

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MENQUADFI 0,5 mL IM Enjeksiyonluk Çözelti
Meningokokal (A, C, Y ve W grupları) Polisakkarit Tetanoz Toksoidine Konjuge Aşı
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

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

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

*tetanoz toksoid taşıyıcı proteine konjuge 55 mcg

Yardımcı maddeler:

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

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

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

3. FARMASÖTİK FORM

Flakonda enjeksiyonluk çözelti.
Aşı steril, berrak bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MENQUADFI, *Neisseria meningitidis* A, C, W ve Y serogruplarının neden olduğu invazif meningokokal hastalıklara karşı korumak üzere 6.haftadan itibaren kişilerin aktif bağışıklaması için endikedir.

MENQUADFI'nin kullanımı mevcut resmi tavsiyelere uygun olmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Primer Aşılama

- Bebekler (6 haftalıktan itibaren): En az 2 ay arayla üç doz (her biri 0,5 mL) uygulanmalıdır.
- 6 ay ve üzerindeki kişilere tek bir doz (0,5 mL) uygulanır.

Rapel Aşılama

- Birincil aşılama serisinin 12 aylıktan önce tamamlanmasının ardından, yaşamın ikinci yılında (12 aylıktan itibaren) son dozdan en az 2 ay sonra bir rapel doz verilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).
- Daha önce aynı serogrupları içeren meningokokal aşısı olmuş olan 12 aylık ve daha büyük bireylerin rapel aşılaması için 0,5 mL'lik tek bir MENQUADFI dozu kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.1).
- MENQUADFI ile aşılamadan sonra uzun süreli antikor kalıcılığı verileri, aşılamadan sonraki 7 yıla kadar mevcuttur (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).
- MENQUADFI'nin rapel dozunun gerekliliğini veya zamanlamasını gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

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

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

Aşının hazırlanması

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

MENQUADFI'nin güvenliliği ve immünojenitesi 6 haftadan küçük bebeklerde henüz belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MENQUADFI subkütan, intravasküler veya intradermal olarak uygulanmamalıdır.

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

Aşırı duyarlılık

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

Araya giren hastalık

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

Senkop

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

Trombositopeni ve pıhtılaşma bozuklukları

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

Koruma

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

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

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

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

Bağışıklık yetmezliği

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

Tetanoz bağışıklaması

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

Yardımcı maddeler

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

İzlenebilirlik

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer aşılarla eş zamanlı kullanım

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

Sistemik immünosupresif tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

MENQUADFI'nin güvenliliği ve etkinliği 6 haftalıktan 17 yaşına kadar olan bireylerde belirlenmiştir. MET41, MET42 ve MET58'den elde edilen veriler, MENQUADFI'nin prematüre doğum öyküsü olan bebeklere verilebileceğini göstermektedir. MENQUADFI'nin güvenliliği, prematüre doğum öyküsü olan 237 bebekte değerlendirilmiş ve bu bebekler ile tam zamanında doğan bebekler arasında MENQUADFI sonrası advers reaksiyonlar açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca, prematüre doğum öyküsü olan 61-71 bebekte (MET 42) değerlendirilen MENQUADFI 'ye karşı bağışıklık yanıtları, tam zamanında doğan bebeklerinkine karşılaştırılabilir olmuştur.

Klinik durumu iyi olan erken doğum öyküsü olan bebekler, doğum ağırlığına bakılmaksızın, tam zamanında doğan bebeklerle aynı kronolojik yaşta ve aynı programa göre tam doz aşı ile bağışıklanmalıdır.

MENQUADFI, rutin pediyatrik aşılarla birlikte uygulanabilir. Bebeklerde yapılan çalışmalarda, MENQUADFI'nin, 6 hafta ile 12 aydan küçük yaştaki bireylerde rutin pediyatrik aşılarla birlikte güvenliliği araştırılmıştır.

ABD'deki iki klinik çalışmada, aşılama 6 hafta gibi erken bir yaşta başlanan bebeklerde MENQUADFI, rutin pediyatrik aşılarla birlikte uygulanmıştır. Bu aşılar arasında Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz, naktif Polio ve Hemafilus influenza Tip B aşısı (Tdap-IPV-Hib), 13 valanlı konjuge pnömokok aşısı (KPA13), rotavirüs aşısı, Hepatit B aşısı (HepB), kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşısı (KKK), suçiçeği aşısı (S) (MET41 ve MET42) ve Hepatit A aşısı (HepA) (MET42) yer almaktadır. Başka bir ABD klinik çalışmada ise, aşılama 6-7 aylık daha büyük bebeklerde başlanmış (MET61) ve MENQUADFI, Tdap-IPV-Hib veya Tdap-IPV-HepB-Hib aşısı, rotavirüs aşısı, HepB, KPA13, KKK ve S ile birlikte uygulanmıştır. MENQUADFI'nin rutin pediyatrik aşılarla birlikte uygulanması ile MenACWY-CRM'nin rutin pediyatrik aşılarla birlikte uygulanması arasında, advers reaksiyonlar açısından herhangi bir fark gözlenmemiştir (MET42, MET41, MET61).

Bir Avrupa klinik çalışmada, aşılama 6 hafta gibi erken bir yaşta başlanan bebeklerde MENQUADFI, rutin pediyatrik aşılarla birlikte uygulanmıştır. Bu aşılar arasında Tdap-IPV-HepB-Hib, KPA10 veya KPA13 ve KKK yer almaktadır (MET58). MENQUADFI ile birlikte uygulandığında, rutin pediyatrik aşılarla görülen yan etkiler ile MENACWY-TT ile birlikte uygulandığında görülen yan etkiler arasında herhangi bir fark bulunmamıştır (MET58).

Aşılama 2 aylıktan itibaren başlatan diğer iki destekleyici klinik çalışmada (MET33 ve MET52) MENQUADFI, Tdap-IPV-HepB-Hib veya Tdap-HepB-IPV/Hib veya Tdap-HepB-

IPV, HepB, rotavirüs aşısı ve KPA13 ile birlikte uygulanmıştır. MET33'te MENQUADFI ayrıca KKK ile eş zamanlı olarak uygulanmıştır.

MET33 çalışmasında, rutin pediyatrik aşilar MENQUADFI ile birlikte verildiğinde, bu aşiların Meksika'da MenACWY-CRM ile birlikte verildiği duruma kıyasla advers reaksiyonlarda önemli bir fark görülmemiştir. Rusya Federasyonu'ndaki katılımcılar için, MENQUADFI ile birlikte veya tek başına verildiğinde rutin pediyatrik aşiları takiben advers reaksiyonlarda herhangi bir fark görülmemiştir.

Benzer şekilde, MENQUADFI tek başına veya meningokok serogrup B aşısı (Bexsero) (MET52) ile birlikte verildiğinde rutin pediyatrik aşiların ardından advers reaksiyonlarda önemli bir fark görülmemiştir.

MENQUADFI, 6 hafta ile 23 ay arası için kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısı (KKK) ve suçiçeği aşısı (S), Tdap-IPV-HepB-Hib veya Tdap-IPV/Hib (tetanoz toksoidine konjuge Hib) aşısı gibi hepatit B (HepB), inaktif poliovirüs (IPV) veya *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) ile kombinasyon Tdap aşiları dahil kombine difteri – tetanoz – asellüler boğmaca (Tdap) aşiları, 13 valanlı pnömokok polisakkarit konjuge aşısı (PVC-13) ve rotavirüs aşısı ile birlikte uygulanabilir.

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

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

MENQUADFI 10 ila 17 yaş için difteri, tetanoz, boğmaca (aselüler, bileşen) aşısı (adsorbe edilmiş, azaltılmış antijen(ler) içeriği) (Tdap) veya Tdap ve inaktif poliovirüs aşısı (Tdap-IPV) ve 4 valanlı insan papillomavirüs aşısı (rekombinant, adsorbe) (4vHPV) veya 9 valanlı HPV aşısı (9vHPV) ile birlikte uygulanabilir. Bununla birlikte, bazı antijenlere karşı antikor yanıtları birlikte uygulamadan etkilenebilir.

Meningokokal aşısı olmamış 10 ila 17 yaş arası çocuklarda ve adolesanlarda, Tdap aşısı MENQUADFI ve 4vHPV ile eş zamanlı uygulandığında, yalnızca 4vHPV aşısı ile birlikte uygulamaya kıyasla, PT için eşdeğer yanıt ve FHA, PRN ve FIM'e karşı daha düşük antikor yanıtları görülmüştür (bağışıklık yanıtı tüm HPV serisi tamamlandıktan sonra değerlendirilmiştir). Diğer dört valanlı meningokokal konjugat aşilarında da gözlemlenen boğmaca antijen yanıtlarındaki farklılığın klinik etkileri bilinmemektedir.

MENQUADFI'nin 10-17 yaş arası çocuk ve adolesanlarda Tdap-IPV ve 9vHPV ile eş zamanlı uygulanması, MENQUADFI'nin Tdap-IPV ve 9vHPV ile ardışık verilmesine kıyasla serogrup A için daha düşük GOT'lar ve sero-yanıt oranları, serogrup W için daha düşük GOT 'lar , inaktif polio tip 1 ve 3, difteri ve anti-HPV tip 6 ve 58'e (9vHPV'nin ilk dozundan sonra değerlendirilen bağışıklık yanıtı) karşı daha düşük yanıtlarla sonuçlanmıştır. Gözlemlenen düşük titre yanıtlarının klinik önemi net değildir. MENQUADFI'nin Tdap-IPV ve 9vHPV ile ardışık olarak uygulanması düşünülebilir (örn. yüksek risk altındaki çocuklar ve adolesanlar için).

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

MENQUADFI ve yukarıda listelenenler dışındaki diğer aşılardan birlikte uygulanması incelenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

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

MENQUADFI gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

MENQUADFI'nin, 6 haftalık ile 12 aylıktan küçük aşılama başlanan bebeklerdeki güvenliliği, katılımcıların rutin pediyatrik aşılarda (N=6.060) birlikte en az bir doz MENQUADFI veya MenB aşısıyla (N=314) birlikte MENQUADFI aldığı 6 çalışmaya dayanmaktadır. Rutin pediyatrik aşılarda Tdap-IPV/Hib, Tdap-IPV-HepB, Tdap-IPV-HepB-Hib, Tdap-HepB-IPV/Hib, Hib aşısı, KPA13 veya KPA10, rotavirüs aşısı, HepB, KKK, S veya HepA bulunmaktadır. Bu çalışmalar, yaşamın ilk yılında 1, 2 veya 3 doz MENQUADFI içeren bir primer serinin güvenliğini ve ardından 12. aydan itibaren yaşamın ikinci yılında bir rapel dozunu değerlendirmiştir.

Aşılamaya 6 haftalıktan başlayıp 12 aylıktan küçük olan bebeklerde MENQUADFI 'nin herhangi bir dozuyla aşılamadan sonraki 7 gün içinde en sık bildirilen advers reaksiyonlar irritabilite (% 74,6) ve enjeksiyon bölgesinde hassasiyet (% 64,6) olmuştur. Bu advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif veya orta şiddette olmuştur.

MENQUADFI'nin 12 ay ve daha büyük kişilerde tek doz güvenliliği yedi randomize, aktif kontrollü, çok merkezli pivotal çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda 6.308 birey, MENQUADFI'nin primer dozunu (N=5.906) veya rapel dozunu (N=402) olmuştur ve güvenlilik analizlerine dahil edilmiştir. Buna 12 ila 23 ay arası 1.389 küçük çocuk, 2 ila 9 yaş arası 498 çocuk, 10 ila 17 yaş arası 2.289 çocuk ve adolesan, 18 ila 55 yaş arası 1.684 yetişkin, 56 ila 64 yaş arası 199 yaşlı yetişkin ve 65 yaş ve üzeri 249 yaşlı dahil edilmiştir. Bunlardan 392 adolesan, Tdap ve 4vHPV ile birlikte uygulanan MENQUADFI almıştır ve 589 küçük çocuk, MMR+V (N=189), DTaP-IPV-HepB-Hib (N=200) veya PCV-13 (N=200) ile birlikte uygulanan MENQUADFI almıştır.

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

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

MENQUADFI ile birlikte uygulanan rutin pediyatrik aşıların ardından görülen advers reaksiyonlarda, 6 haftalık ile 12 aylıktan küçük bebeklerde diğer meningokok aşılarıyla birlikte uygulananlara kıyasla bir fark görülmemiştir.

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

10-17 yaş arası çocuk ve adolesanlara tek başına MENQUADFI (N=171) veya Tdap-IPV ve 9vHPV'nin ilk dozu ile eş zamanlı MENQUADFI (N=116) verilmiştir. Tdap-IPV ve MENQUADFI ile birlikte verildiğinde 9vHPV enjeksiyon bölgesinde enjeksiyon bölgesi reaksiyonu ağrısı oranları (% 83,6), Tdap-IPV ve 9vHPV'nin MENQUADFI olmadan verildiği duruma (% 67,3) kıyasla daha yüksekti. Genel olarak, advers reaksiyonların oranları ve yoğunluğu bu iki grup arasında karşılaştırılabilir düzeydeydi.

Ek bir klinik çalışmada, 3-6 yıl önce MENQUADFI primer dozunu olmuş 13-26 yaşındaki ergenler ve yetişkinlere, meningokokal serogrup B (MenB) aşısı, Trumenba (N=93) veya Bexsero (N=92) ile birlikte MENQUADFI verildi. Aşılamadan sonraki 7 gün içinde sistemik reaksiyonların oranları ve yoğunluğu, MENQUADFI'nin MenB aşısı ile birlikte verildiği durumda, MENQUADFI'nin tek başına verildiği duruma göre daha yüksek olma eğilimindeydi. En yaygın istenen sistemik reaksiyon, MENQUADFI ve MenB aşısını birlikte alan adolesanlarda ve yetişkinlerde (Trumenba, % 65,2; Bexsero, % 63) tek başına MENQUADFI alanlara (% 32,8) kıyasla daha sık görülen hafif yoğunlukta miyalji idi.

Advers reaksiyonların listesi

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

MENQUADFI ile yürütülen klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde 2 yaş ve üzerindeki bireylere tek başına verildiğinde aşağıda listelendiği gibi aşağıdaki advers reaksiyonlar tanımlanmıştır. Aşılamaya başlanan 6 haftalık ile 12 aylıktan küçük bebeklerde ve 12 ila 23 ay arası küçük çocuklarda gözlemlenen güvenlik profilleri, pediatrik popülasyon bölümünde sunulmuştur.

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek : Lenfadenopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaksi

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Bilinmiyor: Febril konvulsiyonlar, nöbetler

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Kusma, mide bulantısı

Seyrek: İshal, mide ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Ürtiker, kaşıntı, döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Miyalji

Seyrek : Ekstremitede ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Halsizlik, enjeksiyon bölgesi ağrısı

Yaygın: Ateş, enjeksiyon bölgesinde şişme ve eritem

Yaygın olmayan: Yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde kaşıntı, sıcaklık, morarma ve döküntü

Seyrek: Üşüme, aksiller ağrı, enjeksiyon bölgesinde sertlik

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

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

MENQUADFI, yaşamın ikinci yılında rapel doz olarak uygulandığında ve rutin pediatrik aşılarla birlikte verildiğinde, güvenlik profili açısından 6 hafta ile 12 ay arası bebeklerde gözlemlenen profile benzerlik göstermiştir. 12-23 aylık çocuklarda MENQUADFI aşısının rapel doz veya tek primer doz olarak uygulanmasını takiben gözlemlenen yan etkiler genel olarak birbirine benzer bulunmuştur

6 hafta-12 ay arası küçük bebeklerde MENQUADFI uygulamasını takiben klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers reaksiyonların özeti

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Yaygın olmayan: Nazofarenjit
Seyrek : Üst solunum yolu enfeksiyonu**, rinit**

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Anafilaktik reaksiyon*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıklar
Çok yaygın: İritabilite

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Uyuşukluk
Seyrek: Febril konvülsiyon*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Seyrek: Öksürük**

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Kusma
Yaygın olmayan: İshal
Seyrek: Kabızlık**

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Döküntü
Seyrek: Peteşi***, ürtiker**, eritem**, maküler döküntü**, egzema**

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Ateş, anormal ağlama, enjeksiyon bölgesinde hassasiyet/ağrı, eritem, şişme
Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde morarma
Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde: hemoraji, heamatom, kitle, endurasyon, sıcaklık, döküntü
Seyrek: Enjeksiyon bölgesinde: renk değişikliği**, reaksiyon**, kabuklanma**

* 12-18 aylık bir bireyde, % 0,1'den düşük sıklıkta görülmüştür.

** Olayı yaşayan 3 veya daha fazla kişide % 0,1'den düşük sıklıkta görülmüştür.

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

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaksi

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: İritabilite

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uyuşukluk

Bilinmiyor: Febril konvulsiyonlar, nöbetler

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kusma, ishal

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Yaygın: Ateş

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

Geriatrik popülasyon:

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC Kodu: J07AH08

Etki mekanizması

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

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

İmmünojenite

MENQUADFI 'nin 6 hafta-12 ay arası küçük bebeklerdeki immünojenitesi, birincil aşılama serisinin yaşamın ilk yılında bir veya üç dozdan (ilk dozdaki yaşa bağlı olarak) ve yaşamın ikinci yılında bir rapel dozdan oluştuğu iki pivotal çalışmada değerlendirilmiştir.

6 hafta-6 ay arasında aşılarmaya başlayan bebeklerde immünojenite

MET42 (NCT03537508) çalışması, MENQUADFI'nin üç doz (2, 4 ve 6 aylıkken uygulanan) ve bir rapel doz (12-18 aylıkken uygulanan) uygulamasının immünojenitesini, üçüncü ve rapel aşılamadan 30 gün sonra MenACWY-CRM ile karşılaştırmıştır. hSBA titrelerinin $\geq 1:8$ olduğu katılımcıların yüzdesi (seroproteksiyon oranı), hSBA seroyanıt oranı ve GMT'ler Tablo 1'te sunulmuştur.

MENQUADFI için, dört serogrup için de MenACWY-CRM'ye kıyasla, rapel dozdan sonra serolojik yanıt oranlarına dayalı olarak non-inferior olduğu gösterilmiştir.

Üçüncü dozdan sonra seroproteksiyon oranlarına göre immün non-inferiorite, dört serogrup için de MenACWY-CRM ile karşılaştırıldığında MENQUADFI için gösterilmiştir.

Tablo 1: 2, 4 ve 6 aylarda rutin bebek aşıları ile birlikte ve 12-18 aylarda rapel doz olarak uygulanan MENQUADFI ve MenACWY-CRM aşısına karşı verilen bakterisidal antikor yanıtlarının aşılamadan 30 gün sonra karşılaştırılması (MET42 çalışması*)

	3. Doz Sonrası		Rapel Öncesi Doz		Rapel Sonrası Doz	
Serogruplara göre sonlanım noktası	MENQUADFI (% 95 GA)	MenACWY-CRM (% 95 GA)	MENQUADFI (% 95 GA)	MenACWY-CRM (% 95 GA)	MENQUADFI (% 95 GA)	MenACWY-CRM (% 95 GA)
A	N=682-852	N=322-409	N=607	N=282	N=501-462	N=223-296
% $\geq 1:8$ (Seroproteksiyon) [†]	77,9 (75; 80,7)	67,7 (63; 72,2)	62,8 (58,8; 66,6)	46,5 (40,5; 52,5)	87,7 (84,9; 90,1)	88,2 (83,9; 91,6)
% Seroyanıt ^{††}	64,4 (60,6; 68)	50,6 (45; 56,2)	-	-	79,4 (75,6; 82,9)	77,6 (71,5; 82,9)
hSBA GMT	25 (23; 28)	15 (13; 18)	11 (10; 12)	7 (6; 8)	67 (58; 78)	57 (47; 70)
C	N=691-835	N=338-421	N=612	N=284	N=530-655	N=238-300

% $\geq$ 1:8 (Seroproteksiyon) $\ddagger$	99 (98,1; 99,6)	91,2 (88,1; 93,7)	93,1 (90,8; 95)	30,6 (25,3; 36,4)	99,4 (98,4; 99,8)	93,3 (89,9; 95,9)
% Seroyanıt $\ddagger$	96,4 (94,7; 97,6)	82,8 (78,4; 86,7)	-	-	97 (95,1; 98,3)	88,2 (83,4; 92)
hSBA GMT	391 (356; 428)	53 (46; 61)	61 (54; 69)	4 (4; 5)	678 (606; 758)	91 (76; 109)
W	N=739-883	N=369-438	N=619	N=288	N=523-651	N=233-305
% $\geq$ 1:8 (Seroproteksiyon) $\ddagger$	98,6 (97,6; 99,3)	92,9 (90,1; 95,1)	97,1 (95,4; 98,3)	61,5 (55,6; 67,1)	99,4 (98,4; 99,8)	99 (97,2; 99,8)
% Seroyanıt $\ddagger$	92,8 (90,7; 94,6)	85,6 (81,6; 89,1)	-	-	97,6 (95,9; 98,7)	96,4 (93,3; 98,3)
hSBA GMT	98 (91; 106)	49 (43; 55)	58 (53; 64)	9 (8; 10)	387 (352; 426)	175 (149; 206)
Y	N=701-861	N=347-423	N=611	N=287	N=523-651	N=250-295
% $\geq$ 1:8 (Seroproteksiyon) $\ddagger$	98,3 (97,1; 99)	91,7 (88,7; 94,2)	96,2 (94,4; 97,6)	67,9 (62,2; 73,3)	99,1 (98; 99,7)	98,6 (96,6; 99,6)
% Seroyanıt $\ddagger$	88,7 (86,2; 91)	81,8 (77,4; 85,8)	-	-	96,4 (94,4; 97,8)	92,3 (88,1; 95,4)
hSBA GMT	88 (81; 96)	41 (36; 46)	44 (40; 48)	10 (9; 11)	296 (268; 327)	186 (158; 219)

* Klinik çalışma kimlik numarası NCT03537508

$\ddagger$ Non inferior olma kriteri karşılanmıştır (2 taraflı % 95 GA'nın alt sınırı > -% 10'dur).

$\ddagger$ Her serogrup için serolojik yanıt oranı (birincil sonlanım noktası): aşılamaya öncesi hSBA titresi <1:8 olan ve aşılamaya sonrası titresi $\geq$ 1:16 olan veya aşılamaya öncesi titresi $\geq$ 1:8 olan ve aşılamaya sonrası titresi aşılamaya öncesi titresinden en az 4 kat daha yüksek olan katılımcıların oranı.

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

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

Aşılamaya 3 aylıktan itibaren başlayan bebeklerde tek başına veya MenB aşısıyla eş zamanlı uygulanan MENQUADFI'nin immünojenitesi

MET52 (NCT03632720) çalışması, bebeklerde tek başına veya MenB aşısıyla (Bexsero) birlikte verildiğinde MENQUADFI rapel dozunun immünojenitesini değerlendirmiştir. MENQUADFI 3 aylık ve 12-13 aylıkken, Bexsero ise 2, 4 ve 12-13 aylıkken verilmiştir.

MENQUADFI rapel dozunun tek başına veya 12-13 aylıkken Bexsero ile birlikte uygulanmasından 30 gün sonra seroproteksiyon (hSBA titreleri $\geq$ 1:8) elde eden katılımcıların yüzdesi dört serogrup için de % 99,4 ile % 100 arası olmuştur. MENQUADFI rapel dozu Bexsero ile eş zamanlı

uygulandığında, MENQUADFI 'nin tek başına uygulandığı duruma kıyasla seroproteksiyon oranına dayalı olarak immün non-inferiorite gösterilmiştir.

Genel olarak, MENQUADFI rapeli lisanslı MenB aşısı ile birlikte uygulandığında A, C, W ve Y serogruplarına karşı bağışıklık yanıtında klinik olarak anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir.

6 ila 12 ay arası bebeklerde immunojenite

6 aydan 12 aya kadar olan yaşta aşılannmaya başlayan bebeklerde immünojeniteye yönelik MET61 (NCT03691610) çalışması, MENQUADFI'nin bir dozu (6-7 aylıkken uygulanan) ve bir rapel dozu (12-13 aylıkken uygulanan) ile MenACWY-CRM'nin immünojenitesini, her aşılamadan 30 gün sonra karşılaştırmıştır. hSBA titrleri $\geq 1:8$ olan katılımcı yüzdesi (seroproteksiyon oranı), hSBA seroyanıt oranı ve GMT'ler Tablo 2'de sunulmuştur.

Rapel dozdan sonraki seroyanıt ve seroproteksiyon oranlarına dayalı olarak, MENQUADFI'nin bağışıklık açısından MenACWY-CRM'ye karşı tüm dört serogrup için non-inferior olduğu gösterilmiştir.

Tablo 2: 6-7 aylıkken rutin bebek aşılarıyla birlikte uygulanan aşılamadan ve 12-13 aylıkken uygulanan rapel dozdan 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY-CRM aşısına verilen bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (MET61 çalışması*)

	İlk Doz Sonrası		Rapel Öncesi Doz		Rapel Sonrası Doz	
Serogruba göre sonlanım noktası	MENQUADFI (% 95 GA)	MenACWY-CRM (% 95 GA)	MENQUADFI (% 95 GA)	MenACWY-CRM (% 95 GA)	MENQUADFI (% 95 GA)	MenACWY-CRM (% 95 GA)
A	N=108-130	N=111-132	N=103	N=91	N=141-170	N=123-158
% $\geq 1:8$ (Seroproteksiyon) ^{†‡}	54,6 (45,7; 63,4)	37,9 (29,6; 46,7)	77,7 (68,4; 85,3)	73,6 (63,3; 82,3)	95,3 (90,9; 97,9)	93 (87,9; 96,5)
% Seroresponse ^{†‡}	30,6 (22,1; 40,2)	15,3 (9,2; 23,4)	-	-	89,4 (83,1; 93,9)	82,9 (75,1; 89,1)
hSBA GMT	8 (7; 10)	5 (4; 7)	20 (15; 27)	15 (11; 20)	184 (143; 237)	119 (90,6; 157)
C	N=104-127	N=107-133	N=118	N=118	N=134-162	N=126-160
% $\geq 1:8$ (Seroproteksiyon) ^{†‡}	96,9 (92,1; 99,1)	90,2 (83,9; 94,7)	98,1 (93,2; 99,8)	69,1 (58,8; 78,3)	100 (97,7; 100)	98,1 (94,6; 99,6)
% Seroyanıt ^{†‡}	92,3 (85,4; 96,6)	81,3 (72,6; 88,2)	-	-	99,3 (95,9; 100)	97,6 (93,2; 99,5)
hSBA GMT	167 (129; 217)	41 (33; 52)	150 (117; 193)	13 (10; 17)	1473 (1236; 1756)	319 (263; 388)
W	N=108-134	N=112-134	N=120	N=117	N=143-171	N=127-159

% $\geq 1:8$ (Seroproteksiyon) $\ddagger$	38,1 (29,8; 46,8)	28,4 (20,9; 36,8)	96,2 (90,6; 99)	50,5 (40; 61,1)	100 (97,9; 100)	95,6 (91,1; 98,2)
% Seroyanıt $\dagger\dagger$	18,5 (11,7; 27,1)	8 (3,7; 14,7)	-	-	99,3 (96,1; 100)	92,9 (86,9; 96,7)
hSBA GMT	6 (4; 7)	4 (3; 5)	47 (36; 61)	6 (5; 8)	442 (367; 533)	106 (83; 135)
Y	N=102-125	N=106-128	N=120	N=116	N=140-170	N=128-160
% $\geq 1:8$ (Seroproteksiyon) $\ddagger$	60,8 (51,7; 69,4)	26,6 (19,1; 35,1)	96,2 (90,6; 9)	54,8 (44,2; 65,2)	100 (97,9; 100)	97,5 (93,7; 99,3)
% Seroyanıt $\dagger\dagger$	30,4 (21,7; 40,3)	7,5 (3,3; 14,32)	-	-	98,6 (94,9; 99,8)	97,7 (93,3; 99,5)
hSBA GMT	8 (7; 11)	4 (3; 5)	46 (36; 59)	7 (5; 8)	423 (358; 499)	133 (107; 166)

* Klinik çalışma kimlik numarası NCT03691610

$\ddagger$ Non inferior olma kriteri karşılanmıştır (2 taraflı % 95 GA'nın alt sınırı > -% 10'dur).

$\dagger$ Her serogrup için serolojik yanıt oranı (birincil sonlanım noktası): aşılamaya öncesi hSBA titresi $< 1:8$ olan ve aşılamaya sonrası titresi $\geq 1:16$ olan veya aşılamaya öncesi titresi $\geq 1:8$ olan ve aşılamaya sonrası titresi aşılamaya öncesi titresinden en az 4 kat daha yüksek olan katılımcıların oranı.

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

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

Küçük çocuklarda (12 ila 23 ay arası), çocuklarda ve adolesanlarda (2 ila 17 yaşında), yetişkinlerde (18 ila 55 yaş) ve yaşlı yetişkinlerde (56 yaş ve üzeri) primer aşılamaya için tek doz MENQUADFI'nin immünojenitesi altı pivotal çalışmada ve küçük çocuklarda (12 ila 23 ay arası) çocuklarda ve adolesanlarda (10 ila 17 yaş arası) iki ek çalışmada değerlendirilmiştir. Rapel aşısı olarak kullanıldığındatek doz MENQUADFI'nin immünojenitesi bir pivotal çalışmada (15 ila 55 yaş arası yetişkinler) ve dört ek çalışmada değerlendirilmiştir: ikisi 12 ila 23 aylıkken yapılan primer aşılamadan 3 yıl ve 5 yıl sonra çocuklarda, biri primer aşılamadan 3-6 yıl sonra ergenlerde ve yetişkinlerde ve biri primer aşılamadan 3, 5 ve 6-7 yıl sonra 56 yaş ve üzerindeki yaşlı yetişkinlerde. Ayrıca, bu ek çalışmalarda, MenQuadfi ile primer aşılamadan en az 3 yıl ve en fazla 7 yıl sonra antikor yanıtının kalıcılığına ilişkin klinik veriler mevcuttur. Primer immünojenite analizleri, eksojen kompleman (hSBA) kaynağı olarak insan serumu kullanılarak serum bakterisidal aktivitenin (SBA) ölçülmesiyle gerçekleştirilmiştir. Tavşan komplemanı (rSBA) verileri, tüm yaş gruplarındaki alt kümelerde mevcuttur ve genellikle insan komplemanı (hSBA) verileriyle gözlemlenen eğilimleri takip eder. İlave olarak, tüm bireyler MEQ00065 çalışmasında [NCT03890367] serogrup C için hSBA ve rSBA ile ölçülen birincil immünojenite açısından değerlendirilmiştir.

12 ila 23 ay arası küçük çocuklarda immünojenite

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

MET51, meningokokal aşısı olmamış veya bir yaşında tek monovalanlı meningokokal C

konjugat aşıları ile aşılanmış küçük çocuklarda yürütülmüştür (bkz. Tablo 3).

Tablo 3: 12 ila 23 ay arası sadece meningokokal aşısı olmamış (naif) küçük çocukların veya kombine (naif + primer MenC aşılı) küçük çocukların aşılanmasından 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY-TT aşısına verilen bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (MET51 çalışması*)

Serogruba göre sonlanım noktası	MENQUADFI (% 95 GA) Naif	MenACWY-TT (% 95 GA) Naif	MENQUADFI (% 95 GA) Kombine (Naif + İlk MenC Aşılı)	MenACWY-TT (% 95 GA) Kombine (Naif + Primer MenC Aşılı)
A	N=293	N=295	N=490	N=393-394
% $\geq$ 1:8 (Seroproteksiyon)**	90,8 (86,9; 93,8)	89,5 (85,4; 92,7)	90,4 (87,4; 92,9)	91,6 (88,4; 94,2)
% Seroyanıt	76,8 (71,5; 81,5)	72,5 (67,1; 77,6)	76,5 (72,5; 80,2)	77,1 (72,6; 81,2)
hSBA GOT	28,7 (25,2; 32,6)	28 (24,4; 32,1)	29,9 (26,9; 33,2)	34,5 (30,5; 39)
C	N=293	N=295	N=489	N=393-394
% $\geq$ 1:8 (Seroproteksiyon)**	99,3 (97,6; 99,9)	81,4 (76,4; 85,6)	99,2 (97,9; 99,8)	85,5 (81,7; 88,9)
% Seroyanıt	98,3 (96,1; 99,4)	71,5 (66; 76,6)	97,1 (95,2; 98,4)	77,4 (72,9; 81,4)
hSBA GOT	436 (380; 500)	26,4 (22,5; 31)	880 (748; 1.035)	77,1 (60,7; 98)
W	N=293	N=296	N=489	N=393-394
% $\geq$ 1:8 (Seroproteksiyon)**	83,6 (78,9; 87,7)	83,4 (78,7; 87,5)	84,9 (81,4; 87,9)	84 (80; 87,5)
% Seroyanıt	67,6 (61,9; 72,9)	66,6 (60,9; 71,9)	70,8 (66,5; 74,8)	68,4 (63,6; 73)
hSBA GOT	22 (18,9; 25,5)	16,4 (14,4; 18,6)	24,4 (21,8; 27,5)	17,7 (15,8; 19,8)
Y	N=293	N=296	N=488-490	N=394-395
% $\geq$ 1:8 (Seroproteksiyon)**	93,2 (89,7; 95,8)	91,6 (87,8; 94,5)	94,3 (91,8; 96,2)	91,6 (88,5; 94,2)
% Seroyanıt	81,9 (77; 86,1)	79,1 (74; 83,5)	84,8 (81,3; 87,9)	78,9 (74,6; 82,9)
hSBA GOT	38 (33; 43,9)	32,2 (28; 37)	41,7 (37,5; 46,5)	31,9 (28,4; 36)

* Klinik çalışma kimlik numarası NCT02955797

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

Katılımcı sayısı, zaman noktalarına ve serogruplara bağlı olarak değişir.

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

** Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

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

MET51 çalışmasında (NCT02955797) ilk monovalanlı meningokokal C konjugat aşısı ile aşılanan küçük çocukların (12 ila 23 ay arası) çoğunluğunda, D30 aşılama sonrasında MENQUADFI grubunda (N=198) ($\geq$ % 86,7) ve MenACWY-TT grubunda (N=99) ($\geq$ % 85,7)

hSBA titreleri $\geq 1:8$ idi. Bu küçük çocuklar bebekliklerinde MenC-TT veya MenC-CRM aşıları olmuştur. Aşılama sonrası seroproteksiyon oranları, ilk aşı geçmişiine bakılmaksızın tüm serogruplar için MENQUADFI ve MenACWY-TT arasında benzerdi.

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

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

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

MENQUADFI'nin meningokokal serogrup C'ye göre hSBA seroproteksiyon oranı ve hSBA ve rSBA, GOT'lar açısından MenACWY-TT aşısına kıyasla üstünlüğü gösterilmiştir. rSBA seroproteksiyon oranı için meningokokal serogrup C'ye göre non-inferiorite gösterilmiştir.

MENQUADFI'nin MenC-TT aşısına kıyasla rSBA ve hSBA GOT'ları için meningokok serogrup C'ye üstünlüğü ve rSBA ve hSBA seroproteksiyon oranları için meningokokal serogrup C'ye non-inferiorite gösterilmiştir (bkz. Tablo 4)

Tablo 4: Meningokok aşısı uygulanmamış 12 ila 23 aylık küçük çocukların aşılanmasından 30 gün sonra MenQuadfi, MenACWY-TT ve MenC-TT aşılarına serogrup C için hSBA ve rSBA bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (MEQ00065 çalışması*)

Sonlanım noktası	MenQuadfi (% 95 GA)	MenACWY- TT (% 95 GA)	MenC-TT (% 95 GA)	MenQuadfi (% 95 GA)	MenACWY- TT (% 95 GA)	MenC-TT (% 95 GA)
	hSBA			rSBA		
	N=214	N=211	N=216	N=213	N=210	N=215

% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)	99,5 [#] § (97,4; 100)	89,1 (84,1; 93)	99,5 (97,4; 100)	100 [¶] (98,3; 100)	94,8 (90,8; 97,4)	100 (98,3; 100)
% Seroyanıt	99,5 (97,4; 100)	83,4 (77,7; 88,2)	99,1 (96,7; 99,9)	99,5 (97,4; 100)	92,9 (88,5; 95,9)	99,5 (97,4; 100)
GOT'ler	515 [§] (450; 591)	31,6 (26,5; 37,6)	227 (198; 260)	2.143 [¶] (1.870; 2.456)	315 (252; 395)	1.624 (1.425; 1.850)

* Klinik araştırma kimlik numarası NCT03890367

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

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

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

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

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

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

Kesin binom yönteminden hesaplanan tek oranın % 95 GA'sı

6 haftadan itibaren aşılarmaya başlanan bebeklerde MENQUADFI 'nin rutin pediyatrik aşılarda eş zamanlı uygulandığındaki immünojenitesi - MET42, MET61, MET33, MET52 çalışmaları:

MENQUADFI rutin pediyatrik aşılarda birlikte uygulanabilir. ABD'de yürütülen ve bebeklerde aşılamanın 6 haftalık gibi erken bir dönemde başlatıldığı bir klinik çalışmada MENQUADFI, Tdap-IPV/Hib, KPA13, rotavirüs aşısı, HepB, KKK, S ve HepA dahil olmak üzere rutin pediyatrik aşılarda birlikte verilmiştir (MET42). ABD'de yürütülen ve 6-7 aydan daha büyük bebeklerde aşılamanın başlatıldığı bir başka klinik çalışmada (MET61), MENQUADFI Tdap-IPV/Hib veya Tdap-IPV-HepB, Hib aşısı, rotavirüs aşısı, HepB, KPA13, KKK ve S ile birlikte uygulanmıştır.

Rutin pediyatrik aşılarda bağışıklık yanıtı MET42'de değerlendirilmiş ve Tdap-IPV/Hib, KPA13, rotavirüs aşısı, HepB, KKK ve S, MENQUADFI ile birlikte verildiğinde aşılarda MenACWY-CRM ile birlikte verildiği duruma kıyasla herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir. Tdap-IPV/Hib, KPA13, rotavirüs aşısı ve HepB'ye karşı bağışıklık yanıtlarının 6. aydaki aşılamalardan sonra ve Tdap-IPV/Hib, KPA13, KKK ve S'ne karşı bağışıklık yanıtlarının 12-18. aydaki aşılamalardan sonra non inferior olduğu gösterilmiştir.

Destekleyici diğer iki klinik çalışmada (MET33 ve MET52), MENQUADFI Tdap-IPV-HepB-Hib veya Tdap-IPV/Hib veya Tdap-HepB-IPV/Hib, HepB, rotavirüs aşısı ve KPA13 ile birlikte uygulanmıştır. MET33'te MENQUADFI ayrıca KKK ile birlikte uygulanmıştır.

Genel olarak, Meksika ve Rusya Federasyonu'nda (MET33) yürütülen çalışmalarda, MENQUADFI veya MenACWY-CRM ile birlikte uygulanan veya tek başına uygulanan rutin pediyatrik aşılarda immünojenite profili, hem bebek aşılama serisi sonrasında hem de yaşamın ikinci yılındaki rapel aşılama sonrasında benzer bulunmuştur

2 ila 9 yaş arası çocuklarda immünojenite

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

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

gösterilmiştir.

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

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

*Klinik çalışma kimlik numarası NCT03077438

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

Katılımcı sayısı, zaman noktalarına ve serogruplara bağlı olarak değişir.

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

10 ila 17 yaş arası çocuklar ve adolesanlarda immünojenite

MENQUADFI uygulamasını takiben, 10 ila 17 yaş arası çocuklar ve adolesanlarda immünojenite MenACWY-CRM (MET50 [NCT02199691]) veya MenACWY-DT (MET43 [NCT02842853]) veya MENQUADFI uygulamasını takiben seroproteksiyonun MenACWY-TT

(MEQ00071) [NCT04490018]]'e kıyasla seroyanıtı karşılaştırarak üç çalışmada değerlendirilmiştir.

MET50, meningokokal aşısı olmamış bireylerde yürütülmüştür ve seroyanıt tek başına MENQUADFI, tek başına MenACWY-CRM, MENQUADFI'nin Tdap ve 4vHPV ile birlikte uygulanması veya tek başına Tdap ve 4vHPV ile uygulamayı takiben değerlendirilmiştir.

Tablo 6: 10 ila 17 yaş arası meningokokal aşısı olmamış çocuklar ve adolesanlarda aşılamadan 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY-CRM'ye karşı bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (MET50 çalışması*)

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

Klinik çalışma kimlik numarası NCT02199691

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

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

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

Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

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

Tablo 7: 10 ila 17 yaş arası meningokokal aşısı olmamış çocuklar ve adolesanlarda aşılamadan 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY-DT'ye karşı bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (MET43 çalışması*)

Serogruba göre sonlanım noktası	MENQUADFI (% 95 GA)		MenACWY-DT (% 95 GA)	
A	N=1.097		N=300	
% $\geq$ 1:8 (Seroproteksiyon)	96,2	(94,9; 97,2)	89	(84,9; 92,3)

% Seroyanıt**	74	(71,3; 76,6)	55,3	(49,5; 61)
hSBA GOT	78	(71,4; 85,2)	44,2	(36,4; 53,7)
C	N=1.097-1.098		N=300	
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)	98,5	(97,5; 99,1)	74,7	(69,3; 79,5)
% Seroyanıt**	95,6	(94,2; 96,8)	53,3	(47,5; 59,1)
hSBA GOT	504	(456; 558)	44,1	(33,7; 57,8)
W	N=1.097		N=300	
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)	98,3	(97,3; 99)	93,7	(90,3; 96,1)
% Seroyanıt**	84,5	(82,2; 86,6)	72	(66,6; 77)
hSBA GOT	97,2	(88,3; 107)	59,2	(49,1; 71,3)
Y	N=1.097		N=300	
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)	99,1	(98,3; 99,6)	94,3	(91,1; 96,7)
% Seroyanıt**	95,6	(94,2; 96,8)	85,7	(81,2; 89,4)
hSBA GOT	208	(189; 228)	80,3	(65,6; 98,2)

*Klinik çalışma kimlik numarası NCT02842853

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

Katılımcı sayısı, zaman noktalarına ve serogruplara bağlı olarak değişir.

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

**Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

MEQ00071, meningokok aşısı olmamış veya iki yaşından önce MenC aşısı ile bağışıklanmış gönüllülerde gerçekleştirilmiştir. Seroproteksiyon, tek başına MENQUADFI, tek başına MenACWY-TT veya Tdap-IPV ve 9vHPV ile birlikte uygulanan MENQUADFI ile uygulanmasından 30 gün sonra değerlendirilmiştir.

Tablo 8: 10 ila 17 yaş arası meningokokal aşısı olmamış ve MenC aşısı uygulanmış bireylerde aşılardan 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY-TT'ye karşı bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (MEQ00071* çalışması)

Serogruba göre sonlanım noktası	MENQUADFI (% 95 GA)	MenACWY-TT (% 95 GA)
A	N=158-159	N=159-160
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)**	97,5 (93,7; 99,3)	92,5 (87,3; 96,1)
% Seroyanıt	88 (81,9; 92,6)	75,5 (68; 81,9)
hSBA GOT	78,2 (64,6; 94,7)	56 (44; 71,2)
C	N=158-159	N=160-161
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)**	100 (97,7; 100)	95 (90,4; 97,8)
% Seroyanıt	99,4 (96,5; 100)	88,8 (82,8; 93,2)
hSBA GOT	2.294 (1.675; 3.142)	619 (411; 931)
W	N=159	N=159
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)**	100 (97,7; 100)	98,8 (95,6; 99,8)
% Seroyanıt	93,1 (88; 96,5)	81,4 (74,5; 87,1)
hSBA GOT	134 (109; 164)	64,6 (52,5; 79,4)
Y	N=158	N=160
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)**	99,4 (96,5; 100)	98,1 (94,6; 99,6)
% Seroyanıt	98,7 (95,5; 99,8)	88,1 (82,1; 92,7)
hSBA GOT	169 (141; 202)	84,8 (68,3; 105)

*Klinik çalışma kimlik numarası NCT04490018

N: Geçerli seroloji sonuçlarıyla protokol başına analiz setindeki yetişkin sayısı.
Katılımcı sayısı, zaman noktalarına ve serogruplara bağlı olarak değişir.
Kesin binom yönteminden hesaplanan tek oranın % 95 GA'sı.
** Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

Rastgele olmayan bir katılımcı alt kümesinde (N=60) yapılan keşifsel bir analizde, MENQUADFI'nin Tdap-IPV ve 9vHPV ile birlikte uygulanmasından 6 ve 30 gün sonra bağışıklık yanıtı ve koruma oranları ölçülmüştür. Serogrup A için seroproteksiyona sahip katılımcıların oranı 6 günde artış göstermezken, katılımcıların çoğu serogrup C, W ve Y'ye karşı seroproteksiyona sahip olmuştur (> % 94). 30 gün sonra, bu alt kümedeki koruma oranları Tablo 6'da bildirilen tüm çalışma popülasyonu ile karşılaştırılabilir düzeydi.

MenC aşılama durumuna göre katılımcılarda yanıt

Tek doz MENQUADFI uygulamasını takiben serogrup C'nin immünojenitesi, tek doz MenACWY-TT ile karşılaştırılarak hem daha önce meningokok aşısı olmayan hem de iki yaşından önce MenC ile aşılanmış bireylerde değerlendirilmiştir (MEQ00071). Genel olarak, MENQUADFI uygulanan meningokok aşısı olmamış bireylerde serogrup C'ye karşı aşılama sonrası serolojik yanıt ve hSBA GOT'ları MenACWY TT alanlara göre daha yüksektir ve seroproteksiyon oranları da daha yüksektir. Daha önceden MenC ile aşılanmış bireylerde antikor yanıtında gruplar arasında fark gözlenmemiştir

18 ila 55 yaş arası yetişkinlerde immünojenite sonuçları

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

Tablo 9: 18 ila 55 yaş arası meningokokal aşısı olmamış yetişkinlerde aşılamadan 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY-DT'ye karşı bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (MET43 çalışması*)

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

*Klinik çalışma kimlik numarası NCT02842853

N: Geçerli seroloji sonuçlarıyla protokol başına analiz setindeki yetişkin sayısı.
Katılımcı sayısı, zaman noktalarına ve serogruplara bağlı olarak değişir.
Kesin binom yönteminden hesaplanan tek oranın % 95 GA'sı.
** Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

56 yaş ve üzeri yetişkinlerde immünojenite

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

Tablo 10: 56 yaş ve üzeri meningokokal aşısı olmamış yetişkinlerde aşılamadan 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY polisakkaritine karşı bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (MET49 çalışması*)

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

*Klinik çalışma kimlik numarası NCT02842866

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

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

** Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

Bağışıklık yanıtının kalıcılığı ve MENQUADFI rapel yanıtı

İlk aşılamadan sonra küçük çocuklarda, ergenlerde ve genç yetişkinlerde ve yaşlı yetişkinlerde antikor kalıcılığı, ilk aşılamadan en az 3 yıl olmak üzere 7 yıla kadar değerlendirilmiştir. MENQUADFI 'nin rapel dozunun immünojenitesi de değerlendirilmiştir.

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

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

aşıya (MENQUADFI veya MenACWY-TT) göre değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 11).

Tüm serogruplar için, MENQUADFI veya MenACWY-TT ile primer dozdan sonra D30'da ölçülen hSBA GOT değerleri, primer dozdan 3 yıl sonra (3Y) (D0 rapel dozu öncesi) ölçülen değerlerden daha yüksekti. Birincil dozdan 3 yıl sonraki (rapel öncesi) GOT değerleri, birincil doz öncesi GOT değerlerinden daha yüksektir ve bu da bağışıklık yanıtının uzun süreli kalıcılığının bir göstergesidir.

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

Tablo 11: MET54* çalışmasında, 3 yıl önce MENQUADFI veya MenACWY-TT ile primer aşılanan çocuklarda (4-5 yaş) rapel aşılamadan 30 gün sonra bakterisidal antikor yanıtının ve kalıcılığın karşılaştırılması – (MET62 çalışması)**

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

hSBA GOT	105 (73,9; 149)	32,5 (24,8; 42,7)	2.013 (1.451; 2.792)	75,8 (54,2; 106)	18,2 (13,8; 24)	2.806 (2.066; 3.813)	88,1 (69,3; 112)	23,8 (19,4; 29,1)	2.396 (1.919; 2.991)
----------	--------------------	----------------------	-------------------------	---------------------	--------------------	-------------------------	---------------------	----------------------	-------------------------

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

** Klinik araştırma kimlik numarası MET62 – NCT03476135

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

N, geçerli seroloji sonuçlarıyla kalıcılık için tam analiz seti (FASP) kullanılarak hesaplanmıştır; D30 primer doz sonrası = D30 MET54, 3Y primer doz sonrası (D0 rapel doz öncesi) = D0 MET62.

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

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

6 ila 7 yaş arası çocuklarda bağışıklık yanıtının kalıcılığı ve MENQUADFI rapel yanıtı MEQ00073 (NCT04936685), 5 yıl önce MET51 çalışması kapsamında 12 ila 23 aylıkken MENQUADFI'nin primer dozunu almış olan 6 ila 7 yaş arası çocuklarda primer dozun antikor kalıcılığını, immünojenitesini ve MENQUADFI rapel dozunun güvenilirliğini değerlendirmiştir (bkz. Tablo 12).

Tüm serogruplar için, primer dozdan 5 yıl sonraki (rapel öncesi) GOT değerleri, bağışıklık yanıtının devam ettiğinin göstergesi olarak, primer doz öncesi GOT değerlerinden daha yüksektir.

Rapel dozundan sonra, MENQUADFI ile aşılanan çocuklarda seroproteksiyon oranları tüm serogruplar için neredeyse % 100 olmuştur (A, C, W ve Y serogrupları için sırasıyla % 98,9, % 97,7, % 100 ve % 100).

Tablo 12: MENQUADFI ile rapel aşılama 30 gün sonra bakterisidal antikor yanıtının karşılaştırılması ve MET51* çalışmasında 5 yıl önce MENQUADFI ile aşılanmış çocuklarda (6 ila 7 yaş) kalıcılık - (MEQ00073 çalışması)**

	MENQUADFI ile primer aşılamaı takiben MENQUADFI ile rapel aşılama (% 95 GA)		
	Kalıcılık[#]		RAPEL^{\$} N=88
Serogruba göre sonlanım noktası	D30 primer doz sonrası N=208	5Y Post-primer doz (D0 rapel doz öncesi) N=208	
A			
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)	90,4 (85,5; 94)	76 (69,6; 81,6)	98,9 (93,8; 100)
% Seroyanıt	-	-	93,2 (85,7; 97,5)
hSBA GOT	28,9 (24,5; 34)	14,5 (12; 17,5)	1.143 (820; 1.594)
C			
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)	99,5 (97,4; 100)	85,1 (79,5; 89,6)	97,7 (92; 99,7)
% Seroyanıt	-	-	97,7 (92; 99,7)
hSBA GOT	1.315 (1.002; 1.724)	37,6 (29,8; 47,4)	8.933 (6.252; 1.2764)
W			
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)	83,7 (77,9; 88,4)	84,6 (79; 89,2)	100 (95,9; 100)
% Seroyanıt	-	-	98,9 (93,8; 100)
hSBA GOT	25,7 (21,3; 31)	30,7 (24,9; 37,9)	8.656 (6.393; 1.1721)
Y			
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)	92,3 (87,8; 95,5)	68,8 (62; 75)	100 (95,9; 100)
% Seroyanıt	-	-	98,9 (93,8; 100)
hSBA GOT	41,6 (35; 49,6)	12,7 (10,5; 15,4)	3.727 (2.908; 4.776)

*Klinik araştırma kimlik numarası MET51 - NCT02955797. Çalışma 12-23 aylık küçük çocuklarda yürütülmüştür.

**Klinik araştırma kimlik numarası MEQ00073 - NCT04936685

N, geçerli seroloji sonuçlarıyla kalıcılık için tam analiz seti (FASP) kullanılarak hesaplanmıştır. D30 primer doz sonrası = D30 MET51, 5Y primer doz sonrası (D0 rapel öncesi doz) = D0 MEQ00073.

\$ N, geçerli seroloji sonuçları ile protokol başına analiz seti (PPAS1) kullanılarak hesaplanmıştır; rapel doz = MET51'de primer aşılamaı 5 yıl sonra D30 MEQ00073.

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

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

MET51'de MENQUADFI ile primer öncesi MenC aşılama durumuna göre katılımcıların yanıtı MENQUADFI rapel dozunun uygulanmasını takiben serogrup C'ye karşı antikor yanıtları, MET51'de 5 yıl önce MENQUADFI ile primer yapılmadan önce yaşamlarının ilk yılında MenC aşılama durumuna bakılmaksızın benzerdi.

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

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

Tüm serogruplar için hSBA GOT'ları, MENQUADFI ve MenACWY-CRM ile prime edilmiş

bireyler için D30 sonrası prime dozda, 3-6 Yıl (3-6Y) sonrası birincil dozdan (D0 öncesi güçlendirici) daha yüksekti. 3-6Y sonrası birincil doz (D0 öncesi güçlendirici) GOT'ları, bağışıklık tepkisinin uzun süreli kalıcılığının göstergesi olarak, ön birincil GOT'lardan daha yüksekti.

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

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

Serogruba göre Sonlanım Noktası	MENQUADFI ile primer aşılamada MENQUADFI ile rapel aşılama (% 95 GA)				MenACWY-CRM ile primer aşılamada MENQUADFI ile rapel aşılama (% 95 GA)			
	Kalıcılık [^]		Rapel ^S		Kalıcılık [^]		Rapel ^S	
	D30 – Primerdoz sonrası N=376	3-6Y Primer doz sonrası (D0 – Rapel doz öncesi) N=379-380	D06 – Rapel doz sonrası N=46	D30 – Rapel doz sonrası N=174	D30 Primer doz sonrası N=132-133	3-6Y Primer doz sonrası (D0-Rapel doz öncesi) N=140	D06- Rapel doz sonrası N=45	D30 – Rapel doz sonrası N=176
A								
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)	94,7 (91,9; 96,7)	72,8 (68; 77,2)	91,3 (79,2; 97,6)	99,4 (96,8; 100)	81,2 (73,5; 87,5)	71,4 (63,2; 78,7)	95,6 (84,9; 99,5)	99,4 (96,9; 100)
% Seroyanıt	-	-	82,6 (68,6; 92,2)	94,8 (90,4; 97,6)	-	-	77,8 (62,9; 88,8)	93,2 (88,4; 96,4)
hSBA GOT	45,2 (39,9; 51,1)	12,5 (11,1; 14,1)	289 (133; 625)	502 (388; 649)	32,8 (25; 43,1)	11,6 (9,41; 14,3)	161 (93; 280)	399 (318; 502)
C								
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)	98,1 (96,2; 99,2)	86,3 (82,4; 89,6)	100 (92,3; 100)	100 (97,9; 100)	74,2 (65,9; 81,5)	49,3 (40,7; 57,9)	97,8 (88,2; 99,9)	100 (97,9; 100)
% Seroresponse	-	-	89,1 (76,4; 96,4)	97,1 (93,4; 99,1)	-	-	93,3 (81,7; 98,6)	98,9 (96; 99,9)
hSBA GOT	417 (348; 500)	37,5 (31,6; 44,5)	3.799 (2.504; 5.763)	3.708 (3.146; 4.369)	49,7 (32,4; 76,4)	11 (8,09; 14,9)	919 (500; 1.690)	2.533 (2.076; 3.091)
W								
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)	100 (99; 100)	88,9 (85,3; 91,9)	100 (92,3; 100)	100 (97,9; 100)	93,2 (87,5; 96,9)	76,4 (68,5; 83,2)	100 (92,1; 100)	100 (97,9; 100)
% Seroyanıt	-	-	97,8 (88,5; 99,9)	97,7 (94,2; 99,4)	-	-	88,9 (75,9; 96,3)	98,9 (96; 99,9)
hSBA GOT	82,7 (73,6; 92,9)	28,8 (25,1; 33)	1.928 (1.187; 3.131)	2.290 (1.934; 2.711)	45,1 (34,3; 59,4)	14,9 (11,9; 18,6)	708 (463; 1.082)	2.574 (2.178; 3.041)
Y								
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)	97,9 (95,9; 99,1)	81,8 (77,5; 85,5)	97,8 (88,5; 99,9)	100 (97,9; 100)	88,7 (82,1; 93,5)	52,1 (43,5; 60,7)	100 (92,1; 100)	100 (97,9; 100)
% Seroyanıt	-	-	95,7 (85,2; 99,5)	98,9 (95,9; 99,9)	-	-	91,1 (78,8; 97,5)	100 (97,9; 100)
hSBA GOT	91 (78,6; 105)	21,8 (18,8; 25,1)	1.658 (973; 2.826)	2.308 (1.925; 2.767)	36,1 (27,2; 47,8)	8,49 (6,5; 11,1)	800 (467; 1.371)	3.036 (2.547; 3.620)

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

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

***MET59 – NCT04084769

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

[^] N, geçerli seroloji sonuçlarıyla kalıcılık için tam analiz seti (FASP) kullanılarak hesaplandı. Katılımcı sayısı zaman noktalarına ve serogruba göre değişir; birincil sonrası doz = D30 MET50 veya MET43, 3-6Y primer doz sonrası (takviye öncesi doz) = D0 MET59.

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

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

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

3 yıllık kalıcılık

MENQUADFI rapel dozundan önceki antikor kalıcılığı ve rapel bağışıklık yanıtı, bireylerin MET49'da 3 yıl önce almış oldukları aşıya (MENQUADFI veya MenACWY-PS) göre değerlendirildi (bkz. Tablo 14).

Tüm serogruplar için hSBA GOT değerleri, hem MENQUADFI ile prime edilmiş hem de MenACWY-PS ile prime edilmiş yetişkinler için primer dozdan sonraki D30'da, primer dozdan 3 yıl (3Y) sonrakine (D0 rapel öncesi) göre daha yüksekti. Ek olarak, her iki primer grup için, primer doz sonrası 3 yıllık (3Y) GOT değerleri; C, W ve Y serogrupları için primer öncesi GOT değerlerinden daha yüksekti (bu serogruplar için uzun süreli bağışıklık tepkisinin kalıcılığının göstergesi) ve serogrup A için benzerdi.

Tablo 14: MET49* çalışmasında 3 yıl önce MENQUADFI veya MenACWY-PS ile prime edilmiş yetişkinlerde (≥ 59 yaş) rapel aşılama 6 ve 30 gün sonra bakterisidal antikor yanıtının ve kalıcılığın karşılaştırılması – (MEQ00066# çalışması)

Serogruba göre Sonlanım Noktası	MENQUADFI ile primer aşılama MENQUADFI ile rapel aşılama (% 95 GA)				MenACWY-CRM ile primer aşılama MENQUADFI ile rapel aşılama (% 95 GA)			
	Kalıcılık [^]		Rapel ^s		Kalıcılık [^]		Rapel ^s	
	D30 – Primer doz sonrası N=214	3Y Primer doz sonrası (D0 – Rapel doz öncesi) N=214	D06 – Rapel doz sonrası N=58	D30 – Rapel doz sonrası N=145	D30 Primer doz sonrası N=169	3Y Primer doz sonrası (D0-Rapel doz öncesi) N=169	D06 – Rapel doz sonrası N=62	D30 – Rapel doz sonrası N=130
A								
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)	89,6 (84,7; 93,4)	65 (58,2; 71,3)	91,4 (81; 97,1)	93,8 (88,5; 97,1)	85,7 (79,5; 90,6)	65,7 (58; 72,8)	72,6 (59,8; 83,1)	87,7 (80,8; 92,8)
% Seroyanıt	-	-	36,2 (24; 49,9)	79,3 (71,8; 85,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	60,8 (51,8; 69,2)
hSBA GOT	48,9 (39; 61,5)	12,2 (10,2; 14,6)	43,7 (26,5; 71,9)	162 (121; 216)	37,7 (29,3; 48,7)	11,6 (9,53; 14,1)	13,1 (9,60; 17,8)	56,6 (41,5; 77,2)
C								
% ≥ 1:8 (Seroproteksiyon)	88,2 (83,1; 92,2)	73,4 (66,9; 79,2)	98,3 (90,8; 100)	99,3 (96,2; 100)	71,4 (64; 78,1)	47,9 (40,2; 55,7)	51,6 (38,6; 64,5)	85,3 (78; 90,9)
% Seroyanıt	-	-	77,6 (64,7; 87,5)	93,1 (87,7; 96,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	55 (46; 63,8)

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

* Klinik çalışma numarası NCT02842866

Klinik çalışma numarası NCT04142242

^ Kalıcılık için tam analiz seti (FASP) ve geçerli seroloji sonuçları kullanılarak hesaplanan N; Primer sonrası doz = MET49'un D30'u, 3Y primer doz sonrası (takviye öncesi doz) = MEQ00066'nın D0'ı

\$ N, geçerli seroloji sonuçları ile protokol analizi Set 2 ve 1 (PPAS2 ve PPAS1) kullanılarak hesaplandı.; Takviye dozu sonrası = MEQ00066'nın D06 veya D30'u

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

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

5 Yıl Kalıcılık

3. yılda antikor kalıcılığı değerlendirilen ve rapel doz almayan deneklerin bir alt kümesi (N=52), 5. yılda antikor kalıcılığı açısından yeniden değerlendirildi ve bu değerlendirmeden sonra MENQUADFI'nin rapel dozunu aldılar. MENQUADFI ile aşılanmış bireylerde; C, W ve Y serogrupları için hSBA GOT değerleri 5Y primer doz sonrası aşılama öncesi GOT değerlerinden daha yüksek bir eğilim göstermiştir (ve serogrup A için karşılaştırılabilirdi). MENQUADFI rapel dozunu takiben, seroproteksiyon oranları MENQUADFI ile aşılanan bireylerde A, C ve Y serogrupları için % 100 ve W serogrubu için % 95 iken, MenACWY-PS ile aşılanan A, C, W ve Y serogrupları için sırasıyla % 87,5, % 62,5, % 87,5 ve % 68,8 olmuştur. Ayrıca, MENQUADFI ile aşılanan bireylerde MenACWY-PS ile aşılanarlara kıyasla tüm serogruplar için hSBA GOT değerleri daha yüksek ve serolojik yanıt oranları daha yüksek veya daha yüksek olma eğilimi göstermiştir.

6-7 yıllık kalıcılık

Antikor kalıcılığı, MET44 çalışmasında bireylerin 6-7 yıl önce almış olduğu aşıya (MENQUADFI veya MenACWY-PS) göre değerlendirildi (bkz. Tablo 15).

Tüm serogruplar için, MENQUADFI ile prime edilmiş yetişkinlerde primer dozdan sonra D30'da ölçülen hSBA GOT değerleri, primer dozdan 6-7 yıl (6-7Y) sonra ölçülenlerden daha yüksekti. MENQUADFI ile primer aşılanan yetişkinlerde, 6-7Y sonrası primer GOT değerleri

serogrup C, W ve Y için primer öncesi GOT' değerlerinden daha yüksekti; bu, bu serogruplar için bağışıklık tepkisinin uzun süreli kalıcılığının göstergesidir ve serogrup A için karşılaştırılabilir.

Tablo 15: MET44[^]'de 6-7 yıl önce MENQUADFI veya MenACWY-PS ile prime edilmiş yetişkinlerde (≥ 59 yaş) bakterisidal antikor kalıcılığının karşılaştırılması – (MEQ00066# çalışması)

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

[^]Klinik çalışma numarası NCT01732627

#Klinik çalışma numarası NCT04142242

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

\$ Primer doz sonrası = MET44 çalışmasının D30'u

6-7Y primer doz sonrası = MEQ00066 çalışmasının D0'ı

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

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

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

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

Tablo 16: 4 ila 10 yıl önce MenACWY-CRM veya MenACWY-DT ile prime edilmiş en az 15 yaşındaki bireylerde rapel aşılamadan 30 gün sonra MENQUADFI ve MenACWY-DT'ye karşı bakterisidal antikor yanıtlarının karşılaştırılması (çalışma MET56*)

Serogruba göre Sonlanım Noktası	MENQUADFI (% 95 GA)		MenACWY-DT (% 95 GA)	
A	N=384		N=389	
% $\geq 1:8$ (Seroproteksiyon)	100	(99; 100)	99	(97,4; 99,7)
% Seroyanıt**	92,2	(89; 94,7)	87,1	(83,4; 90,3)
hSBA GOT	497	(436; 568)	296	(256; 343)
C	N=384		N=389	
% $\geq 1:8$ (Seroproteksiyon)	99,5	(98,1; 99,9)	99	(97,4; 99,7)
% Seroyanıt**	97,1	(94,9; 98,6)	91,8	(88,6; 94,3)

hSBA GOT	2.618	(2.227; 3.078)	599	(504; 711)
W	N=384		N=389	
% $\geq$ 1:8 (Seroproteksiyon)	100	(99; 100)	99,7	(98,6; 100)
% Seroyanıt**	98,2	(96,3; 99,3)	90,7	(87,4; 93,4)
hSBA GOT	1.747	(1.508; 2.025)	723	(614; 853)
Y	N=384		N=389	
% $\geq$ 1:8 (Seroproteksiyon)	99,7	(98,6; 100)	99,5	(98,2; 99,9)
% Seroyanıt**	97,4	(95,3; 98,7)	95,6	(93,1; 97,4)
hSBA GOT	2.070	(1.807; 2.371)	811	(699; 941)

*Klinik çalışma kimlik numarası NCT02752906

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

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

** Non-inferiorite kriteri karşılanmıştır.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Herhangi bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum asetat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırmaları olmadığı için bu aşı diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

Stabilite verileri, aşı bileşenlerinin 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda 72 saat boyunca stabil olduğunu göstermektedir. Bu sürenin sonunda MENQUADFI kullanılmalı veya atılmalıdır. Bu

veriler sadece geçici sıcaklık değişimlerinde sağlık çalışanlarına yol gösterme amaçlıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

Aşının hazırlanması

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

2022/579

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.10.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ