

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

MenQuadfi stungulyf, lausn  
Samtengt meningókokkabóluefni, sermisgerðir A, C, W og Y  
MenACWY

## 2. INNIHALDSLÝSING

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur:

|                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Neisseria meningitidis</i> fjölsykru af sermisgerð A <sup>1</sup> | 10 míkróg |
| <i>Neisseria meningitidis</i> fjölsykru af sermisgerð C <sup>1</sup> | 10 míkróg |
| <i>Neisseria meningitidis</i> fjölsykru af sermisgerð W <sup>1</sup> | 10 míkróg |
| <i>Neisseria meningitidis</i> fjölsykru af sermisgerð Y <sup>1</sup> | 10 míkróg |

|                                                     |           |
|-----------------------------------------------------|-----------|
| <sup>1</sup> Samtengt stífkrampatoxóíðburðarprótein | 55 míkróg |
|-----------------------------------------------------|-----------|

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

Tær litlaus lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

MenQuadfi er ætlað til virkrar ónæmingar hjá einstaklingum 12 mánaða og eldri við ífarandi meningókokkasjúkdómi af völdum *Neisseria meningitidis* semisgerðum A, C, W og Y.

Notkun bóluefnisins á að vera í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Frumbólusetning:

- Einstaklingar 12 mánaða og eldri: Einn stakur skammtur (0,5 ml).

Örvunarbólusetning:

- Hægt er að nota stakan 0,5 ml skammt af MenQuadfi sem örvunarskammt hjá þeim sem hafa áður fengið meningókokkabóluefni sem inniheldur sömu sermisgerðir (sjá kafla 5.1).
- Engar upplýsingar liggja fyrir sem benda til nauðsynjar eða tímasetningar örvunarskammts MenQuadfi (sjá kafla 5.1).
- Upplýsingar um langtímaendingu mótefna í kjölfar bólusetningar með MenQuadfi eru tiltækar í allt að 7 ár eftir bólusetningu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

### *Annar aldurshópur barna*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og ónæmissvörun MenQuadfi hjá börnum yngri en 12 mánaða.

### Lyfjagjöf

Eingöngu til inndælingar í vöðva, helst á axlarsvæði eða framanverðan lærvöðva háð aldri og vöðvamassa.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðferð bóluefnisins fyrir gjöf.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1 eða eftir gjöf þessa bóluefnis eða bóluefnis með sömu innihaldsefni.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

MenQuadfi á ekki að gefa undir húð, í æð eða í húð.

Það er gott klínískt verklag að fara yfir sjúkrasögu fyrir bólusetningu (einkum með tilliti til fyrri bólusetninga og aukaverkana sem hugsanlega hafa komið fram) og viðhafa klíníska skoðun.

### Ofnæmisviðbrögð

Eins og við á um öll bóluefni til inndælingar, eiga viðeigandi læknismeðferð og eftirlit að vera tiltæk ef til bráðafnæmis kemur eftir gjöf bóluefnisins.

### Tilfallandi veikindi

Bólusetningu á að fresta hjá þeim sem eru bráðveikir og með háan hita. Væg sýking eins og kvef ætti ekki að verða til þess að fresta bólusetningu.

### Yfirlið

Yfirlið og önnur kvíðatengd viðbrögð geta komið fram eftir eða jafnvel fyrir hvaða bólusetningu sem er sem sálræn viðbrögð við nálarstungu. Viðbragðsáætlun á að vera til staðar til að koma í veg fyrir byltur og áverka og til að bregðast við yfirliði.

### Blóðflagnafæð og storkukvillar

Gæta skal varúðar við gjöf MenQuadfi hjá einstaklingum með blóðflagnafæð eða hvaða storkukvilla sem er sem leyfir ekki inndælingu í vöðva nema greinilegt sé að ávinningur vegi þyngra en áhætta vegna inndælingar.

## Vörn

MenQuadfi veitir aðeins vörn gegn *Neisseria meningitidis* sermisgerðum A, C, W og Y. Bóluefnið veitir ekki vörn gegn öðrum *Neisseria meningitidis* gerðum.

Eins og við á um öll bóluefni er ekki víst að MenQuadfi veiti öllum bólusetnum vörn.

Greint hefur verið frá minnkuðum bakteríudrepandi mótefnatútra í sermi gegn sermisgerð A fyrir MenQuadfi og önnur fjörgild meningókokkabóluefni þegar hSBA (human complement serum bactericidal assay) er notað við greininguna. Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu er ekki þekkt. Hins vegar ef einstaklingur er talinn vera í sérstakri áhættu gagnvart útsetningu fyrir sermisgerð A og hefur fengið skammt af MenQuadfi meira en u.þ.b. ári fyrir, skal íhuga að gefa örvunarskammt.

Lægri hSBA GMT (margfeldismeðaltalstútri) gagnvart sermisgerð A kom í ljós eftir stakan skammt af MenQuadfi hjá smábörnum sem höfðu fengið samtengt meningókokkabóluefni af sermisgerð C (MenC-CRM) sem ungbörn. Engu að síður var tíðni mótefnavarnar sambærileg hjá meðferðarhópunum (sjá kafla 5.1). Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu er ekki þekkt. Þetta þyrfti að hafa í huga hjá þeim sem eru í mikilli hættu á meningókokkasýkingu A og fengu MenC-CRM bóluefni á fyrsta ári ævinnar.

## Ónæmisbrestur

Gera má ráð fyrir að fullnægjandi ónæmissvörun náist ekki hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi meðferð eða sjúklingum með skert ónæmiskerfi (sjá kafla 4.5). Einstaklingar með arfgengan komplementaskort (t.d. C5 eða C3 skort) og þeir sem fá meðferð sem hindrar virkjun lokakomplementa (terminal complement activation) (t.d. eculizumab) eru í aukinni hættu á ífarandi sjúkdómi af völdum *Neisseria meningitidis* sermisgerða A, C, W og Y jafnvel þótt þeir hafi þróað með sér mótefni í kjölfar bólusetningar með MenQuadfi. Engar upplýsingar liggja fyrir um ónæmisbælda sjúklinga.

## Stífkrampaónæming

Ónæming með MenQuadfi bóluefni kemur ekki í stað hefðbundinnar stífkrampaónæmingar. Samhliða gjöf MenQuadfi og bóluefnis sem inniheldur stífkrampatoxóíð skerðir ekki svörun við stífkrampatoxóíði eða hefur áhrif á öryggi.

## Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Notkun með öðrum bóluefnum

Við samhliða gjöf annarra bóluefna verður að gefa inndælingar í mismunandi útlími í mismunandi sprautum.

Börnum 12-23 mánaða má gefa MenQuadfi samhliða bóluefni gegn mislingum, hettusótt, rauðum hundum (MMR) + hlaupabólubóluefni (V), samsettu DTaP bóluefni (barnaveiki, stífkrampa, kíghósta (frumulaust bóluefni)), þ.m.t. samsettu DTaP bóluefni ásamt bóluefni gegn lifrabólgu B (HBV), óvirkjuðu mænuveikibóluefni (IPV) eða *Haemophilus influenzae* tegund b (Hib) eins og DTaP-IPV-HB-

Hib (Hib samtengt stífkrampatoxóíði) bóluefni og 13-giltu samsettu pneumokokkafjölsýkrubóluefni (PCV-13).

Það hafði engin áhrif á ónæmissvörun við MenQuadfi þegar meningókokkabóluefni af sermisgerð B var gefið samhliða.

MenQuadfi má gefa samhliða PCV-13. Í ljós kom lægri hSBA GMT 30 dögum eftir skammt fyrir sermisgerð A við samhliða gjöf. Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu er ekki þekkt. Til öryggis ætti að íhuga að gefa börnum 12-23 mánaða sem eru í mikilli hættu á sjúkdómi af sermisgerð A, MenQuadfi og PCV13-bóluefni í sitt hvoru lagi.

Aldrinum 10-17 ára má gefa MenQuadfi samhliða bóluefni gegn barnaveiki, stífkrampa, kíghósta (frumlaus, frumþáttur) (aðsogað, minnkað innihald mótefnavaka) (Tdap) eða Tdap og óvirkjuðu mænúsóttarbóluefni (Tdap-IPV), og fjörgildu bóluefni gegn mannabólumaveiru (raðbrigða, aðsogað) (4vHPV) eða nílgildu HPV bóluefni (9vHPV). Hins vegar getur samhliða gjöf haft áhrif á mótefnasvörun gagnvart einhverjum mótefnavakanna.

Hjá börnum og unglingum 10-17 ára sem hafa ekki fengið meningókokkabóluefni sýndu jafngildissvörun gagnvart kíghóstabóluefni og minni mótefnasvörun gagnvart FHA, PRN og FIM mótefnavökum þegar Tdap bóluefni var gefið samhliða MenQuadfi og 4vHPV bóluefni samanborið við gjöf 4v HPV bóluefnis eingöngu (ónæmissvörun var metin þegar allri áætlun HPV var lokið). Ekki er hægt að álykta klínískt út frá svörun kíghóstamótefnavaka sem kom einnig í ljós fyrir önnur fjörgild samtengd meningókokkabóluefni.

Gjöf MenQuadfi samhliða Tdap-IPV og 9vHPV hjá börnum og unglingum 10-17 ára leiddi til lægri GMT og hlutfalls ónæmissvörunar fyrir sermisgerð A, lægri GMT fyrir sermisgerð W, lægri svörun gagnvart óvirkjuðum lömunarveikibóluefnum gerð 1 og 3, barnaveiki og and-HPV gerðum 6 and 58 (ónæmissvörun var metin eftir fyrsta skammt 9vHPV) samanborið við þegar MenQuadfi, Tdap-IPV og 9vHPV var gefið hvert á eftir öðru. Ekki er hægt að álykta klínískt út frá minnkaðri svörun títra. Íhuga mætti gjöf MenQuadfi ásamt Tdap-IPV og 9vHPV hverja á eftir annari (t.d. hjá börnum og unglingum í aukinni hættu).

Bóluefni sem gefin eru samhliða á alltaf að gefa á mismunandi stungustaði og helst sitt hvorum megin á líkamanum.

Samhliða gjöf MenQuadfi og annarra bóluefna en þeirra sem talin eru upp hér að ofan hefur ekki verið rannsökuð.

#### Notkun ásamt altækum ónæmisbælandi lyfjum

Gera má ráð fyrir að fullnægjandi ónæmissvörun náist ekki hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi meðferð (sjá einnig kafla 4.4).

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun MenQuadfi á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). MenQuadfi á aðeins að nota á meðgöngu ef væntur ávinningur fyrir móður vegur þyngra en hugsanleg áhætta, þ.m.t. áhætta fyrir fóstur.

## Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort MenQuadfi skilst út í brjóstamjólk. MenQuadfi á aðeins að nota meðan á brjóstagið stendur ef væntur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

## Frjósemi

Rannsókn á þroska og eiturvekanir á æxlun var gerð hjá kvenkyns kanínum. Engin áhrif komu fram á mökun eða frjósemi hjá kvendýri. Engin rannsókn var gerð á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

MenQuadfi hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Einhverjar af aukaverkunum sem nefndar eru í kafla 4.8 „Aukaverkanir“ geta þó tímabundið haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Öryggi eftir stakan skammt af MenQuadfi hjá einstaklingum 12 mánaða og eldri var metið í klínískum rannsóknum þar sem 6.308 einstaklingar fengu annaðhvort frumbólusetningu (N = 5.906) eða örvunarskammt (N = 402) með MenQuadfi. Þetta voru 1.389 smábörn 12 til 23 mánaða, 498 börn 2 til 9 ára, 2.289 börn og unglingar 10 til 17 ára, 1.684 fullorðnir 18 til 55 ára, 199 eldri fullorðnir 56 til 64 ára og 249 aldraðir 65 ára og eldri. Þar af fengu 392 unglingar MenQuadfi samhliða Tdap og 4vHPV og 589 smábörn fengu MenQuadfi samhliða MMR+V (N = 189), DTaP-IPV-HB-Hib (N = 200) eða PCV-13 (N = 200).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá innan 7 daga frá bólusetningu með stökum skammti af MenQuadfi eingöngu, hjá smábörnum 12 til 23 mánaða voru pirringur (36,7%) og eymsli á stungustað (30,6%) og hjá börnum 2 ára og eldri verkur á stungustað (38,7%) og vöðvaverkir (30,5%). Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða meðalmiklar.

Tíðni aukaverkana eftir örvunarskammt MenQuadfi hjá unglingum a.m.k. 15 ára og fullorðnum voru sambærilegar þeim sem komu fram hjá unglingum og fullorðnum sem fengu frumbólusetningu með MenQuadfi.

Tíðni aukaverkana innan 7 daga frá bólusetningu hjá smábörnum var sambærileg og þegar MMR+V var gefið samhliða með eða án MenQuadfi og þegar DTaP-IPV-HB-Hib voru gefin með eða án MenQuadfi. Í heildina var tíðni aukaverkana hærri hjá smábörnum sem fengu PCV-13 samhliða MenQuadfi (36,5%) en hjá smábörnum sem fengu PCV-13 eingöngu (17,2%).

Börn og unglingar á aldrinum 10-17 ára fengu annaðhvort MenQuadfi eingöngu (N = 171) eða MenQuadfi samhliða Tdap-IPV og fyrsta skammtinum af 9vHPV (N = 116). Tíðni verkja á stungustað þar sem 9vHPV var gefið var meiri þegar það var gefið samhliða Tdap-IPV og MenQuadfi (83,6%) samanborið við gjöf Tdap-IPV og 9vHPV án MenQuadfi (67,3%). Almenn séð var tíðni og áhrif aukaverkana sambærilegt hjá hópnum tveimur.

Unglingar og fullorðnir á aldrinum 13 til 26 ára, sem höfðu fengið frumbólusetningu með MenQuadfi 3 til 6 árum fyrr, MenQuadfi samhliða meningókokkabóluefni af sermisgerð B (MenB), MenB (raðbrigða, aðsogað) (N = 93) eða MenB (rDNA, frumþáttur, aðsogað) (N = 92). Tíðni og alvarleiki altækra

aukaverkana sem komu fram innan 7 daga í kjölfar bólusetningar voru yfirleitt hærri þegar MenQuadfi var gefið samhliða MenB bóluefni en þegar MenQuadfi var gefið eitt og sér. Algengasta altæka aukaverkunin sem spurt var um var vöðvaverkir sem voru vægir og komu oftast fram hjá unglingum og fullorðnum sem fengu MenQuadfi og MenB bóluefni samhliða (MenB [raðbrigða, aðsogað], 65,2%; eða MenB [rDNA, frumþáttur, aðsogað], 63%) samanborið við þá sem fengu MenQuadfi eitt og sér (32,8%).

#### Tafla með aukaverkunum

Eftirfarandi aukaverkanir sem talðar eru upp hér á eftir komu fram í klínískum rannsóknum með MenQuadfi þegar það var gefið einstaklingum 2 ára og eldri og frá tilkynningum eftir markaðssetningu. Öryggi hjá smábörnum 12 til 23 mánaða kemur fram í kaflanum „Börn“.

Aukaverkanirnar eru talðar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og eftir eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ );

Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ );

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ );

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ );

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ );

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar talðar upp fyrst.

**Tafla 1: Aukaverkanir eftir gjöf MenQuadfi í klínískum rannsóknum og frá tilkynningum eftir markaðssetningu hjá einstaklingum 2 ára og eldri**

| MedDRA líffæraflokkun                             | Tíðni                | Aukaverkun                             |
|---------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------|
| Blóð og eitlar                                    | Mjög sjaldgæfar      | Eitlakvilli                            |
| Ónæmiskerfi                                       | Koma örsjaldan fyrir | Bráðaofnæmi                            |
|                                                   | Tíðni ekki þekkt     | Ofnæmi                                 |
| Taugakerfi                                        | Mjög algengar        | Höfuðverkur                            |
|                                                   | Sjaldgæfar           | Sundl                                  |
|                                                   | Tíðni ekki þekkt     | Hitakrampar, flog                      |
| Meltingarfæri                                     | Sjaldgæfar           | Uppköst, ógleði                        |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar      | Niðurgangur, maga verkur               |
| Húð og undirhúð                                   | Mjög sjaldgæfar      | Ofsakláði, kláði, útbrot               |
| Stoðkerfi og bandvefur                            | Mjög algengar        | Vöðvaverkir                            |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar      | Verkur í útlimum                       |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Mjög algengar        | Lasleiki                               |
|                                                   |                      | Verkur á stungustað                    |
|                                                   | Algengar             | Hiti                                   |
|                                                   |                      | Á stungustað: þroti, roði              |
|                                                   | Sjaldgæfar           | Þreyta                                 |
|                                                   |                      | Á stungustað: kláði, hiti, mar, útbrot |
|                                                   | Mjög sjaldgæfar      | Kuldahrollur, verkur í holhönd         |
|                                                   |                      | Á stungustað: hersli                   |

## Börn

Öryggi MenQuadfi hjá börnum og unglingum 2 til 17 ára var yfirleitt sambærilegt og hjá fullorðnum. Oftar var greint frá roða og þrota á stungustað með MenQuadfi hjá börnum 2 til 9 ára (mjög algengt) en í eldri aldurshópum.

Oftar var greint frá roða og þrota á stungustað með MenQuadfi (mjög algengt) hjá smábörnum 12 til 23 mánaða, uppköstum (algengt) og niðurgangi (algengt) en í eldri aldurshópum. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum til viðbótar, eins og kemur fram í töflu 2, eftir gjöf MenQuadfi hjá smábörnum í klínískum rannsóknum og frá tilkynningum eftir markaðssetningu.

**Tafla 2: Aukaverkanir eftir gjöf MenQuadfi í klínískum rannsóknum og frá tilkynningum eftir markaðssetningu hjá börnum 12 til 23 mánaða**

| MedDRA líffæraflokkun                             | Tíðni                | Aukaverkanir                                    |
|---------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------|
| Ónæmiskerfi                                       | Koma örsjaldan fyrir | Bráðafnæmi                                      |
|                                                   | Tíðni ekki þekkt     | Ofnæmi                                          |
| Efnaskipti og næring                              | Mjög algengar        | Lystarleysi                                     |
| Geðræn vandamál                                   | Mjög algengar        | Píringur                                        |
| Taugakerfi                                        | Sjaldgæfar           | Svefnleysi                                      |
|                                                   | Mjög algengar        | Syfja                                           |
|                                                   | Tíðni ekki þekkt     | Hitakrampar, flog                               |
| Meltingarfæri                                     | Algengar             | Uppköst, niðurgangur                            |
| Húð og undirhúð                                   | Sjaldgæfar           | Ofsakláði                                       |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Mjög algengar        | Óeðlilegur grátur                               |
|                                                   |                      | Á stungustað: eymsli/verkur, roði, þroti        |
|                                                   | Algengar             | Hiti                                            |
|                                                   | Sjaldgæfar           | Á stungustað: kláði, herslismyndun, mar, útbrot |

## Eldri einstaklingar

Sömu aukaverkanir á stungustað og altækar aukaverkanir komu fram innan 7 daga frá bólusetningu með stökum skammti af MenQuadfi hjá eldri fullorðnum ( $\geq 56$  ára) og yngri fullorðnum (18 til 55 ára) en með lægri tíðni, fyrir utan kláða á stungustað sem var algengari (algengur) hjá eldri fullorðnum. Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða meðalmiklar.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Ofskömmtnun með MenQuadfi er ólíkleg þar sem bóluefnið er í stakskammta hettuglasi. Ef til ofskömmtnunar kemur er ráðlagt að fylgjast með líkamsstarfsemi og hugsanlega grípa til einkenameðferðar.



## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Meningókokkabóluefni, ATC-flokkur: J07AH08

#### Verkunarháttur

Mótefni gegn hjúpi meningókokka vernda gegn sjúkdómum af völdum meningókokka, fyrir tilstilli komplementmiðlaðrar bakteríudrepani virkni.

MenQuadfi virkjar myndun bakteríudrepani mótefna sértækum gegn hjúpfjölsykru *Neisseria meningitidis* af sermisgerðum A, C, W og Y.

#### Ónæmissvörun

Ónæmissvörun eftir stakan skammt af MenQuadfi við frumbólusetningu hjá smábörnum (12-23 mánaða), börnum og unglingum (2-17 ára), fullorðnum (18-55 ára) og eldri fullorðnum (56 ára og eldri) var metin í sex lykilrannsóknum og í tveimur viðbótarrannsóknum hjá smábörnum (12-23 mánaða) og börnum og unglingum (10-17 ára). Ónæmissvörun eftir stakan skammt af MenQuadfi þegar það er notað við örvunarbólusetningu var metin í einni lykilrannsókn (einstaklingar 15-55 ára) og í fjórum viðbótarrannsóknum: Tveimur hjá börnum 3 árum og 5 árum eftir að hafa fengið frumbólusetningu sem smábörn á aldrinum 12 til 23 mánaða, ein hjá unglingum og fullorðnum 3-6 árum eftir frumbólusetningu og ein hjá eldri fullorðnum 3, 5 og 6-7 árum eftir frumbólusetningu við  $\geq 56$  ára aldur. Einnig liggja fyrir klínískar upplýsingar úr þessum viðbótarrannsóknum um endingu mótefnasvörunar frá a.m.k. 3 árum til allt að 7 árum eftir frumbólusetningu með MenQuadfi.

Frumgreining á ónæmissvörun var gerð með því að mæla bakteríudrepani virkni í sermi með notkun sermis úr mönnum sem utanaðkomandi komplements (hSBA). Upplýsingar um kanínukomplement (rSBA) liggja fyrir hjá öllum aldurshópum og fylgja yfirleitt tilhneigingu sem kemur fram í upplýsingum um hSBA. Einnig var frumónæmissvörun mæld hjá öllum samkvæmt hSBA og rSBA fyrir sermishóp C í rannsókn MEQ00065 [NCT03890367].

#### Ónæmissvörun hjá smábörnum 12 til 23 mánaða

Ónæmissvörun hjá börnum 12 til 23 mánaða var metin í þremur klínískum rannsóknum (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371] og MEQ00065 [NCT03890367]).

MET51 var gerð hjá einstaklingum sem höfðu ekki fengið meningókokkabóluefni áður eða höfðu fengið frumbólusetningu með eingildu samtengdu meningókokkabóluefni C á fyrsta ári ævinnar (sjá töflu 3).

**Tafla 3: Samanburður á bakteríudrepandi mótefnasvörum við MenQuadfi og MenACWY-TT bóluefni 30 dögum eftir bólusetningu einstaklinga sem höfðu ekki fengið meningókokkabóluefni áður eingöngu, eða samsettum hópi einstaklinga (sem ekki höfðu fengið meningókokkabóluefni áður og þeirra sem höfðu fengið frumbólusetningu með meningókokkabóluefni C (naïve + MenC primed)) á aldrinum 12 til 23 mánaða (rannsókn MET51\*)**

| Endapunktur eftir sermisgerð | MenQuadfi (95% CI) Naïve | MenACWY-TT (95% CI) Naïve | MenQuadfi (95% CI) samsettur hópur (Naïve + MenC Primed) | MenACWY-TT (95% CI) samsettur hópur (Naïve + MenC Primed) |
|------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| A                            | N = 293                  | N = 295                   | N = 490                                                  | N = 393-394                                               |
| % ≥1:8 (Ónæmisvörn)**        | 90,8<br>(86,9; 93,8)     | 89,5<br>(85,4; 92,7)      | 90,4<br>(87,4; 92,9)                                     | 91,6<br>(88,4; 94,2)                                      |
| % Ónæmissvörun               | 76,8<br>(71,5; 81,5)     | 72,5<br>(67,1; 77,6)      | 76,5<br>(72,5; 80,2)                                     | 77,1<br>(72,6; 81,2)                                      |
| hSBA GMT                     | 28,7<br>(25,2; 32,6)     | 28,0<br>(24,4; 32,1)      | 29,9<br>(26,9; 33,2)                                     | 34,5<br>(30,5; 39,0)                                      |
| C                            | N = 293                  | N = 295                   | N = 489                                                  | N = 393-394                                               |
| % ≥1:8 (Ónæmisvörn)**        | 99,3<br>(97,6; 99,9)     | 81,4<br>(76,4; 85,6)      | 99,2<br>(97,9; 99,8)                                     | 85,5<br>(81,7; 88,9)                                      |
| % Ónæmissvörun               | 98,3<br>(96,1; 99,4)     | 71,5<br>(66,0; 76,6)      | 97,1<br>(95,2; 98,4)                                     | 77,4<br>(72,9; 81,4)                                      |
| hSBA GMT                     | 436<br>(380; 500)        | 26,4<br>(22,5; 31,0)      | 880<br>(748; 1035)                                       | 77,1<br>(60,7; 98,0)                                      |
| W                            | N = 293                  | N = 296                   | N = 489                                                  | N = 393-394                                               |
| % ≥1:8 (Ónæmisvörn)**        | 83,6<br>(78,9; 87,7)     | 83,4<br>(78,7; 87,5)      | 84,9<br>(81,4; 87,9)                                     | 84,0<br>(80,0; 87,5)                                      |
| % Ónæmissvörun               | 67,6<br>(61,9; 72,9)     | 66,6<br>(60,9; 71,9)      | 70,8<br>(66,5; 74,8)                                     | 68,4<br>(63,6; 73,0)                                      |
| hSBA GMT                     | 22,0<br>(18,9; 25,5)     | 16,4<br>(14,4; 18,6)      | 24,4<br>(21,8; 27,5)                                     | 17,7<br>(15,8; 19,8)                                      |
| Y                            | N = 293                  | N = 296                   | N = 488-490                                              | N = 394-395                                               |
| % ≥1:8 (Ónæmisvörn)**        | 93,2<br>(89,7; 95,8)     | 91,6<br>(87,8; 94,5)      | 94,3<br>(91,8; 96,2)                                     | 91,6<br>(88,5; 94,2)                                      |
| % Ónæmissvörun               | 81,9<br>(77,0; 86,1)     | 79,1<br>(74,0; 83,5)      | 84,8<br>(81,3; 87,9)                                     | 78,9<br>(74,6; 82,9)                                      |
| hSBA GMT                     | 38,0<br>(33,0; 43,9)     | 32,2<br>(28,0; 37,0)      | 41,7<br>(37,5; 46,5)                                     | 31,9<br>(28,4; 36,0)                                      |

\* Auðkenni klínískrar rannsóknar NCT02955797

N: Fjöldi einstaklinga í greiningu samkvæmt rannsóknaráætlun með gildar semisfræðilegar niðurstöður. Fjöldi einstaklinga er breytilegur eftir tímapunkti og sermisgerð.

95% CI fyrir stakt hlutfall reiknað út frá nákvæmri tvíkosta aðferð.

\*\* Jafngildisviðmiðum náð

*Svörun hjá einstaklingum sem voru bólusettir með samtengdu meningókokkabóluefni C á fyrsta ári ævinnar Meirihluti smábarna (12 til 23 mánaða) sem fékk frumbólusetningu með samtengdu eingildu meningókokkabóluefni C í rannsókn MET51 (NCT02955797) var með hSBA títra ≥1:8 í MenQuadfi*

hópnum (N = 198) ( $\geq 86,7\%$ ) og í MenACWY-TT hópnum (N = 99) ( $\geq 85,7\%$ ) 30 dögum eftir bólusetningu. Sem ungbörn höfðu börnin fengið annaðhvort MenC-TT eða MenC-CRM bóluefni. Hlutfall ónæmisvarnar eftir bólusetningu var sambærilegt fyrir MenQuadfi og MenACWY-TT fyrir allar sermisgerðir án tillits til frumbólusetningar.

Hjá þeim sem fengu frumbólusetningu með MenC-CRM var GMT fyrir sermisgerð A lægra í MenQuadfi hópnum (N = 49) en í MenACWY-TT hópnum (N = 25) [12,0 (8,23; 17,5) og 42,2 (25,9; 68,8)]. Eftir gjöf MenQuadfi var tíðni ónæmisvarnar (hSBA títur  $\geq 1:8$ ) lægri hjá þeim sem fengu frumbólusetningu með MenC-CRM en samt sambærileg fyrir sermisgerðir A og W miðað við hjá þeim í MenACWY-TT hópnum [A: 68,8% (53,7; 81,3) miðað við 96,0% (79,6; 99,9); W: 68,1% (52,9; 80,9) miðað við 79,2% (57,8; 92,9)]. Tíðni fyrir sermisgerð Y var hærri en samt sambærileg við þá í MenACWY-TT hópnum [95,8% (85,7; 99,5) miðað við 80,0% (59,3; 93,2)]. Tíðni fyrir sermisgerð C var sambærileg í báðum hópnum [95,8% (85,7; 99,5) miðað við 92,0% (74,0; 99,0)]. Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu er ekki þekkt. Hafa má þetta í huga hjá þeim sem eru í mikilli hættu á meningókokkasýkingu A og fengu frumbólusetningu með MenC-CRM á fyrsta ári ævinnar.

MET57 (NCT03205371) var gerð hjá smábörnum 12 til 23 mánaða sem höfðu ekki fengið meningókokkabóluefni til þess að meta ónæmissvörun við samhliða gjöf MenQuadfi og barnabóluefna (MMR+V, DTaP-IPV-HB-Hib eða PCV-13). Í heildina var hlutfall hSBA ónæmisvarnar eftir bólusetningu hjá einstaklingum sem fengu MenQuadfi hátt fyrir allar sermisgerðir (á bilinu 88,9% og 100%). Tíðni ónæmissvörunar og ónæmisvarnar fyrir sermisgerð A var sambærileg þegar MenQuadfi var gefið samhliða PCV-13 og eitt sér (56,1%, [95% CI 48,9; 63,2] og 83,7% [95% CI 77,7; 88,6] miðað við 71,9% [95%CI 61,8; 80,6] og 90,6% [95%CI 82,9; 95,6]). Mismunur hSBA GMTs fyrir sermisgerð A kom í ljós þegar MenQuadfi var gefið samhliða PCV-13 (N = 196) samanborið við þegar MenQuadfi var gefið eingöngu (N = 96) (24,6 [95%CI 20,2; 30,1] og 49,0 [95%CI 36,8; 65,3]). Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu er ekki þekkt en þetta ætti að hafa í huga hjá þeim sem eru í mikilli hættu á meningókokkasýkingu A og þess vegna ætti að bólusetja með MenQuadfi og PCV-13 í sitt hvor lagi.

Rannsókn MEQ00065 (NCT03890367) var gerð hjá smábörnum 12 til 23 mánaða sem höfðu ekki fengið meningókokkabóluefni áður til þess að meta ónæmissvörun sermisgerðar C með greiningu á hSBA og rSBA eftir gjöf staks skammts af MenQuadfi samanborið við MenACWY-TT eða MenC-TT.

Sýnt var fram á yfirburði MenQuadfi í samanburði við MenACWY-TT bóluefni með tilliti til hlutfalls ónæmisvarnar hSBA og hSBA og rSBA GMT fyrir meningókokka af sermisgerð C. Sýnt var fram á að hlutfall rSBA ónæmisvarnar fyrir meningókokka af sermisgerð C var ekki lakara.

Einnig var sýnt fram á yfirburði MenQuadfi í samanburði við MenC-TT bóluefni með tilliti til rSBA og hSBA GMT fyrir meningókokka af sermisgerð C og sýnt var fram á að hlutfall ónæmisvarnar rSBA og hSBA fyrir meningókokka af sermisgerð C var ekki lakara (sjá töflu 4).

**Tafla 4: Samanburður á hSBA og rSBA bakteríudrepanði mótefnasvörun fyrir sermisgerð C fyrir MenQuadfi, MenACWY-TT og MenC-TT bóluefni 30 dögum eftir bólusetningu hjá einstaklingum 12-23 mánaða sem höfðu ekki fengið meningókokkabóluefni áður (rannsókn MEQ00065\*)**

| Endapunktur            | MenQuadfi<br>(95% CI)              | MenACWY-TT<br>(95% CI) | MenC-TT<br>(95% CI)  | MenQuadfi<br>(95% CI)               | MenACWY-TT<br>(95% CI) | MenC-TT<br>(95% CI)    |
|------------------------|------------------------------------|------------------------|----------------------|-------------------------------------|------------------------|------------------------|
|                        | hSBA                               |                        |                      | rSBA                                |                        |                        |
|                        | N = 214                            | N = 211                | N = 216              | N = 213                             | N = 210                | N = 215                |
| % ≥1:8<br>(Ónæmisvörn) | 99,5 <sup># §</sup><br>(97,4; 100) | 89,1<br>(84,1; 93,0)   | 99,5<br>(97,4; 100)  | 100 <sup>¶</sup><br>(98,3; 100)     | 94,8<br>(90,8; 97,4)   | 100<br>(98,3; 100)     |
| %<br>Ónæmissvörun      | 99,5<br>(97,4; 100)                | 83,4<br>(77,7; 88,2)   | 99,1<br>(96,7; 99,9) | 99,5<br>(97,4; 100)                 | 92,9<br>(88,5; 95,9)   | 99,5<br>(97,4; 100)    |
| GMT                    | 515 <sup>§</sup><br>(450; 591)     | 31,6<br>( 26,5; 37,6)  | 227<br>(198; 260)    | 2.143 <sup>¥</sup><br>(1.870; 2456) | 315<br>(252; 395)      | 1624<br>(1.425; 1.850) |

\* Auðkenni klínískrar rannsóknar NCT03890367

# sýnt var fram á yfirburði MenQuadfi gagnvart MenACWY-TT (hlutfall hSBA ónæmisvarnar)

§ sýnt var fram á að MenQuadfi væri ekki lakara en MenC-TT (hlutfall hSBA ónæmisvarnar)

§ sýnt var fram á yfirburði MenQuadfi gagnvart MenACWY-TT og MenC-TT (hSBA GMT)

¶ sýnt var fram á að MenQuadfi væri ekki lakara en MenACWY-TT og MenC-TT (hlutfall rSBA ónæmisvarnar)

¥ sýnt var fram á yfirburði MenQuadfi gagnvart MenACWY-TT og MenC-TT (rSBA GMT)

N = Fjöldi einstaklinga í greiningunni samkvæmt rannsóknaráætlun með gildar sermisfræðilegar niðurstöður.

95% CI fyrir stakt hlutfall reiknað út frá nákvæmri tvíkosta aðferð.

#### Ónæmissvörun hjá börnum 2 til 9 ára

Ónæmissvörun hjá börnum 2 til 9 ára var metin í rannsókn MET35 (NCT03077438) (lagskipt eftir aldri 2 til 5 ára og 6 til 9 ára) þar sem gerður var samanburður á ónæmissvörun eftir gjöf annaðhvort MenQuadfi eða MenACWY-CRM.

Hjá börnum 2 til 9 ára var sýnt fram á jafngildi með tilliti til ónæmis samkvæmt hSBA ónæmissvörun fyrir MenQuadfi samanborið við MenACWY-CRM fyrir allar fjórar sermisgerðirnar.

**Tafla 5: Samanburður á bakteríudrepandi mótefnasvörun við MenQuadfi og MenACWY-CRM 30 dögum eftir bólusetning hjá einstaklingum 2 til 5 ára og 6 til 9 ára sem höfðu ekki fengið meningókokkabóluefni áður (rannsókn MET35\*)**

| Á aldrinum 2-5 ára           |                    |                      | Á aldrinum 6-9 ára |                      |
|------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| Endapunktur eftir sermisgerð | MenQuadfi (95% CI) | MenACWY-CRM (95% CI) | MenQuadfi (95% CI) | MenACWY-CRM (95% CI) |
| A                            | N = 227-228        | N = 221              | N = 228            | N = 237              |
| % ≥1:8 (Ónæmisvörn)          | 84,6 (79,3; 89,1)  | 76,5 (70,3; 81,9)    | 88,2 (83,2; 92,0)  | 81,9 (76,3; 86,5)    |
| % Ónæmissvörun               | 52,4 (45,7; 59,1)  | 44,8 (38,1; 51,6)    | 58,3 (51,6; 64,8)  | 50,6 (44,1; 57,2)    |
| hSBA GMT                     | 21,6 (18,2; 25,5)  | 18,9 (15,5; 23,0)    | 28,4 (23,9; 33,8)  | 26,8 (22,0; 32,6)    |
| C                            | N = 229            | N = 222-223          | N = 229            | N = 236              |
| % ≥1:8 (Ónæmisvörn)          | 97,4 (94,4; 99,0)  | 64,6 (57,9; 70,8)    | 98,3 (95,6; 99,5)  | 69,5 (63,2; 75,3)    |
| % Ónæmissvörun               | 94,3 (90,5; 96,9)  | 43,2 (36,6; 50,0)    | 96,1 (92,7; 98,2)  | 52,1 (45,5; 58,6)    |
| hSBA GMT                     | 208 (175; 246)     | 11,9 (9,79; 14,6)    | 272 (224; 330)     | 23,7 (18,2; 31,0)    |
| W                            | N = 229            | N = 222              | N = 229            | N = 237              |
| % ≥1:8 (Ónæmisvörn)          | 90,8 (86,3; 94,2)  | 80,6 (74,8; 85,6)    | 98,7 (96,2; 99,7)  | 91,6 (87,3; 94,8)    |
| % Ónæmissvörun               | 73,8 (67,6; 79,4)  | 61,3 (54,5; 67,7)    | 83,8 (78,4; 88,4)  | 66,7 (60,3; 72,6)    |
| hSBA GMT                     | 28,8 (24,6; 33,7)  | 20,1 (16,7; 24,2)    | 48,9 (42,5; 56,3)  | 33,6 (28,2; 40,1)    |
| Y                            | N = 229            | N = 222              | N = 229            | N = 237              |
| % ≥1:8 (Ónæmisvörn)          | 97,8 (95,0; 99,3)  | 86,9 (81,8; 91,1)    | 99,1 (96,9; 99,9)  | 94,5 (90,8; 97,0)    |
| % Ónæmissvörun               | 88,2 (83,3; 92,1)  | 77,0 (70,9; 82,4)    | 94,8 (91,0; 97,3)  | 81,4 (75,9; 86,2)    |
| hSBA GMT                     | 49,8 (43,0; 57,6)  | 36,1 (29,2; 44,7)    | 95,1 (80,2; 113)   | 51,8 (42,5; 63,2)    |

\* Auðkenni klínískrar rannsóknar NCT03077438.

N: Fjöldi einstaklinga í greiningunni samkvæmt rannsóknaráætlun með gildar sermisfræðilegar niðurstöður. Fjöldi einstaklinga er breytilegur eftir tímapunkti og sermisgerð.  
95% CI fyrir stakt hlutfall reiknað út frá nákvæmri tvíkosta aðferð.

#### Ónæmissvörun hjá börnum og unglingum 10 til 17 ára

Ónæmissvörun hjá einstaklingum 10 til 17 ára var metin í þremur rannsóknum þar sem gerður var samanburður á ónæmissvörun eftir gjöf MenQuadfi og annaðhvort MenACWY-CRM (MET50

[NCT02199691]) eða MenACWY-DT (MET43 [NCT02842853]) eða samanburður á ónæmisvörn eftir gjöf MenQuadfi og MenACWY-TT (MEQ00071) [NCT04490018]).

Í MET50 var lagt mat á ónæmissvörun hjá þeim sem höfðu ekki fengið meningókokkabóluefni eftir gjöf annaðhvort MenQuadfi eingöngu, MenACWY-CRM eingöngu, MenQuadfi sanhliða Tdap og 4vHPV eða Tdap og 4vHPV eingöngu.

**Tafla 6: Samanburður á bakteríudrepandi mótefnasvörun við MenQuadfi og MenACWY-CRM 30 dögum eftir bólusetningu hjá einstaklingum 10 til 17 ára sem höfðu ekki fengið meningókokkabóluefni áður (rannsókn MET50\*)**

| Endapunktur eftir sermisgerð | MenQuadfi (95% CI) |              | MenACWY-CRM (95% CI) |              |
|------------------------------|--------------------|--------------|----------------------|--------------|
| A                            | N = 463            |              | N = 464              |              |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)    | 93,5               | (90,9; 95,6) | 82,8                 | (79,0; 86,1) |
| % Ónæmissvörun**#            | 75,6               | (71,4; 79,4) | 66,4                 | (61,9; 70,7) |
| hSBA GMT                     | 44,1               | (39,2; 49,6) | 35,2                 | (30,3; 41,0) |
| C                            | N = 462            |              | N = 463              |              |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)    | 98,5               | (96,9; 99,4) | 76,0                 | (71,9; 79,8) |
| % Ónæmissvörun**#            | 97,2               | (95,2; 98,5) | 72,6                 | (68,3; 76,6) |
| hSBA GMT                     | 387                | (329; 456)   | 51,4                 | (41,2; 64,2) |
| W                            | N = 463            |              | N = 464              |              |
| % $\geq 1:8$ Ónæmisvörn)     | 99,1               | (97,8; 99,8) | 90,7                 | (87,7; 93,2) |
| % Ónæmissvörun**#            | 86,2               | (82,7; 89,2) | 66,6                 | (62,1; 70,9) |
| hSBA GMT                     | 86,9               | (77,8; 97,0) | 36,0                 | (31,5; 41,0) |
| Y                            | N = 463            |              | N = 464              |              |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)    | 97,2               | (95,2; 98,5) | 83,2                 | (79,5; 86,5) |
| % Ónæmissvörun**#            | 97,0               | (95,0; 98,3) | 80,8                 | (76,9; 84,3) |
| hSBA GMT                     | 75,7               | (66,2; 86,5) | 27,6                 | (23,8; 32,1) |

\* Auðkenni klínískrar rannsóknar NCT02199691.

N: Fjöldi einstaklinga í greiningu samkvæmt rannsóknaráætlun með gildar semisfræðilegar niðurstöður. 95% CI fyrir stakt hlutfall reiknað út frá nákvæmri tvíkosta aðferð.

\*\* hSBA titri eftir bólusetningu  $\geq 1:8$  hjá einstaklingum með hSBA títra fyrir bólusetningu  $< 1:8$  eða minnst 4-falda aukningu á hSBA títra fyrir og eftir bólusetningu hjá einstaklingum með hSBA títra fyrir bólusetningu  $\geq 1:8$

# Jafngildisviðmiðum náð.

Í rannsókn MET43 var lagt mat á ónæmissvörun MenQuadfi samanborið við MenACWY DT hjá böllum, unglingum og fullorðnum (10 til 55 ára).

**Tafla 7: Samanburður á bakteríudrepandi mótefnasvörun við MenQuadfi og MenACWY-DT 30 dögum eftir bólusetningu hjá einstaklingum 10 til 17 ára sem höfðu ekki fengið meningókokkabóluefni áður (rannsókn MET43\*)**

| Endapunktur eftir sermisgerð | MenQuadfi (95% CI) |              | MenACWY-DT (95% CI) |              |
|------------------------------|--------------------|--------------|---------------------|--------------|
| A                            | N = 1.097          |              | N = 300             |              |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)    | 96,2               | (94,9; 97,2) | 89,0                | (84,9; 92,3) |
| % Ónæmissvörun**             | 74,0               | (71,3; 76,6) | 55,3                | (49,5; 61,0) |
| hSBA GMT                     | 78                 | (71,4; 85,2) | 44,2                | (36,4; 53,7) |
| C                            | N = 1.097-1.098    |              | N = 300             |              |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)    | 98,5               | (97,5; 99,1) | 74,7                | (69,3; 79,5) |
| % Ónæmissvörun**             | 95,6               | (94,2; 96,8) | 53,3                | (47,5; 59,1) |
| hSBA GMT                     | 504                | (456; 558)   | 44,1                | (33,7; 57,8) |
| W                            | N = 1.097          |              | N = 300             |              |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)    | 98,3               | (97,3; 99,0) | 93,7                | (90,3; 96,1) |
| % Ónæmissvörun**             | 84,5               | (82,2; 86,6) | 72,0                | (66,6; 77,0) |
| hSBA GMT                     | 97,2               | (88,3; 107)  | 59,2                | (49,1; 71,3) |
| Y                            | N = 1.097          |              | N = 300             |              |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)    | 99,1               | (98,3; 99,6) | 94,3                | (91,1; 96,7) |
| % Ónæmissvörun**             | 95,6               | (94,2; 96,8) | 85,7                | (81,2; 89,4) |
| hSBA GMT                     | 208                | (189; 228)   | 80,3                | (65,6; 98,2) |

\* Auðkenni klínískrar rannsóknar NCT02842853.

N: Fjöldi einstaklinga í greiningunni samkvæmt rannsóknaráætlun með gildar sermisfræðilegar niðurstöður. Fjöldi einstaklinga er breytilegur eftir tímapunkti og sermisgerð.

95% CI fyrir stakt hlutfall reiknað út frá nákvæmri tvíkosta aðferð.

\*\* Jafngildisviðmiðum náð.

MEQ00071 var gerð hjá einstaklingum sem höfðu annaðhvort ekki fengið meningókokkabóluefni áður eða höfðu fengið frumbólusetningu með MenC bóluefni fyrir tveggja ára aldur. Ónæmisvörn var metin 30 dögum eftir annaðhvort gjöf MenQuadfi eingöngu, MenACWY-TT eingöngu eða gjöf MenQuadfi samhliða Tdap-IPV og 9vHPV.

**Table 8: Samanburður á bakteríudrepanði mótefnasvörun við MenQuadfi og MenACWY-TT 30 dögum eftir bólusetningu hjá einstaklingum sem höfðu ekki fengið meningókokkabóluefni áður og einstaklingum sem höfðu fengið frumbólusetningu með MenC bóluefni 10 til 17 ára (rannsókn MEQ00071\*)**

| Endapunktur eftir sermisgerð | MenQuadfi<br>(95% CI) | MenACWY-TT<br>(95% CI) |
|------------------------------|-----------------------|------------------------|
| A                            | N = 158-159           | N = 159-160            |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)**  | 97,5 (93,7; 99,3)     | 92,5 (87,3; 96,1)      |
| % Ónæmissvörun               | 88,0 (81,9; 92,6)     | 75,5 (68,0; 81,9)      |
| hSBA GMT                     | 78,2 (64,6; 94,7)     | 56,0 (44,0; 71,2)      |
| C                            | N = 158-159           | N = 160-161            |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)**  | 100 (97,7; 100)       | 95,0 (90,4; 97,8)      |
| % Ónæmissvörun               | 99,4 (96,5; 100)      | 88,8 (82,8; 93,2)      |
| hSBA GMT                     | 2.294 (1.675; 3.142)  | 619 (411; 931)         |
| W                            | N = 159               | N = 159                |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)**  | 100 (97,7; 100)       | 98,8 (95,6; 99,8)      |
| % Ónæmissvörun               | 93,1 (88,0; 96,5)     | 81,4 (74,5; 87,1)      |
| hSBA GMT                     | 134 (109; 164)        | 64,6 (52,5; 79,4)      |
| Y                            | N = 158               | N = 160                |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)**  | 99,4 (96,5; 100)      | 98,1 (94,6; 99,6)      |
| % Ónæmissvörun               | 98,7 (95,5; 99,8)     | 88,1 (82,1; 92,7)      |
| hSBA GMT                     | 169 (141; 202)        | 84,8 (68,3; 105)       |

\* Auðkenni klínískrar rannsóknar NCT04490018

N: Fjöldi einstaklinga í greiningunni samkvæmt rannsóknaráætlun með gildar sermisfræðilegar niðurstöður. Fjöldi einstaklinga er breytilegur eftir tímapunkti og sermisgerð.

95% CI fyrir stakt hlutfall reiknað út frá nákvæmri tvíkosta aðferð.

\*\* Jafngildisviðmiðum náð.

Í könnunargreiningu á undirhópi þátttakenda sem voru ekki slembivaldir (N=60), var ónæmissvörun og hlutfall ónæmisvamar metið 6 og 30 dögum eftir gjöf MenQuadfi samhliða Tdap-IPV og 9vHPV. Hlutfall einstaklinga með ónæmisvörn gagnvart sermisgerð A jókst ekki innan 6 daga en flestir voru með



ónæmisvörn gagnvart sermishópum C, W og Y (>94%). Eftir 30 daga var hlutfall ónæmisvarnar hjá þessum undirhóp sambærilegt og hjá öllu rannsóknarþýðinu sem sýnt er í töflu 8.

#### *Svörun hjá einstaklingum samkvæmt stöðu MenC bólusetningar*

Ónæmissvörun sermisgerðar C eftir stakan MenQuadfi skammt var borin saman við stakan MenACWY-TT skammt bæði hjá einstaklingum sem höfðu ekki fengið meningókokkabóluefni og einstaklingum sem höfðu fengið frumbólusetningu með MenC bóluefni (fyrir tveggja ára aldur) (MEQ00071). Almennt séð var ónæmissvörun eftir bólusetningu og hSBA GMT gagnvart sermishóp C herra hjá þeim sem höfðu ekki fengið meningókokkabóluefni og fengu MenQuadfi en þeim sem fengu MenACWY-TT og einnig er tilhneiging til þess að hlutfall ónæmisvarnar sé herra. Enginn munur á mótefnasvörun var hjá hópunum hjá einstaklingum sem fengu frumbólusetningu með MenC.

#### Ónæmissvörun hjá fullorðnum 18 til 55 ára

Ónæmissvörun hjá einstaklingum 18 til 55 ára var metin í rannsókn MET43 (NCT02842853) þar sem gerður var samanburður á MenQuadfi og MenACWY-DT.

**Tafla 9: Samanburður á bakteríudrepandi mótefnasvörun við MenQuadfi og MenACWY-DT 30 dögum eftir bólusetningu hjá einstaklingum 18 til 55 ára sem höfðu ekki fengið meningókokkabóluefni áður (rannsókn MET43\*)**

| Endapunktur eftir sermisgerð | MenQuadfi (95% CI) |              | MenACWY-DT (95% CI) |              |
|------------------------------|--------------------|--------------|---------------------|--------------|
| A                            | N = 1.406-1.408    |              | N = 293             |              |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)    | 93,5               | (92,1; 94,8) | 88,1                | (83,8; 91,5) |
| % Ónæmissvörun**             | 73,5               | (71,2; 75,8) | 53,9                | (48,0; 59,7) |
| hSBA GMT                     | 106                | (97,2; 117)  | 52,3                | (42,8; 63,9) |
| C                            | N = 1.406-1.408    |              | N = 293             |              |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)    | 93,5               | (92,0; 94,7) | 77,8                | (72,6; 82,4) |
| % Ónæmissvörun**             | 83,4               | (81,4; 85,3) | 42,3                | (36,6; 48,2) |
| hSBA GMT                     | 234                | (210; 261)   | 37,5                | (29,0; 48,5) |
| W                            | N = 1.408-1.410    |              | N = 293             |              |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)    | 94,5               | (93,2; 95,7) | 80,2                | (75,2; 84,6) |
| % Ónæmissvörun**             | 77,0               | (74,7; 79,2) | 50,2                | (44,3; 56,0) |
| hSBA GMT                     | 75,6               | (68,7; 83,2) | 33,2                | (26,3; 42,0) |
| Y                            | N = 1.408-1.410    |              | N = 293             |              |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn)    | 98,6               | (97,8; 99,1) | 81,2                | (76,3; 85,5) |
| % Ónæmissvörun**             | 88,1               | (86,3; 89,8) | 60,8                | (54,9; 66,4) |
| hSBA GMT                     | 219                | (200; 239)   | 54,6                | (42,3; 70,5) |

\* Auðkenni klínískrar rannsóknar NCT02842853.

N: Fjöldi einstaklinga í greiningunni samkvæmt rannsóknaráætlun með gildar sermisfræðilegar niðurstöður. Fjöldi einstaklinga er breytilegur eftir tímapunkti og sermisgerð. 95% CI fyrir stakt hlutfall reiknað út frá nákvæmri tvíkosta aðferð.

\*\* Jafngildisviðmiðum náð.

## Ónæmissvörun hjá fullorðnum 56 ára og eldri

Ónæmissvörun hjá fullorðnum  $\geq 56$  ára (meðalaldur 67,1 ár, á bilinu 56,0 – 97,2 ár) var metin í rannsókn MET49 (NCT02842866) þar sem gerður var samanburður á ónæmissvörun MenQuadfi og MenACWY fjölsykrubóluefnum.

**Tafla 10: Samanburður á bakteríudrepandi mótefnasvörun við MenQuadfi og MenACWY fjölsykrum 30 dögum eftir bólusetningu hjá einstaklingum 56 ára og eldri sem höfðu ekki fengið meningókkabóluefni áður (rannsókn MET49\*)**

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

\* Auðkenni klínískrar rannsóknar NCT02842866.

N: Fjöldi einstaklinga í greiningunni samkvæmt rannsóknaráætlun með gildar sermisfræðilegar niðurstöður.

95% CI fyrir stakt hlutfall reiknað út frá nákvæmri tvíkosta aðferð.

\*\* Jafngildisviðmiðum náð.

## Ending ónæmissvörunar og svörun við örvunarskammti af MenQuadfi

Ending mótefnasvörunar eftir frumbólusetningu hjá smábörnum, unglingum og ungum fullorðnum og eldri fullorðnum var metin frá a.m.k. 3 árum til allt að 7 árum eftir frumbólusetningu. Ónæmissvörun við örvunarskammti af MenQuadfi var einnig metin.

## Ending ónæmissvörunar og svörun við örvunarskammti af MenQuadfi hjá börnum 4 til 5 ára

Í MET62 (NCT03476135) var mat lagt á endingu mótefnasvörunar eftir frumbólusetningarskammt, ónæmissvörun og öryggi eftir örvunarskammt af MenQuadfi hjá börnum sem voru 4-5 ára. Þessi börn voru frumbólsett með stökum skammti af MenQuadfi eða MenACWY-TT 3 árum áður sem hluti af 2. stigs rannsókninni MET54 þegar þau voru 12 til 23 mánaða. Ending mótefnasvörunarinnar fyrir MenQuadfi örvunarskammt og ónæmissvörun eftir örvunarskammtinn voru metnar eftir bóluefninu (MenQuadfi eða MenACWY-TT) sem börnin höfðu fengið 3 árum fyrr (sjá töflu 11).

Hjá öllum sermisgerðum var hSBA GMT hærra á degi 30 (D30) eftir frumbólusetningarskammt en 3 árum eftir frumbólusetningarskammt (dagur 0 (D0) fyrir örvunarskammt) með MenQuadfi eða með MenACWY-TT. GMT 3 árum eftir frumbólusetningarskammt (dagur 0 (D0) fyrir örvunarskammt) var hærra en GMT fyrir gjöf frumbólusetningarskammts, sem gaf til kynna að mótefnasvörun entist lengi.

Eftir örvunarskammtinn var tíðni ónæmisvarnar nánast 100% hvað varðar allar sermisgerðir hjá börnum sem fengu frumbólusetningu með MenQuadfi.

**Tafla 11: Samanburður á bakteríueyðandi mótefnasvörun 30 dögum eftir örvunarbólusetningu og ending mótefnasvörunar hjá börnum (4-5 ára) sem fengu frumbólusetningu með MenQuadfi eða MenACWY – TT 3 árum fyrr í rannsókn MET54\* – (rannsókn MET62\*\*)**

| Enda-<br>punktur<br>sermis-<br>gerðar | Örvunarbólusetning með MenQuadfi<br>hjá þeim sem fengu frumbólusetningu<br>með MenQuadfi (95% CI) |                                                                                            |                                                 | Örvunarbólusetning með MenQuadfi<br>hjá þeim sem fengu frumbólusetningu<br>með MenACWY-TT (95% CI) |                                                                                            |                                                 | Örvunarbólusetning með MenQuadfi<br>hjá þeim sem fengu frumbólusetningu<br>með MenQuadfi + þeim sem fengu<br>frumbólusetningu með MenACWY-TT<br>(95% CI) |                                                                                            |                                                 |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                       | Ending<br>mótefnasvörunar <sup>#</sup><br>N = 42                                                  |                                                                                            | Örvunar-<br>bólusetning <sup>\$</sup><br>N = 40 | Ending<br>mótefnasvörunar <sup>#</sup><br>N = 49                                                   |                                                                                            | Örvunar-<br>bólusetning <sup>\$</sup><br>N = 44 | Ending<br>mótefnasvörunar <sup>#</sup><br>N = 91                                                                                                         |                                                                                            | Örvunar-<br>bólusetning <sup>\$</sup><br>N = 84 |
|                                       | D30 - eftir<br>frumbólu-<br>setningar-<br>skammt                                                  | 3 árum<br>eftir<br>frumbólu-<br>setningar-<br>skammt<br>(D0 - fyrir<br>örvunar-<br>skammt) |                                                 | D30 - eftir<br>frumbólu-<br>setningar-<br>skammt                                                   | 3 árum<br>eftir<br>frumbólu-<br>setningar-<br>skammt<br>(D0 - fyrir<br>örvunar-<br>skammt) |                                                 | D30 - eftir<br>frumbólu-<br>setningar-<br>skammt                                                                                                         | 3 árum<br>eftir<br>frumbólu-<br>setningar-<br>skammt<br>(D0 - fyrir<br>örvunar-<br>skammt) |                                                 |
| <b>A</b>                              |                                                                                                   |                                                                                            |                                                 |                                                                                                    |                                                                                            |                                                 |                                                                                                                                                          |                                                                                            |                                                 |
| % ≥1:8<br>(Ónæmis-<br>vörn)           | 97,6<br>(87,4; 99,9)                                                                              | 66,7<br>(50,5; 80,4)                                                                       | 100<br>(91,2; 100)                              | 89,8<br>(77,8; 96,6)                                                                               | 83,7<br>(70,3; 92,7)                                                                       | 100<br>(92,0; 100)                              | 93,4<br>(86,2; 97,5)                                                                                                                                     | 75,8<br>(65,7; 84,2)                                                                       | 100<br>(95,7; 100)                              |
| % Ónæmis-<br>svörun                   | -                                                                                                 | -                                                                                          | 100<br>(91,2; 100)                              | -                                                                                                  | -                                                                                          | 95,5<br>(84,5; 99,4)                            | -                                                                                                                                                        | -                                                                                          | 97,6<br>(91,7; 99,7)                            |
| hSBA<br>GMT                           | 83,3<br>(63,9; 109)                                                                               | 11,9<br>(8,11; 17,4)                                                                       | 763<br>(521; 1.117)                             | 49,6<br>(32,1; 76,7)                                                                               | 14,7<br>(10,7; 20,2)                                                                       | 659<br>(427; 1.017)                             | 63,0<br>(48,3; 82,2)                                                                                                                                     | 13,3<br>(10,5; 17,0)                                                                       | 706<br>(531; 940)                               |
| <b>C</b>                              |                                                                                                   |                                                                                            |                                                 |                                                                                                    |                                                                                            |                                                 |                                                                                                                                                          |                                                                                            |                                                 |
| % ≥1:8<br>(Ónæmis-<br>vörn)           | 100<br>(91,6; 100)                                                                                | 100<br>(91,6; 100)                                                                         | 100<br>(91,2; 100)                              | 87,8<br>(75,2; 95,4)                                                                               | 57,1<br>(42,2; 71,2)                                                                       | 100<br>(92,0; 100)                              | 93,4<br>(86,2; 97,5)                                                                                                                                     | 76,9<br>(66,9; 85,1)                                                                       | 100<br>(95,7; 100)                              |
| % Ónæmis-<br>svörun                   | -                                                                                                 | -                                                                                          | 95,0<br>(83,1; 99,4)                            | -                                                                                                  | -                                                                                          | 100<br>(92,0; 100)                              | -                                                                                                                                                        | -                                                                                          | 97,6<br>(91,7; 99,7)                            |
| hSBA<br>GMT                           | 594<br>(445; 793)                                                                                 | 103<br>(71,7; 149)                                                                         | 5.894<br>(4.325;<br>8.031)                      | 29,4<br>(20,1; 43,1)                                                                               | 11,6<br>(7,28; 18,3)                                                                       | 1.592<br>(1.165;<br>2.174)                      | 118<br>(79,3; 175)                                                                                                                                       | 31,8<br>(21,9; 46,1)                                                                       | 2.969<br>(2.293;<br>3.844)                      |
| <b>W</b>                              |                                                                                                   |                                                                                            |                                                 |                                                                                                    |                                                                                            |                                                 |                                                                                                                                                          |                                                                                            |                                                 |
| % ≥1:8<br>(Ónæmis-<br>vörn)           | 100<br>(91,6; 100)                                                                                | 97,6<br>(87,4; 99,9)                                                                       | 97,5<br>(86,8; 99,9)                            | 95,9<br>(86,0; 99,5)                                                                               | 83,7<br>(70,3; 92,7)                                                                       | 100<br>(92,0; 100)                              | 97,8<br>(92,3; 99,7)                                                                                                                                     | 90,1<br>(82,1; 95,4)                                                                       | 98,8<br>(93,5; 100)                             |
| % Ónæmis-<br>svörun                   | -                                                                                                 | -                                                                                          | 97,5<br>(86,8; 99,9)                            | -                                                                                                  | -                                                                                          | 100<br>(92,0; 100)                              | -                                                                                                                                                        | -                                                                                          | 98,8<br>(93,5; 100)                             |
| hSBA<br>GMT                           | 71,8<br>(53,3; 96,7)                                                                              | 50,0<br>(35,9; 69,5)                                                                       | 2.656<br>(1.601;<br>4.406)                      | 40,1<br>(30,6; 52,6)                                                                               | 21,2<br>(14,6; 30,9)                                                                       | 3.444<br>(2.387;<br>4.970)                      | 52,5<br>(42,7; 64,5)                                                                                                                                     | 31,5<br>(24,2; 41,0)                                                                       | 3.043<br>(2.248;<br>4.120)                      |

| Y                           |                    |                      |                            |                     |                      |                            |                     |                      |                            |
|-----------------------------|--------------------|----------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|----------------------------|
| % ≥1:8<br>(Ónæmis-<br>vörn) | 100<br>(91,6; 100) | 97,6<br>(87,4; 99,9) | 100<br>(91,2; 100)         | 100<br>(92,7; 100)  | 89,8<br>(77,8; 96,6) | 100<br>(92,0; 100)         | 100<br>(96,0; 100)  | 93,4<br>(86,2; 97,5) | 100<br>(95,7; 100)         |
| % Ónæmis-<br>svörun         | -                  | -                    | 100<br>(91,2; 100)         | -                   | -                    | 100<br>(92,0; 100)         | -                   | -                    | 100<br>(95,7; 100)         |
| hSBA<br>GMT                 | 105<br>(73,9; 149) | 32,5<br>(24,8; 42,7) | 2.013<br>(1.451;<br>2.792) | 75,8<br>(54,2; 106) | 18,2<br>(13,8; 24,0) | 2.806<br>(2.066;<br>3.813) | 88,1<br>(69,3; 112) | 23,8<br>(19,4; 29,1) | 2.396<br>(1.919;<br>2.991) |

\* Auðkenni klínískrar rannsóknar MET54 – NCT03205358. Rannsóknin var gerð á 12-23 mánaða smábörnum.

\*\* Auðkenni klínískrar rannsóknar MET62 – NCT03476135

\$ Fjöldi reiknaður samkvæmt greiningarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun með gildar sermisfræðilegar niðurstöður; örvunarskammtur = D30 MET62.

# Fjöldi reiknaður samkvæmt heildargreiningarþýði hvað varðar endingu mótefnasvörunar, með gildar sermisfræðilegar niðurstöður; D 30 eftir frumbólusetningarskammt = D30 MET54, 3 árum eftir frumbólusetningarskammt (D0 fyrir örvunarskammt) = D0 MET62.

Ónæmissvörun við notkun bóluefnis: títur eru <1:8 í upphafi og eftir bólusetningu eru títur ≥1:16, eða títur eru ≥1:8 í upphafi og ≥4-föld hækkun á sér stað eftir bólusetningu.

95% CI fyrir stakt hlutfall reiknað út frá nákvæmri tvíkosta aðferð.

#### Ending ónæmissvörunar og svörun við örvunarskammti af MenQuadfi hjá börnum 6 til 7 ára

Í MEQ00073 (NCT04936685) var mat lagt á endingu mótefnasvörunar eftir frumbólusetningarskammt, ónæmissvörun og öryggi eftir örvunarskammt af MenQuadfi hjá börnum 6 til 7 ára sem áður höfðu fengið frumbólusetningarskammt af MenQuadfi 5 árum fyrr sem hluti af rannsókn MET51 þegar þau voru á aldrinum 12 til 23 mánaða (sjá töflu 12).

Hjá öllum sermisgerðum var GMT hærra 5 árum eftir frumbólusetningu (fyrir örvunarskammt) en GMT fyrir frumbólusetningu, sem gaf til kynna endingu mótefnasvörunar.

Eftir örvunarskammtinn var tíðni ónæmisvamar nánast 100% hvað varðar allar sermisgerðir hjá börnum sem fengu frumbólusetningu með MenQuadfi (98,9% fyrir sermisgerð A, 97,7% fyrir sermisgerð C, 100% fyrir sermisgerð W og 100% fyrir sermisgerð Y).

**Tafla 12: Samanburður á bakteríueyðandi mótefnasvörun 30 dögum eftir örvunarbólusetningu og ending mótefnasvörunar hjá börnum (6-7 ára) sem fengu frumbólusetningu með MenQuadfi 5 árum fyrr í rannsókn MET51\* – (rannsókn MEQ00073\*\*)**

|                          | Örvunarbólusetning með MenQuadfi hjá þeim sem fengu frumbólusetningu með MenQuadfi (95% CI) |                                                                            |                                            |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                          | Ending mótefnasvörunar <sup>#</sup>                                                         |                                                                            | Örvunarbólusetning <sup>\$</sup><br>N = 88 |
| Endapunktur sermisgerðar | D30 – Eftir frumbólusetningarskammt<br>N = 208                                              | 5 árum eftir frumbólusetningarskammt (D0 – Fyrir örvunarskammt)<br>N = 208 |                                            |
| <b>A</b>                 |                                                                                             |                                                                            |                                            |
| % ≥1:8 (Ónæmissvörn)     | 90,4 (85,5; 94,0)                                                                           | 76,0 (69,6; 81,6)                                                          | 98,9 (93,8; 100)                           |
| % Ónæmissvörn            | -                                                                                           | -                                                                          | 93,2 (85,7; 97,5)                          |
| hSBA GMT                 | 28,9 (24,5; 34,0)                                                                           | 14,5 (12,0; 17,5)                                                          | 1.143 (820; 1.594)                         |
| <b>C</b>                 |                                                                                             |                                                                            |                                            |
| % ≥1:8 (Ónæmissvörn)     | 99,5 (97,4; 100)                                                                            | 85,1 (79,5; 89,6)                                                          | 97,7 (92,0; 99,7)                          |
| % Ónæmissvörn            | -                                                                                           | -                                                                          | 97,7 (92,0; 99,7)                          |
| hSBA GMT                 | 1.315 (1.002; 1.724)                                                                        | 37,6 (29,8; 47,4)                                                          | 8.933 (6.252; 12.764)                      |
| <b>W</b>                 |                                                                                             |                                                                            |                                            |
| % ≥1:8 (Ónæmissvörn)     | 83,7 (77,9; 88,4)                                                                           | 84,6 (79,0; 89,2)                                                          | 100 (95,9; 100)                            |
| % Ónæmissvörn            | -                                                                                           | -                                                                          | 98,9 (93,8; 100)                           |
| hSBA GMT                 | 25,7 (21,3; 31,0)                                                                           | 30,7 (24,9; 37,9)                                                          | 8.656 (6.393; 11.721)                      |
| <b>Y</b>                 |                                                                                             |                                                                            |                                            |
| % ≥1:8 (Ónæmissvörn)     | 92,3 (87,8; 95,5)                                                                           | 68,8 (62,0; 75,0)                                                          | 100 (95,9; 100)                            |
| % Ónæmissvörn            | -                                                                                           | -                                                                          | 98,9 (93,8; 100)                           |
| hSBA GMT                 | 41,6 (35,0; 49,6)                                                                           | 12,7 (10,5; 15,4)                                                          | 3.727 (2.908; 4.776)                       |

\* Auðkenni klínískrar rannsóknar MET51 – NCT02955797. Rannsóknin var gerð á 12-23 mánaða smábörnum.

\*\* Auðkenni klínískrar rannsóknar MEQ00073 – NCT04936685

# Fjöldi reiknaður samkvæmt heildargreiningarþýði hvað varðar endingu mótefnasvörunar, með gildar sermisfræðilegar niðurstöður; D 30 eftir frumbólusetningarskammt = D30 MET51, 5 árum eftir frumbólusetningarskammt (D0 fyrir örvunarskammt) = D0 MEQ00073.

\$ Fjöldi reiknaður samkvæmt greiningarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun með gildar sermisfræðilegar niðurstöður; Örvunarskammtur = D30 MEQ00073 5 árum eftir frumbólusetningu í MET51.

Ónæmissvörn við notkun bóluefnis: títur eru <1:8 í upphafi og eftir bólusetningu eru títur ≥1:16, eða títur eru ≥1:8 í upphafi og ≥4-föld hækkun á sér stað eftir bólusetningu.

95% CI fyrir stakt hlutfall reiknað út frá nákvæmri tvíkosta aðferð.

*Svörun hjá einstaklingum samkvæmt stöðu MenC bólusetningar fyrir frumbólusetningu með MenQuadfi í MET51*

Mótefnasvörun gegn sermisgerð C eftir gjöf örvunarskammts af MenQuadfi var sambærileg án tillits til stöðu MenC bólusetningar á fyrsta ári ævinnar fyrir frumbólusetningu með MenQuadfi 5 árum fyrr í MET51.

Ending ónæmissvörunar og svörun við örvunarskammti af MenQuadfi hjá unglingum og fullorðnum 13 til 26 ára

Í MET59 (NCT04084769) var mat lagt á endingu mótefnasvörunar eftir frumbólusetningarskammt, ónæmissvörun og öryggi eftir örvunarskammt af MenQuadfi hjá unglingum og fullorðnum á aldrinum 13 til 26 ára sem höfðu fengið stakan skammt af MenQuadfi í rannsókn MET50 eða MET43 eða MenACWY-CRM í rannsókn MET50 eða utan við rannsóknir Sanofi Pasteur, 3 til 6 árum fyrr. Ending mótefnasvörunarinnar fyrir MenQuadfi örvunarskammt og ónæmissvörun eftir örvunarskammtinn voru metnar eftir bóluefninu (MenQuadfi eða MenACWY-CRM) sem þátttakendur höfðu fengið 3 til 6 árum fyrr (sjá töflu 13).

Hjá öllum sermisgerðum var hSBA GMT herra á degi 30 (D30) eftir frumbólusetningarskammt en 3-6 árum eftir frumbólusetningu (dagur 0 (D0) fyrir örvunarskammt) með MenQuadfi eða með MenACWY-TT. GMT var herra 3-6 árum eftir frumbólusetningu (dagur 0 (D0) fyrir örvunarskammt) en GMT fyrir gjöf frumbólusetningarskammts, sem gaf til kynna að ónæmissvörun entist lengi.

Eftir örvunarskammtinn var tíðni ónæmisvarnar nánast 100% hvað varðar allar sermisgerðir hjá unglingum og fullorðnum sem fengu frumbólusetningu með MenQuadfi.

**Tafla 13: Samanburður á bakteríueyðandi mótefnasvörum 6 og 30 dögum eftir örvunarbólusetningu og ending mótefnasvörunar hjá unglingum og fullorðnum (13 til 26 ára) sem fengu frumbólusetningu með MenQuadfi eða MenACWY-CRM 3 til 6 árum fyrr í rannsókn MET50\*, MET43\*\* eða utan við rannsóknir Sanofi Pasteur – (rannsókn MET59\*\*\*)**

| Endapunktur<br>sermisgerðar | Örvunarbólusetning með MenQuadfi<br>hjá þeim sem fengu frumbólusetningu<br>með MenQuadfi (95% CI) |                                                                                                                         |                                                     |                                                           | Örvunarbólusetning með MenQuadfi<br>hjá þeim sem fengu frumbólusetningu<br>með MenACWY-CRM (95% CI) |                                                                                                                          |                                                          |                                                          |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                             | Ending<br>mótefnasvörunar <sup>^</sup>                                                            |                                                                                                                         | Örvunar-<br>bólusetning <sup>s</sup>                |                                                           | Ending<br>mótefnasvörunar <sup>^</sup>                                                              |                                                                                                                          | Örvunar-<br>bólusetning <sup>s</sup>                     |                                                          |
|                             | D30 -<br>eftir<br>frum-<br>bólu-<br>setn-<br>ingar-<br>skammt<br>N = 376                          | 3-6 árum<br>eftir<br>frum-<br>bólusetn-<br>ingar-<br>skammt<br>(D0 -<br>fyrir<br>örvunar-<br>skammt)<br>N = 379-<br>380 | D06 -<br>eftir<br>örvunar-<br>-<br>skammt<br>N = 46 | D30 -<br>eftir<br>örv-<br>unar-<br>ska-<br>mmt<br>N = 174 | D30 -<br>eftir<br>frum-<br>bólu-<br>setn-<br>ingar-<br>skamm<br>t<br>N = 132<br>-133                | 3-<br>6 árum<br>eftir<br>frum-<br>bólu-<br>setn-<br>ingar-<br>skammt<br>(D0 -<br>fyrir<br>örvunar-<br>skammt)<br>N = 140 | D06 -<br>eftir<br>örv-<br>unar-<br>ska-<br>mmt<br>N = 45 | D30 -<br>eftir<br>örv-<br>unar-<br>skamm<br>t<br>N = 176 |
| <b>A</b>                    |                                                                                                   |                                                                                                                         |                                                     |                                                           |                                                                                                     |                                                                                                                          |                                                          |                                                          |
| % ≥1:8<br>(Ónæmisvörn)      | 94,7<br>(91,9;<br>96,7)                                                                           | 72,8<br>(68,0;<br>77,2)                                                                                                 | 91,3<br>(79,2;<br>97,6)                             | 99,4<br>(96,8;<br>100)                                    | 81,2<br>(73,5;<br>87,5)                                                                             | 71,4<br>(63,2;<br>78,7)                                                                                                  | 95,6<br>(84,9;<br>99,5)                                  | 99,4<br>(96,9;<br>100)                                   |
| %<br>Ónæmissvörun           | -                                                                                                 | -                                                                                                                       | 82,6<br>(68,6;<br>92,2)                             | 94,8<br>(90,4;<br>97,6)                                   | -                                                                                                   | -                                                                                                                        | 77,8<br>(62,9;<br>88,8)                                  | 93,2<br>(88,4;<br>96,4)                                  |
| hSBA GMT                    | 45,2<br>(39,9;<br>51,1)                                                                           | 12,5<br>(11,1;<br>14,1)                                                                                                 | 289<br>(133;<br>625)                                | 502<br>(388;<br>649)                                      | 32,8<br>(25,0;<br>43,1)                                                                             | 11,6<br>(9,41;<br>14,3)                                                                                                  | 161<br>(93,0;<br>280)                                    | 399<br>(318;<br>502)                                     |
| <b>C</b>                    |                                                                                                   |                                                                                                                         |                                                     |                                                           |                                                                                                     |                                                                                                                          |                                                          |                                                          |
| % ≥1:8<br>(Ónæmisvörn)      | 98,1<br>(96,2;<br>99,2)                                                                           | 86,3<br>(82,4;<br>89,6)                                                                                                 | 100<br>(92,3;<br>100)                               | 100<br>(97,9;<br>100)                                     | 74,2<br>(65,9;<br>81,5)                                                                             | 49,3<br>(40,7;<br>57,9)                                                                                                  | 97,8<br>(88,2;<br>99,9)                                  | 100<br>(97,9;<br>100)                                    |
| %<br>Ónæmissvörun           | -                                                                                                 | -                                                                                                                       | 89,1<br>(76,4;<br>96,4)                             | 97,1<br>(93,4;<br>99,1)                                   | -                                                                                                   | -                                                                                                                        | 93,3<br>(81,7;<br>98,6)                                  | 98,9<br>(96,0;<br>99,9)                                  |
| hSBA GMT                    | 417<br>(348;<br>500)                                                                              | 37,5<br>(31,6;<br>44,5)                                                                                                 | 3.799<br>(2.504;<br>5.763)                          | 3.708<br>(3.146;<br>4.369)                                | 49,7<br>(32,4;<br>76,4)                                                                             | 11,0<br>(8,09;<br>14,9)                                                                                                  | 919<br>(500;<br>1.690)                                   | 2.533<br>(2.076;<br>3.091)                               |
| <b>W</b>                    |                                                                                                   |                                                                                                                         |                                                     |                                                           |                                                                                                     |                                                                                                                          |                                                          |                                                          |
| % ≥1:8<br>(Ónæmisvörn)      | 100<br>(99,0;<br>100)                                                                             | 88,9<br>(85,3;<br>91,9)                                                                                                 | 100<br>(92,3;<br>100)                               | 100<br>(97,9;<br>100)                                     | 93,2<br>(87,5;<br>96,9)                                                                             | 76,4<br>(68,5;<br>83,2)                                                                                                  | 100<br>(92,1;<br>100)                                    | 100<br>(97,9;<br>100)                                    |

|                         |                         |                         |                            |                            |                         |                         |                         |                            |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| % Ónæmissvörun          | -                       | -                       | 97,8<br>(88,5;<br>99,9)    | 97,7<br>(94,2;<br>99,4)    | -                       | -                       | 88,9<br>(75,9;<br>96,3) | 98,9<br>(96,0;<br>99,9)    |
| hSBA GMT                | 82,7<br>(73,6;<br>92,9) | 28,8<br>(25,1;<br>33,0) | 1.928<br>(1.187;<br>3.131) | 2.290<br>(1.934;<br>2.711) | 45,1<br>(34,3;<br>59,4) | 14,9<br>(11,9;<br>18,6) | 708<br>(463;<br>1.082)  | 2.574<br>(2.178;<br>3.041) |
| <b>Y</b>                |                         |                         |                            |                            |                         |                         |                         |                            |
| % ≥1:8<br>(Ónæmissvörn) | 97,9<br>(95,9;<br>99,1) | 81,8<br>(77,5;<br>85,5) | 97,8<br>(88,5;<br>99,9)    | 100<br>(97,9;<br>100)      | 88,7<br>(82,1;<br>93,5) | 52,1<br>(43,5;<br>60,7) | 100<br>(92,1;<br>100)   | 100<br>(97,9;<br>100)      |
| % Ónæmissvörun          | -                       | -                       | 95,7<br>(85,2;<br>99,5)    | 98,9<br>(95,9;<br>99,9)    | -                       | -                       | 91,1<br>(78,8;<br>97,5) | 100<br>(97,9;<br>100)      |
| hSBA GMT                | 91,0<br>(78,6;<br>105)  | 21,8<br>(18,8;<br>25,1) | 1.658<br>(973;<br>2.826)   | 2.308<br>(1.925;<br>2.767) | 36,1<br>(27,2;<br>47,8) | 8,49<br>(6,50;<br>11,1) | 800<br>(467;<br>1.371)  | 3.036<br>(2.547;<br>3.620) |

\*MET50 – Rannsóknin var gerð hjá unglingum (10 til 17 ára).

\*\*MET43 – Rannsóknin var gerð hjá börnum, unglingum og fullorðnum (10-55 ára)

\*\*\*MET59 – NCT04084769

\$Fjöldi reiknaður samkvæmt greiningarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun (PPAS 1 og 2) með gildar sermisfræðilegar niðurstöður; eftir örvunarskammt = D06 eða D30 í MET59

^ Fjöldi reiknaður samkvæmt heildargreiningarþýði hvað varðar endingu mótefnasvörunar, með gildar sermisfræðilegar niðurstöður; Fjöldi einstaklinga er breytilegur eftir úmapunkti og sermisgerð; eftir frumbólusetningarskammt = D30 MET50 eða MET43, 3-6 árum eftir frumbólusetningarskammt (fyrir örvunarskammt) = D0 MET59.

Ónæmissvörun við notkun bóluefnis: títur eru <1:8 í upphafi og eftir bólusetningu eru títur ≥1:16, eða títur eru ≥1:8 í upphafi og ≥4-föld hækkun á sér stað eftir bólusetningu.

95% CI fyrir stakt hlutfall reiknað út frá nákvæmri tvíkosta aðferð.

#### Ending ónæmissvörunar og svörun við örvunarskammti af MenQuadfi hjá fullorðnum 59 ára og eldri

Í MEQ00066 (NCT04142242) var mat lagt á endingu mótefnasvörunar eftir frumbólusetningarskammt, ónæmissvörun og öryggi eftir örvunarskammt af MenQuadfi hjá fullorðnum ≥59 ára sem höfðu fengið stakan skammt af MenQuadfi eða MenACWY-PS ≥3 árum fyrir í rannsókn MET49 eða MET44.

#### *Ending mótefnasvörunar eftir 3 ár*

Ending mótefnasvörunarinnar fyrir MenQuadfi örvunarskammt og ónæmissvörun eftir örvunarskammtinn voru metnar eftir bóluefninu (MenQuadfi eða MenACWY-PS) sem þátttakendur höfðu fengið 3 árum fyrir í MET49 (sjá töflu 14).

Hjá öllum sermisgerðum var hSBA GMT hærra á degi 30 (D30) eftir frumbólusetningarskammt en 3 árum eftir frumbólusetningarskammt (dagur 0 (D0) fyrir örvunarskammt) bæði hjá fullorðnum sem höfðu fengið frumbólusetningu með MenQuadfi og hjá fullorðnum sem höfðu fengið frumbólusetningu með MenACWY-PS. Að auki, hjá báðum frumbólusettu hópunum, var GMT 3 árum eftir frumbólusetningarskammt (fyrir örvunarskammt) hærra en GMT fyrir frumbólusetningu hjá sermisgerðum C, W og Y, (sem gaf til kynna að mótefnasvörun entist lengi hjá þessum sermisgerðum) og sambærilegt hjá sermisgerð A.



**Tafla 14: Samanburður á bakteríueyðandi mótefnasvörum 6 og 30 dögum eftir örvunarbólusetningu og ending mótefnasvörunar hjá fullorðnum ( $\geq 59$  ára) sem fengu frumbólusetningu með MenQuadfi eða MenACWY-PS 3 árum fyrir í rannsókn MET49\*– (rannsókn MEQ00066#)**

| Endapunktur<br>sermisgerðar  | Örvunarbólusetning með MenQuadfi hjá þeim<br>sem fengu frumbólusetningu með MenQuadfi<br>(95% CI) |                                                                                                         |                                                    |                                                     | Örvunarbólusetning með MenQuadfi hjá þeim<br>sem fengu frumbólusetningu með MenACWY-<br>PS (95% CI) |                                                                                                              |                                                    |                                                     |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                              | Ending<br>mótefnasvörunar <sup>^</sup>                                                            |                                                                                                         | Örvunarbólusetning <sup>§</sup>                    |                                                     | Ending<br>mótefnasvörunar <sup>^</sup>                                                              |                                                                                                              | Örvunarbólusetning <sup>§</sup>                    |                                                     |
|                              | D30 - eftir<br>frumbólu-<br>setningar-<br>skammt<br><br>N = 214                                   | 3 árum<br>eftir<br>frumbólu-<br>setningar-<br>skammt<br>(D0 fyrir<br>örvunar-<br>skammt)<br><br>N = 214 | D06 -<br>eftir<br>örvunar-<br>skammt<br><br>N = 58 | D30 -<br>eftir<br>örvunar-<br>skammt<br><br>N = 145 | D30 - eftir<br>frumbólu-<br>setningar-<br>skammt<br><br>N = 169                                     | 3 árum<br>eftir<br>frumbólu-<br>setningar-<br>skammt<br>(D0 -<br>fyrir<br>örvunar-<br>skammt)<br><br>N = 169 | D06 -<br>eftir<br>örvunar-<br>skammt<br><br>N = 62 | D30 -<br>eftir<br>örvunar-<br>skammt<br><br>N = 130 |
| <b>A</b>                     |                                                                                                   |                                                                                                         |                                                    |                                                     |                                                                                                     |                                                                                                              |                                                    |                                                     |
| % $\geq 1:8$<br>(Ónæmisvörn) | 89,6 (84,7;<br>93,4)                                                                              | 65,0<br>(58,2;<br>71,3)                                                                                 | 91,4<br>(81,0;<br>97,1)                            | 93,8<br>(88,5;<br>97,1)                             | 85,7 (79,5;<br>90,6)                                                                                | 65,7<br>(58,0;<br>72,8)                                                                                      | 72,6<br>(59,8;<br>83,1)                            | 87,7<br>(80,8;<br>92,8)                             |
| %<br>Ónæmissvörun            | -                                                                                                 | -                                                                                                       | 36,2<br>(24,0;<br>49,9)                            | 79,3<br>(71,8;<br>85,6)                             | -                                                                                                   | -                                                                                                            | 8,1 (2,7;<br>17,8)                                 | 60,8<br>(51,8;<br>69,2)                             |
| hSBA GMT                     | 48,9 (39,0;<br>61,5)                                                                              | 12,2<br>(10,2;<br>14,6)                                                                                 | 43,7<br>(26,5;<br>71,9)                            | 162 (121;<br>216)                                   | 37,7 (29,3;<br>48,7)                                                                                | 11,6<br>(9,53;<br>14,1)                                                                                      | 13,1<br>(9,60;<br>17,8)                            | 56,6<br>(41,5;<br>77,2)                             |
| <b>C</b>                     |                                                                                                   |                                                                                                         |                                                    |                                                     |                                                                                                     |                                                                                                              |                                                    |                                                     |
| % $\geq 1:8$<br>(Ónæmisvörn) | 88,2 (83,1;<br>92,2)                                                                              | 73,4<br>(66,9;<br>79,2)                                                                                 | 98,3<br>(90,8;<br>100)                             | 99,3<br>(96,2;<br>100)                              | 71,4 (64,0;<br>78,1)                                                                                | 47,9<br>(40,2;<br>55,7)                                                                                      | 51,6<br>(38,6;<br>64,5)                            | 85,3<br>(78,0;<br>90,9)                             |
| %<br>Ónæmissvörun            | -                                                                                                 | -                                                                                                       | 77,6<br>(64,7;<br>87,5)                            | 93,1<br>(87,7;<br>96,6)                             | -                                                                                                   | -                                                                                                            | 8,1 (2,7;<br>17,8)                                 | 55,0<br>(46,0;<br>63,8)                             |
| hSBA GMT                     | 84,8 (64,0;<br>112)                                                                               | 17,7<br>(14,3;<br>21,9)                                                                                 | 206 (126;<br>339)                                  | 638 (496;<br>820)                                   | 26,7 (19,8;<br>36,0)                                                                                | 8,47<br>(6,76;<br>10,6)                                                                                      | 11,1<br>(7,17;<br>17,1)                            | 56,0<br>(39,7;<br>78,9)                             |
| <b>W</b>                     |                                                                                                   |                                                                                                         |                                                    |                                                     |                                                                                                     |                                                                                                              |                                                    |                                                     |
| % $\geq 1:8$<br>(Ónæmisvörn) | 78,8 (72,6;<br>84,1)                                                                              | 66,8<br>(60,1;<br>73,1)                                                                                 | 89,7<br>(78,8;<br>96,1)                            | 98,6<br>(95,1;<br>99,8)                             | 60,1 (52,3;<br>67,6)                                                                                | 39,6<br>(32,2;<br>47,4)                                                                                      | 46,8<br>(34,0;<br>59,9)                            | 80,8<br>(72,9;<br>87,2)                             |
| %<br>Ónæmissvörun            | -                                                                                                 | -                                                                                                       | 70,7<br>(57,3;<br>81,9)                            | 90,3<br>(84,3;<br>94,6)                             | -                                                                                                   | -                                                                                                            | 6,5 (1,8;<br>15,7)                                 | 49,2<br>(40,4;<br>58,1)                             |
| hSBA GMT                     | 28,0 (22,2;<br>35,3)                                                                              | 14,2<br>(11,6;<br>17,4)                                                                                 | 118 (64,0;<br>216)                                 | 419 (317;<br>553)                                   | 14,7 (11,0;<br>19,8)                                                                                | 6,54<br>(5,28;<br>8,11)                                                                                      | 9,89<br>(6,45;<br>15,2)                            | 31,0<br>(22,6;<br>42,6)                             |
| <b>Y</b>                     |                                                                                                   |                                                                                                         |                                                    |                                                     |                                                                                                     |                                                                                                              |                                                    |                                                     |
| % $\geq 1:8$<br>(Ónæmisvörn) | 92,5 (88,0;<br>95,6)                                                                              | 68,2<br>(61,5;<br>74,4)                                                                                 | 94,8<br>(85,6;<br>98,9)                            | 100 (97,5;<br>100)                                  | 65,5 (57,8;<br>72,6)                                                                                | 40,8<br>(33,3;<br>48,6)                                                                                      | 45,2<br>(32,5;<br>58,3)                            | 81,5<br>(73,8;<br>87,8)                             |
| %<br>Ónæmissvörun            | -                                                                                                 | -                                                                                                       | 72,4<br>(59,1;<br>83,3)                            | 92,4<br>(86,8;<br>96,2)                             | -                                                                                                   | -                                                                                                            | 8,1 (2,7;<br>17,8)                                 | 49,2<br>(40,4;<br>58,1)                             |

|          |                      |                         |                    |                   |                      |                         |                         |                         |
|----------|----------------------|-------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| hSBA GMT | 65,3 (51,8;<br>82,2) | 15,3<br>(12,3;<br>19,1) | 151 (83,4;<br>274) | 566 (433;<br>740) | 19,6 (14,4;<br>26,7) | 7,49<br>(5,72;<br>9,82) | 11,1<br>(6,31;<br>19,4) | 40,5<br>(29,0;<br>56,4) |
|----------|----------------------|-------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|

\*Auðkenni klínískrar rannsóknar: NCT02842866

# Auðkenni klínískrar rannsóknar: NCT04142242

^ Fjöldi reiknaður samkvæmt heildargreiningarþýði hvað varðar endingu mótefnasvörunar (FASP) með gildar sermisfræðilegar niðurstöður; eftir frumbólusetningarskammt = D30 í MET49, 3 árum eftir frumbólusetningarskammt (fyrir örvunarskammt) = D0 í MEQ00066

\$ Fjöldi reiknaður samkvæmt greiningarþýði samkvæmt rannsóknaráætlun 2 og 1 (PPAS2 og PPAS1) með gildar sermisfræðilegar niðurstöður. Eftir örvunarskammt = D06 eða D30 í MEQ00066

Ónæmissvörun við notkun bóluefnis: títur eru <1:8 í upphafi og eftir bólusetningu eru títur ≥1:16, eða títur eru ≥1:8 í upphafi og ≥4-föld hækkun á sér stað eftir bólusetningu.

95% CI fyrir stakt hlutfall reiknað út frá nákvæmri tvíkosta aðferð.

#### *Ending mótefnasvörunar eftir 5 ár*

Undirhópur einstaklinga (N = 52) sem metinn var m.t.t. endingar mótefnasvörunar eftir 3 ár og sem fékk ekki örvunarskammtinn var endurmetinn m.t.t. endingar mótefnasvörunar eftir 5 ár þegar hann fékk örvunarskammt af MenQuadfi. Hjá einstaklingum sem höfðu fengið frumbólusetningu með MenQuadfi hafði hSBA GMT hjá sermisgerðum C, W og Y, 5 árum eftir frumbólusetningarskammt, tilhneigingu til að vera herra en GMT var fyrir frumbólusetningu (og var sambærilegt hjá sermisgerð A). Eftir MenQuadfi örvunarskammtinn var tíðni ónæmisvarnar 100% hjá sermisgerðum A, C og Y og 95,0% hjá sermisgerð W hjá einstaklingum sem höfðu fengið frumbólusetningu með MenQuadfi og 87,5% hjá sermisgerð A, 62,5%, hjá sermisgerð C, 87,5% hjá sermisgerð W og 68,8% hjá sermisgerð Y hjá þeim sem höfðu fengið frumbólusetningu með MenACWY-PS. Auk þess var hSBA GMT herra og hlutfall ónæmissvörunar herra eða hafði tilhneigingu til að vera herra hjá öllum sermisgerðum einstaklinga sem höfðu fengið frumbólusetningu með MenQuadfi samanborið við þá sem höfðu fengið frumbólusetningu með MenACWY-PS.

#### *Ending mótefnasvörunar eftir 6-7 ár*

Ending mótefnasvörunarinnar var metin eftir bóluefninu (MenQuadfi eða MenACWY-PS) sem þátttakendur höfðu fengið 6-7 árum fyrr í rannsókn MET44 (sjá töflu 15).

Hjá öllum sermisgerðum var hSBA GMT herra á degi 30 (D30) eftir frumbólusetningarskammt en 6-7 árum eftir frumbólusetningarskammt hjá fullorðnum sem höfðu fengið frumbólusetningu með MenQuadfi. GMT var herra 6-7 árum eftir frumbólusetningarskammt en GMT fyrir gjöf frumbólusetningarskammts hjá sermisgerðum C, W og Y hjá fullorðnum sem höfðu fengið frumbólusetningu með MenQuadfi, sem gaf til kynna að mótefnasvörun entist lengi hjá þessum sermisgerðum og var sambærilegt hjá sermisgerð A.

**Tafla 15: Samanburður á bakteríueyðandi mótefnasvörum hjá fullorðnum ( $\geq 59$  ára) sem fengu frumbólusetningu með MenQuadfi eða MenACWY-PS 6 til 7 árum fyrr í MET44<sup>^</sup>– (rannsókn MEQ00066<sup>#</sup>)**

|                           | Frumbólusettingar með MenQuadfi (95% CI)        |                                                   | Frumbólusettingar með MenACWY-PS (95% CI)       |                                                    |
|---------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Endapunktur sermisgerðar  | D30 - eftir frumbólusetningarskammt\$<br>N = 59 | 6-7 árum eftir frumbólusetningarskammt#<br>N = 59 | D30 - eftir frumbólusetningarskammt\$<br>N = 26 | 6-7 árum eftir frumbólusetningarskammt #<br>N = 26 |
| <b>A</b>                  |                                                 |                                                   |                                                 |                                                    |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn) | 91,4 (81,0; 97,1)                               | 55,9 (42,4; 68,8)                                 | 76,9 (56,4; 91,0)                               | 50,0 (29,9; 70,1)                                  |
| GMT                       | 48,0 (30,6; 75,4)                               | 9,00 (6,44; 12,6)                                 | 27,3 (13,8; 54)                                 | 9,64 (5,18; 17,9)                                  |
| <b>C</b>                  |                                                 |                                                   |                                                 |                                                    |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn) | 74,1 (61,0; 84,7)                               | 59,3 (45,7; 71,9)                                 | 76,9 (56,4; 91,0)                               | 42,3 (23,4; 63,1)                                  |
| GMT                       | 52,2 (27,4; 99,7)                               | 11,9 (7,67; 18,5)                                 | 23,9 (11,9; 48,1)                               | 7,58 (4,11; 14,0)                                  |
| <b>W</b>                  |                                                 |                                                   |                                                 |                                                    |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn) | 75,9 (62,8; 86,1)                               | 66,1 (52,6; 77,9)                                 | 73,1 (52,2; 88,4)                               | 38,5 (20,2; 59,4)                                  |
| GMT                       | 31,2 (18,8; 52,0)                               | 11,9 (7,97; 17,8)                                 | 18,8 (10,1; 34,9)                               | 4,95 (3,39; 7,22)                                  |
| <b>Y</b>                  |                                                 |                                                   |                                                 |                                                    |
| % $\geq 1:8$ (Ónæmisvörn) | 81,0 (68,6; 90,1)                               | 59,3 (45,7; 71,9)                                 | 73,1 (52,2; 88,4)                               | 46,2 (26,6; 66,6)                                  |
| GMT                       | 45,8 (26,9; 78,0)                               | 11,2 (7,24; 17,5)                                 | 25,9 (12,4; 53,8)                               | 7,19 (4,09; 12,6)                                  |

<sup>^</sup>Auðkenni klínískrar rannsóknar: NCT01732627

<sup>#</sup>Auðkenni klínískrar rannsóknar: NCT04142242

N: fjöldi einstaklinga í heildargreiningarþýði hvað varðar endingu mótefnasvörunar (FASP) með gildar sermisfræðilegar niðurstöður.

\$ Eftir frumbólusetningarskammt = D30 í MET44

# 6-7 árum eftir frumbólusetningarskammt = D0 í MEQ00066

95% CI fyrir stakt hlutfall reiknað út frá nákvæmri tvíkosta aðferð.

Svörun við örvunarskammti hjá unglingum og fullorðnum a.m.k. 15 ára sem höfðu fengið frumbólusetningu með öðrum MenACWY bóluefnum

Í rannsókn MET56 (NCT02752906) var gerður samanburður á ónæmissvörun við örvunarskammti MenQuadfi og örvunarskammti MenACWY-DT hjá einstaklingum a.m.k. 15 ára. Þeir höfðu fengið frumbólusetningu með fjörgildu samtengdu meningókokkabóluefni (MenACWY-CRM (11,3%) eða með MenACWY-DT (86,3%)) 4 til 10 árum áður.

Við upphaf var hSBA ónæmisvörn og GMT svipað fyrir sermisgerðir A, C, W og Y.

**Tafla 16: Samanburður á bakteríudrepandi mótefnasvörum við MenQuadfi og MenACWY-DT 30 dögum eftir örvunarbólusetningu hjá einstaklingum a.m.k. 15 ára sem höfðu fengið**

**frumbólusetningu með MenACWY-CRM eða MenACWY-DT 4 til 10 árum áður (rannsókn MET56\*)**

| Endapunktur eftir sermisgerð | MenQuadfi<br>(95% CI) |                | MenACWY-DT (95% CI) |               |
|------------------------------|-----------------------|----------------|---------------------|---------------|
| A                            | N = 384               |                | N = 389             |               |
| % ≥1:8 (Ónæmisvörn)          | 100,0                 | (99,0; 100,0)  | 99,0                | (97,4; 99,7)  |
| % Ónæmissvörun**             | 92,2                  | (89,0; 94,7)   | 87,1                | (83,4; 90,3)  |
| hSBA GMT                     | 497                   | (436; 568)     | 296                 | (256; 343)    |
| C                            | N = 384               |                | N = 389             |               |
| % ≥1:8 (Ónæmisvörn)          | 99,5                  | (98,1; 99,9)   | 99,0                | (97,4; 99,7)  |
| % Ónæmissvörun**             | 97,1                  | (94,9; 98,6)   | 91,8                | (88,6; 94,3)  |
| hSBA GMT                     | 2.618                 | (2.227; 3.078) | 599                 | (504; 711)    |
| W                            | N = 384               |                | N = 389             |               |
| % ≥1:8 (Ónæmisvörn)          | 100,0                 | (99,0; 100,0)  | 99,7                | (98,6; 100,0) |
| % Ónæmissvörun**             | 98,2                  | (96,3; 99,3)   | 90,7                | (87,4; 93,4)  |
| hSBA GMT                     | 1.747                 | (1.508; 2.025) | 723                 | (614; 853)    |
| Y                            | N = 384               |                | N = 389             |               |
| % ≥1:8 (Ónæmisvörn)          | 99,7                  | (98,6; 100,0)  | 99,5                | (98,2; 99,9)  |
| % Ónæmissvörun**             | 97,4                  | (95,3; 98,7)   | 95,6                | (93,1; 97,4)  |
| hSBA GMT                     | 2.070                 | (1.807; 2.371) | 811                 | (699; 941)    |

\* Auðkenni klínískrar rannsóknar NCT02752906.

N: Fjöldi einstaklinga í greiningunni samkvæmt rannsóknaráætlun með gildar sermisfræðilegar niðurstöður.

95% CI fyrir stakt hlutfall reiknað út frá nákvæmri tvíkosta aðferð.

\*\* Jafngildisviðmiðum náð.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum hjá einum eða fleiri undirhópum barna yngri en 12 mánaða (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Engar rannsóknir á lyfjahvörfum hafa verið gerðar.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar áhættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á þroska og eiturveikunum á æxlun hjá kvenkyns kaninum.

Þegar fullur meðferðarskammtur MenQuadfi hjá mönnum var gefinn kvenkyns kaninum komu engin áhrif fram á mökun, frjósemi hjá kvenkyns kaninum, engin vansköpunaráhrif og engin áhrif á þroska fyrir og eftir fæðingu.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð  
Natríumasetat (E 262)  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

4 ár

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).  
Má ekki frjósa.

Geymsluþolsupplýsingar benda til að innihaldsefni bóluefnisins séu stöðug við hitastig allt að 25 °C í 72 klst. Í lok þessa tímabils ætti að nota eða farga MenQuadfi. Þessar upplýsingar eru eingöngu ætlaðar til að leiðbeina heilbrigðisstarfsmönnum ef um er að ræða tímabundið hitastigsfrávik.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Lausn í glæru glerhettuglasi úr bórsílíka af tegund I með 13 mm klórbútýltappa og smelluloki.  
Pakkning með 1, 5 eða 10 stakskammta (0,5 ml) hettuglösum.  
Pakkning með 1 stakskammta (0,5 ml) hettuglasi sem pakkað er með 1 tómri einnota sprautu með luerlæsingu (pólýprópýlen) og tappa (tilbúin teygjanleg fjölliða), og 2 stökum nálum (ryðfrítt stál) með nálarhlíf (pólýprópýlen).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Bóluefnið á að skoða með tilliti til agna og/eða útlits (eða óeðlilegs litar) fyrir gjöf. Ef annað hvort á við á að farga bóluefninu.

#### Undirbúningur

*Pakkning með 1, 5 eða 10 stakskammta (0,5 ml) hettuglösum*

Smellulok hettuglassins er fjarlægt og 0,5 ml af lausn eru dregnir úr hettuglasinu með hentugri sprautu og nál og gengið úr skugga um að engar loftbólur séu til staðar fyrir inndælingu.

*Pakkning með 1 stakskammta (0,5 ml) hettuglasi sem pakkað er með 1 einnota tómri sprautu og 2 nálum*  
*Sértækar leiðbeiningar fyrir sprautu með luer-læsingu*

Til að festa nálina við sprautuna skal snúa nálinni varlega réttisælis á sprautuna þar til lítilsháttar fyrirstaða er merkjanleg. Áður en sprautað er skal fjarlægja smellulokið af hettuglasinu og draga upp úr því 0,5 ml af lausn og tryggja að engar loftbólur séu til staðar. Nota skal nýja nál til að gefa bóluefnið.

#### Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. nóvember 2020  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Sanofi Pasteur Inc.  
One Discovery Drive  
Swiftwater PA 18370  
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Sanofi Winthrop Industrie  
Voie de l'Institut  
Parc Industriel d'Incarville  
BP 101  
27100 Val de Reuil  
Frakkland

Sanofi-Aventis Zrt.  
Building DC5  
Campona utca 1.  
Budapest, 1225  
Ungverjaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.



**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

MenQuadfi stungulyf, lausn  
Samtengt meningókokkabóluefni, sermisgerðir A, C, W og Y  
MenACWY

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtur (0,5 ml) inniheldur 10 míkróg *Neisseria meningitidis* fjölsykru af hverri gerð: A, C, W og Y (samtengt 55 míkróg stífkrampatoxóíðburðarpróteini).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumklóríð, natríumasetat E 262, vatn fyrir stungulyf

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 stakskammta hettuglas (0,5 ml)

5 stakskammta hettuglös (0,5 ml)

1 stakskammta hettuglas (0,5 ml) + 1 sprauta + 2 nálar

10 stakskammta hettuglös (0,5 ml)

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU1/20/1483/001 - 1 stakskammta hettuglas  
EU1/20/1483/002 - 5 stakskammta hettuglös  
EU1/20/1483/003 - 1 stakskammta hettuglas + 1 einnota tóm sprauta + 2 nálar  
EU1/20/1483/004 - 10 stakskammta hettuglös

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

MenQuadfi stungulyf, lausn  
Men A, C, W, Y samtengt  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 skammtur (0,5 ml)

**6. ANNÆÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### MenQuadfi stungulyf, lausn

Samtengt meningókokkabóluefni gerðir A, C, W og Y

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið þitt fær þetta bóluefni því hann inniheldur mikilvægar upplýsingar fyrir þig og barnið þitt.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu bóluefni hefur verið ávísað til þín eða barnsins þíns eingöngu. Ekki má gefa það öðrum.
- Ef þú eða barnið þitt fær aukaverkanir, látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um MenQuadfi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota MenQuadfi
3. Hvernig nota á MenQuadfi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á MenQuadfi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um MenQuadfi og við hverju það er notað

MenQuadfi (MenACWY) er bóluefni sem má gefa börnum frá eins árs aldri, unglingum og fullorðnum.

MenQuadfi stuðlar að vörn gegn sýkingum af völdum bakteríuteygundar sem kölluð er *Neisseria meningitidis*, sérstaklega gegn gerðum A, C, W og Y.

*Neisseria meningitidis* bakteríur (einnig kallaðar meningókokkar) geta smitast á milli manna og valdið alvarlegum og stundum lífshættulegum sýkingum eins og:

- Heilahimnubólgu – bólga í vefnum sem umlykur heila og mænu;
- Blóðeitrun – sýking í blóði.

Báðar þessar sýkingar geta valdið alvarlegum sjúkdómum með langvarandi áhrifum eða jafnvel dauða.

MenQuadfi á að nota í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar.

#### Verkun bóluefnisins

MenQuadfi örvar eðlilegar varnir (ónæmiskerfi) til að framleiða vemdandi mótefni gegn bakteríunni hjá þeim sem eru bólusettir.

MenQuadfi er aðeins vörn gegn sjúkdómum af völdum *Neisseria meningitidis* af gerðum A, C, W og Y.

- Það verndar ekki gegn sýkingum af völdum annarra gerða af *Neisseria meningitidis*.
- Það verndar ekki gegn heilahimnubólgu eða blóðeitrun af völdum annarra baktería eða veira.

### 2. Áður en byrjað er að nota MenQuadfi

**Ekki má nota MenQuadfi**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju öðru innihaldsefni bóluefnisins (talin upp í kafla 6) eða ef viðkomandi hefur áður fengið ofnæmi vegna þessa bóluefnis.

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en MenQuadfi er gefið.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum fyrir bólusetningu með MenQuadfi ef:

- um er að ræða sýkingu með háum hita (hærrí en 38 °C). Ef svo er þá er bólusetningin gefin þegar sýkingin er gengin til baka. Ekki þarf að fresta bólusetningu vegna vægrar sýkingar eins og kvefs. Ráðfærðu þig samt fyrst við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.
- blæðingavandamál eru til staðar eða ef mar myndast af litlu tilefni.
- liðið hefur yfir viðkomandi við inndælingu. Yfirliðið, stundum ásamt byltum, getur orðið (aðallega hjá unglingum) eftir eða jafnvel fyrir hvaða inndælingu sem er.
- ónæmiskerfið er veiklað (eins og vegna HIV sýkingar, annarra sjúkdóma eða við notkun lyfja sem hafa áhrif á ónæmiskerfið) því þá fæst ekki fullnægjandi ávinningur af gjöf MenQuadfi.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða barnið (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en MenQuadfi er gefið.

Eins og við á um önnur bóluefni er ekki víst að MenQuadfi veiti öllum bólusettum fulla vörn.

### **Notkun annarra lyfja samhliða MenQuadfi**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur bóluefni og lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Einkum á að láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið eru notuð eins og:

- stórir skammar af sterum
- krabbameinslyf

Hugsanlega er MenQuadfi gefið samtímis öðrum bóluefnum á öðrum stungustað í sömu heimsókn. Þetta eru m.a. bóluefni gegn mislingum, hettusótt, rauðum hundum, hlaupabólu, barnaveiki, stífkrampa, kíghósta, mænuveiki, *Haemophilus influenzae* tegund b, lifrabólgu B, pneumokokka- og mannapapillomaveiru (HPV) og *Neisseria meningitidis* tegund B.

### **Meðganga og brjóstagjöf**

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en þú færð MenQuadfi.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að MenQuadfi hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkun véla. Þú skalt þó ekki aka, hjóla eða nota vélar ef þú finnur fyrir vanlíðan.

### **MenQuadfi inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á MenQuadfi

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur MenQuadfi sem 0,5 ml inndælingu í vöðva. Það er gefið í upphandlegg eða læri, háð aldri og vöðvamassa.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll bóluefni getur MenQuadfi valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef eitthvert þessara einkenna kemur fram eftir bólusetningu hjá þér eða barninu:

- húðútbrot með kláða
- öndunarerfiðleikar, mæði
- þroti í andliti, vörum, hálsi eða tungu

Hafið tafarlaust samband við lækinn eða heilbrigðisstarfsmann eða farið strax á næstu bráðamóttöku. Þetta geta verið merki um ofnæmisviðbrögð.

#### Aukaverkanir hjá börnum (2 ára og eldri), unglingum og fullorðnum

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- verkur á stungustað
- vöðvaverkur
- höfuðverkur
- almenn vanlíðan

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- roði eða þroti á stungustað
- hiti

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- kláði, hiti, mar eða útbrot á stungustað
- uppköst
- sundl
- ógleði
- þreyta

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- stækkaðir eitlar
- niðurgangur
- magaverkur
- ofsakláði
- kláði
- útbrot
- verkur í hand- eða fótleggjum
- kuldahrollur
- verkur í handarkrika
- herslismyndun á stungustað

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- skyndileg, veruleg ofnæmisviðbrögð með öndunarerfiðleikum, ofsakláða, þrota í andliti og hálsi, hröðum hjartslætti, sundli, slappleika, svita og meðvitundarleysi

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- ofnæmisviðbrögð
- flog (krampar) með eða án hita

**Aukaverkanir hjá börnum 12 til 23 mánaða**

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- eymsli/verkur, roði eða þroti á stungustað
- pírringur
- grátur
- lystarleysi
- syfja

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hiti
- uppköst
- niðurgangur

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- erfiðleikar með svefn
- ofsakláði
- kláði, mar, herslismyndun eða útbrot á stungustað

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- skyndileg, veruleg ofnæmisviðbrögð með öndunarerfiðleikum, ofsakláða, þrota í andliti og hálsi, hröðum hjartslætti, sundli, slappleika, svita og meðvitundarleysi

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- ofnæmisviðbrögð
- flog (krampar) með eða án hita

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á MenQuadfi

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota bóluefnið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).  
Má ekki frjósa.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### MenQuadfi inniheldur

#### Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur:

- Virku efnin eru:
  - *Neisseria meningitidis* fjölsykra af sermisgerð A<sup>1</sup> 10 míkróg
  - *Neisseria meningitidis* fjölsykra af sermisgerð C<sup>1</sup> 10 míkróg
  - *Neisseria meningitidis* fjölsykra af sermisgerð Y<sup>1</sup> 10 míkróg
  - *Neisseria meningitidis* fjölsykra af sermisgerð W<sup>1</sup> 10 míkróg
  - <sup>1</sup>Samtengt stífkrampatoxóíðburðarprótein 55 míkróg
- Önnur innihaldsefni eru
  - natríumklóríð
  - natríumasetat (E 262)
  - vatn fyrir stungulyf

### Lýsing á útliti MenQuadfi og pakkningastærðir

MenQuadfi er tært litlaust stungulyf, lausn.

MenQuadfi er í pakkningu með 1, 5 eða 10 stakskammta (0,5 ml) hettuglösum og pakkning með 1 einskammta hettuglasi (0,5 ml) sem pakkað er með 1 einnota tómri sprautu og 2 nálum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

#### Markaðsleyfishafi

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

#### Framleiðandi

Sanofi Winthrop Industrie  
Voie de l'Institut  
Parc Industriel d'Incarville  
BP 101  
27100 Val de Reuil  
Frakkland

Sanofi-Aventis Zrt.  
Building DC5  
Campona utca 1.  
Budapest, 1225  
Ungverjalandi

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

**België/ Belgique /Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf.: +45 4516 7000

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 54 54 010  
Tel aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Τηλ: +30.210.8009111

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt  
Tel.: +36 1 505 0055

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

Sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Österreich**

Sanofi-Aventis GmbH  
Tel: +43 (1) 80185-0.

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40(21) 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI  
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Ísland**

Vistor  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 8-634 50 00

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 4750

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>