzo osciló entre 15 y 80 veces en todos los grupos (estudio MenACWY-TT-083) y más de un 99,0% de todos los lactantes alcanzó valores posteriores a la dosis de refuerzo mayores a 8 en ambos ensayos (Tabla 1). La respuesta de refuerzo observada para MenC fue similar a aquella observada en sujetos primovacunados y los que recibieron una vacuna de refuerzo conjugada MenC monovalente (conjugada con TT o CRM) (estudio MenACWY-TT-083).

En MenACWY TT-087, Nimenrix provocó una respuesta de anticuerpos bactericidas contra todos los cuatro grupos meningocócicos en términos de porcentajes con valores de rSBA ≥ 8 un mes después de la administración de la dosis de refuerzo. Ver la tabla 2.

Tabla 1: Respuestas de Anticuerpos Bactericidas en Lactantes Después de la Primovacunación y Después de la Dosis de Refuerzo

Grupo	Respuesta		Estudio MenACWY-TT-083 (Primovacunación de 2 dosis) rSBA*			Estudio MenACWY-TT-083 (Primovacunación de 2 dosis) hSBA**		
			N	8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	M3	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		M11	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412,3; 11725,3)	214	99,5% (97,4; 100)	1007,2 (835,7; 1213,8)
C	Nimenrix	M3	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		M11	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059,1; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992,3 (4085,7; 6100)
	Vacuna MenC-CRM	M3	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		M11	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051,4 (919,6; 1201,1)	216	100% (98,3; 100)	5438,2 (4412,4; 6702,3)
	Vacuna MenC-TT	M3	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		M11	459	100% (99,2; 100)	1960,2 (1776,4; 2163,1)	219	100% (98,3; 100)	554.203 (4765,2; 6446,2)
W	Nimenrix	M3	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		M11	462	99,8% (98,8; 100)	2777,2 (2485,1; 3103,6)	218	100% (98,3; 100)	5122,7 (4504,2; 5826,1)
Y	Nimenrix	M3	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		M11	462	99,4% (99,1; 99,9)	881,3 (787,5; 986,4)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2497,9; 3493,3)

El análisis de inmunogenicidad se llevó a cabo en las cohortes primarias de acuerdo con el protocolo (ATP) para la inmunogenicidad.

*análisis de rSBA realizado en los laboratorios de Public Health England (PHE) en el Reino Unido (RU)

**hSBA analizado en los laboratorios de GSK

M3=posterior a la vacunación primaria en el Mes 3

Table 2: Respuestas de Anticuerpos Bactericidas (rSBA*) y (hSBA) en lactantes después de una dosis a 6 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 15-18 meses de edad Estudio MenACWY-TT-087)¹**

Grupo		rSBA*			hSBA**		
		N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)	N	≥8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Post dosis 1 ⁽¹⁾	163	98.80% (95.6; 99.9)	1332.9 (1035.2; 1716.2)	59	98.30% (90.9; 100)	270.5 (205.9; 355.4)
	Pre Refuerzo	131	81.70% (74; 87.9)	125.3 (84.4; 186.1)	71	66.20% (54; 77)	20.8 (13.5; 32.2)
	Post refuerzo ⁽¹⁾	139	99.30% (96.1; 100)	2762.3 (2310.3; 3302.8)	83	100% (95.7; 100)	1415.6 (1140.2; 1757.5)
C	Post dosis 1 ⁽¹⁾	163	99.40% (96.6; 100)	591.6 (482.3; 725.8)	66	100% (94.6;100)	523.1 (381.5; 717.3)
	Pre Refuerzo	131	65.60% (56.9; 73.7)	27.4 (20.6; 36.6)	78	96.20% (89.2; 99.2)	150.8 (108.5; 209.5)
	Post refuerzo ⁽¹⁾	139	99.30% (96.1; 100)	2525.2 (2102.1; 3033.3)	92	100% (96.1; 100)	13360.1 (10952.9; 16296.4)
W	Post dosis 1 ⁽¹⁾	163	93.90% (89; 97)	1255.9 (917; 1720)	47	87.20% (74.3; 95.2)	136.5 (78.4; 237.6)
	Pre Refuerzo	131	77.90% (69.8; 84.6)	63.3 (45.6; 87.9)	53	100% (93.3; 100)	428.6 (328.4; 559.2)
	Post refuerzo ⁽¹⁾	139	100% (97.4; 100)	3144.7 (2636.9; 3750.4)	59	100% (93.9; 100)	9015.6 (7045.2; 11537.1)
Y	Post dosis 1 ⁽¹⁾	163	98.80% (95.6; 99.9)	1469.9 (1186.5; 1821)	52	92.30% (81.5; 97.9)	194.8 (117.6; 322.9)
	Pre Refuerzo	131	88.50% (81.8; 93.4)	106.4 (76.4; 148.1)	61	98.40% (91.2; 100)	389.2 (292.3; 518.1)
	Post refuerzo ⁽¹⁾	139	100% (97.4; 100)	2748.6 (2301.4; 3282.6)	69	100% (94.8; 100)	5977.6 (4746.8; 7527.6)

El análisis de la inmunogenicidad fue realizado en la cohorte primaria de acuerdo con el protocolo para inmunogenicidad (ATP)

* Pruebas rSBA realizadas en los laboratorios de Salud Pública de Inglaterra (PHE) en el Reino Unido

** Pruebas hSBA realizadas en Neomed, Laval, Canada

⁽¹⁾ muestreo de sangre realizado 1 mes después de la vacunación.

Niños Pequeños.

Inmunogenicidad en Niños Pequeños de 12 a 23 Meses.

En los estudios clínicos MenACWY-TT-039 y MenACWY-TT-040, una dosis única de Nimenrix generó respuestas de rSBA frente a los cuatro grupos meningocócicos, con una respuesta frente al grupo C que era comparable a la que generó la vacuna MenC-CRM autorizada en términos de porcentajes con valores de rSBA >8 (Tabla 3).

Tabla 3: Respuestas de Anticuerpos Bactericidas (rSBA*) en Niños Pequeños de 12 a 23 Meses de Edad

Grupo	Respuesta a	Estudio MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾			Estudio MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
A	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	Vacuna MenC-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

El análisis de inmunogenicidad se llevó a cabo en las cohortes de acuerdo con el protocolo (ATP) para la inmunogenicidad.

⁽¹⁾ muestreo de sangre realizado 42 a 56 días posteriores a la vacunación

⁽²⁾ muestreo de sangre realizado 30 a 42 días posteriores a la vacunación

* analizado en los laboratorios de GSK

En el estudio MenACWY-TT-039, la actividad bactericida en suero también se midió con suero humano como la fuente del complemento (hSBA), como una variable secundaria (Tabla 4).

Tabla 4: Respuestas de Anticuerpos Bactericidas (hSBA*) en Niños Pequeños de 12 a 23 Meses

Grupo	Respuesta a	N	Estudio MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾	
			≥8 (IC 95%)	GMT (IC del 95%)
A	Nimenrix	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
C	Nimenrix	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
	Vacuna MenC-CRM	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)

W-135	Nimenrix	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
Y	Nimenrix	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)

El análisis de inmunogenicidad se llevó a cabo en las cohortes de acuerdo con el protocolo (ATP) para la inmunogenicidad.

⁽¹⁾ muestreo de sangre realizado 42 a 56 días posteriores a la vacunación

* analizado en los laboratorios de GSK

En el estudio MenACWY-TT-104, se evaluó la respuesta inmune un mes y un año después de la última vacunación después de una o dos dosis de Nimenrix, administradas con intervalos de 2 meses. Nimenrix produjo respuestas bactericidas contra los cuatro grupos que eran similares en términos de % con valores de rSBA ≥ 8 y GMT después de una o dos dosis (Tabla 5).

Tabla 5: Respuestas de Anticuerpos Bactericidas (rSBA*) en Niños Pequeños de 12 a 14 Meses de Edad^{1,3}

Grupo	Respuesta a	Momento	Estudio MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥ 8 (IC del 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix 1 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	180	97,8 (94,4; 99,4)	1437 (1118,3; 1846,6)
		1 Año posterior a la Dosis 1	167	63.5% (55.7; 70.8)	62.7 (42.6; 92.2)
	Nimenrix 2 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	158	96,8 (92,8; 99,0)	1275,2 (970,5; 1675,4)
		1 Mes posterior a la dosis 2	150	98,0 (94,3; 99,6)	1176,3 (921,8; 1501)
		1 Año posterior a la Dosis 2	143	70.6% (62.4; 77.9)	76.6 (50.7; 115.7)
C	Nimenrix 1 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	179	95,0 (90,7; 97,7)	452,3 (345,6; 591,9)
		1 Año posterior a la Dosis 1	167	49.1% (41.3; 56.9)	16.2 (12.4; 21.1)
	Nimenrix 2 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	157	95,5 (91,0; 98,2)	369,3 (280,9; 485,5)
		1 Mes posterior a la dosis 2	150	98,7 (95,3; 99,8)	639,1 (521,8; 782,9)
		1 Año posterior a la Dosis 2	143	55.2% (46.7; 63.6)	21.2 (15.6; 28.9)
W-135	Nimenrix 1 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	180	95,0 (90,8; 97,7)	2120,2 (1601,0; 2807,8)
		1 Año posterior a la Dosis 1	167	65.3% (57.5; 72.5)	57.2 (39.9; 82.0)

	Nimenrix 2 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	158	94,9 (90,3; 97,8)	2030,1 (1510,7; 2728,2)
		1 Mes posterior a la dosis 2	150	100 (97,6; 100)	3533 (2914,5; 4282,7)
		1 Año posterior a la Dosis 2	143	77.6% (69.9; 84.2)	123.1 (82.7; 183.4)
Y	Nimenrix 1 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	180	92,8 (88,0; 96,1)	951,8 (705,0; 1284,9)
		1 Año posterior a la Dosis 1	167	73.1% (65.7; 79.6)	76.8 (54.2; 109.0)
	Nimenrix 2 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	157	93,6 (88,6; 96,9)	933,3 (692,3; 1258,3)
		1 Mes posterior a la dosis 2	150	99,3 (96,3; 100)	1133,6 (944,5; 1360,5)
		1 Año posterior a la Dosis 2	143	79.7% (72.2; 86.0)	112.3 (77.5; 162.8)

El análisis de inmunogenicidad se llevó a cabo en las cohortes de acuerdo con el protocolo (ATP) para la inmunogenicidad.

⁽¹⁾ muestreo de sangre realizado 21 a 48 días posteriores a la vacunación, y de 44 a 60 semanas post vacunación.

*analizado en los laboratorios de Public Health England.

En el estudio MenACWY-TT-104, la actividad bactericida en suero también se midió con hSBA como criterio de valoración secundario. En términos de % con valores de hSBA ≥ 8 , un mes después de la vacunación, las respuestas frente a los grupos W-135 e Y que fueron más elevadas cuando se administraban dos dosis de Nimenrix en comparación con una mientras que respuestas frente a los grupos A y C fueron similares en los dos grupos. Un año después de la vacunación, las respuestas en términos de % con valores de hSBA $\geq 1:8$ para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares tanto en el grupo de una como en el de dos dosis (tabla 6).

Tabla 6: Respuestas de Anticuerpos Bactericidas (hSBA*) en Niños Pequeños de 12 a 14 Meses de Edad

Grupo	Respuesta a	Momento	Estudio MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥ 8 (IC del 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix 1 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	74	95,9 (88,6; 99,2)	118,0 (86,8; 160,5)
		1 Año posterior a Dosis 1	70	35.7% (24.6; 48.1)	6.1 (4.1; 8.9)
	Nimenrix 2 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	66	97,0 (89,5; 99,6)	132,9 (98,1; 180,1)
		1 Mes posterior a la dosis 2	66	97,0 (89,5; 99,6)	170,5 (126,2; 230,2)
		1 Año posterior a Dosis 2	62	35.5% (23.7; 48.7)	6.4 (4.2; 10.0)

C	Nimenrix 1 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	78	98,7 (93,1; 100)	151,9 (104,8; 220,4)
		1 Año posterior a Dosis 1	71	80.3% (69.1; 88.8)	35.2 (22.5; 55.2)
	Nimenrix 2 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	70	95,7 (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		1 Mes posterior a la dosis 2	69	100 (94,8; 100)	1753,3 (1277,7; 2404,2)
		1 Año posterior a Dosis 2	63	90.5% (80.4; 96.4)	73.4 (47.5; 113.4)
W-135	Nimenrix 1 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	72	62,5 (50,3; 73,6)	27,5 (16,1; 46,8)
		1 Año posterior a Dosis 1	72	95.8% (88.3; 99.1)	209.0 (149.9; 291.4)
	Nimenrix 2 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	61	68,9 (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		1 Mes posterior a la dosis 2	70	97,1 (90,1; 99,7)	756,8 (550,1; 1041,3)
		1 Año posterior a Dosis 2	65	98.5% (91.7; 100.0)	232.6 (168.3; 321.4)
Y	Nimenrix 1 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	71	67,6 (55,5; 78,20)	41,2 (23,7; 71,5)
		1 Año posterior a Dosis 1	62	91.9% (82.2; 97.3)	144.4 (97.2; 214.5)
	Nimenrix 2 dosis	1 Mes posterior a la dosis 1	56	64,3 (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		1 Mes posterior a la dosis 2	64	95,3 (86,9; 99,0)	513,0 (339,4; 775,4)
		1 Año posterior a Dosis 2	58	87.9% (76.7; 95.0)	143.9 (88.5; 233.8)

El análisis de inmunogenicidad se llevó a cabo en las cohortes de acuerdo con el protocolo (ATP) para la inmunogenicidad

⁽¹⁾ muestreo de sangre realizado 21 a 48 días posteriores a la vacunación, y de 44 a 60 semanas después de la vacunación

*analizado en los laboratorios de GSK

Persistencia de la Respuesta Inmune en Niños Pequeños de 12 a 23 Meses.

En niños vacunados cuando niños pequeños, se evaluó la persistencia de la respuesta inmune mediante el rSBA y el hSBA hasta por 4 años en el estudio MenACWY-TT-048 (Tabla 7) y hasta por 5 años en el estudio MenACWY-TT-032 (Tabla 7).

Tabla 7: Datos de Persistencia de 4 Años en Niños Pequeños de 12 a 23 Meses en el Momento de la Vacunación (Estudio MenACWY-TT-048)

Grupo	Respuesta	Punto temporal (Años)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
A	Nimenrix	3	262	59,9% (53,7; 65,9)	19,3 (15,7; 23,6)	251	35,9% (29,9; 42,1)	5,8 (4,8; 7,0)
		4	224	74,1% (67,9; 79,7)	107 (77,6; 148)	198	28,8% (22,6; 35,6)	4,9 (4,0; 6,0)
C	Nimenrix	3	262	35,9% (30,1; 42,0)	9,8 (8,1; 11,7)	253	78,3% (72,7; 83,2)	37,8 (29,4; 48,6)
		4	225	40,4% (34,0; 47,2)	12,3 (9,8; 15,3)	209	73,2% (66,7; 79,1)	32,0 (23,8; 43,0)
	Vacuna MenC-CRM	3	46	13,0% (4,9; 26,3)	5,7 (4,2; 7,7)	31	41,9% (24,5; 60,9)	6,2 (3,7; 10,3)
		4	45	35,6% (21,9; 51,2)	13,5 (7,4; 24,5)	32	46,9% (29,1; 65,3)	11,3 (4,9; 25,6)
W-135	Nimenrix	3	261	49,8% (43,6; 56,0)	24,9 (19,2; 32,4)	254	82,3% (77,0; 86,8)	52,0 (41,4; 65,2)
		4	225	49,3% (42,6; 56,1)	30,5 (22,4; 41,5)	165	80,6% (73,7; 86,3)	47,1 (35,7; 62,2)
Y	Nimenrix	3	262	53,8% (47,6; 60,0)	22,3 (17,6; 28,4)	250	72,0% (66,0; 77,5)	33,2. (25,9; 42,5)
		4	225	58,2% (51,5; 64,7)	36,2 (27,1; 48,4)	130	65,4% (56,5; 73,5)	29,8 (20,2; 44,1)

El análisis de inmunogenicidad se llevó a cabo en las cohortes de acuerdo con el protocolo (ATP) para la persistencia adaptada para cada punto temporal.

*análisis de rSBA realizado en los laboratorios de PHE en el Reino Unido (RU).

** analizado en los laboratorios de GSK.

Tabla 8: Datos de Persistencia de 5 Años en Niños Pequeños de 12 a 23 Meses en el Momento de la Vacunación (Estudio MenACWY-TT-032)

Grupo	Respuesta	Punto Temporal (Años)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
A	Nimenrix	4	45	64,4% (48,8; 78,1)	35,1 (19,4; 63,4)	44	52,3% (36,7; 67,5)	8,8 (5,4; 14,2)
		5	49	73,5% (58,9; 84,1)	37,4 (22,1; 63,2)	45	35,6% (21,9; 51,2)	5,2 (3,4; 7,8)

				85,1)			51,2)	
C	Nimenrix	4	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		5	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
	Vacuna MenC- CRM	4	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		5	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
W- 135	Nimenrix	4	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		5	49	34,7% (21,7; 49,6)	18,2 (9,3; 35,3)	46	82,6% (68,6; 92,2)	59,7 (35,1; 101)
Y	Nimenrix	4	45	62,2% (46,5; 76,2)	44,9 (22,6; 89,3)	41	87,8% (73,8; 95,9)	74,6 (44,5; 125)
		5	49	42,9% (28,8; 57,8)	20,6 (10,9; 39,2)	45	80,0% (65,4; 90,4)	70,6 (38,7; 129)

La persistencia de la inmunogenicidad se analizó con la cohorte de acuerdo con el protocolo (ATP) del año 5.

*análisis de rSBA realizado en los laboratorios de PHE en el Reino Unido (RU)

** analizado en los laboratorios de GSK

Memoria Inmune.

En el estudio MenACWY-TT-014, se evaluó la inducción de la memoria inmune un mes después de la administración de un quinto de la dosis de la vacuna ACWY-PS (10 µg de cada polisacárido) a niños en el tercer año de vida, previamente primovacunados en el estudio MenACWY-TT-013 con Nimenrix o con una vacuna MenC-CRM autorizada a la edad de 12 a 14 meses.

Un mes después de la dosis de exposición, los GMT producidos por los sujetos primovacunados con Nimenrix aumentaron de 6,5 a 8 veces en los grupos A, C, W-135 e Y, lo que indica que Nimenrix induce una memoria inmune en los grupos A, W-135 e Y. El GMT de rSBA-MenC posterior a la exposición fue similar en ambos grupos de estudio, lo que indica que Nimenrix induce una memoria inmune análoga en el grupo C al igual que la vacuna MenC-CRM autorizada (Tabla 9).

Tabla 9: Respuesta Inmune (rSBA*) 1 Mes Después de la Vacunación de Exposición en Sujetos Primovacunados con Nimenrix o con una Vacuna MenC-CRM a los 12 a 14 Meses de Edad

Grupo	Respuesta	Antes de la exposición		Después de la exposición	
		N	GMT (IC del 95%)	N	GMT (IC del 95%)
A	Nimenrix	32	544	25	3322

			(325; 911)		(2294; 4810)
C	Nimenrix	31	174 (105; 289)	32	5966 (4128; 8621)
	Vacuna MenC-CRM	28	34,4 (15,8; 75,3)	30	5265 (3437; 8065)
W-135	Nimenrix	32	644 (394; 1052)	32	11.058 (8587; 14.240)
Y	Nimenrix	32	440 (274; 706)	32	5737 (4216; 7806)

El análisis de inmunogenicidad se llevó a cabo en las cohortes de acuerdo con el protocolo (ATP) para la inmunogenicidad.

* analizado en los laboratorios de GSK

Niños.

Inmunogenicidad en Niños de 2 a 10 Años.

En dos estudios comparativos llevados a cabo en sujetos de 2 a 10 años, un grupo de los sujetos recibió una dosis de Nimenrix y un segundo grupo una dosis ya sea de una vacuna MenC-CRM autorizada (estudio MenACWY-TT-081) o de la vacuna antimeningocócica de los grupos A, C, W-135 e Y (ACWY-PS) polisacárida simple de GlaxoSmithKline Biologicals autorizada (estudio MenACWY-TT-038) como comparador.

En el estudio MenACWY-TT-038, Nimenrix demostró su no inferioridad a la vacuna ACWY-PS autorizada en términos de la respuesta de la vacuna a los cuatro grupos (A, C, W-135 e Y) (Tabla 10).

Tabla 10: Respuestas de Anticuerpos Bactericidas (rSBA*) a Nimenrix y a la Vacuna ACWY-PS en Niños de 2 a 10 Años 1 Mes después de la Vacunación (estudio MenACWY-TT-038)

Grupo	Nimenrix			Vacuna ACWY-PS		
	N	RV (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N	RV (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
A	594	89,1% (86,3; 91,5)	6343 (5998; 6708)	192	64,6% (57,4; 71,3)	2283 (2023; 2577)
C	691	96,1% (94,4; 97,4)	4813 (4342; 5335)	234	89,7% (85,1; 93,3)	1317 (1043; 1663)
W-135	691	97,4% (95,9; 98,4)	11.543 (10.873; 12.255)	236	82,6% (77,2; 87,2)	2158 (1815; 2565)
Y	723	92,7% (90,5; 94,5)	10.825 (10.233; 11.452)	240	68,8% (62,5; 74,6)	2613 (2237; 3052)

El análisis de inmunogenicidad se llevó a cabo en las cohortes de acuerdo con el protocolo (ATP) para la inmunogenicidad.

RV: respuesta a la vacuna.

* analizado en los laboratorios de GSK.

En el estudio MenACWY-TT-081, Nimenrix (N=268) demostró su no inferioridad a otra vacuna MenC-CRM autorizada (N=92) en términos de la respuesta de la vacuna al grupo MenC [94,8% (IC del 95%: 91,4; 97,1) y 95,7% (IC del 95%: 89,2; 98,8), respectivamente]; los GMT fueron inferiores para el grupo con Nimenrix [2795 (IC del 95%: 2393; 3263)] frente a la vacuna MenC-CRM [5292 (IC del 95%: 3815; 7340)].

Persistencia de la Respuesta Inmune en Niños.

Persistencia de la Respuesta Inmune en Niños de 2 a 10 Años.

En el estudio MenACWY-TT-088, se evaluó la persistencia de la respuesta inmune mediante rSBA hasta por 44 meses después de la vacunación en niños de 2 a 10 años de edad primovacunados en el estudio MenACWY-TT-081 (Tabla 11).

Tabla 11: Datos de Persistencia de 68 Meses en Niños de 2 a 10 Años de Edad en el Momento de la Vacunación

Grupo	Respuesta	Punto temporal (meses)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N***	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
A	Nimenrix	32	193	86,5% (80,9; 91,0)	196 (144; 267)	90	25,6% (16,9; 35,8)	4,6 (3,3; 6,3)
		68	178	86,5% (80,6; 91,2)	129 (93,5; 179)	170	40,6% (33,1; 48,4)	6,9 (5,4; 8,9)
C	Nimenrix	32	192	64,6% (57,4; 71,3)	34,8 (26,0; 46,4)	90	95,6% (89,0; 98,8)	75,9 (53,4; 108)
		68	178	39,9% (32,6; 47,5)	14,2 (10,8; 18,7)	172	75,6% (68,5; 81,8)	28,4 (21,2; 37,9)
	Vacuna MenC-CRM	32	69	76,8% (65,1; 86,1)	86,5 (47,3; 158)	33	90,9% (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 196)
		68	61	62,3% (49,0; 74,4)	44,5 (23,7; 83,6)	57	75,4% (62,2; 85,9)	34,3 (19,0; 61,9)
W-135	Nimenrix	32	193	77,2% (70,6; 82,9)	214 (149; 307)	86	84,9% (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101)
		68	178	52,8% (45,2; 60,3)	59,2 (39,3; 89,2)	159	78,6% (71,4; 84,7)	56,7 (41,5; 77,3)
Y	Nimenrix	32	193	81,3% (75,1; 86,6)	227 (165; 314)	91	81,3% (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119)
		68	178	71,3% (64,1; 77,9)	139 (96,0; 202)	159	73,0% (65,3; 79,7)	56,3 (39,5; 80,3)

El análisis de inmunogenicidad se llevó a cabo en las cohortes de acuerdo con el protocolo (ATP) para la persistencia adaptada para cada punto temporal.

*análisis de rSBA realizado en los laboratorios de PHE en el Reino Unido (RU)

** analizado en los laboratorios de GSK

***en el mes 32, se analizó un subconjunto de sujetos para el hSBA

Persistencia de la Respuesta Inmune en Niños de 6 a 10 Años.

En el estudio MenACWY-TT-028, se evaluó la persistencia de la respuesta inmune mediante hSBA 1 año después de la vacunación en niños de 6 a 10 años primovacunados en el estudio MenACWY-TT-027 (Tabla 12).

Tabla 12: Datos de 1 Mes Posterior a la Vacunación y Datos de Persistencia de 1 Año (hSBA*) en Niños de 6 a 10 Años de Edad

Grupo	Respuesta	1 mes posterior a la vacunación			persistencia de 1 año		
		N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
A	Nimenrix	105	80,0% (71,1; 87,2)	53,4 (37,3; 76,2)	10 4	16,3% (9,8; 24,9)	3,5 (2,7; 4,4)
	ACWY-PS	35	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)	35	5,7% (0,7; 19,2)	2,5 (1,9; 3,3)
C	Nimenrix	101	89,1% (81,3; 94,4)	156 (99,3; 244)	10 5	95,2% (89,2; 98,4)	129 (95,4; 176)
	ACWY-PS	38	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)	31	32,3% (16,7; 51,4)	7,7 (3,5; 17,3)
W-135	Nimenrix	103	95,1% (89,0; 98,4)	133 (99,9; 178)	10 3	100% (96,5; 100)	257 (218; 302)
	ACWY-PS	35	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)	31	12,9% (3,6; 29,8)	3,4 (2,0; 5,8)
Y	Nimenrix	89	83,1% (73,7; 90,2)	95,1 (62,4; 145)	10 6	99,1% (94,9; 100)	265 (213; 330)
	ACWY-PS	32	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)	36	33,3% (18,6; 51,0)	9,3 (4,3; 19,9)

El análisis de inmunogenicidad se llevó a cabo en las cohortes de acuerdo con el protocolo (ATP) para la persistencia.

* analizado en los laboratorios de GSK

Adolescentes y Adultos.

Inmunogenicidad en Adolescentes de 11 a 17 Años y Adultos ≥18 Años.

En dos estudios clínicos, llevados a cabo en adolescentes de 11 a 17 años (estudio MenACWY-TT-036) y en adultos de 18 a 55 años (estudio MenACWY-TT-035), se administró ya sea una dosis de Nimenrix o una dosis de la vacuna ACWY-PS.

Tanto en adolescentes como en adultos, Nimenrix demostró su no inferioridad inmunológica a la vacuna ACWY-OS en términos de la respuesta a la vacuna. La respuesta a los cuatro grupos meningocócicos producida por Nimenrix fue similar o superior a aquella producida por la vacuna ACWY-PS (Tabla 13).

Tabla 13: Respuestas de Anticuerpos Bactericidas (rSBA*) a Nimenrix y a la Vacuna ACWY-PS en Adolescentes de 11 a 17 Años y Adultos ≥ 18 Años 1 Mes después de la Vacunación

Estudio (Rango etario)	Grupo	Nimenrix			Vacuna ACWY-PS		
		N	RV (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N	RV (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
Estudio MenACWY-TT-036 (11 a 17 años)	A	553	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	191	77,5% (70,9; 83,2)	2947 (2612; 3326)
	C	642	97,4% (95,8; 98,5)	13.110 (11.939; 14.395)	211	96,7% (93,3; 98,7)	8222 (6807; 9930)
	W-135	639	96,4% (94,6; 97,7)	8247 (7639; 8903)	216	87,5% (82,3; 91,6)	2633 (2299; 3014)
	Y	657	93,8% (91,6; 95,5)	14.086 (13.168; 15.069)	219	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)
Estudio MenACWY-TT-035 (18 a 55 años)	A	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)	252	69,8% (63,8; 75,4)	2127 (1909; 2370)
	C	849	91,5% (89,4; 93,3)	8866 (8011; 9812)	288	92,0% (88,3; 94,9)	7371 (6297; 8628)
	W-135	860	90,2% (88,1; 92,1)	5136 (4699; 5614)	283	85,5% (80,9; 89,4)	2461 (2081; 2911)
	Y	862	87,0% (84,6; 89,2)	7711 (7100; 8374)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

El análisis de inmunogenicidad se llevó a cabo en las cohortes de acuerdo con el protocolo (ATP) para la inmunogenicidad.

RV: respuesta a la vacuna

* analizado en los laboratorios de GSK

En un estudio descriptivo realizado en 194 adultos de 56 años de edad y mayores (estudio MenACWY-TT-085), Nimenrix fue inmunogénico, con una tasa de respuesta a la vacuna $\geq 63,4\%$ y con $\geq 97,4\%$ de los sujetos con valores de rSBA ≥ 8 contra los cuatro serogrupos. Además, al menos un 93,2% de los sujetos alcanzó el umbral más conservador de protección de valores de rSBA ≥ 128 .

Persistencia de la Respuesta Inmune en Adolescentes de 11 a 17 Años.

En el estudio MenACWY-TT-043, se evaluó la persistencia de la respuesta inmune hasta por 4 años después de la vacunación en adolescentes primovacunados en el estudio MenACWY-TT-036 (Tabla 14). Consulte la Tabla 3 para ver los resultados primarios en este estudio.

Tabla 14: Datos de Persistencia de 5 Años (rSBA*) en Adolescentes de 11 a 17 Años en el Momento de la Vacunación

Grupo	Punto	Nimenrix	Vacuna ACWY-PS
-------	-------	----------	----------------

	temporal (Años)	N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
A	3	44 9	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	15 0	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	5	23 6	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0 (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
C	3	44 9	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	15 0	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	5	23 6	88,6% (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1. (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
W-135	3	44 9	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	15 0	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	5	23 6	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9 (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
Y	3	44 9	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	15 0	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	5	23 6	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3 (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en las cohortes de acuerdo con el protocolo (ATP) para determinar la persistencia adaptada en cada punto temporal.

*análisis de rSBA realizado en los laboratorios de PHE en el Reino Unido (RU).

Persistencia de la Respuesta Inmune en Adolescentes y Adultos de 11 a 25 Años Evaluados Mediante el hSBA.

En el estudio MenACWY-TT-059, se evaluó la persistencia de la respuesta inmune mediante hSBA hasta por 5 años después de la vacunación en adolescentes y adultos de 11 a 25 años primovacunados en el estudio MenACWY-TT-052.

En los cuatro grupos (A, C, W-135, Y), la persistencia de los anticuerpos producida por Nimenrix fue similar o mayor que aquella inducida por la vacuna antimeningocócica conjugada con toxoide diftérico (DT) cuadrivalente autorizada (ACWY-DT) (Tabla 15).

Tabla 15: Datos de 1 Mes Posterior a la Vacunación y Datos de Persistencia de 5 Años (hSBA*) en Adolescentes y Adultos de 11 a 25 Años

Grupo	Respuesta a	Punto temporal	N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
A	Nimenrix	Mes 1	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
		Año 1	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
		Año 5	141	48,9% (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
	ACWY-DT	Mes 1	107	73,8% (64,4; 81,9)	42,5 (28,5; 63,3)
		Año 1	111	31,5% (23,0; 41,0)	6,0 (4,3; 8,5)
		Año 5	45	44,4% (29,6; 60,0)	7,9 (4,8; 13,2)
C	Nimenrix	Mes 1	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
		Año 1	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
		Año 5	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)

	ACWY-DT	Mes 1	113	99,1% (95,2; 100)	317 (217; 462)
		Año 1	105	73,3% (63,8; 81,5)	46,7 (30,2; 72,1)
		Año 5	44	79,5% (64,7; 90,2)	30,6 (17,3; 54,4)
W-135	Nimenrix	Mes 1	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
		Año 1	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
		Año 5	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
	ACWY-DT	Mes 1	96	75,0% (65,1; 83,3)	70,4 (43,7; 113)
		Año 1	107	75,7% (66,5; 83,5)	48,9 (32,5; 73,8)
		Año 5	44	84,1% (69,9; 93,4)	70,4 (37,2; 133)
Y	Nimenrix	Mes 1	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
		Año 1	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
		Año 5	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)
	ACWY-DT	Mes 1	111	81,1% (72,5; 87,9)	103 (67,5; 159)
		Año 1	112	86,6% (78,9; 92,3)	101 (69,6; 146)
		Año 5	44	90,9% (78,3; 97,5)	129 (77,4; 216)

El análisis de inmunogenicidad se llevó a cabo en las cohortes de acuerdo con el protocolo (ATP) para la persistencia adaptada para cada punto temporal.

* analizado en los laboratorios de GSK

Vacunación de Refuerzo de Nimenrix después de la Primovacunación en Niños Pequeños, Niños, Adolescentes y Adultos:

En los sujetos primovacunados con Nimenrix de 1 año de edad y mayores y con una dosis de refuerzo de Nimenrix 4 a 5 años después, más de un 99,0% de todos los sujetos alcanzó valores de SBA posteriores a la dosis de refuerzo $\geq 1:8$ en ambos ensayos (estudios MenACWY-TT-062, 048, 059, 088). Un mes después de la vacunación de refuerzo, los GMT producidos fueron significativamente más altos que aquellos producidos por los grupos de control no tratados previamente emparejados por edad, lo que indica que Nimenrix induce una memoria inmune en los grupos A, C, W-135 e Y.

La respuesta de refuerzo observada para MenC con Nimenrix fue similar a aquella observada en sujetos primovacunados y reforzados con una vacuna conjugada MenC-CRM monovalente (estudio MenACWY-TT-048). Un año después de la dosis de refuerzo de Nimenrix, los valores de SBA $\geq 1:8$ persistieron en al menos un 95,5% de los sujetos (estudio MenACWY-TT-048, 12 a 23 meses de edad en la vacunación primaria).

Cuando se administró Nimenrix como un refuerzo después de la vacunación primaria con una vacuna conjugada MenACWY-DT o una vacuna conjugada MenC monovalente (estudio MenACWY-TT-059, de 10 a 25 años de edad en la vacunación primaria y estudio MenACWY-TT-088, de 2 a 10 años de edad en la vacunación primaria), los valores aumentaron de 48 a 340 veces en todos los grupos y un 100% de los sujetos alcanzó valores de SBA $\geq 1:8$.

Inmunogenicidad en Sujetos Vacunados Previamente con una Vacuna Antimeningocócica de Polisacáridos Simple

En el estudio MenACWY-TT-021, realizado en sujetos de 4,5 a 34 años de edad, se comparó la inmunogenicidad de Nimenrix administrada entre 30 y 42 meses después de la vacunación con la vacuna ACWY-PS con la inmunogenicidad de Nimenrix administrada a sujetos emparejados por edad, que no habían sido

vacunados con alguna vacuna antimeningocócica en los 10 años previos. Los GMT de rSBA fueron significativamente más bajos en los sujetos que habían recibido una dosis de la vacuna ACWY-PS 30 a 42 meses antes de recibir Nimenrix (Tabla 16). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que todos los sujetos alcanzaron valores de rSBA ≥ 8 por cada grupo (A, C, W-135 e Y).

Tabla 16: Respuesta Inmune (rSBA*) 1 Mes Después de la Vacunación con Nimenrix en Sujetos según sus Antecedentes de Vacuna Meningocócica

Grupo	Sujetos Vacunados 30 a 42 Meses antes con ACWY-PS			Sujetos que no Habían Recibido alguna Vacuna Meningocócica en los 10 Años Previos		
	N	≥ 8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N	≥ 8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
A	146	100% (97,5; 100)	6869 (6045; 7805)	69	100% (94,8; 100)	13.015 (10.722; 15.798)
C	169	100% (97,8; 100)	1946 (1583; 2391)	75	100% (95,2; 100)	5495 (4266; 7076)
W-135	169	100% (97,8; 100)	4636 (3942; 5451)	75	100% (95,2; 100)	9078 (7088; 11.627)
Y	169	100% (97,8; 100)	7800 (6683; 9104)	75	100% (95,2; 100)	13.895 (11.186; 17.261)

El análisis de inmunogenicidad se llevó a cabo en las cohortes de acuerdo con el protocolo (ATP) para la inmunogenicidad.

* analizado en los laboratorios de GSK

Respuesta a Nimenrix en sujetos con mayor riesgo de infecciones meningocócicas. El estudio MenACWY-TT-084 evaluó la inmunogenicidad de 1 y 2 dosis de Nimenrix administradas con dos meses de diferencia en 43 sujetos en riesgo de 2 a 17 años de edad (con mayor riesgo de enfermedad meningocócica, es decir, sujetos asplénicos y sujetos hiposplénicos) en comparación con 43 sujetos sanos de edades similares.

Un mes después de la primera dosis de vacuna, las tasas de respuesta de la vacuna (valores de rSBA ≥ 1 : 32 o un aumento de ≥ 4 veces en el valor de rSBA desde el inicio) para los grupos A, C, W e Y, respectivamente, fueron del 100%, 92,5%, 100% y 97,5% en el grupo de riesgo y fueron 97,5%, 97,5%, 97,5% y 100% para los sujetos sanos. Después de la segunda dosis de la vacuna, las tasas de respuesta de la vacuna tanto en riesgo como en sujetos sanos fueron del 100% para cada uno de los 4 grupos meningocócicos.

5. INFORMACIÓN NO CLÍNICA.

Con base en los estudios de tolerancia local, toxicidad aguda, toxicidad de dosis repetida, toxicidad del desarrollo/reproductiva y fertilidad, los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos.

6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA.

6.1 Almacenamiento.

- Almacenar a temperatura de refrigeración entre 2-8 °C en su envase y empaque original.
- El solvente se puede almacenar a temperatura menor a 30 °C.
- No congelar.
- Proteger de la luz.

6.2 Naturaleza y Contenido del Envase.

- Vial (polvo liofilizado) + jeringa prellenada (solvente): 1 vial de vidrio tipo I con tapón de goma de butilo con polvo liofilizado que contiene una (1) dosis por vial, y 1 jeringa prellenada que contiene 0.5 mL de solvente por jeringa. Con 1 aguja.
- 10 viales de vidrio tipo I con tapón de goma de butilo con polvo liofilizado que contiene una (1) dosis por vial y 10 jeringas prellenadas que contienen 0.5 mL de solvente por jeringa. Con 10 agujas.

6.3 Incompatibilidades.

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

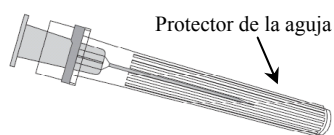
6.4 Administración y Manipulación.

Instrucciones para la reconstitución de la vacuna con el solvente presentado en la jeringa precargada.

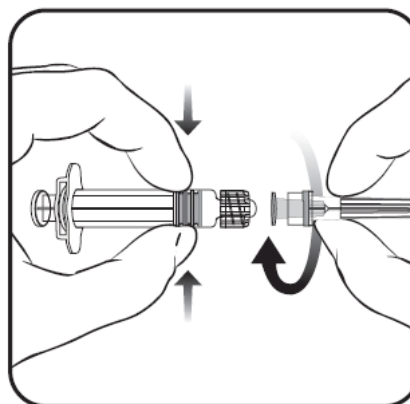
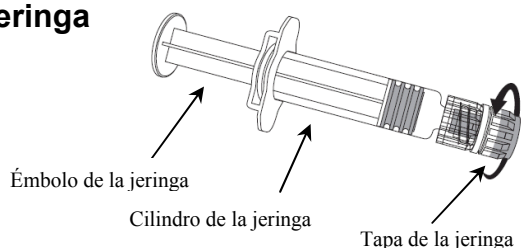
Nimenrix se debe reconstituir mediante la adición de todo el contenido de la jeringa precargada del solvente al vial que contiene el polvo.

Para insertar la aguja en la jeringa, consulte la ilustración a continuación. Sin embargo, es posible que la jeringa proporcionada con Nimenrix sea ligeramente diferente de la jeringa descrita en la ilustración.

Aguja



Jeringa



1. Sostenga el cilindro de la jeringa en una mano (evite sujetar el émbolo de la jeringa), desatornille la tapa de la jeringa girándola en sentido contrario a las manecillas del reloj.

2. Para colocar la aguja en la jeringa, gire la aguja en el sentido de las manecillas del reloj en la jeringa hasta que sienta que está bloqueada. (Consulte la imagen)
3. Retire el protector de la aguja, que en ocasiones puede estar un poco rígido.

Añada el solvente al polvo. Después de añadir el solvente al polvo, se debe agitar bien la mezcla hasta que el polvo esté completamente disuelto en el solvente.

La vacuna reconstituida es una solución incolora y transparente.

Antes de la administración, la vacuna reconstituida se debe inspeccionar visualmente en busca de cualquier material particulado y/o variación del aspecto físico. En caso de que se observe alguna de estas condiciones, deseche la vacuna.

Después de la reconstitución, la vacuna se debe utilizar de inmediato. Aunque no se recomienda retrasar la administración, se ha demostrado estabilidad durante 8 horas a 30 °C después de la reconstitución. Si no se utiliza en el plazo de 8 horas, no administre la vacuna.

Se debe utilizar una aguja nueva para administrar la vacuna.

Cualquier producto residual o que no se administre se debe eliminar de acuerdo con las normas locales.