



NIMENRIX®

(Neisseria meningitidis)

Polvo y disolvente para solución inyectable

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

NIMENRIX polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo A ¹	5 microgramos
Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo C ¹	5 microgramos
Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo W-135 ¹	5 microgramos
Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo Y ¹	5 microgramos

¹Conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora 44 microgramos

Excipiente(s)

Para conocer el listado completo de los excipientes, consulte la sección 7.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intramuscular.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

5. INFORMACIÓN CLÍNICA

5.1 Indicaciones Terapéuticas

NIMENRIX está indicado para la inmunización activa de personas a partir de las 6 semanas de edad contra la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y.

5.2 Posología y Método de Administración

Posología

NIMENRIX debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

Primovacunación

Lactantes desde las 6 semanas y menos de 6 meses de edad: se deben administrar dos dosis, cada una de 0,5 mL, con un intervalo de 2 meses entre dosis.

Lactantes desde los 6 meses de edad, niños, adolescentes y adultos: se debe administrar una única dosis de 0,5 mL. Se puede considerar apropiada una dosis primaria adicional de NIMENRIX para algunas personas (ver sección 5.4).

Dosis de refuerzo

Los datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo tras la vacunación con NIMENRIX están disponibles hasta 10 años tras la vacunación (ver secciones 5.4 y 6.1).

Después de completar el ciclo primario de vacunación en lactantes entre 6 semanas y menos de 12 meses de edad, se debe administrar una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad con un intervalo de al menos 2 meses después de la última vacunación con NIMENRIX (ver sección 6.1).

En personas de 12 meses de edad y mayores vacunadas previamente, NIMENRIX puede ser administrada como

dosis de refuerzo si han recibido vacunación primaria con una vacuna antimeningocócica conjugada o polisacárida simple (ver secciones 5.4 y 6.1).

Forma de Administración

La inmunización debe realizarse únicamente mediante una inyección intramuscular.

En lactantes, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo. En personas de más de 1 año, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo o el músculo deltoides (ver secciones 5.4 y 5.5).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 7.5.

5.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 7.1.

5.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Administración

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

NIMENRIX no debe administrarse por vía intravascular, intradérmica o subcutánea bajo ninguna circunstancia.

Antes de la vacunación, se considera una buena práctica clínica realizar una revisión de la historia clínica (en particular respecto a las vacunas anteriores y a la posible aparición de reacciones adversas) y una exploración clínica.

Se debe disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso raro de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Enfermedad Concomitante

Se debe posponer la administración de NIMENRIX en sujetos que padezcan enfermedades febriles agudas graves. Una infección leve, como un resfriado, no debería retrasar la vacunación.

Síncope

Antes o después de cualquier vacunación se puede producir un síncope (desmayo) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja, esto especialmente en adolescentes. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Trombocitopenia y Trastornos de la Coagulación

NIMENRIX se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia u otros trastornos de la coagulación, ya que se puede producir sangrado tras la administración intramuscular en estos sujetos.

Inmunodeficiencia

Cabe la posibilidad de que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o que padecen una inmunodeficiencia no se genere una respuesta inmune protectora.

Personas con deficiencias congénitas en el complemento (por ejemplo, deficiencias en C5 o C3) y personas que estén recibiendo tratamientos que inhiban la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y, incluso si desarrollan anticuerpos tras la vacunación con NIMENRIX.

Protección frente a la Enfermedad Meningocócica

NIMENRIX únicamente confiere protección frente a *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y. La vacuna no protege frente a otros grupos de *Neisseria meningitidis*.

Puede que no se genere una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Efecto de la vacunación previa con la vacuna antimeningocócica polisacárida no conjugada

Los sujetos previamente vacunados con NIMENRIX entre 30 y 42 meses después de haber recibido una vacuna antimeningocócica polisacárida no conjugada, tuvieron unos Títulos Medios Geométricos (GMT, por sus siglas en inglés), determinados mediante la prueba de actividad bactericida en suero con complemento de conejo (ABSc) inferior al de los sujetos que no habían sido vacunados con ninguna vacuna antimeningocócica en los 10 años anteriores (ver sección 6.1). Se desconoce la relevancia clínica de este resultado.

Efecto de la vacunación previa con vacuna que contenga toxoide tetánico

Se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de NIMENRIX cuando se administró de forma secuencial o simultánea con una vacuna que contenía los toxoides diftérico y tetánico, pertussis acelular, poliovirus inactivados (1, 2 y 3), antígeno de superficie de la hepatitis B y polirribosil-ribosa fosfato de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con toxoide tetánico (DTPa-VHB-IPV/Hib) durante el segundo año de vida. La administración de NIMENRIX un mes después de la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib dio lugar a GMTs de ABSc inferiores, frente a los grupos A, C y W-135, en comparación con la administración conjunta (ver sección 5.5). Se desconoce la relevancia clínica de este resultado.

Respuesta inmune en lactantes de 6 meses a menos de 12 meses

En el test de la actividad bactericida en suero con complemento humano (ABSh), una única dosis administrada a los 6 meses de edad se asoció con títulos inferiores frente a los serogrupos W-135 e Y en comparación con tres dosis administradas a los 2, 4 y 6 meses (ver sección 6.1). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. En los lactantes desde los 6 meses y menos de 12 meses con riesgo aumentado de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los serogrupos W-135 y/o Y, se podría considerar la administración de una segunda dosis primaria de NIMENRIX tras un intervalo de 2 meses.

Respuesta inmune en niños de 12-14 meses

Los niños de 12 a 14 meses presentaron títulos de ABSc similares frente a los grupos A, C, W-135 e Y un mes después de la dosis de NIMENRIX o un mes después de dos dosis de NIMENRIX administradas con un intervalo de dos meses.

En el test de ABSh, una única dosis se relacionó con títulos inferiores frente a los grupos W-135 e Y, en comparación con dos dosis de NIMENRIX administradas con un intervalo de dos meses. Se observaron respuestas similares frente a los grupos A y C después de una o dos dosis (ver sección 6.1). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Se puede considerar la administración de una segunda dosis de NIMENRIX después de un intervalo de 2 meses si se anticipa que un niño pequeño pueda estar en un riesgo particular de padecer la enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 y/o Y. Respecto a la disminución de anticuerpos contra los grupos A y C después de una primera dosis de NIMENRIX en niños de 12 a 23 meses, consulte el apartado “Persistencia de los títulos de anticuerpos bactericidas séricos”.

Persistencia de los Títulos de Anticuerpos Bactericidas Séricos

Tras la administración de NIMENRIX se produce una disminución de los títulos de los anticuerpos bactericidas séricos frente al grupo A cuando se utilizaba ABSh (ver sección 6.1). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo a sujetos que tengan un riesgo aumentado de exposición al grupo A y que hayan recibido una dosis de NIMENRIX aproximadamente un año antes.

Se ha observado una disminución en los títulos de anticuerpos con el paso del tiempo para los grupos A, C, W-135 e Y. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Se puede considerar una dosis de refuerzo en sujetos vacunados entre los 12-23 meses que permanezcan en un alto riesgo de exposición a la enfermedad meningocócica producida por los grupos A, C, W-135 o Y (ver sección 6.1).

Efecto de NIMENRIX sobre las Concentraciones de Anticuerpos Antitetánicos

A pesar de que se observó un incremento de las concentraciones de anticuerpos antitoxoide tetánico (TT) tras la vacunación con NIMENRIX, NIMENRIX no es un sustituto de la inmunización antitetánica.

La administración de NIMENRIX al mismo tiempo o un mes antes que una vacuna que contiene TT durante el segundo año de vida no perjudica la respuesta a TT o afecta su seguridad de forma significativa. No se dispone de datos más allá de los 2 años.

Contenido de sodio

Esta vacuna contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis: esto es, esencialmente “exento de sodio”.

5.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

En lactantes, NIMENRIX se puede administrar simultáneamente con las vacunas combinadas de DTPa-VHB-IPV/Hib y con la vacuna conjugada antineumocócica 10-valente.

A partir del 1 año de vida y más, NIMENRIX se puede administrar simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (VHA) y hepatitis B (VHB), vacuna contra sarampión, rubeola y parotiditis (SRP, triple vírica), vacuna contra sarampión, rubeola, parotiditis y varicela (SRPV), vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna anti-influenza estacional no adyuvada.

En el segundo año de vida, NIMENRIX también se puede administrar simultáneamente con las vacunas combinadas de difteria, tétanos y tos ferina acelular (DTPa, por sus siglas en inglés), incluyendo la combinación de vacunas DTPa con hepatitis B, polio inactivada o *Haemophilus influenzae* tipo b (VHB, IPV o Hib), tales como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib y la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente.

En personas de entre 9 y 25 años, NIMENRIX se puede administrar simultáneamente con la vacuna recombinante bivalente [tipos 16 y 18] del virus del papiloma humano (VPH2).

Siempre que sea posible, NIMENRIX y una vacuna que contenga TT, como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib, se debe administrar simultáneamente o NIMENRIX se debe administrar al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración simultánea con una vacuna conjugada antineumocócica 10-valente, se observaron Concentraciones Medias Geométricas de anticuerpo (GMCs, por sus siglas en inglés) y Títulos Medios Geométricos (GMT, por sus siglas en inglés) del ensayo de anticuerpos opsonofagocíticos (OPA, por sus siglas en inglés) menores para un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora). Se desconoce la relevancia clínica de este resultado. La administración simultánea no tuvo efecto sobre las respuestas inmunitarias contra los otros nueve serotipos neumocócicos.

Un mes después de la administración simultánea con una vacuna combinada adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular (Tdpa) en sujetos de entre 9 y 25 años, se observaron GMCs menores de cada antígeno pertúsico (toxoide pertúsico [TP], hemaglutinina filamentosa [HAF] y pertactina [PRN]). Más del 98% de los sujetos presentaron concentraciones de anti-TP, HAF o PRN por encima de los umbrales de corte del ensayo. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados. La administración simultánea no tuvo ningún efecto sobre las respuestas inmunes de NIMENRIX o los antígenos del tétanos o la difteria incluidos en la vacuna Tdpa.

Si NIMENRIX se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deberán administrarse en distintos lugares de inyección.

Es posible que en pacientes que reciben terapia inmunosupresora, no se genere una respuesta adecuada.

5.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

La experiencia respecto al uso de NIMENRIX en mujeres embarazadas es limitada.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 6.3).

NIMENRIX sólo debe administrar durante el embarazo cuando sea evidentemente necesario y los posibles beneficios superen los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Se desconoce si NIMENRIX se excreta en la leche humana.

NIMENRIX sólo debe administrarse durante la lactancia cuando los posibles beneficios superen los riesgos potenciales.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales, directos o indirectos, sobre la fertilidad.

5.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Operar Máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos de NIMENRIX sobre la capacidad para conducir y operar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 5.8 “Reacciones Adversas” pueden afectar la capacidad de conducir u operar máquinas.

5.8 Reacciones Adversas

Resumen del Perfil de Seguridad

La seguridad de NIMENRIX, incluida en la tabla a continuación, se basa en el conjunto de datos de dos ensayos clínicos como sigue:

- Un análisis agrupado de datos de 9621 sujetos a los que se les administró una única dosis de NIMENRIX. Este total incluyó a 3079 niños (de 12 meses a 23 meses), 909 niños entre 2 y 5 años, 990 niños entre 6 y 10 años, 2317 adolescentes (entre 11 y 17 años) y 2326 adultos (entre 18 y 55 años).
- Datos de un estudio en lactantes de 6 a 12 semanas de edad al momento de la primera dosis (ensayo MenACWY-TT-083), en el que 1052 sujetos recibieron al menos una dosis de una serie primaria de 2 o 3 dosis de NIMENRIX y 1008 recibieron una dosis de refuerzo a aproximadamente los 12 meses de edad.

Los datos de seguridad también se han evaluado en un estudio independiente, en el que se administró una única dosis de NIMENRIX a 274 personas de 56 años y mayores.

Reacciones adversas locales y generales

En los grupos de edad de 6 a 12 semanas y de 12 a 14 meses que recibieron 2 dosis de NIMENRIX administradas con un intervalo de 2 meses, la primera y la segunda dosis se relacionaron con una reactividad local y sistémica similar.

El perfil de reacciones adversas locales y generales de una dosis de refuerzo de NIMENRIX administrada a sujetos de 12 meses a 30 años después de la primovacunación con NIMENRIX u otras vacunas meningocócicas polisacáridas conjugadas o no conjugadas, fue similar al perfil de reacciones adversas locales y generales observado después de una vacunación primaria con NIMENRIX, excepto en los síntomas gastrointestinales (incluidos la diarrea, los vómitos y las náuseas), que fueron muy comunes entre los sujetos de 6 años y mayores.

Tabla de Reacciones Adversas

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

Muy frecuentes: $(\geq 1/10)$
Frecuentes: $(\geq 1/100$ a $< 1/10)$
Poco frecuentes: $(\geq 1/1000$ a $< 1/100)$
Rara: $(\geq 1/10.000$ a $< 1/1000)$
Muy raras: $(< 1/10.000)$
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas informadas en los ensayos en sujetos con edades comprendidas entre las 6 semanas y los 55 años y la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas informadas en personas mayores de 55 años fueron similares a las observadas en adultos jóvenes.

Tabla 1: Resumen de las Reacciones Adversas Según el Sistema de Clasificación de Órganos y Sistemas		
Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida***	Linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad
	Poco frecuentes	Insomnio Llanto incontinente
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Adormecimiento Dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Hipoestesia Mareos
	Rara	Convulsión febril
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea Vómitos Náuseas*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Prurito Urticaria Erupción cutánea**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Mialgia Dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Fiebre Inflamación en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la inyección Enrojecimiento en el lugar de la inyección Fatiga
	Frecuentes	Hematoma en el lugar de la inyección*
	Poco frecuentes	Malestar general Induración en el lugar de la inyección Prurito en el lugar de la inyección Calor en el lugar de la inyección Anestesia en el lugar de la inyección
	Frecuencia no conocida***	Inflamación extensa de la extremidad en el lugar de la inyección asociada frecuentemente a un eritema, algunas veces involucrando la articulación adyacente o inflamación de toda la extremidad en la que se administró la vacuna

*Las náuseas y hematomas en el lugar de la inyección ocurrieron con poca frecuencia en lactantes.

**Las erupciones ocurrieron con una frecuencia Común en lactantes.

***Se identificó la RAM poscomercialización.

Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben notificar cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de Farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEreporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117.

5.9 Sobredosis

No se han informado casos de sobredosis.

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas meningocócicas, código ATC: J07AH08.

Mecanismo de Acción

Los anticuerpos meningocócicos anticapsulares protegen contra enfermedades meningocócicas a través de la actividad bactericida mediada por el complemento. NIMENRIX induce la producción de anticuerpos bactericidas frente a polisacáridos capsulares de los grupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*, que se determina mediante ensayos que utilizan ABSc o ABSh.

Inmunogenicidad en lactantes

En el estudio MenACWY-TT-083, la primera dosis se administró entre las 6 y las 12 semanas de edad, la segunda después de un intervalo de 2 meses y la tercera dosis (de refuerzo) se administró a los 12 meses de edad aproximadamente. La vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib y una vacuna antineumocócica 10-valente se administraron simultáneamente. NIMENRIX indujo títulos de ABS_c y ABS_h frente a los cuatro grupos meningocócicos como se muestra en la Tabla 2. La respuesta contra el grupo C no fue inferior a la provocada por las vacunas autorizadas MenC-CRM y MenC-TT, en términos de porcentajes con títulos de ABS_c ≥8 después de 1 mes de la segunda dosis.

Los datos de este estudio corroboran la extrapolación de los datos de inmunogenicidad y la posología a lactantes de 12 semanas a menos de 6 meses de edad.

Tabla 2: Títulos de ABS_c y ABS_h después de dos dosis de NIMENRIX (o MenC-CRM o MenC-TT) administradas con 2 meses de diferencia y la primera dosis administrada a lactantes de 6-12 meses de edad seguida de una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad (estudio MenACWY-TT-083)

Grupo Meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABS _c *			ABS _h **		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	NIMENRIX	Tras dosis 2 ⁽¹⁾	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	462	99,6% (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	99,5% (97,4; 100)	1007 (836; 1214)
C	NIMENRIX	Tras dosis 2 ⁽¹⁾	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	463	99,8% (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	99,5% (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	Vacuna MenC-CRM	Tras dosis 2 ⁽¹⁾	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	100% (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	446	98,4% (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	100% (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	Vacuna MenC-TT	Tras dosis 2 ⁽¹⁾	457	100% (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	100% (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	459	100% (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	100% (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	NIMENRIX	Tras dosis 2 ⁽¹⁾	455	99,1% (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	462	99,8% (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	100% (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)
Y	NIMENRIX	Tras dosis 2 ⁽¹⁾	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte principal de acuerdo con el protocolo (PP, por sus siglas en inglés).

*Análisis ABS_c realizado en los laboratorios del “Public Health England” (PHE, por sus siglas en inglés) en el Reino Unido.

**Análisis ABS_h realizado en los laboratorios de GSK.

⁽¹⁾ Muestreo de sangre tomada entre 21 y 48 días después de la vacunación.

En el estudio MenACWY-TT-087, los lactantes recibieron una única dosis primaria a los 6 meses, seguida de una dosis de refuerzo a los 15-18 meses (la vacuna DTPa-VPI/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente se administraron simultáneamente en ambos puntos temporales de vacunación) o tres dosis primarias a los 2, 4 y 6 meses seguidas de una dosis de refuerzo a los 15-18 meses. Una única dosis primaria administrada a los 6 meses de edad indujo títulos de ABS_c robustos frente a los cuatro grupos meningocócicos, determinados por el porcentaje

de personas con títulos de ABS_c ≥8, que fueron comparables a las respuestas después de la última dosis de una serie primaria de tres dosis. Una dosis de refuerzo indujo respuestas robustas, comparables entre los dos grupos de administración, frente a los cuatro grupos de meningococo. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Títulos de ABS_c y ABS_h después de una única dosis de NIMENRIX en lactantes a los 6 meses de edad y antes y después de la dosis de refuerzo a los 15-18 meses de edad (estudio MenACWY-TT-087)

Grupo meningocócico	Punto temporal	ABS _c *			ABS _h **		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Tras dosis 1 ⁽¹⁾	163	98,8% (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	98,3% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Antes de dosis de refuerzo	131	81,7% (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	66,2% (54; 77)	20,8 (13,5; 32,2)
	Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	139	99,3% (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	100% (95,7; 100)	1416 (1140; 1758)
C	Tras dosis 1 ⁽¹⁾	163	99,4% (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	100% (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Antes de dosis de refuerzo	131	65,6% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,2% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	139	99,3% (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	100% (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W	Tras dosis 1 ⁽¹⁾	163	93,9% (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	87,2% (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Antes de dosis de refuerzo	131	77,9% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	100% (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	Tras dosis 1 ⁽¹⁾	163	98,8% (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	92,3% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Antes de dosis de refuerzo	131	88,5% (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	98,4% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	100% (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte principal de acuerdo con el protocolo (PP).

*determinación de ABS_c realizada en los laboratorios del PHE en Reino Unido.

**Análisis de ABS_h realizado en Neomed en Canadá.

⁽¹⁾ Muestras de sangre tomadas 1 mes tras la vacunación.

La determinación de los títulos de ABS_h fue una variable secundaria en el estudio MenACWY-TT-087. Aunque se observaron respuestas similares frente a los grupos A y C con ambos programas de administración, una única dosis primaria en lactantes a los 6 meses se relacionó con títulos de ABS_h inferiores frente a los grupos W-135 e Y, según el porcentaje de personas con títulos de ABS_h ≥8 (87,2% [IC 95%: 74,3; 95,2] y 92,3% [IC 95%: 81,5; 97,9], respectivamente) en comparación con tres dosis primarias a los 2, 4 y 6 meses de edad (100% [IC 95%: 96,6; 100] y 100% [IC 95%: 97,1; 100], respectivamente) (ver sección 5.4). Después de una dosis de refuerzo, los títulos de ABS_h para los cuatro grupos meningocócicos fueron comparables entre los dos programas de administración. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Inmunogenicidad en niños de 12 a 23 meses

En los estudios clínicos MenACWY-TT-039 y MenACWY-TT-040, una dosis única de NIMENRIX indujo títulos de ABS frente a los cuatro grupos meningocócicos, con títulos de ABSc frente al grupo C comparables a los inducidos por una vacuna autorizada MenC-CRM, en términos de porcentaje de sujetos con títulos de ABSc ≥ 8 . En el estudio MenACWY-TT-039, los títulos de ABSh también se evaluaron como una variable secundaria. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Títulos de ABS* tras una única dosis de NIMENRIX (o MenC-CRM) en niños de 12-23 meses (estudios MenACWY-TT-039/040)

Grupo Meningocócico	Grupo de la vacuna	Estudio MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾						Estudio MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		ABSc*			ABSh*			ABSc*		
		N	≥ 8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	NIMENRIX	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	NIMENRIX	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	Vacuna MenC-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	NIMENRIX	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5 ; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	NIMENRIX	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en las cohortes de acuerdo con el protocolo (PP).

⁽¹⁾ muestras de sangre tomadas entre 42 y 56 días después de la vacunación.

⁽²⁾ muestras de sangre tomadas 30 y 42 días después de la vacunación.

* análisis de ABS realizados en los laboratorios de GSK.

Inmunogenicidad a largo plazo en niños

El estudio MenACWY-TT-104 evaluó la inmunogenicidad después de 1 mes y la persistencia de la respuesta hasta 5 años después de 1 o 2 dosis (administradas con 2 meses de diferencia) de NIMENRIX en niños de 12 a 14 meses. Un mes después de una o dos dosis de NIMENRIX, se generaron títulos de ABSc frente a los cuatro grupos meningocócicos que fueron similares en términos de porcentaje de sujetos con un título de ABSc ≥ 8 y GMT. Como variable secundaria se determinaron los títulos de ABSh. Un mes después de una o dos dosis, NIMENRIX generó títulos de ABSh frente a los grupos W-135 e Y que fueron más altos en términos de porcentaje de sujetos con un título de ABSh ≥ 8 cuando se administraron dos dosis en comparación con una (ver sección 5.4). NIMENRIX generó títulos de ABSh frente a los grupos A y C que fueron similares en términos de porcentaje de sujetos con un título de ABSh ≥ 8 cuando se administraron dos dosis en comparación con una. En el año 5 únicamente se observó una pequeña diferencia en la persistencia de anticuerpos entre una y dos dosis, en términos de porcentaje de sujetos con títulos de ABSh ≥ 8 frente a todos los grupos. Se observó persistencia de anticuerpos en el año 5 frente a los grupos C, W-135 e Y. Después de una y dos dosis, los porcentajes de sujetos con títulos de ABSh ≥ 8 frente al grupo C fueron 60,7% y 67,8%, frente al grupo W-135 fueron 58,9% y 63,6% y frente al grupo Y fueron 61,5% y 54,2%, respectivamente. Frente al grupo A, el 27,9% y el 17,9% de los sujetos que recibieron una o dos dosis, respectivamente, presentaron títulos de ABSh ≥ 8 . Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Títulos de ABSc y ABSh después de una o dos dosis de NIMENRIX con la primera dosis administrada a niños de 12-14 meses y persistencia hasta 5 años (Estudio MenACWY-TT-104)

Grupo Meningocócico	Grupo administrado con NIMENRIX	Punto temporal ⁽¹⁾	ABSc*			ABSh**		
			N	≥ 8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N	≥ 8 (95% CI)	GMT (95% CI)
A	1 dosis	Tras dosis 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
		Año 1	167	63,5% (55,7; 70,8)	62,7 (42,6; 92,2)	70	35,1% (25,9; 49,5)	6,1 (4,1; 8,9)
		Año 3	147	46,9% (38,7; 55,3)	29,7 (19,8; 44,5)	55	36,4% (23,8; 50,4)	5,8 (3,8; 8,9)

		Año 5	133	58,6% (49,8; 67,1)	46,8 (30,7; 71,5)	61	27,9% (17,1; 40,8)	4,4 (3,1; 6,2)
	2 dosis	Tras dosis 1	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)
		Tras dosis 2	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
		Año 1	143	70,6% (62,4; 77,9)	76,6 (50,7; 115,7)	62	35,5% (23,7; 48,7)	6,4 (4,2; 10,0)
		Año 3	121	54,5% (45,2; 63,6)	28,5 (18,7; 43,6)	50	36,0% (22,9; 50,8)	5,4 (3,6; 8,0)
		Año 5	117	65,8% (56,5; 74,3)	69,9 (44,7; 109,3)	56	17,9% (8,9; 30,4)	3,1 (2,4; 4,0)
C	1 dosis	Tras dosis 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452, (346; 592)	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
		Año 1	167	49,1% (41,3; 56,9)	16,2 (12,4; 21,1)	71	81,7% (70,7; 89,9)	35,2 (22,5; 55,2)
		Año 3	147	35,4% (27,7; 43,7)	9,8 (7,6; 12,7)	61	65,6% (52,3; 77,3)	23,6 (13,9; 40,2)
		Año 5	132	20,5% (13,9; 28,3)	6,6 (5,3; 8,2)	61	60,7% (47,3; 72,9)	18,1 (10,9; 30,0)
	2 dosis	Tras dosis 1	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Tras dosis 2	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	100% (94,8; 100)	1.753 (1278; 2404)
		Año 1	143	55,2% (46,7; 63,6)	21,2 (15,6; 28,9)	63	93,7% (84,5; 98,2)	73,4 (47,5; 113,4)
		Año 3	121	33,9% (25,5; 43,0)	11,5 (8,4; 15,8)	56	67,9% (54,0; 79,7)	27,0 (15,6; 46,8)
		Año 5	116	28,4% (20,5; 37,6)	8,5 (6,4; 11,2)	59	67,8% (54,4; 79,4)	29,4 (16,3; 52,9)
	W-135	1 dosis	Tras dosis 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	62,5% (50,3; 73,6)
Año 1			167	65,3% (57,5; 72,5)	57,2 (39,9; 82,0)	72	95,8% (88,3; 99,1)	209,0 (149,9; 291,4)
Año 3			147	59,2% (50,8; 67,2)	42,5 (29,2; 61,8)	67	71,6% (59,3; 82,0)	30,5 (18,7; 49,6)
Año 5			133	44,4% (35,8; 53,2)	25,0 (16,7; 37,6)	56	58,9% (45,0; 71,9)	20,8 (11,6; 37,1)
2 dosis		Tras dosis 1	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	68,9% (55,7; 80,1)	26,2 (16,0; 43,0)
		Tras dosis 2	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
		Año 1	143	77,6% (69,9; 84,2)	123 (82,7; 183)	65	98,5% (91,7; 100,0)	232,6 (168,3; 321,4)
		Año 3	121	72,7% (63,9; 80,4)	92,9 (59,9; 144)	54	87,0% (75,1; 94,6)	55,5 (35,3; 87,1)
		Año 5	117	50,4% (41,0; 59,8)	37,1 (23,3; 59,0)	44	63,6% (47,8; 77,6)	19,5 (10,7; 35,2)
Y		1 dosis	Tras dosis 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	67,6% (55,5; 78,2)
	Año 1		167	73,1% (65,7; 79,6)	76,8 (54,2; 109,0)	62	91,9% (82,2; 97,3)	144 (97,2; 214,5)
	Año 3		147	61,9% (53,5; 69,8)	58,0 (39,1; 86,0)	64	53,1% (40,2; 65,7)	17,3 (10,1; 29,6)
	Año 5		133	47,4% (38,7; 56,2)	36,5 (23,6; 56,2)	65	61,5% (48,6; 73,3)	24,3 (14,3; 41,1)
	2 dosis	Tras dosis 1	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	64,3% (50,4; 76,6)	31,9 (17,6; 57,9)
		Tras dosis 2	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)
		Año 1	143	79,7% (70,0; 89,4)	112,3 (70,0; 154,6)	58	87,9% (77,2; 98,6)	143,9 (81,1; 206,7)

			(72,2; 86,0)	(77,5; 162,8)		(76,7; 95,0)	(88,5; 233,8)
	Año 3	121	68,6% (59,5; 76,7)	75,1 (48,7; 115,9)	52	61,5% (47,0; 74,7)	24,1 (13,3; 43,8)
	Año 5	117	58,1% (48,6; 67,2)	55,8 (35,7; 87,5)	48	54,2% (39,2; 68,6)	16,8 (9,0; 31,3)

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

⁽¹⁾ muestras de sangre tomadas entre 21 y 48 días posvacunación.

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios del PHE.

**análisis de ABSH realizado en los laboratorios GSK.

Los títulos de ABSc y ABSH se evaluaron durante un período de 10 años en niños vacunados inicialmente con una dosis de NIMENRIX o MenC-CRM a los 12-23 meses de edad en el estudio MenACWY-TT-027. La persistencia de los títulos de ABS se evaluó en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-032 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-100 (hasta 10 años). El estudio MenACWY-TT-100 también evaluó la respuesta a una única dosis de refuerzo de NIMENRIX administrada 10 años después de la vacunación inicial con NIMENRIX o MenC-CRM. Los resultados se muestran en la Tabla 6 (ver sección 5.4).

Tabla 6: Títulos de ABSc y ABSH después de una única dosis de NIMENRIX (o MenC-CRM) en niños de 12-23 meses, persistencia hasta los 10 años y tras dosis de refuerzo administrada 10 años después de la vacunación inicial (estudios MenACWY-TT-027/032/100)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	NIMENRIX	Mes 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	91,2% (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		Año 4 ⁽²⁾	45	64,4% (48,8; 78,1)	35,1 (19,4; 63,4)	44	52,3% (36,7; 67,5)	8,8 (5,4; 14,2)
		Año 5 ⁽²⁾	49	73,5% (58,9; 85,1)	37,4 (22,1; 63,2)	45	35,6% (21,9; 51,2)	5,2 (3,4; 7,8)
		Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	62	66,1% (53,0; 77,7)	28,9 (16,4; 51,0)	59	25,4% (15,0; 38,4)	4,2 (3,0; 5,9)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	62	98,4% (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	100% (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	NIMENRIX	Mes 1 ⁽¹⁾	220	100% (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	99,1% (96,8; 99,9)	190,0 (165; 219)
		Año 4 ⁽²⁾	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		Año 5 ⁽²⁾	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	62	82,3% (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	91,7% (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	62	100% (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	100% (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	Vacuna MenC-CRM	Mes 1 ⁽¹⁾	68	98,5% (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	72,1% (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		Año 4 ⁽²⁾	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		Año 5 ⁽²⁾	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	16	87,5% (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	93,3% (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	16	100% (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	100% (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABS ^{c*}			ABS ^{h**}		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
W-135	NIMENRIX	Mes 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	79,7% (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		Año 4 ⁽²⁾	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		Año 5 ⁽²⁾	49	34,7% (21,7; 49,6)	18,2 (9,3; 35,3)	46	82,6% (68,6; 92,2)	59,7 (35,1; 101)
		Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	62	30,6% (19,6; 43,7)	15,8 (9,1; 27,6)	52	44,2% (30,5; 58,7)	7,7 (4,9; 12,2)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	62	100% (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	100% (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	NIMENRIX	Mes 1 ⁽¹⁾	222	100% (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	66,7% (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		Año 4 ⁽²⁾	45	62,2% (46,5; 76,2)	44,9 (22,6; 89,3)	41	87,8% (73,8; 95,9)	74,6 (44,5; 125)
		Año 5 ⁽²⁾	49	42,9% (28,8; 57,8)	20,6 (10,9; 39,2)	45	80,0% (65,4; 90,4)	70,6 (38,7; 129)
		Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	62	45,2% (32,5; 58,3)	27,4 (14,7; 51,0)	56	42,9% (29,7; 56,8)	9,1 (5,5; 15,1)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	62	98,4% (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	100% (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

El análisis de la inmunogenicidad se realizó en las cohortes de acuerdo con el protocolo (PP) para 1 mes y 5 años tras la vacunación y la dosis de refuerzo en la cohorte de acuerdo con el protocolo (PP). Los sujetos con una respuesta insuficiente frente al grupo meningocócico C (definida como títulos de ABS por debajo del corte predefinido del ensayo) recibirían una dosis adicional de la vacuna MenC antes del año 6. Estos sujetos fueron excluidos del análisis en los años 4 y 5 pero incluidos en el análisis en el año 10.

(1) Estudio MenACWY-TT-027.

(2) Estudio MenACWY-TT-032.

(3) Estudio MenACWY-TT-100.

(4) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.

*análisis de ABS^c realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 mes posterior a la primovacunación y en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.

**análisis de ABS^h realizado en los laboratorios GSK y en Neomed en Canadá en puntos temporales del estudio MenACWY-TT-100.

Persistencia de la repuesta de la dosis de refuerzo

Los estudios MenACWY-TT-102 evaluaron la persistencia de los títulos de ABS hasta 6 años después de una dosis de refuerzo de NIMENRIX o MenC-CRM₁₉₇ administrada en el estudio MenACWY-TT-048 a niños que inicialmente recibieron la misma vacuna a los 12-23 meses de edad en el estudio MenACWY-TT-039. Se administró una única dosis de refuerzo 4 años después de la vacunación inicial. Los resultados se muestran en la Tabla 7 (ver sección 5.4).

Tabla 7: Títulos de ABS^c y ABS^h después de una única dosis de NIMENRIX (o MenC-CRM) en niños de 12-23 meses, persistencia a los 4 años y respuesta después de una dosis de refuerzo 4 años después de la vacunación inicial, y persistencia hasta 6 años después de la vacunación de refuerzo (estudios MenACWY-TT-039/048/102)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABS ^{c*}			ABS ^{h**}		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	NIMENRIX	Mes 1 ⁽¹⁾	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		Año 4 ⁽²⁾ (Antes)	212	74,5%	112	187	28,9%	4,8

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABS ^c *			ABS ^h **		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
		de dosis de refuerzo con NIMENRIX)		(68,1; 80,2)	(80,3; 156)		(22,5; 35,9)	(3,9; 5,9)
		(Tras dosis de refuerzo con NIMENRIX) ^(2,3)	214	100% (98,3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	99,5% (97,3; 100)	1343 (1119; 1612)
		5 años después de dosis de refuerzo ⁽⁴⁾	137	89,8% (83,4; 94,3)	229 (163; 322)	135	53,3% (44,6; 62,0)	13,2 (9,6; 18,3)
		6 años después de dosis de refuerzo ⁽⁴⁾	134	92,5% (86,7; 96,4)	297 (214; 413)	130	58,5% (49,5; 67,0)	14,4 (10,5; 19,7)
C	NIMENRIX	Mes 1 ⁽¹⁾	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		Año 4 ⁽²⁾ (Antes de dosis de refuerzo con NIMENRIX)	213	39,9% (33,3; 46,8)	12,1 (9,6; 15,2)	200	73,0% (66,3; 79,0)	31,2 (23,0; 42,2)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(2,3)	215	100% (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98,3; 100)	15831 (13626; 18394)
		5 años después de dosis de refuerzo ⁽⁴⁾	137	80,3% (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	99,3% (96,0; 100)	337 (261; 435)
		6 años después de dosis de refuerzo ⁽⁴⁾	134	71,6% (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	97,7% (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
	Vacuna MenC-CRM	Mes 1 ⁽¹⁾	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
		Año 4 ⁽²⁾ (Antes de dosis de refuerzo con MenC-CRM ₁₉₇)	43	37,2% (23,0; 53,3)	14,3 (7,7; 26,5)	31	48,4% (30,2; 66,9)	11,9 (5,1; 27,6)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(2,3)	43	100% (91,8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100% (89,4; 100)	8646 (5887; 12699)
		5 años después de dosis de refuerzo ⁽⁴⁾	23	78,3% (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	100% (85,2; 100)	241 (139; 420)
		6 años después de dosis de refuerzo ⁽⁴⁾	23	65,2% (42,7; 83,6)	33,0 (14,7; 74,2)	23	95,7% (78,1; 99,9)	169 (94,1; 305)
W-135	NIMENRIX	Mes 1 ⁽¹⁾	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		Año 4 ⁽²⁾ (Antes de dosis de refuerzo con NIMENRIX)	213	48,8% (41,9; 55,7)	30,2 (21,9; 41,5)	158	81,6% (74,7; 87,3)	48,3 (36,5; 63,9)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(2,3)	215	100% (98,3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	100% (98,1; 100)	14411 (12972; 16010)
		5 años después de dosis de refuerzo ⁽⁴⁾	137	88,3% (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	100% (97,3; 100)	327 (276; 388)
		6 años después de dosis de refuerzo ⁽⁴⁾	134	85,8% (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	98,5% (94,7; 99,8)	314 (255; 388)
Y	NIMENRIX	Mes 1 ⁽¹⁾	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		Año 4 ⁽²⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	213	58,2% (51,3; 64,9)	37,3 (27,6; 50,4)	123	65,9% (56,8; 74,2)	30,2 (20,2; 45,0)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
		dosis de refuerzo con NIMENRIX)						
		(Tras dosis de refuerzo) ^(2,3)	215	100% (98,3; 100)	4585 (4129; 5093)	173	100% (97,9; 100)	6776 (5961; 7701)
		5 años después de dosis de refuerzo ⁽⁴⁾	137	92,7% (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	97,8% (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		6 años después de dosis de refuerzo ⁽⁴⁾	134	94,0% (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	97,7% (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

El análisis de la inmunogenicidad se realizó en la cohorte de acuerdo con el protocolo (PP) para cada punto temporal.

(1) Estudio MenACWY-TT-039.

(2) Estudio MenACWY-TT-048.

(3) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 4.

(4) Estudio MenACWY-TT-102.

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 mes posterior a la primovacunación y en los laboratorios del PHE, Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.

**análisis de ABSh realizado en los laboratorios GSK y en Neomed en Canadá en puntos temporales del estudio MenACWY-TT-102.

Inmunogenicidad en Niños de 2 a 10 Años

En el estudio MenACWY-TT-081, una única dosis de NIMENRIX demostró no inferioridad respecto a otra vacuna MenC-CRM autorizada en términos de respuesta de la vacuna al grupo C [94,8% (IC del 95%: 91,4; 97,1) y 95,7% (IC del 95%: 89,2; 98,8) respectivamente]. El GMT fue más bajo en el grupo con NIMENRIX [2795 (IC del 95%: 2393; 3263)] frente a la vacuna MenC-CRM [5292 (IC del 95%: 3815; 7340)].

En el estudio MenACWY-TT-038, una única dosis de NIMENRIX demostró su no inferioridad a la vacuna ACWY-PS autorizada en términos de la respuesta de la vacuna a los cuatro grupos meningocócicos como se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8: Títulos de ABSc* después de una única dosis de NIMENRIX (o ACWY-PS) en niños de 2-10 años (estudio MenACWY-TT-038)

Grupo Meningocócico	NIMENRIX ⁽¹⁾			Vacuna ACWY-PS ⁽¹⁾		
	N	RV (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N	RV (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
A	594	89,1% (86,3; 91,5)	6343 (5998; 6708)	192	64,6% (57,4; 71,3)	2283 (2023; 2577)
C	691	96,1% (94,4; 97,4)	4813 (4342; 5335)	234	89,7% (85,1; 93,3)	1317 (1043; 1663)
W-135	691	97,4% (95,9; 98,4)	11543 (10873; 12255)	236	82,6% (77,2; 87,2)	2158 (1815; 2565)
Y	723	92,7% (90,5; 94,5)	10825 (10233; 11452)	240	68,8% (62,5; 74,6)	2613 (2237; 3052)

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

⁽¹⁾Muestras de sangre tomadas 1 mes después de la vacunación.

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

- Títulos de ABSc ≥ 32 para sujetos inicialmente seronegativos (es decir, con un valor de ABSc previo a la vacunación < 8).
- Aumento de al menos 4 veces en los títulos de ABSc desde previo hasta posterior a la vacunación para sujetos inicialmente seropositivos (es decir, con un valor de ABSc previo a la vacunación ≥ 8).

*Análisis de ABSc realizado en los laboratorios de GSK.

Se evaluó la persistencia de los títulos de ABS en niños vacunados inicialmente en el estudio MenACWY-TT-081 como se muestra en la Tabla 9 (ver sección 5.4).

Tabla 9: Títulos de ABSc y ABSH hasta 44 meses después de la administración de NIMENRIX (o MenC-CRM) en niños de 2-10 años en el momento de la vacunación (estudio MenACWY-TT-088)

Grupo Meningocócico	Grupo de la vacuna	Punto temporal (meses)	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
A	NIMENRIX	32	193	86,5% (80,9; 91,0)	196 (144; 267)	90	25,6% (16,9; 35,8)	4,6 (3,3; 6,3)
		44	189	85,7% (79,9; 90,4)	307 (224; 423)	89	25,8% (17,1; 36,2)	4,8 (3,4; 6,7)
C	NIMENRIX	32	192	64,6% (57,4; 71,3)	34,8 (26,0; 46,4)	90	95,6% (89,0; 98,8)	75,9 (53,4; 108)
		44	189	37,0% (30,1; 44,3)	14,5 (10,9; 19,2)	82	76,8% (66,2; 85,4)	36,4 (23,1; 57,2)
	Vacuna MenC-CRM	32	69	76,8% (65,1; 86,1)	86,5 (47,3; 158)	33	90,9% (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 196)
		44	66	45,5% (33,1; 58,2)	31,0 (16,6; 58,0)	31	64,5% (45,4; 80,8)	38,8 (13,3; 113)
W-135	NIMENRIX	32	193	77,2% (70,6; 82,9)	214 (149; 307)	86	84,9% (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101)
		44	189	68,3% (61,1; 74,8)	103 (72,5; 148)	87	80,5% (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	NIMENRIX	32	193	81,3% (75,1; 86,6)	227 (165; 314)	91	81,3% (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119)
		44	189	62,4% (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114)	76	82,9% (72,5; 90,6)	127 (78,0; 206)

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

*análisis de ABSc realizado en los laboratorios del PHE, Reino Unido.

**análisis de ABSH realizado en los laboratorios de GSK.

Se evaluó la persistencia de los títulos de ABSH 1 año después de la vacunación en niños de 6 a 10 años que se vacunaron inicialmente en el estudio MenACWY-TT-027 (Tabla 10) (consulte la sección 5.4).

Tabla 10: Títulos de ABSH* después de una única dosis de NIMENRIX (o ACWY-PS) en niños de 6-10 años y la persistencia 1 año después de la vacunación (estudios MenACWY-TT-027/028)

Grupo Meningocócico	Grupo de la Vacuna	1 mes posterior a la vacunación (Estudio MenACWY-TT-027)			Persistencia de 1 año (Estudio MenACWY-TT-028)		
		N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
A	NIMENRIX	105	80,0% (71,1; 87,2)	53,4 (37,3; 76,2)	104	16,3% (9,8; 24,9)	3,5 (2,7; 4,4)
	Vacuna ACWY-PS	35	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)	35	5,7% (0,7; 19,2)	2,5 (1,9; 3,3)
C	NIMENRIX	101	89,1% (81,3; 94,4)	156 (99,3; 244)	105	95,2% (89,2; 98,4)	129 (95,4; 176)
	Vacuna ACWY-PS	38	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)	31	32,3% (16,7; 51,4)	7,7 (3,5; 17,3)
W-135	NIMENRIX	103	95,1% (89,0; 98,4)	133 (99,9; 178)	103	100% (96,5; 100)	257 (218; 302)
	Vacuna ACWY-PS	35	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)	31	12,9% (3,6; 29,8)	3,4 (2,0; 5,8)
Y	NIMENRIX	89	83,1% (73,7; 90,2)	95,1 (62,4; 145)	106	99,1% (94,9; 100)	265 (213; 330)
	Vacuna ACWY-PS	32	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)	36	33,3% (18,6; 51,0)	9,3 (4,3; 19,9)

El análisis de inmunogenicidad se llevó a cabo en las cohortes de acuerdo con el protocolo (PP) para persistencia en año 1.

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

*Análisis de ABSH realizado en los laboratorios de GSK.

Los títulos de ABS se evaluaron durante un período de 10 años en niños vacunados inicialmente con una dosis de NIMENRIX o ACWY-PS a los 2-10 años en el estudio MenACWY-TT-027. La persistencia de los títulos de ABS se evaluó en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-032 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-100 (hasta 10 años). El estudio MenACWY-TT-100 también evaluó la respuesta a una única dosis de refuerzo de NIMENRIX administrada 10 años tras la vacunación inicial con NIMENRIX o ACWY-PS. Los resultados se muestran en la Tabla 11 (ver sección 5.4).

Tabla 11: Títulos de ABSc y ABSH después de una única dosis de NIMENRIX (o ACWY-PS) en niños de 2-10 años, persistencia hasta 10 años y tras dosis de refuerzo administrada 10 años después de la vacunación inicial (estudios MenACWY-TT-027/032/100)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	NIMENRIX	Mes 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111 ⁽⁵⁾	81,1% (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		Año 5 ⁽²⁾	98	90,8% (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Año 6 ⁽³⁾	98	79,6% (70,3; 87,1)	107 (66,0; 174)	90	41,1% (30,8; 52,0)	6,5 (4,8; 8,8)
		Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	73	89,0% (79,5; 95,1)	96,3 (57,1; 163)	62	33,9% (22,3; 47,0)	4,5 (3,3; 6,2)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	74	95,9% (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	100% (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
	Vacuna ACWY-PS	Mes 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35 ⁽⁵⁾	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Año 5 ⁽²⁾	13	15,4% (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Año 6 ⁽³⁾	24	12,5% (2,7; 32,4)	5,8 (3,5; 9,6)	21	33,3% (14,6; 57,0)	5,9 (3,0; 11,7)
		Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	17	23,5% (6,8; 49,9)	8,0 (3,3; 19,3)	17	29,4% (10,3; 56,0)	6,2 (2,4; 15,7)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	100% (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	NIMENRIX	Mes 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107 ⁽⁵⁾	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Año 5 ⁽²⁾	98	90,8% (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Año 6 ⁽³⁾	98	82,7% (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	93,8% (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	74	85,1% (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	91,8% (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	74	100% (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	100% (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
	Vacuna ACWY-PS	Mes 1 ⁽¹⁾	74	100% (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38 ⁽⁵⁾	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Año 5 ⁽²⁾	13	100% (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Año 6 ⁽³⁾	24	79,2% (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	100% (85,8; 100)	235 (122; 451)
		Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	17	76,5% (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	100% (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	94,1% (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
W-135	NIMENRIX	Mes 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107 ⁽⁵⁾	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Año 5 ⁽²⁾	98	78,6% (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Año 6 ⁽³⁾	98	73,5% (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	81,5% (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	74	68,9% (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	61,0% (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	74	100% (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	100% (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	Vacuna ACWY-PS	Mes 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35 ⁽⁵⁾	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		Año 5 ⁽²⁾	13	0% (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Año 6 ⁽³⁾	24	12,5% (2,7; 32,4)	7,6 (3,7; 15,6)	23	30,4% (13,2; 52,9)	7,0 (2,9; 16,9)
		Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	17	23,5% (6,8; 49,9)	15,4 (4,2; 56,4)	15	26,7% (7,8; 55,1)	4,1 (2,0; 8,5)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	17	94,1% (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	100% (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	NIMENRIX	Mes 1 ⁽¹⁾	225	100% (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94 ⁽⁵⁾	83,0% (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		Año 5 ⁽²⁾	98	78,6% (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Año 6 ⁽³⁾	98	71,4% (61,4; 80,1)	136 (82,6; 225)	89	65,2% (54,3; 75,0)	40,3 (23,9; 68,1)
		Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	74	67,6% (55,7; 78,0)	98,5 (54,3; 179)	65	72,3% (59,8; 82,7)	35,7 (21,0; 60,6)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	74	100% (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	100% (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
	Vacuna ACWY-PS	Mes 1 ⁽¹⁾	75	100% (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32 ⁽⁵⁾	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		Año 5 ⁽²⁾	13	7,7% (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		Año 6 ⁽³⁾	24	20,8% (7,1; 42,2)	11,6 (4,7; 28,7)	24	25,0% (9,8; 46,7)	7,3 (2,7; 19,8)
		Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	17	17,6% (3,8; 43,4)	10,2 (3,5; 30,2)	14	35,7% (12,8; 64,9)	7,8 (2,5; 24,4)
		(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	17	100% (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	100% (80,5; 100)	454 (215; 960)

El análisis de la inmunogenicidad se realizó en la cohorte de acuerdo con el protocolo (PP) para cada punto temporal. Los sujetos con una respuesta insuficiente frente al grupo meningocócico C (definida como títulos de ABS por debajo del corte predefinido del ensayo) recibirían una dosis adicional de la vacuna MenC antes del año 6. Estos sujetos fueron excluidos del análisis en el año 5 pero incluidos en el análisis en los años 6 y 10.

(1) Estudio MenACWY-TT-027.

(2) Estudio MenACWY-TT-032.

(3) Estudio MenACWY-TT-100.

(4) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.

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

momento de la vacunación).

(6) Según el protocolo del estudio MenACWY-TT-032, no se determinaron los títulos de ABS_h para este grupo de edad en el año 5.

*análisis de ABS_c realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 mes posterior a la primovacuna y en los laboratorios del PHE en Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.

**análisis de ABS_h realizado en los laboratorios GSK y en Neomed en Canadá en puntos temporales del estudio MenACWY-TT-100.

Inmunogenicidad en Adolescentes de 11 a 17 Años y Adultos \geq 18 Años

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

NIMENRIX demostró que era inmunológicamente no inferior a la vacuna ACWY-PS en términos de la respuesta vacunal como se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12: Títulos de ABS_c* después de una única dosis de NIMENRIX (o ACWY-PS) en adolescentes de 11-17 años y adultos de 18-55 años (estudios MenACWY-TT-035/036)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Estudio MenACWY-TT-036 (11-17 años) ⁽¹⁾			Estudio MenACWY-TT-035 (18-55 años) ⁽¹⁾		
		N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	NIMENRIX	553	85,4% (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	80,1% (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	Vacuna ACWY-PS	191	77,5% (70,9; 83,2)	2947 (2612; 3326)	252	69,8% (63,8; 75,4)	2127 (1909; 2370)
C	NIMENRIX	642	97,4% (95,8; 98,5)	13110 (11939; 14 395)	849	91,5% (89,4; 93,3)	8866 (8011; 9812)
	Vacuna ACWY-PS	211	96,7% (93,3; 98,7)	8222 (6807; 9930)	288	92,0% (88,3; 94,9)	7371 (6297; 8628)
W-135	NIMENRIX	639	96,4% (94,6; 97,7)	8247 (7639; 8903)	860	90,2% (88,1; 92,1)	5136 (4699; 5614)
	Vacuna ACWY-PS	216	87,5% (82,3; 91,6)	2633 (2299; 3014)	283	85,5% (80,9; 89,4)	2461 (2081; 2911)
Y	NIMENRIX	657	93,8% (91,6; 95,5)	14086 (13168; 15 069)	862	87,0% (84,6; 89,2)	7711 (7100; 8374)
	Vacuna ACWY-PS	219	78,5% (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

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

(1) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes posvacunación.

RV: respuesta vacunal definida como la proporción de sujetos con:

- títulos de ABS_c \geq 32 para sujetos inicialmente seronegativos (es decir, títulos de ABS_c $<$ 8 previos a la vacunación).
- al menos un aumento de 4 veces en los títulos de ABS_c desde la prevacunación hasta la posvacunación en sujetos inicialmente seropositivos (es decir, con títulos de ABS_c \geq 8 antes de la vacunación).

*análisis de ABS_c realizado en los laboratorios de GSK.

Los títulos de ABS_c se evaluaron durante un período de 10 años en sujetos vacunados inicialmente con una dosis de NIMENRIX o ACWY-PS a los 11 a 17 años en el estudio MenACWY-TT-036. La persistencia de los títulos de ABS_c se evaluó en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-043 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-101 (hasta 10 años). El estudio MenACWY-TT-101 también evaluó la respuesta a una única dosis de refuerzo de NIMENRIX administrada 10 años después de la vacunación inicial con NIMENRIX o ACWY-PS. Los resultados se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13: Títulos de ABS_c* después de una única dosis de NIMENRIX (o ACWY-PS) en adolescentes de 11-17 años, persistencia hasta 10 años y tras dosis de refuerzo administrada 10 años después de la vacunación inicial (estudios MenACWY-TT-036/043/101)

Grupo meningocócico	Punto temporal	NIMENRIX			Vacuna ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Mes 1 ⁽¹⁾	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	Año 3 ⁽²⁾	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	Año 5 ⁽²⁾	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	Mes 1 ⁽¹⁾	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	Año 3 ⁽²⁾	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	Año 5 ⁽²⁾	236	88,6% (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391; 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Mes 1 ⁽¹⁾	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	Año 3 ⁽²⁾	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	Año 5 ⁽²⁾	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)
Y	Mes 1 ⁽¹⁾	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	Año 3 ⁽²⁾	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	Año 5 ⁽²⁾	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

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

(1) Estudio MenACWY-TT-036.

(2) Estudio MenACWY-TT-043.

(3) Estudio MenACWY-TT-101.

(4) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.

*Análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 mes tras la primovacuna y en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.

Se evaluó la persistencia de ABSh hasta 5 años después de la vacunación en adolescentes y adultos inicialmente

vacunados en el estudio MenACWY-TT-052 como se muestra en la Tabla 14 (consulte la sección 5.4).

Tabla 14: Títulos de ABS^h* después de una única dosis de NIMENRIX en adolescentes y adultos de 11-25 años y persistencia hasta 5 años después de la vacunación (estudios MenACWY-TT-052/059)

Grupo Meningocócico	Punto temporal	N	≥8 (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)
A	Mes 1 ⁽¹⁾	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
	Año 1 ⁽²⁾	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
	Año 5 ⁽²⁾	141	48,9% (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
C	Mes 1 ⁽¹⁾	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
	Año 1 ⁽²⁾	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
	Año 5 ⁽²⁾	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
W-135	Mes 1 ⁽¹⁾	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
	Año 1 ⁽²⁾	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
	Año 5 ⁽²⁾	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
Y	Mes 1 ⁽¹⁾	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
	Año 1 ⁽²⁾	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
	Año 5 ⁽²⁾	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

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

(1) Estudio MenACWY-TT-052.

(2) Estudio MenACWY-TT-059.

*Análisis de ABS^h realizado en los laboratorios de GSK.

Los títulos de ABS^c se evaluaron durante un período de 10 años en sujetos vacunados inicialmente con una dosis de NIMENRIX o ACWY-PS entre los 11 a 55 años en el estudio MenACWY-TT-015. La persistencia de los títulos de ABS^c se evaluó en dos estudios de extensión: MenACWY-TT-020 (hasta 5 años) y MenACWY-TT-99 (hasta 10 años). El estudio MenACWY-TT-099 también evaluó la respuesta a una única dosis de refuerzo de NIMENRIX administrada 10 años después de la vacunación inicial con NIMENRIX o ACWY-PS. Los resultados se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Títulos de ABS^c* después de una única dosis de NIMENRIX (o ACWY-PS) en adolescentes y adultos de 11-55 años, persistencia hasta 10 años y tras dosis de refuerzo administrada 10 años después de la vacunación inicial (estudios MenACWY-TT-015/020/099)

Grupo meningocócico	Punto temporal	NIMENRIX			Vacuna ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Mes 1 ⁽¹⁾	323	100% (98,9; 100)	4945 (4452; 5493)	112	100% (96,8; 100)	2190 (1858; 2582)
	Año 4 ⁽²⁾	43	95,3% (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	76,5% (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	Año 5 ⁽²⁾	51	84,3% (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	57,9% (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	155	78,1% (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	71,2% (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	4060 (3384; 4870)	52	100% (93,2; 100)	3585 (2751; 4672)
C	Mes 1 ⁽¹⁾	341	99,7% (98,4; 100)	10074 (8700; 11665)	114	100% (96,8; 100)	6546 (5048; 8488)
	Año 4 ⁽²⁾	43	76,7% (61,4; 88,2)	126 (61,6; 258)	17	41,2% (18,4; 67,1)	16,7 (5,7; 48,7)
	Año 5 ⁽²⁾	51	72,5% (58,3; 84,1)	78,5 (41,8; 147)	18	38,9% (17,3; 64,3)	17,3 (6,0; 49,7)
	Año 10 ⁽³⁾ (Antes de dosis de refuerzo)	154	90,9% (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	88,5% (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	13824 (10840; 17629)	52	98,1% (89,7; 100)	3444 (1999; 5936)
W-135	Mes 1 ⁽¹⁾	340	99,7%	8577	114	100%	2970

Grupo meningocócico	Punto temporal	NIMENRIX			Vacuna ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
			(98,4; 100)	(7615; 9660)		(96,8; 100)	(2439; 3615)
	Año 4 ⁽²⁾	43	90,7% (77,9; 97,4)	240 (128; 450)	17	17,6% (3,8; 43,4)	8,3 (3,6; 19,5)
	Año 5 ⁽²⁾	51	86,3% (73,7; 94,3)	282 (146; 543)	19	31,6% (12,6; 56,6)	15,4 (5,7; 41,9)
	Año 10 ⁽³⁾ (Antes dosis de refuerzo)	154	71,4% (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	21,2% (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	23431 (17351; 31641)	52	98,1% (89,7; 100)	5793 (3586; 9357)
Y	Mes 1 ⁽¹⁾	340	100% (98,9; 100)	10315 (9317; 11420)	114	100% (96,8; 100)	4574 (3864; 5414)
	Año 4 ⁽²⁾	43	86,0% (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	47,1% (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	Año 5 ⁽²⁾	51	92,2% (81,1; 97,8)	770 (439; 1351)	19	63,2% (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	Año 10 ⁽³⁾ (Antes dosis de refuerzo)	154	86,4% (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	61,5% (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(Tras dosis de refuerzo) ^(3,4)	155	100% (97,6; 100)	8958 (7602; 10558)	52	100% (93,2; 100)	5138 (3528; 7482)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte de acuerdo con el protocolo (PP) para cada punto temporal en el primer mes y a los 5 años tras vacunación y dosis de refuerzo a la cohorte de acuerdo con el protocolo (PP).

- (1) Estudio MenACWY-TT-015.
- (2) Estudio MenACWY-TT-020.
- (3) Estudio MenACWY-TT-099.
- (4) Las muestras de sangre se tomaron 1 mes después de una dosis de refuerzo en el año 10.

*Análisis de ABSc realizado en los laboratorios GSK para las muestras tomadas 1 mes posterior a la primovacunación y en los laboratorios del PHE, Reino Unido, para las muestras tomadas en puntos temporales posteriores.

En un estudio aparte (MenACWY-TT-085) se administró una dosis única de NIMENRIX a 194 libaneses adultos de 56 años y más (incluidos 133 de 56 a 65 años y 61 >65 años). El porcentaje de sujetos con títulos de ABSc (determinados en los laboratorios de GSK) ≥ 128 antes de la vacunación tuvo un rango desde el 45% (grupo C) hasta el 62% (grupo Y). En general, un mes posterior a la vacunación, el porcentaje de las vacunas con títulos de ABSc ≥ 128 tuvo un rango desde 93% (grupo C) hasta 97% (grupo Y). En el subgrupo >65 años el porcentaje de las vacunas con títulos de ABSc ≥ 128 un mes posterior a la vacunación tuvo un rango desde 90% (grupo A) hasta 97% (grupo Y).

Respuesta de la Dosis de Refuerzo en Sujetos Previamente Vacunados con una Vacuna Antimeningocócica Conjugada contra *Neisseria meningitidis*

La vacunación de refuerzo con NIMENRIX en sujetos anteriormente primovacunados con una vacuna antimeningocócica conjugada monovalente (MenC-CRM) o cuadrivalente (MenACWY-TT) se estudió en sujetos desde los 12 meses de edad en adelante, quienes recibieron una vacunación de refuerzo. Se observaron firmes respuestas anamnésicas a los antígenos en la primovacunación (ver Tablas 6, 7, 11, 13 y 15).

Respuesta a NIMENRIX en Sujetos Previamente Vacunados con una Vacuna Polisacárida no conjugada contra *Neisseria meningitidis*

En el estudio MenACWY-TT-021, llevado a cabo en sujetos de 4,5 a 34 años, la inmunogenicidad de NIMENRIX administrada entre 30 a 42 meses después de la vacunación con una vacuna ACWY-PS se comparó con la inmunogenicidad de NIMENRIX administrada a sujetos emparejados por edad, que no habían sido vacunados con alguna vacuna antimeningocócica en los 10 años previos. Se observó una respuesta inmune (valor de ABSc ≥ 8) contra los cuatro grupos en todos los sujetos, independientemente de los antecedentes de vacuna meningocócica. Los GMT de ABSc fueron significativamente más bajos en los sujetos que habían recibido una dosis de la vacuna ACWY-PS 30 a 42 meses antes de recibir NIMENRIX, sin embargo, el 100% de los sujetos lograron títulos de ABSc ≥ 8 en todos los grupos meningocócicos (A, C, W-135, Y) (consulte la sección 5.4).

Niños (entre 2 y 17 años) con asplenia anatómica o funcional

El estudio MenACWY-TT-084 comparó las respuestas inmunes a dos dosis de NIMENRIX administradas con 2 meses de diferencia en 43 sujetos de entre 2-17 años con asplenia anatómica o funcional y 43 sujetos de la misma edad con función esplénica normal. Un mes después de la primera dosis de la vacuna y 1 mes después de la segunda dosis, porcentajes similares de sujetos en los dos grupos tuvieron títulos de ABS_c ≥ 8 y ≥ 128 y títulos de ABS_h ≥ 4 y ≥ 8 .

Impacto de una dosis única de NIMENRIX

En 2018, los Países Bajos añadieron NIMENRIX al programa nacional de inmunización con una dosis única para niños a los 14 meses de edad para reemplazar la vacuna conjugada frente al meningococo C. Ese mismo año también se inició una campaña de actualización con una dosis única de NIMENRIX para adolescentes de 14 a 18 años, que se convirtió en rutinaria en 2020 y dio lugar a un programa nacional de inmunización para niños y adolescentes. En dos años, la incidencia de enfermedad meningocócica producida por los grupos C, W e Y se redujo significativamente en un 100% (IC del 95%: 14; 100) en personas de 14 a 18 años, un 85% (IC del 95%: 32; 97) en todas las edades elegibles para la vacuna (efecto directo) y un 50% (IC del 95%: 28; 65) en las edades no elegibles para recibir la vacuna (efecto indirecto). El efecto de NIMENRIX se debió principalmente a una reducción de la enfermedad del grupo W.

6.2 Propiedades Farmacocinéticas

No aplicable.

6.3 Datos Preclínicos de Seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de tolerancia local, toxicidad aguda, toxicidad a dosis repetida, toxicidad para la reproducción/desarrollo y estudios de fertilidad.

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1 Lista de Excipientes

Polvo:

Sacarosa, trometamol.

Disolvente:

Cloruro de sodio, agua para inyección.

7.2 Incompatibilidades

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

7.3 Tiempo de Vida Útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

Después de la reconstitución:

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

7.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacene en un refrigerador (2 °C a 8 °C). No congele. Almacene en el empaque original, para protegerlo de la luz.

Para ver las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución del medicamento, consulte la sección 7.3.

7.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro con polvo para solución inyectable + 1 jeringa de vidrio tipo I prellenada con Cloruro de sodio 0.9% con 1 o 2 agujas de 25Gx 1” ó 25G x5/8” ó 23Gx1”.

Caja de cartón conteniendo 10 viales de vidrio tipo I incoloro con polvo para solución inyectable + 10 jeringas de vidrio tipo I prellenadas con cloruro de sodio 0.9% con 10 o 20 agujas de 25Gx 1” ó 25G x5/8” ó 23Gx1”.

Caja de cartón conteniendo 100 viales de vidrio tipo I incoloro con polvo para solución inyectable + 100 jeringas de vidrio tipo I prellenadas con cloruro de sodio 0.9% con 100 o 200 agujas de 25Gx 1” ó 25G x5/8” ó 23Gx1”.

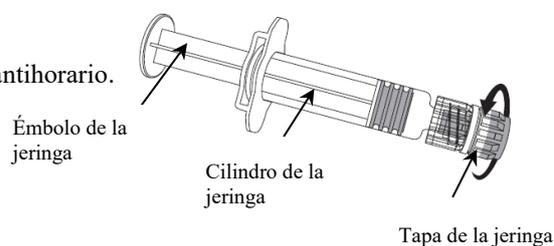
7.6 Precauciones Especiales de Desecho y Otras Manipulaciones

Instrucciones para la Reconstitución de la Vacuna con el Disolvente Presentado en la Jeringa Prellenada

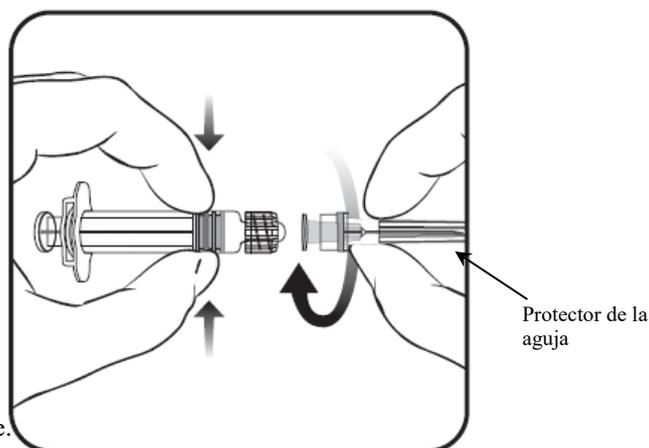
NIMENRIX se debe reconstituir mediante la adición de todo el contenido de la jeringa prellenada del disolvente al vial que contiene el polvo.

Para insertar la aguja a la jeringa, consulte la siguiente imagen. Sin embargo, es posible que la jeringa proporcionada con NIMENRIX sea ligeramente diferente (sin la rosca de tornillo) a la jeringa descrita en la imagen. En ese caso, la aguja se debe insertar sin enroscar.

1. Sostenga el **cilindro** de la jeringa en una mano (Evite sostener el émbolo de la jeringa), desenrosque la tapa de la jeringa girándola en sentido antihorario.



2. Para insertar la aguja en la jeringa, gire la aguja en sentido horario hacia dentro de la jeringa hasta que sienta que se bloquea (Consulte la imagen).
3. Retire el protector de la aguja, que en algunas ocasiones puede estar un poco rígido.
4. Añada el disolvente al polvo. Después de añadir el disolvente al polvo, se debe agitar bien la mezcla hasta que el polvo esté completamente disuelto en el disolvente.



La vacuna reconstituida es una solución incolora y transparente.

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

Después de la reconstitución, la vacuna se debe utilizar de inmediato.

Se debe utilizar una aguja nueva para administrar la vacuna.

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

Fecha de revisión: May 2022

LLD_Per_EU SPC_31May2022_v3