



## 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:** 13 de mayo de 2019

**Fecha de Vigencia:** 10 de abril de 2020

**Versión de la CDS:** 16.0

### 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.

Nimenrix debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

**Tabla 1: Posología**

<b>Grupo Etario</b>	<b>Inmunización primaria</b>	<b>Refuerzo</b>
Infantes a partir de 6 semanas a menos de 6 meses de edad*	Dos dosis, cada una de 0.5 mL, con la primera dosis proporcionada a partir de las 6 semanas de edad, con un intervalo de 2 meses entre dosis	A los 12 meses de edad
Infantes no vacunados desde 6 meses a menos de 12 meses de edad**	Una dosis de 0.5 mL proporcionada a partir de los 6 meses de edad	A los 12 meses de edad con un intervalo mínimo de por lo menos 2 meses después de la dosis primaria
Niños de 12 meses de edad, adolescentes y adultos**	Una dosis de 0.5 mL	No administrada rutinariamente

\* Consulte “Efectos Farmacodinámicos” para información adicional.

\*\* En algunas situaciones, se puede considerar la administración de una dosis primaria adicional o una dosis de refuerzo (Ver “Advertencias y Precauciones” y “Efectos Farmacodinámicos” para información adicional).

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 “Efectos Farmacodinámicos”).

### 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 sección “Reacciones adversas” y “Efectos Farmacodinámicos”).

### **3.3 Método de Administración.**

Nimenrix se indica solamente para inyección intramuscular.

En los lactantes, el sitio de inyección recomendado es la región anterolateral del muslo. En individuos a partir de 1 año de edad, el sitio de inyección recomendado es la región anterolateral del muslo o el músculo deltoides (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 *Neisseria meningitidis* 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 limitada en individuos con mayor susceptibilidad de padecer infección meningocócica debido a afecciones tales como asplenia funcional o anatómica (como enfermedad de células falciformes) (ver “Posología y administración”, “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 de infantes de 6 meses a menos de 12 meses.*

Una dosis única administrada a los 6 meses se asoció con títulos más bajos de análisis bactericida en suero del complemento humano (hSBA por sus siglas en inglés) a los grupos W-135 e Y en comparación con tres dosis administradas a los 2, 4 y 6 meses (ver "Efectos Farmacodinámicos"). La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida. Si se espera que un infante de 6 meses a menos de 12 meses esté en riesgo inmediato de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 y/o Y, se puede considerar administrar una segunda dosis primaria de Nimenrix después de un intervalo de 2 meses.

### *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 títulos 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, los títulos de 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 y/o Y, se puede considerar la administración de una segunda dosis primaria 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"). Con respecto a la disminución del anticuerpo contra el grupo A o el grupo C después de una primera dosis de Nimenrix en niños de 12 a 23 meses, ver Persistencia de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero.

### Persistencia de los títulos de Anticuerpos Bactericidas en Suero.

Se ha evaluado la persistencia de los anticuerpos hasta por 10 años después de la vacunación. Los estudios de persistencia con Nimenrix han demostrado una disminución de los valores de anticuerpos bactericidas en suero contra el grupo A cuando se utiliza complemento humano en el ensayo (hSBA) (consulte "Efectos Farmacodinámicos"). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Sin embargo, si se espera que un individuo tenga un riesgo particular de exposición al grupo A y recibió una dosis de Nimenrix más de aproximadamente 1 año antes, se puede considerar administrar una dosis de refuerzo.

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 esta observación. Se puede considerar una dosis de refuerzo en individuos 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 tosferina acelular, la hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas y *Haemophilus influenzae* de tipo b (DTaP/IPV/Hib/HBV), 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/IPV/Hib/HBV 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/IPV/Hib/HBV en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix 1 mes después de la vacuna DTaP/IPV/Hib/HBV 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  $\geq 8$  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/IPV/Hib/HBV, o se debe administrar Nimenrix al menos 1 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 (toxoides de 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.

### 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 reactividad 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  $\geq 18$  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-administró 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<sup>1</sup>.

Poco común: hipoestesia<sup>1</sup>, mareos<sup>1</sup>.

#### Trastornos Gastrointestinales.

Común: síntomas gastrointestinales (incluidos diarrea, vómitos y náuseas<sup>2</sup>).

#### Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo.

Poco común: prurito<sup>1</sup>, erupción<sup>3</sup>.

#### Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo.

Poco común: mialgia<sup>1</sup>, dolor en las extremidades<sup>1</sup>.



### Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Muy común: fiebre, inflamación en el sitio de inyección, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, fatiga<sup>1</sup>.

Común: hematoma en el lugar de la inyección<sup>2</sup>.

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

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 \*

\* Reacción adversa identificada después de la comercialización.

1. No informado en el estudio clínico infantil (MenACWY-TT-083)

2. Ocurrió con una frecuencia de Poco común en Lactantes

3. Ocurrió con una frecuencia de Común en Lactantes

### Reacciones adversas locales y generales.

En todos los grupos de edad, las reacciones adversas locales de dolor, enrojecimiento e hinchazón en el sitio de inyección se informaron con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En los grupos de bebés y niños pequeños, las reacciones adversas generales de somnolencia, fiebre, irritabilidad/inquietud y pérdida de apetito se informaron con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En otro estudio infantil, 554 bebés recibieron una o tres 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 infantil más grande,

En el grupo de edad de 12-14 meses que recibió dos dosis de Nimenrix administradas con 2 meses de diferencia, la primera y la segunda dosis se asociaron con una reactogenicidad local y sistémica similar.

En un estudio clínico adicional de sujetos de edad similar que estaban sanos o con mayor riesgo de enfermedad meningocócica debido a asplenia anatómica o funcional (como la enfermedad de células falciformes), el perfil de seguridad de Nimenrix en niños y adolescentes en riesgo fue generalmente similar a lo observado en la población no asplénica (ver sección "Efectos Farmacodinámicos").

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

En los grupos de edad de 6-10, 11-17 y  $\geq 18$  años, las reacciones adversas generales se informaron con una frecuencia que variaba 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 que coadministraron Nimenrix y Tdap o recibieron las vacunas por separado, las reacciones locales (dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento e hinchazón) y reacciones generales (fatiga y dolor de cabeza) ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos y en los sujetos en el análisis agrupado (muy común). Las reacciones generales eventos

gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) ocurrieron con mayor frecuencia (muy común) y la fiebre ocurrió con menos frecuencia (común) en comparación con los sujetos en el análisis agrupado, pero ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos administrados conjuntamente vacunas y sujetos que recibieron las vacunas por separado en el estudio.

En un estudio clínico de mujeres de 9 a 25 años, las reacciones locales (dolor, enrojecimiento e hinchazón en el sitio de inyección de Nimenrix) y reacciones generales (dolor de cabeza, fiebre y fatiga) ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos administrados conjuntamente 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 eventos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y mialgia ocurrieron con una frecuencia similar en los dos grupos pero con mayor frecuencia que en el análisis agrupado (muy común), al igual que la erupción de reacción general (común).

El perfil de reacción adversa local y general de una dosis de refuerzo de Nimenrix administrada a sujetos de 12 meses de edad después de la vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas meningocócicas de polisacárido conjugado o simple, fue similar al perfil de reacción adversa local y general observado después de la vacunación primaria con Nimenrix, excepto los síntomas gastrointestinales (incluyendo diarrea, vómitos y náuseas) que variaron de comunes a muy comunes entre los sujetos de 6 años de edad y mayores (versus comunes después de la vacunación primaria).

### **3.10 Sobredosis.**

No se han informado casos de sobredosis.

## **4. 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 *Neisseria meningitidis* 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 en Lactantes.

En el estudio MenACWY-TT-083 se evaluó la inmunogenicidad en un esquema de vacunación primaria de 2 dosis administrado a los 2 y 4 meses de edad. Se administraron conjuntamente las vacunas infantiles de uso habitual DTaP / IPV / Hib / HepB y una vacuna antineumocócica de 10 valentes. Para el grupo C, los títulos de rSBA y hSBA obtenidos por Nimenrix se compararon con una preparación de 2 dosis con vacunas monovalentes conjugadas meningocócicas autorizadas del grupo C, vacunas MenC-CRM y MenC-TT. Nimenrix obtuvo títulos de rSBA y hSBA contra los cuatro grupos meningocócicos. La respuesta contra el grupo C no fue inferior a la obtenida por las vacunas autorizadas MenC-CRM y MenC-TT en términos del porcentaje de sujetos con títulos de rSBA  $\geq 8$  un mes después de la segunda dosis.

Para los sujetos inicialmente vacunados 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 títulos de rSBA y hSBA 1 mes después de la dosis de refuerzo varió entre 15 y 80 veces para todos los grupos y más del 99.0% de todos los lactantes lograron títulos post-refuerzo superiores a 8 para ambos ensayos. La respuesta de refuerzo observada para el grupo C fue similar a la observada en sujetos primovacunados y reforzados con una vacuna conjugada MenC monovalente (conjugada con TT o CRM). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2: Títulos de rSBA y hSBA después de dos dosis de Nimenrix (o MenC-CRM o MenC-TT) administradas con 2 meses de diferencia con la primera dosis administrada a bebés de 6 a 12 semanas de edad y después de un refuerzo a los 12 meses de edad (Estudio MenACWY-TT- 083)**

Grupo meningococo	Grupo vacuna	Punto temporal	rSBA*			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; 1725)	214	99,5% (97,4; 100)	1007 (836; 1214)
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; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 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 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	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 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W-135	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 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)
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 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

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

\*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  
M11=posterior a la vacunación de refuerzo en el Mes 11

En el estudio MenACWY-TT-087, los infantes recibieron una dosis primaria única a los 6 meses seguida de una dosis de refuerzo a los 15-18 meses o tres dosis primarias a los 2, 4 y 6 meses seguidos de una dosis de refuerzo a los 15-18 meses. Todos los sujetos también recibieron DTPa-IPV / Hib y vacunas conjugadas neumocócicas 10-valente en todos los puntos temporales. Una dosis primaria única administrada a los 6 meses de edad provocó títulos sólidos de rSBA a los cuatro grupos meningocócicos, medidos por el porcentaje de sujetos con títulos de rSBA  $\geq 8$ , que fueron comparables a las respuestas después de la última dosis de una serie primaria de tres dosis. Una dosis de refuerzo produjo respuestas robustas, comparables entre los dos grupos de dosificación, contra los cuatro grupos meningocócicos. Los resultados se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3: Títulos rSBA y hSBA luego de una dosis única de Nimenrix en lactantes a los 6 meses de edad y antes y después del refuerzo a los 15-18 meses de edad (Estudio MenACWY-TT-087)**

Grupo meningococo	Punto temporal	rSBA*			hSBA**		
		N	$\geq 8$ (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	$\geq 8$ (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Post dosis 1 <sup>(1)</sup>	163	98.8% (95.6; 99.9)	1333 (1035; 1716)	59	98.3% (90.9; 100)	271 (206; 355)
	Pre refuerzo	131	81.7% (74; 87.9)	125 (84.4; 186)	71	66.2% (54; 77)	20.8 (13.5; 32.2)
	Post refuerzo (1)	139	99.3% (96.1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100% (95.7; 100)	1416 (1140; 1758)
C	Post dosis 1 <sup>(1)</sup>	163	99.4% (96.6; 100)	592 (482; 726)	66	100% (94.6;100)	523 (382; 717)
	Pre refuerzo	131	65.6% (56.9; 73.7)	27.4 (20.6; 36.6)	78	96.2% (89.2; 99.2)	151 (109; 210)
	Post refuerzo (1)	139	99.3% (96.1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100% (96.1; 100)	13360 (10953; 16296)
W-135	Post dosis 1 <sup>(1)</sup>	163	93.9% (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87.2% (74.3; 95.2)	137 (78.4; 238)
	Pre refuerzo	131	77.9% (69.8; 84.6)	63.3 (45.6; 87.9)	53	100% (93.3; 100)	429 (328; 559)
	Post refuerzo (1)	139	100% (97.4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100% (93.9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Post dosis 1 <sup>(1)</sup>	163	98.8% (95.6; 99.9)	1470 (1187; 1821)	52	92.3% (81.5; 97.9)	195 (118; 323)

Pre refuerzo	131	88.5% (81.8; 93.4)	106 (76.4; 148)	61	98.40% (91.2; 100)	389 (292; 518)
Post refuerzo (1)	139	100% (97.4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100% (94.8; 100)	5978 (4747; 7528)

El análisis de la inmunogenicidad fue realizado en la cohorte primaria ATP.

\* Análisis rSBA realizado en los laboratorios PHE en el Reino Unido

\*\* Análisis hSBA realizado en Neomed, Canada

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

La medición de los títulos de hSBA fue un criterio de valoración secundario en el Estudio MenACWY-TT-087. Aunque se observaron respuestas similares a los grupos A y C con ambos programas de dosificación, una dosis primaria única en lactantes a los 6 meses se asoció con títulos más bajos de hSBA en los grupos W-135 e Y, según lo medido por el porcentaje de sujetos con títulos de hSBA  $\geq 8$  [87.2% (IC 95%: 74.3, 95.2) y 92.3% (IC 95%: 81.5, 97.9), respectivamente] en comparación con tres dosis primarias a los 2, 4 y 6 meses de edad [100% (IC 95%: 96.6, 100) y 100% (IC 95%: 97.1, 100), respectivamente] (ver “Advertencias y precauciones”). Después de una dosis de refuerzo, los títulos de hSBA para los cuatro grupos meningococos fueron comparables entre los dos programas de dosificación (Tabla 3).

#### 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 títulos rSBA frente a los cuatro grupos meningocócicos, con títulos rSBA del grupo C que fueron comparables a los obtenidos con la vacuna MenC-CRM autorizada, en términos de porcentajes de sujetos con títulos rSBA  $\geq 8$ . En el Estudio MenACWY-TT-039, también se midió hSBA como un punto de valoración secundario. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4: Títulos de SBA\* luego de una dosis única de Nimenrix (o MenC-CRM) en niños pequeños de 12 a 23 meses (Estudios MenACWY-TT-039/040)**

Grupo meningococo	Grupo vacuna	Estudio MenACWY-TT-039 <sup>(1)</sup>						Estudio MenACWY-TT-040 <sup>(2)</sup>		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	$\geq 8$ (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	$\geq 8$ (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	$\geq 8$ (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	354	99.7% (98.4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77.2% (72.4; 81.6)	19.0 (16.4; 22.1)	183	98.4% (95.3; 99.7)	3170 ; 3899)
C	Nimenrix	354	99.7% (98.4; 100)	478 (437; 522)	341	98.5% (96.6; 99.5)	196 (175; 219)	183	97.3% (93.7; 99.1)	829 (672; 1021)
	Vacuna MenC-CRM	121	97.5% (92.9; 99.5)	212 (170; 265)	116	81.9% (73.7; 88.4)	40.3 (29.5; 55.1)	114	98.2% (93.8; 99.8)	691 (521; 918)
W-135	Nimenrix	354	100% (99.0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87.5% (83.5; 90.8)	48.9 (41.2; 58.0)	186	98.4% (95.4; 99.7)	4022 ; ;

										4949)
<b>Y</b>	<b>Nimenrix</b>	354	100% (99.0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79.3% (74.5; 83.6)	30.9 (25.8; 37.1)	185	97.3% (93.8; 99.1)	3168 (2522 ; 3979)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en las cohortes de ATP.

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

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

\* Análisis SBA realizado en laboratorios GSK

En el Estudio MenACWY-TT-104, Nimenrix obtuvo títulos de rSBA contra los cuatro grupos meningococos después de una o dos dosis administradas con 2 meses de diferencia que fueron similares en términos del porcentaje de sujetos con títulos de rSBA  $\geq 8$  y GMT. Se muestran los resultados en la Tabla 5.

**Tabla 5: Títulos de rSBA y hSBA después de una o dos dosis de Nimenrix con la primera dosis administrada a niños pequeños de 12 a 14 meses (Estudio MenACWY-TT-104)**

Grupo Meningococo	Grupo dosis Nimenrix	Punto temporal <sup>(1)</sup>	rSBA*			hSBA**		
			N	$\geq 8$ (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	$\geq 8$ (IC 95%)	GMT (IC 95%)
<b>A</b>	<b>Dosis 1</b>	1 Mes Post dosis 1	180	97.8% (94.4; 99.4)	1437 (1118; 1847)	74	95.9% (88.6; 99.2)	118 (86.8; 161)
		1 Año Post dosis 1	167	63.5% (55.7; 70.8)	62.7 (42.6; 92.2)	70	35.7% (24.6; 48.1)	6.1 (4.1; 8.9)
	<b>Dosis 2</b>	1 Mes Post dosis 1	158	96.8% (92.8; 99.0)	1275 (970; 1675)	66	97.0% (89.5; 99.6)	133 (98.1; 180)
		1 Mes Post dosis 2	150	98.0% (94.3; 99.6)	1176 (922; 1501)	66	97.0% (89.5; 99.6)	170 (126; 230)
		1 Año Post dosis 2	143	70.6% (62.4; 77.9)	76.6 (50.7; 116)	62	35.5% (23.7; 48.7)	6.4 (4.2; 10.0)
<b>C</b>	<b>Dosis 1</b>	1 Mes Post dosis 1	179	95.0% (90.7; 97.7)	452 (346; 592)	78	98.7% (93.1; 100)	152 (105; 220)
		1 Año Post dosis 1	167	49.1% (41.3; 56.9)	16.2 (12.4; 21.1)	71	80.3% (69.1; 88.8)	35.2 (22.5; 55.2)
	<b>Dosis 2</b>	1 Mes Post dosis 1	157	95.5% (91.0; 98.2)	369 (281; 486)	70	95.7% (88.0; 99.1)	161 (110; 236)
		1 Mes Post dosis 2	150	98.7% (95.3; 99.8)	639 (522; 783)	69	100% (94.8; 100)	1753 (1278; 2404)
		1 Year Post dose 2	143	55.2% (46.7; 63.6)	21.2 (15.6; 28.9)	63	90.5% (80.4; 96.4)	73.4 (47.5; 113)
<b>W-135</b>	<b>Dosis 1</b>	1 Mes Post dosis 1	180	95.0% (90.8; 97.7)	2120 (1601; 2808)	72	62.5% (50.3; 73.6)	27.5 (16.1; 46.8)
		1 Year Post dose 1	167	65.3% (57.5; 72.5)	57.2 (39.9; 82.0)	72	95.8% (88.3; 99.1)	209 (150; 291)
	<b>Dosis 2</b>	1 Mes Post dosis 1	158	94.9% (90.3; 97.8)	2030 (1511; 2728)	61	68.9% (55.7; 80.1)	26.2 (16.0; 43.0)
		1 Mes Post dosis 2	150	100% (97.6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97.1% (90.1; 99.7)	757 (550; 1041)
		1 Año Post dosis 2	143	77.6% (69.9; 84.2)	123 (82.7; 183)	65	98.5% (91.7; 100)	233 (168; 321)
<b>Y</b>	<b>Dosis 1</b>	1 Mes Post dosis 1	180	92.8% (88.0; 96.1)	952 (705; 1285)	71	67.6% (55.5; 78.2)	41.2 (23.7; 71.5)

		1 Año Post dosis 1	167	73.1% (65.7; 79.6)	76.8 (54.2; 109)	62	91.9% (82.2; 97.3)	144 (97.2; 215)
	<b>Dosis 2</b>	1 Mes Post dosis 1	157	93.6% (88.6; 96.9)	933 (692; 1258)	56	64.3% (50.4; 76.6)	31.9 (17.6; 57.9)
		1 Mes Post dosis 2	150	99.3% (96.3; 100)	1134 (945; 1360)	64	95.3% (86.9; 99.0)	513 (339; 775)
		1 Año Post dosis 2	143	79.7% (72.2; 86.0)	112 (77.5; 163)	58	87.9% (76.7; 95.0)	144 (88.5; 234)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte ATP.

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

\* Análisis de rSBA realizado en laboratorios de PHE

\*\* Análisis de hSBA realizado en laboratorios GSK

En el Estudio MenACWY-TT-104, los títulos de hSBA se midieron como un punto de valoración secundario. En términos del porcentaje de sujetos con títulos de hSBA  $\geq 8$ , 1 mes después de la vacunación, los títulos de hSBA contra los grupos W-135 e Y fueron más altos después de dos dosis de Nimenrix que después de una dosis, mientras que los títulos de hSBA contra los grupos A y C fueron similar en los dos grupos de dosis. Un año luego de la vacunación, los porcentajes de sujetos con títulos de hSBA  $\geq 8$  para los cuatro grupos meningocócicos fueron similares en los grupos de una y dos dosis (Tabla 5).

En niños vacunados de pequeños, se evaluó la persistencia de los títulos de rSBA y hSBA hasta 4 años en el Estudio MenACWY-TT-048. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6: Títulos rSBA y hSBA hasta 4 años después de Nimenrix (o MenC-CRM) en niños pequeños de 12 a 23 meses (Estudio MenACWY-TT-048)**

Grup o menin gococ o	Grupo vacuna	Punto tempo ral (Años)	rSBA*			hSBA**		
			N	$\geq 8$ (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N	$\geq 8$ (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).

\*\*análisis hSBA realizado en los laboratorios de GSK.

Los títulos de rSBA y hSBA se determinaron durante un período de 10 años en niños vacunados inicialmente con una dosis de Nimenrix o MenC-CRM de los 12 a 23 meses de edad en el Estudio MenACWY-TT-027. La persistencia de los títulos de SBA se evaluó en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-032 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-100 (hasta 10 años). El estudio MenACWY-TT-100 también evaluó la respuesta a una dosis de refuerzo única de Nimenrix administrada 10 años después de la vacunación inicial con Nimenrix o MenC-CRM. Los resultados se muestran en la Tabla 7 (ver sección “Advertencias y Precauciones”).

**Tabla 7: Títulos rSBA y hSBA luego de una dosis única de Nimenrix (o MenC-CRM) en niños pequeños de 12-23 meses, persistencia hasta 10 años, y post-refuerzo administrados 10 años después de la vacunación inicial (Estudios MenACWY-TT-027/032 / 100)**

Grupo meningococo	Grupo vacuna	Punto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	Mes 1 <sup>(1)</sup>	222	100% (98.4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91.2% (86.7; 94.6)	59.0 (49.3; 70.6)
		Año 4 <sup>(2)</sup>	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)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	49	73.5% (58.9; 85.1)	37.4 (22.1; 63.2)	45	35.6% (21.9; 51.2)	5.2 (3.4; 7.8)
		Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	62	66.1% (53.0; 77.7)	28.9 (16.4; 51.0)	59	25.4% (15.0; 38.4)	4.2 (3.0; 5.9)
		(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	62	98.4% (91.3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94.2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix	Mes 1 <sup>(1)</sup>	220	100% (98.3; 100)	879 (779; 991)	221	99.1% (96.8; 99.9)	190 (165; 219)
		Año 4 <sup>(2)</sup>	45	97.8% (88.2; 99.9)	110 (62.7; 192)	45	97.8% (88.2; 99.9)	370 (214; 640)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	49	77.6% (63.4; 88.2)	48.9 (28.5; 84.0)	48	91.7% (80.0; 97.7)	216 (124; 379)
		Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	62	82.3% (70.5; 90.8)	128 (71.1; 231)	60	91.7% (81.6; 97.2)	349 (197; 619)
		(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	62	100% (94.2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93.9; 100)	33960 (23890; 48274)
	Vacuna MenC-CRM	Mes 1 <sup>(1)</sup>	68	98.5% (92.1; 100)	415 (297; 580)	68	72.1% (59.9; 82.3)	21.2 (13.9; 32.3)
		Año 4 <sup>(2)</sup>	10	80.0% (44.4; 97.5)	137 (22.6; 832)	10	70.0% (34.8; 93.3)	91.9 (9.8; 859)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	11	63.6% (30.8; 89.1)	26.5 (6.5; 107)	11	90.9% (58.7; 99.8)	109 (21.2; 557)
		Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	16	87.5% (61.7; 98.4)	86.7 (29.0; 259)	15	93.3% (68.1; 99.8)	117 (40.0; 344)
		(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	16	100% (79.4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78.2; 100)	42559 (20106;

Grupo meningococo	Grupo vacuna	Punto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
		)						90086)
W-135	Nimenrix	Mes 1 <sup>(1)</sup>	222	100% (98.4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79.7% (73.0; 85.3)	38.8 (29.7; 50.6)
		Año 4 <sup>(2)</sup>	45	60.0% (44.3; 74.3)	50.8 (24.0; 108)	45	84.4% (70.5; 93.5)	76.9 (44.0; 134)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	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)
		Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	62	30.6% (19.6; 43.7)	15.8 (9.1; 27.6)	52	44.2% (30.5; 58.7)	7.7 (4.9; 12.2)
		(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	62	100% (94.2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94.2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	Mes 1 <sup>(1)</sup>	222	100% (98.4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66.7% (59.7; 73.1)	24.4 (18.6; 32.1)
		Año 4 <sup>(2)</sup>	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)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	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)
		Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	62	45.2% (32.5; 58.3)	27.4 (14.7; 51.0)	56	42.9% (29.7; 56.8)	9.1 (5.5; 15.1)
		(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	62	98.4% (91.3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94.1; 100)	12154 (9661; 15291)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en las cohortes de ATP durante 1 mes y 5 años después de la vacunación y la cohorte de refuerzo de ATP.

<sup>(1)</sup> Estudio MenACWY-TT-027

<sup>(2)</sup> Estudio MenACWY-TT-032

<sup>(3)</sup> Estudio MenACWY-TT-100

<sup>(4)</sup> El muestreo de sangre se realizó 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.

\* Análisis rSBA realizado en laboratorios GSK para muestras de vacunación post-primaria de 1 mes y en laboratorios PHE en el Reino Unido para puntos de tiempo de muestreo posteriores.

\*\* Análisis de hSBA realizado en laboratorios GSK y en Neomed en Canadá para puntos de temporales en el Estudio MenACWY-TT 100.

### *Persistencia de la respuesta de refuerzo*

El estudio MenACWY-TT-102 evaluó la persistencia de los títulos de SBA hasta 6 años después de una dosis de refuerzo de Nimenrix o MenC-CRM administrada en el estudio MenACWY-TT-048 a niños que inicialmente recibieron la misma vacuna entre los 12 y 23 meses de edad en Estudio MenACWY-TT-039. Se administró una dosis de refuerzo única 4 años después de la vacunación inicial. Los resultados se muestran en la Tabla 8 (ver sección “Advertencias y Precauciones”).

**Tabla 8: Títulos rSBA y hSBA después de una dosis única de Nimenrix (o MenC-CRM) en niños pequeños de 12 a 23 meses, persistencia a los 4 años y respuesta después de un refuerzo 4 años después de la vacunación inicial, y persistencia hasta 6 años después de la vacunación de refuerzo (Estudios MenACWY-TT-039/048/102).**

Grupo menin gococ o	Grupo vacuna	Punto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
<b>A</b>	<b>Nimenrix</b>	Mes 1 <sup>(1)</sup>	354	99.7% (98.4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77.2% (72.4; 81.6)	19.0 (16.4; 22.1)
		Año 4 <sup>(2)</sup> (Pre-refuerzo Nimenrix)	212	74.5% (68.1; 80.2)	112 (80.3; 156)	187	28.9% (22.5; 35.9)	4.8 (3.9; 5.9)
		(Post- refuerzo) <sup>(2,3)</sup>	214	100% (98.3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	99.5% (97.3; 100)	1343 (1119; 1612)
		5 años luego de la dosis refuerzo <sup>(4)</sup>	137	89.8% (83.4; 94.3)	229 (163; 322)	135	53.3% (44.6; 62.0)	13.2 (9.6; 18.3)
		6 años luego de la dosis refuerzo <sup>(4)</sup>	134	92.5% (86.7; 96.4)	297 (214; 413)	130	58.5% (49.5; 67.0)	14.4 (10.5; 19.7)
<b>C</b>	<b>Nimenrix</b>	Mes 1 <sup>(1)</sup>	354	99.7% (98.4; 100)	478 (437; 522)	341	98.5% (96.6; 99.5)	196 (175; 219)
		Año 4 <sup>(2)</sup> (Pre-refuerzo Nimenrix)	213	39.9% (33.3; 46.8)	12.1 (9.6; 15.2)	200	73.0% (66.3; 79.0)	31.2 (23.0; 42.2)
		(Post- refuerzo) <sup>(2,3)</sup>	215	100% (98.3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98.3; 100)	15831 (13626; 18394)
		5 años luego de la dosis refuerzo <sup>(4)</sup>	137	80.3% (72.6; 86.6)	66.0 (48.1; 90.5)	136	99.3% (96.0; 100)	337 (261; 435)
		6 años luego de la dosis refuerzo <sup>(4)</sup>	134	71.6% (63.2; 79.1)	39.6 (28.6; 54.6)	130	97.7% (93.4; 99.5)	259 (195; 345)
	<b>Vacuna MenC- CRM</b>	Mes 1 <sup>(1)</sup>	121	97.5% (92.9; 99.5)	212 (170; 265)	116	81.9% (73.7; 88.4)	40.3 (29.5; 55.1)
		Año 4 <sup>(2)</sup> (Refuerzo Pre- MenC-CRM) <sub>197</sub>	43	37.2% (23.0; 53.3)	14.3 (7.7; 26.5)	31	48.4% (30.2; 66.9)	11.9 (5.1; 27.6)
		(Post- refuerzo) <sup>(2,3)</sup>	43	100% (91.8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100% (89.4; 100)	8646 (5887; 12699)
		5 años luego de la dosis refuerzo <sup>(4)</sup>	23	78.3% (56.3; 92.5)	47.3 (19.0; 118)	23	100% (85.2; 100)	241 (139; 420)
		6 años luego de la dosis refuerzo <sup>(4)</sup>	23	65.2% (42.7; 83.6)	33.0 (14.7; 74.2)	23	95.7% (78.1; 99.9)	169 (94.1; 305)
		<b>W-135</b>	<b>Nimenrix</b>	Mes 1 <sup>(1)</sup>	354	100% (99.0; 100)	2682 (2453; 2932)	336
Año 4 <sup>(2)</sup> (refuerzo Pre- Nimenrix)	213			48.8% (41.9; 55.7)	30.2 (21.9; 41.5)	158	81.6% (74.7; 87.3)	48.3 (36.5; 63.9)
(Post- refuerzo) <sup>(2,3)</sup>	215			100% (98.3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	100% (98.1; 100)	14411 (12972; 16010)

**Tabla 8: Títulos rSBA y hSBA después de una dosis única de Nimenrix (o MenC-CRM) en niños pequeños de 12 a 23 meses, persistencia a los 4 años y respuesta después de un refuerzo 4 años después de la vacunación inicial, y persistencia hasta 6 años después de la vacunación de refuerzo (Estudios MenACWY-TT-039/048/102).**

Grupo meningococo	Grupo vacuna	Punto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
Y	Nimenrix	5 años luego de la dosis refuerzo <sup>(4)</sup>	137	88.3% (81.7; 93.2)	184 (130; 261)	136	100% (97.3; 100)	327 (276; 388)
		6 años luego de la dosis refuerzo <sup>(4)</sup>	134	85.8% (78.7; 91.2)	172 (118; 251)	133	98.5% (94.7; 99.8)	314 (255; 388)
		Mes 1 <sup>(1)</sup>	354	100% (99.0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79.3% (74.5; 83.6)	30.9 (25.8; 37.1)
		Año 4 <sup>(2)</sup> (Refuerzo Pre-Nimenrix)	213	58.2% (51.3; 64.9)	37.3 (27.6; 50.4)	123	65.9% (56.8; 74.2)	30.2 (20.2; 45.0)
		(Post-refuerzo) <sup>(2,3)</sup>	215	100% (98.3; 100)	4585 (4129; 5093)	173	100% (97.9; 100)	6776 (5961; 7701)
		5 años luego de la dosis refuerzo <sup>(4)</sup>	137	92.7% (87.0; 96.4)	265 (191; 368)	137	97.8% (93.7; 99.5)	399 (321; 495)
		6 años luego de la dosis refuerzo <sup>(4)</sup>	134	94.0% (88.6; 97.4)	260 (189; 359)	131	97.7% (93.5; 99.5)	316 (253; 394)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte ATP para cada punto de tiempo.

<sup>(1)</sup> Estudio MenACWY-TT-039

<sup>(2)</sup> Estudio MenACWY-TT-048

<sup>(3)</sup> El muestreo de sangre se realizó 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 4.

<sup>(4)</sup> Estudio MenACWY-TT-102

\* Análisis de rSBA realizado en los laboratorios GSK durante 1 mes después de las muestras de vacunación primaria y en los laboratorios PHE en el Reino Unido para los puntos de tiempo de muestreos posteriores.

\*\* Análisis de hSBA realizado en laboratorios GSK y en Neomed en Canadá para puntos de tiempo en el Estudio MenACWY-TT-102.

## 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, vacunados inicialmente 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 luego de la dosis de exposición, los GMT producidos por los sujetos vacunados inicialmente con Nimenrix aumentaron de 6,5 a 8 veces en los grupos A, C, W-135 e Y, indicando que Nimenrix induce una memoria inmune en los cuatro grupos meningococos. 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: Títulos de (rSBA\*) 1 mes luego de la Vacunación de Exposición en Sujetos vacunados inicialmente con Nimenrix o con una Vacuna MenC-CRM a los 12 a 14 Meses de Edad (Estudio MenACWY-TT-014).**

Grupo meningococo	Grupo vacuna	Antes de la exposición		Después de la exposición	
		N	GMT (IC del 95%)	N	GMT (IC del 95%)
A	Nimenrix	32	544 (325; 911)	25	3322 (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 (ATP).

\* analisis de rSBA realizado en los laboratorios de GSK

#### 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 ACWY-PS autorizada (estudio MenACWY-TT-038) como comparador.

En el estudio MenACWY-TT-038, una sola dosis de Nimenrix demostró su no inferioridad a la vacuna ACWY-PS autorizada en términos de respuesta de la vacuna a los cuatro grupos meningocócicos como se muestra en la Tabla 10.

**Tabla 10: Títulos de rSBA\* después de una dosis única de Nimenrix y (o ACWY-PS) en Niños de 2 a 10 (estudio MenACWY-TT-038)**

Grupo meningococo	Nimenrix <sup>(1)</sup>			Vacuna ACWY-PS <sup>(1)</sup>		
	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 realizó en la cohorte ATP.

<sup>(1)</sup> Muestreo de sangre realizado 1 mes después de la vacunación

LLD\_Col\_CDSv16.0\_10Abr2020\_v1.0

RV: respuesta a la vacuna definida como la proporción de sujetos con:

- títulos de rSBA  $\geq 32$  para sujetos inicialmente seronegativos (es decir, título de rSBA previo a la vacunación  $< 8$ )

- al menos un aumento de 4 veces en los títulos de rSBA de la vacunación previa a la posterior para los sujetos inicialmente seropositivos (es decir, título de rSBA previo a la vacunación  $\geq 8$ )

\* Análisis de rSBA realizado en laboratorios GSK

En el estudio MenACWY-TT-081, una sola dosis de 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 C [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)].

En el estudio MenACWY-TT-088, se evaluó la persistencia de los títulos de SBA hasta 68 meses después de la vacunación en niños de 2 a 10 años vacunados inicialmente en el Estudio MenACWY-TT-081. Los resultados se muestran en la Tabla 11 (ver sección “Advertencias y Precauciones”).

**Tabla 11: Títulos rSBA y hSBA hasta 68 meses después de Nimenrix (o MenC-CRM) en niños de 2 a 10 años al momento de la vacunación (Estudio MenACWY-TT-088)**

Grup o men ngoc oco	Grupo vacuna	Punto tempor al (meses)	rSBA*			hSBA**		
			N	$\geq 8$ (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N***	$\geq 8$ (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%	227	91	81,3%	79,2

				(75,1; 86,6)	(165; 314)		(71,8; 88,7)	(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 ATP para la persistencia adaptada para cada punto temporal.

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

\*\* análisis hSBA realizado en los laboratorios de GSK

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

En el estudio MenACWY-TT-028, se evaluó la persistencia de los títulos hSBA 1 año después de la vacunación en niños de 6 a 10 años que fueron inicialmente vacunados en el estudio MenACWY-TT-027. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

**Tabla 12: Títulos de hSBA\* después de una dosis única de Nimenrix (o ACWY-PS) en niños de 6 a 10 años y persistencia 1 año después de la vacunación (Estudios MenACWY-TT-027/028)**

Grupo meningococo	Grupo vacuna	1 mes posterior a la vacunación (Estudio MenACWY-TT-027)			Persistencia de 1 año (Estudio MenACWY-TT-028)		
		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)	104	16,3% (9,8; 24,9)	3,5 (2,7; 4,4)
	Vacuna 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)	105	95,2% (89,2; 98,4)	129 (95,4; 176)
	Vacuna 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)	103	100% (96,5; 100)	257 (218; 302)
	Vacuna 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)	106	99,1% (94,9; 100)	265 (213; 330)
	Vacuna 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 realizó en la cohorte ATP para persistencia en el año 1.

El análisis de hSBA no se realizó para niños de 2 a <6 años (en el momento de la vacunación).

\* Análisis de hSBA fue realizado en laboratorios GSK

Los títulos de SBA se determinaron durante un período de 10 años en niños vacunados inicialmente con una dosis de Nimenrix o ACWY-PS de 2 a 10 años de edad en el Estudio MenACWY-TT-027. La persistencia de los títulos de SBA se evaluaron en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-032 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-100 (hasta 10 años). En el estudio MenACWY-TT-100 también se evaluó la respuesta a una dosis de refuerzo única de Nimenrix administrada 10 años después de la vacunación inicial con Nimenrix o ACWY-PS. Los resultados se muestran en la Tabla 13 (ver sección “Advertencias y Precauciones”).



**Tabla 13: Los títulos de rSBA y hSBA después de una dosis única de Nimenrix (o ACWY-PS) en niños de 2 a 10 años, persistencia de hasta 10 años y después del refuerzo administrado 10 años después de la vacunación inicial (estudios MenACWY-TT-027/032 / 100)**

Grupo meningococo	Grupo vacuna	Punto temporal	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	Mes 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98.4; 100)	7301 (6586; 8093)	111 <sup>(5)</sup>	81.1% (72.5; 87.9)	57.0 (40.3; 80.6)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	98	90.8% (83.3; 95.7)	141 (98.2; 203)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Mes 6 <sup>(3)</sup>	98	79.6% (70.3; 87.1)	107 (66.0; 174)	90	41.1% (30.8; 52.0)	6.5 (4.8; 8.8)
		Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	73	89.0% (79.5; 95.1)	96.3 (57.1; 163)	62	33.9% (22.3; 47.0)	4.5 (3.3; 6.2)
		(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	74	95.9% (88.6; 99.2)	4626 (3041; 7039)	73	100% (95.1; 100)	1213 (994; 1481)
	Vacuna ACWY-PS	Mes 1 <sup>(1)</sup>	75	100% (95.2; 100)	2033 (1667; 2480)	35 <sup>(5)</sup>	25.7% (12.5; 43.3)	4.1 (2.6; 6.5)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	13	15.4% (1.9; 45.4)	4.7 (3.7; 6.0)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Año 6 <sup>(3)</sup>	24	12.5% (2.7; 32.4)	5.8 (3.5; 9.6)	21	33.3% (14.6; 57.0)	5.9 (3.0; 11.7)
		Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	17	23.5% (6.8; 49.9)	8.0 (3.3; 19.3)	17	29.4% (10.3; 56.0)	6.2 (2.4; 15.7)
		(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	17	100% (80.5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100% (80.5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	Mes 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98.4; 100)	2435 (2106; 2816)	107 <sup>(5)</sup>	89.7% (82.3; 94.8)	155 (101; 237)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	98	90.8% (83.3; 95.7)	79.7 (56.0; 113)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Año 6 <sup>(3)</sup>	98	82.7% (73.7; 89.6)	193 (121; 308)	97	93.8% (87.0; 97.7)	427 (261; 700)
		Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	74	85.1% (75.0; 92.3)	181 (106; 310)	73	91.8% (83.0; 96.9)	222 (129; 380)
		(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	74	100% (95.1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100% (94.9; 100)	15544 (11735; 20588)
	Vacuna ACWY-PS	Mes 1 <sup>(1)</sup>	74	100% (95.1; 100)	750 (555; 1014)	38 <sup>(5)</sup>	39.5% (24.0; 56.6)	13.1 (5.4; 32.0)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	13	100% (75.3; 100)	128 (56.4; 291)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Año 6 <sup>(3)</sup>	24	79.2% (57.8; 92.9)	98.7 (42.2; 231)	24	100% (85.8; 100)	235 (122; 451)
		Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	17	76.5% (50.1; 93.2)	96.2 (28.9; 320)	17	100% (80.5; 100)	99.1 (35.8; 274)
		(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	17	100% (80.5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94.1 (71.3; 99.9)	44794 (10112; 198440)
W-135	Nimenrix	Mes 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98.4; 100)	11777 (10666; 13004)	107 <sup>(5)</sup>	95.3% (89.4; 98.5)	134 (101; 178)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	98	78.6% (69.1; 86.2)	209 (128; 340)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Año 6 <sup>(3)</sup>	98	73.5% (63.6; 81.9)	265 (155; 454)	92	81.5% (72.1; 88.9)	62.5 (42.0; 93.1)
		Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	74	68.9% (57.1; 79.2)	206 (109; 392)	59	61.0% (47.4; 73.5)	17.5 (10.5; 29.2)
		(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	74	100% (95.1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100% (95.1; 100)	6965 (5274; 9198)

**Tabla 13: Los títulos de rSBA y hSBA después de una dosis única de Nimenrix (o ACWY-PS) en niños de 2 a 10 años, persistencia de hasta 10 años y después del refuerzo administrado 10 años después de la vacunación inicial (estudios MenACWY-TT-027/032 / 100)**

Y	Vacuna ACWY-PS	Mes 1 <sup>(1)</sup>	75	100% (95.2; 100)	2186 (1723; 2774)	35 <sup>(5)</sup>	34.3% (19.1; 52.2)	5.8 (3.3; 9.9)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	13	0% (0.0; 24.7)	4.0 (4.0; 4.0)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Año 6 <sup>(3)</sup>	24	12.5% (2.7; 32.4)	7.6 (3.7; 15.6)	23	30.4% (13.2; 52.9)	7.0 (2.9; 16.9)
		Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	17	23.5% (6.8; 49.9)	15.4 (4.2; 56.4)	15	26.7% (7.8; 55.1)	4.1 (2.0; 8.5)
		(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	17	94.1% (71.3; 99.9)	10463 (3254; 33646)	15	100% (78.2; 100)	200 (101; 395)
	Nimenrix	Mes 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98.4; 100)	6641 (6044; 7297)	94 <sup>(5)</sup>	83.0% (73.8; 89.9)	93.7 (62.1; 141)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	98	78.6% (69.1; 86.2)	143 (88.0; 233)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Año 6 <sup>(3)</sup>	98	71.4% (61.4; 80.1)	136 (82.6; 225)	89	65.2% (54.3; 75.0)	40.3 (23.9; 68.1)
		Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	74	67.6% (55.7; 78.0)	98.5 (54.3; 179)	65	72.3% (59.8; 82.7)	35.7 (21.0; 60.6)
		(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	74	100% (95.1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100% (95.1; 100)	11127 (8909; 13898)
Vacuna ACWY-PS	Mes 1 <sup>(1)</sup>	75	100% (95.2; 100)	1410 (1086; 1831)	32 <sup>(5)</sup>	43.8% (26.4; 62.3)	12.5 (5.6; 27.7)	
	Año 5 <sup>(2)</sup>	13	7.7% (0.2; 36.0)	5.5 (2.7; 11.1)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--	
	Año 6 <sup>(3)</sup>	24	20.8% (7.1; 42.2)	11.6 (4.7; 28.7)	24	25.0% (9.8; 46.7)	7.3 (2.7; 19.8)	
	Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	17	17.6% (3.8; 43.4)	10.2 (3.5; 30.2)	14	35.7% (12.8; 64.9)	7.8 (2.5; 24.4)	
	(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	17	100% (80.5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100% (80.5; 100)	454 (215; 960)	

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte ATP para cada punto de tiempo.

(1) Estudio MenACWY-TT-027

(2) Estudio MenACWY-TT-032

(3) Estudio MenACWY-TT-100

(4) El muestreo de sangre se realizó 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.

(5) Incluye niños de 6 a <11 años. El análisis de hSBA no se realizó para niños de 2 a <6 años (en el momento de la vacunación).

(6) Según el protocolo para el estudio MenACWY-TT-032, no se midió la hSBA para este grupo de edad en el año 5.

\* Análisis de rSBA realizado en los laboratorios GSK durante 1 mes después de las muestras de vacunación primaria y en los laboratorios PHE en el Reino Unido para los puntos de tiempo de muestreo posteriores.

\*\* Análisis de hSBA realizado en laboratorios GSK y en Neomed en Canadá para puntos de tiempo en el Estudio MenACWY-TT-100.

### 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-PS en términos de la respuesta a la vacuna. Los títulos de rSBA para los cuatro grupos meningocócicos provocados por Nimenrix fueron similares o superiores a aquellos obtenidos por la vacuna ACWY-PS como se muestra en la tabla 14.

**Tabla 14: Títulos de rSBA\* después de una dosis única de Nimenrix (o ACWY-PS) en adolescentes de 11-17 años y adultos de 18-55 años (Estudios MenACWY-TT-035/036)**

Grupo meningococo	Grupo vacuna	Estudio MenACWY-TT-036 (11-17 años) <sup>(1)</sup>			Estudio MenACWY-TT-035 (18-55 años) <sup>(1)</sup>		
		N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	553	85.4% (82.1; 88.2)	5928 (5557; 6324)	743	80.1% (77.0; 82.9)	3625 (3372; 3897)
	Vacuna ACWY-PS	191	77.5% (70.9; 83.2)	2947 (2612; 3326)	252	69.8% (63.8; 75.4)	2127 (1909; 2370)
C	Nimenrix	642	97.4% (95.8; 98.5)	13110 (11939; 14395)	849	91.5% (89.4; 93.3)	8866 (8011; 9812)
	Vacuna ACWY-PS	211	96.7% (93.3; 98.7)	8222 (6807; 9930)	288	92.0% (88.3; 94.9)	7371 (6297; 8628)
W-135	Nimenrix	639	96.4% (94.6; 97.7)	8247 (7639; 8903)	860	90.2% (88.1; 92.1)	5136 (4699; 5614)
	Vacuna ACWY-PS	216	87.5% (82.3; 91.6)	2633 (2299; 3014)	283	85.5% (80.9; 89.4)	2461 (2081; 2911)
Y	Nimenrix	657	93.8% (91.6; 95.5)	14086 (13168; 15069)	862	87.0% (84.6; 89.2)	7711 (7100; 8374)
	Vacuna ACWY-PS	219	78.5% (72.5; 83.8)	5066 (4463; 5751)	288	78.8% (73.6; 83.4)	4314 (3782; 4921)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en las cohortes de ATP.

<sup>(1)</sup> Muestreo de sangre realizado 1 mes después de la vacunación

RV: respuesta a la vacuna definida como la proporción de sujetos con:

- títulos de rSBA  $\geq 32$  para sujetos inicialmente seronegativos (es decir, título de rSBA previo a la vacunación  $< 8$ )
- al menos un aumento de 4 veces en los títulos de rSBA de la vacunación previa a la posterior para los sujetos inicialmente seropositivos (es decir, título de rSBA previo a la vacunación  $\geq 8$ )

\* Análisis de rSBA realizado en laboratorios GSK

Los títulos de rSBA se determinaron durante un período de 10 años en sujetos vacunados inicialmente con una dosis de Nimenrix o ACWY-PS a los 11 a 17 años de edad en el Estudio MenACWY-TT-036. La persistencia de los títulos de rSBA se evaluaron en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-043 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-101 (a los 10 años). El estudio MenACWY-TT-101 también evaluó la respuesta a una dosis de refuerzo única de Nimenrix administrada 10 años después de la vacunación inicial con Nimenrix o ACWY-PS. Los resultados se muestran en la Tabla 15.

**Tabla 15: Títulos de rSBA \* después de una dosis única de Nimenrix (o ACWY-PS) en adolescentes de 11-17 años, persistencia hasta 10 años, y post-refuerzo administrado 10 años después de la vacunación inicial (Estudios MenACWY-TT-036 / 043/101)**

Grupo meningococo	Punto temporal	Nimenrix			Vacuna ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
<b>A</b>	Mes 1 <sup>(1)</sup>	674	100% (99.5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99.6% (97.5; 100)	2947 (2612; 3326)
	Año 3 <sup>(2)</sup>	449	92.9% (90.1; 95.1)	448 (381; 527)	150	82.7% (75.6; 88.4)	206 (147; 288)
	Año 5 <sup>(2)</sup>	236	97.5% (94.5; 99.1)	644 (531; 781)	86	93.0% (85.4; 97.4)	296 (202; 433)
	Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	162	85.2% (78.8; 90.3)	248 (181; 340)	51	80.4% (66.9; 90.2)	143 (80.5; 253)
	(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97.7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93.0; 100)	2956 (2041; 4282)
<b>C</b>	Mes 1 <sup>(1)</sup>	673	100% (99.5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98.4; 100)	8222 (6808; 9930)
	Año 3 <sup>(2)</sup>	449	91.1% (88.1; 93.6)	371 (309; 446)	150	86.0% (79.4; 91.1)	390 (262; 580)
	Año 5 <sup>(2)</sup>	236	88.6% (83.8; 92.3)	249 (194; 318)	85	87.1% (78.0; 93.4)	366 (224; 599)
	Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	162	90.1% (84.5; 94.2)	244 (182; 329)	51	82.4% (69.1; 91.6)	177 (86.1; 365)
	(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97.7; 100)	8698 (7391 10235)	51	100% (93.0; 100)	3879 (2715; 5544)
<b>W-135</b>	Mes 1 <sup>(1)</sup>	678	99.9% (99.2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98.4; 100)	2633 (2299; 3014)
	Año 3 <sup>(2)</sup>	449	82.0% (78.1; 85.4)	338 (268; 426)	150	30.0% (22.8; 38.0)	16.0 (10.9; 23.6)
	Año 5 <sup>(2)</sup>	236	86.0% (80.9; 90.2)	437 (324; 588)	86	34.9% (24.9; 45.9)	19.7 (11.8; 32.9)
	Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	162	71.6% (64.0; 78.4)	146 (97.6; 217)	51	43.1% (29.3; 57.8)	16.4 (9.2; 29.4)
	(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97.7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93.0; 100)	3674 (2354; 5734)
<b>Y</b>	Mes 1 <sup>(1)</sup>	677	100% (99.5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98.4; 100)	5066 (4463; 5751)
	Año 3 <sup>(2)</sup>	449	93.1% (90.3; 95.3)	740 (620; 884)	150	58.0% (49.7; 66.0)	69.6 (44.6; 109)
	Año 5 <sup>(2)</sup>	236	96.6% (93.4; 98.5)	1000 (824; 1214)	86	66.3% (55.3; 76.1)	125 (71.2; 219)
	Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	162	90.7% (85.2; 94.7)	447 (333; 599)	51	49.0% (34.8; 63.4)	32.9 (17.1; 63.3)
	(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97.7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98.0% (89.6; 100)	3296 (1999; 5434)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte ATP para cada punto de tiempo.

(1) Estudio MenACWY-TT-036

(2) Estudio MenACWY-TT-043

(3) Estudio MenACWY-TT-101

(4) El muestreo de sangre se realizó 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.

\* Análisis de rSBA realizado en los laboratorios GSK durante 1 mes después de las muestras de vacunación primaria y en los laboratorios PHE en el Reino Unido para los puntos de tiempo de muestreo posteriores.

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

Para los cuatro grupos meningococos, la persistencia de los títulos hSBA producidos por Nimenrix fue similar o mayor que aquellos inducidos por la vacuna antimeningocócica conjugada con toxoide diftérico (DT) tetravalente autorizada (ACWY-DT) como se observa en la tabla 16.

**Tabla 16: Títulos de hSBA\* después de una dosis única de Nimenrix (o ACWY-DT) en adolescentes y adultos de 11-25 años y persistencia hasta 5 años después de la vacunación (Estudios MenACWY-TT-052/059)**

Grupo meningococo	Grupo vacuna	Punto temporal	N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
A	Nimenrix	Mes 1 <sup>(1)</sup>	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
		Año 1 <sup>(2)</sup>	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	141	48,9% (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
	ACWY-DT	Mes 1 <sup>(1)</sup>	107	73,8% (64,4; 81,9)	42,5 (28,5; 63,3)
		Año 1 <sup>(2)</sup>	111	31,5% (23,0; 41,0)	6,0 (4,3; 8,5)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	45	44,4% (29,6; 60,0)	7,9 (4,8; 13,2)
C	Nimenrix	Mes 1 <sup>(1)</sup>	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
		Año 1 <sup>(2)</sup>	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
	ACWY-DT	Mes 1 <sup>(1)</sup>	113	99,1% (95,2; 100)	317 (217; 462)
		Año 1 <sup>(2)</sup>	105	73,3% (63,8; 81,5)	46,7 (30,2; 72,1)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	44	79,5% (64,7; 90,2)	30,6 (17,3; 54,4)
W-135	Nimenrix	Mes 1 <sup>(1)</sup>	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
		Año 1 <sup>(2)</sup>	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
	ACWY-DT	Mes 1 <sup>(1)</sup>	96	75,0% (65,1; 83,3)	70,4 (43,7; 113)
		Año 1 <sup>(2)</sup>	107	75,7% (66,5; 83,5)	48,9 (32,5; 73,8)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	44	84,1% (69,9; 93,4)	70,4 (37,2; 133)

Y	Nimenrix	Mes 1 <sup>(1)</sup>	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
		Año 1 <sup>(2)</sup>	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)
	ACWY-DT	Mes 1 <sup>(1)</sup>	111	81,1% (72,5; 87,9)	103 (67,5; 159)
		Año 1 <sup>(2)</sup>	112	86,6% (78,9; 92,3)	101 (69,6; 146)
		Año 5 <sup>(2)</sup>	44	90,9% (78,3; 97,5)	129 (77,4; 216)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte ATP para la persistencia adaptada para cada punto temporal.

(1) Estudio MenACWY-TT-052

(2) Estudio MenACWY-TT-059

\* Análisis de hSBA realizado en laboratorios GSK

Los títulos de rSBA se determinaron durante un período de 10 años en sujetos vacunados inicialmente con una dosis de Nimenrix o ACWY-PS de los 11 a 55 años de edad en el Estudio MenACWY-TT-015. La persistencia de los títulos de rSBA se evaluó en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-020 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-099 (hasta 10 años). El estudio MenACWY-TT-099 también evaluó la respuesta a una dosis de refuerzo única de Nimenrix administrada 10 años después de la vacunación inicial con Nimenrix o ACWY-PS.<sup>13</sup> Los resultados se muestran en la Tabla 17.

**Tabla 17: Títulos de rSBA\* después de una dosis única de Nimenrix (o ACWY-PS) en adolescentes y adultos de 11-55 años, persistencia hasta 10 años, y post-refuerzo administrado 10 años después de la vacunación inicial (Estudios MenACWY-TT- 015/020/099)**

Grupo meningococo	Punto temporal	Nimenrix			Vacuna ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
<b>A</b>	Mes 1 <sup>(1)</sup>	323	100% (98.9; 100)	4945 (4452, 5493)	112	100% (96.8, 100)	2190 (1858, 2582)
	Año 4 <sup>(2)</sup>	43	95.3% (84.2; 99.4)	365 (226; 590)	17	76.5% (50.1; 93.2)	104 (31.0; 351)
	Mes 5 <sup>(2)</sup>	51	84.3% (71.4; 93.0)	190 (108; 335)	19	57.9% (33.5; 79.7)	37.0 (12.6; 109)
	Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	155	78.1% (70.7; 84.3)	154 (108; 219)	52	71.2% (56.9; 82.9)	75.1 (41.4; 136)
	(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97.6; 100)	4060 (3384; 4870)	52	100% (93.2; 100)	3585 (2751; 4672)
<b>C</b>	Mes 1 <sup>(1)</sup>	341	99.7% (98.4; 100)	10074 (8700, 11665)	114	100% (96.8; 100)	6546 (5048; 8488)
	Año 4 <sup>(2)</sup>	43	76.7% (61.4; 88.2)	126 (61.6; 258)	17	41.2% (18.4; 67.1)	16.7 (5.7; 48.7)
	Mes 5 <sup>(2)</sup>	51	72.5% (58.3; 84.1)	78.5 (41.8; 147)	18	38.9% (17.3; 64.3)	17.3 (6.0; 49.7)
	Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	154	90.9% (85.2; 94.9)	193 (141; 264)	52	88.5% (76.6; 95.6)	212 (110; 412)
	(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97.6; 100)	13824 (10840; 17629)	52	98.1% (89.7; 100)	3444 (1999; 5936)
<b>W-135</b>	Mes 1 <sup>(1)</sup>	340	99.7% (98.4; 100)	8577 (7615; 9660)	114	100% (96.8; 100)	2970 (2439; 3615)
	Año 4 <sup>(2)</sup>	43	90.7% (77.9; 97.4)	240 (128; 450)	17	17.6% (3.8; 43.4)	8.3 (3.6; 19.5)
	Año 5 <sup>(2)</sup>	51	86.3% (73.7; 94.3)	282 (146; 543)	19	31.6% (12.6; 56.6)	15.4 (5.7; 41.9)
	Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	154	71.4% (63.6; 78.4)	166 (107; 258)	52	21.2% (11.1; 34.7)	10.9 (6.1; 19.3)
	(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97.6; 100)	23431 (17351; 31641)	52	98.1% (89.7; 100)	5793 (3586; 9357)
<b>Y</b>	Mes 1 <sup>(1)</sup>	340	100% (98.9; 100)	10315 (9317; 11420)	114	100% (96.8; 100)	4574 (3864; 5414)
	Año 4 <sup>(2)</sup>	43	86.0% (72.1; 94.7)	443 (230; 853)	17	47.1% (23.0; 72.2)	30.7 (9.0; 105)
	Año 5 <sup>(2)</sup>	51	92.2% (81.1; 97.8)	770 (439; 1351)	19	63.2% (38.4; 83.7)	74.1 (21.9; 250)
	Año 10 <sup>(3)</sup> (Pre-refuerzo)	154	86.4% (79.9; 91.4)	364 (255; 519)	52	61.5% (47.0; 74.7)	56.0 (28.8; 109)
	(Post-refuerzo) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97.6; 100)	8958 (7602; 10558)	52	100% (93.2; 100)	5138 (3528; 7482)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en las cohortes de ATP durante 1 mes y 5 años después de la vacunación y la cohorte de refuerzo de ATP.

(1) Estudio MenACWY-TT-015

(2) Estudio MenACWY-TT-020

(3) Estudio MenACWY-TT-099

(4) El muestreo de sangre se realizó 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.

\*Análisis de rSBA realizado en los laboratorios GSK durante 1 mes después de las muestras de vacunación primaria y en los laboratorios PHE en el Reino Unido para los puntos de tiempo de muestreo posteriores.

En un estudio descriptivo realizado en 194 adultos mayores de 56 años (Estudio MenACWY-TT-085), Nimenrix fue inmunogénica, con una tasa de respuesta a la vacuna  $\geq 63.4\%$  y con  $\geq 97.4\%$  de sujetos con títulos rSBA  $\geq 8$  contra los cuatro grupos meningococos. Además, al menos el 93.2% de los sujetos alcanzaron el umbral de protección más conservador de los títulos de rSBA  $\geq 128$ .

Respuesta del refuerzo para sujetos previamente vacunados con una vacuna conjugada contra el meningococo contra *Neisseria meningitidis*

La vacuna de refuerzo Nimenrix en sujetos previamente primovacunados con una vacuna meningocócica conjugada monovalente (MenC-CRM) o tetravalente (MenACWY-TT) se estudió en sujetos a partir de los 12 meses de edad que recibieron una vacuna de refuerzo. Se observaron respuestas anamnésicas robustas al (a los) antígeno(s) en la primovacunación (véanse las Tablas 7, 8, 13, 15 y 17).

Respuesta a Nimenrix en sujetos previamente vacunados con una vacuna meningocócica de polisacárido simple contra *Neisseria meningitidis*

En el estudio MenACWY-TT-021 realizado en sujetos de 4,5 a 34 años, la inmunogenicidad de Nimenrix administrado entre 30 y 42 meses después de la vacunación con una vacuna ACWY-PS se comparó con la inmunogenicidad de Nimenrix administrado a sujetos de la misma edad que no habían sido vacunado con ninguna vacuna meningocócica en los 10 años anteriores. Los GMT de rSBA fueron significativamente más bajos en los sujetos que habían recibido una dosis de la vacuna ACWY-PS 30-42 meses antes de Nimenrix. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación ya que todos los sujetos alcanzaron títulos de rSBA  $\geq 8$  para los cuatro grupos meningocócicos. Los resultados se muestran en la tabla 18.

**Tabla 18: Títulos de rSBA\* 1 mes después de la vacunación con Nimenrix en sujetos según su historial de vacuna meningocócica (Estudio MenACWY-TT-021)**

Grupo meningococo	Sujetos de 30 a 42 meses vacunados previamente con ACWY-PS			Sujetos que no recibieron una vacuna contra el meningococo en los 10 años anteriores.		
	N	$\geq 8$ (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	$\geq 8$ (IC 95%)	GMT (IC 95%)
<b>A</b>	146	100% (97.5; 100)	6869 (6045; 7805)	69	100% (94.8; 100)	13015 (10722; 15798)
<b>C</b>	169	100% (97.8; 100)	1946 (1583; 2391)	75	100% (95.2; 100)	5495 (4266; 7076)
<b>W-135</b>	169	100% (97.8; 100)	4636 (3942; 5451)	75	100% (95.2; 100)	9078 (7088; 11627)
<b>Y</b>	169	100% (97.8; 100)	7800 (6683; 9104)	75	100% (95.2; 100)	13895 (11186; 17261)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte ATP.

\*Análisis de rSBA realizado en laboratorios 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  $\geq$ 1: 32 o un aumento de  $\geq$ 4 veces en el valor de rSBA desde el inicio) para los grupos A, C, W-135 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 meningococos.

## **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.

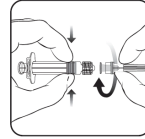
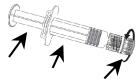
Nimenrix se debe reconstituir mediante la adición de todo el contenido de la jeringa precargada del solvente al vial que contiene el polvo.

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.