

vacina meningocócica ACWY (conjugada)

Fundação Ezequiel Dias – FUNED
Solução injetável
10 mcg + 5 mcg + 5 mcg + 5 mcg/0,5mL

vacina meningocócica ACWY (conjugada) – Bula para o Profissional de Saúde

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina meningocócica ACWY (conjugada)

APRESENTAÇÃO

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) é apresentada sob a forma de solução injetável e está disponível em embalagens com:

- 01 ou 10 ou 12 frascos-ampola (vidro tipo I): oligossacarídeos conjugados do meningococo dos sorogrupos A, C, W-135 e Y, sob a forma de uma solução límpida e incolor.

SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 MESES

COMPOSIÇÃO

Uma dose de 0,5 mL da vacina contém:

Oligossacarídeo meningocócico A.....	10 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	16,7 a 33,3 mcg
Oligossacarídeo meningocócico C.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	7,1 a 12,5 mcg
Oligossacarídeo meningocócico W-135.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3,3 a 8,3 mcg
Oligossacarídeo meningocócico Y.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	5,6 a 10 mcg

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio di-hidrogenado mono-hidratado, fosfato dissódico hidrogenado di-hidratado e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) é indicada para imunização ativa de crianças (a partir de 2 meses de idade), adolescentes e adultos com risco de exposição à *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, W-135 e Y, para prevenção da doença meningocócica invasiva. A utilização dessa vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

IMUNOGENICIDADE

A eficácia da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável foi inferida a partir da medida da produção de anticorpos anticapsulares sorogrupo específicos com base na atividade bactericida. O poder bactericida do soro (SBA) foi medido utilizando soro humano como fonte exógena de complemento (hSBA). O hSBA foi o correlato original de proteção contra doença meningocócica.

A imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável foi avaliada em ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, controlados ativamente, que incluíram indivíduos com idades entre 2 meses e 65 anos de idade.

Resposta imunológica após uma série de 4 doses em lactentes (de 2 a 16 meses de idade)

O desfecho pré-especificado para a imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável em crianças que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade foi a proporção de indivíduos que alcançaram um título de hSBA $\geq 1:8$, com o limite inferior do IC de 95% bilateral para a estimativa de ponto ser $\geq 80\%$ dos vacinados para o sorogrupo A, e $\geq 85\%$ dos vacinados para os sorogrupos C, W-135 e Y, um mês após a última dose. A imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável em lactentes foi avaliada em dois estudos pivotais, randomizados, controlados, multicêntricos, que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade e indivíduos que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 16 meses de idade.

Em dois ensaios pivotais principais foram cumpridos os critérios pré-especificados de imunogenicidade para todos os quatro sorogrupos A, C, W-135 e Y, 1 mês após completar a série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses (Tabela 1).

Tabela 1: Resposta de anticorpo bactericida após a administração da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável na rotina de vacinação pediátrica aos 2, 4, 6 e 12 ou 16 meses de idade

Sorogrupo		2, 4, 6 e 12 meses de idade				2, 4, 6 e 16 meses de idade	
		Estudo V59P14 – indivíduos nos Estados Unidos		Estudo V59_33		Estudo V59P14 – indivíduos na América Latina	
		Após 3ª dose	Após 4ª dose	Após 3ª dose	Após 4ª dose	Após 3ª dose	Após 4ª dose
A		N = 212	N = 84	N=202	N=168	N=268	N=120
	% $\geq 1:8$	67	94	76	89	89	95
	IC de 95%	(61; 74)	(87*; 98)	(69; 81)	(83*; 93)	(85; 93)	(89; 98)
	GMT	13	77	21	54	43	146
	IC de 95%	(11; 16)	(55; 109)	(17; 26)	(44; 67)	(36; 52)	(113; 188)

		N = 204	N = 86	N=199	N=156	N=272	N=122
C	% ≥ 1:8	97	98	94	95	97	98
	IC de 95%	(93; 99)	(92*; 100)	(90; 97)	(90*; 98)	(94; 99)	(94; 100)
	GMT	108	227	74	135	150	283
	IC de 95%	(92; 127)	(155; 332)	(62; 87)	(107; 171)	(127; 177)	(225; 355)
W-135	% ≥ 1:8	96	100	98	97	98	100
	IC de 95%	(93; 99)	(96*; 100)	(95; 99)	(93*; 99)	(96; 100)	(97; 100)
	GMT	100	416	79	215	182	727
	IC de 95%	(86; 116)	(288; 602)	(67; 92)	(167; 227)	(159; 208)	(586; 903)
Y	% ≥ 1:8	96	100	94	96	98	99
	IC de 95%	(92; 98)	(96*; 100)	(89; 97)	(92*; 99)	(96; 99)	(95; 100)
	GMT	73	95	51	185	125	590
	IC de 95%	(62; 86)	(269; 580)	(43; 61)	(148 233)	(107; 146)	(463; 751)

* Os critérios pré-especificados para adequação da resposta imune encontrados foram (Estudo V59P14, coorte dos Estados Unidos: limite inferior (LI) do IC de 95%) ≥ 80% para o sorogrupo A e, ≥ 85% para os sorogrupos C, W-135, e Y; Estudo V59_33: LI do IC de 95% ≥ 80% para o sorogrupo A e ≥ 85% para os sorogrupos C, W e Y.

Teste Soro Bactericida utilizando complemento humano como fonte exógena (hSBA).

% ≥ 1:8 = proporção de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 contra um determinado sorogrupo; IC = intervalo de confiança; GMT = título geométrico médio de anticorpos; N = número de lactentes elegíveis para inclusão na análise por protocolo de imunogenicidade, os quais obtiveram resultados sorológicos avaliados e disponíveis após a 3ª e 4ª doses.

Em um estudo separado conduzido no Canadá com 90 crianças que receberam a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável concomitantemente com o toxoide diftérico, pertussis (acelular), toxoide tetânico, pólio inativado tipos 1, 2 e 3, *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), e vacina pneumocócica heptavalente (conjugada), a porcentagem de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 foi de 49% para o sorogrupo A, 89% para o sorogrupo C, 92% para o sorogrupo W-135 e 86% para o sorogrupo Y, 1 mês após a segunda dose da série de imunização em lactentes (doses administradas aos 2 e 4 meses de idade).

Resposta imunológica seguindo o esquema de 3 doses em crianças (2 a 12 meses de idade)

No estudo V59_36, crianças com 2 meses de idade no momento da inclusão receberam 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade ou 3 doses aos 2, 4 e 12 meses de idade. Um mês após a segunda dose (5 meses de idade), foram vistos aumentos substanciais nas respostas imunes a todos os 4 sorogrupos. A série de 3 doses mostrou ser não inferior à série de 4 doses para os sorogrupos C, W-135 e Y no 1º mês após a dose aos 12 meses de idade.

Os GMT de hSBA aos 13 meses também foram similares entre os grupos de 3 doses e 4 doses para os sorogrupos C, W-135 e Y (Tabela 2). A não inferioridade do sorogrupo A não foi avaliada.

Tabela 2: Respostas de anticorpos bactericidas seguindo esquema de 3 doses (2, 4 e 12 meses) e 4 doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável em crianças com vacinas pediátricas de rotina

Sorogrupo	Porcentagem de indivíduos com hSBA ≥ 1:8				hSBA GMTs			
	MenACWY 3 doses		MenACWY 4 doses		MenACWY 3 doses		MenACWY 4 doses	
	5 meses	13 meses	7 meses	13 meses	5 meses	13 meses	7 meses	13 meses
A	N=157	N=146	N=157	N=141	N=157	N=146	N=157	N=141
	43 (35; 51)	88 (82; 93)	84 (77; 89)	96 (91; 98)	7,09 (5,62; 8,94)	59 (45; 77)	28 (23; 35)	94 (76; 117)
C	N=170	N=160	N=176	N=152	N=170	N=160	N=176	N=152
	86 (80; 91)	95* (90; 98)	95 (91; 98)	99 (95; 100)	50 (39; 64)	124 (99; 156)	86 (70; 104)	160 (130; 198)
W-135	N=162	N=153	N=162	N=138	N=162	N=153	N=162	N=138
	86 (80; 91)	99* (96; 100)	99 (96; 100)	99 (96; 100)	55 (42; 71)	248 (202; 303)	90 (77; 104)	244 (195; 305)
Y	N=152	N=154	N=163	N=146	N=152	N=154	N=163	N=146
	67 (59; 75)	100* (98; 100)	94 (90; 97)	99 (96; 100)	20 (15; 26)	212 (175; 258)	52 (43; 64)	254 (203; 318)

MenACWY = vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável

* Critério de não-inferioridade alcançado (limite inferior do IC de 95% > - 10% para os diferentes grupos da vacina (série de 3 doses menos série de 4 doses).

No estudo V59P14, crianças com 2 meses de idade no momento da inclusão receberam 3 doses aos 2, 6 e 12 meses de idade ou 4 doses aos 2, 4, 6 e 18 meses de idade e foram avaliadas para resposta imune aos 7 meses de idade. Entre os 284 lactentes que receberam doses aos 2 e 6 meses, 74%, 94%, 99%, 97% apresentaram hSBA ≥ 1: 8 contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente, em comparação com 89%, 97%, 98% e 98% dos 277 lactentes que receberam doses aos 2, 4 e 6 meses. Os critérios de não inferioridade pré-especificados para os sorogrupos C, W-135 e Y foram alcançados.

Resposta imunológica seguindo esquema de 2 doses em crianças de 6 meses a 23 meses de idade

A imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável foi avaliada em crianças, que não receberam as 4 doses da série, mas receberam duas doses da série. Entre os 386 indivíduos incluídos na análise por protocolo, após administração da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável aos 7-9 meses e aos 12 meses, as

proporções de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ para os sorogrupos A, C, W-135 e Y foram respectivamente: 88% (84-91), 100% (98-100), 98% (96-100) e 96% (93-99).

Uma segunda dose da série foi também examinada em um estudo com crianças latino-americanas que receberam a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável aos 12 e 16 meses de idade. Dentre os 106 indivíduos incluídos na análise por protocolo, as proporções de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ para os sorogrupos A, C, W-135 e Y foram, respectivamente, de 97% (92-99), 100% (96-100), 100% (96-100) e 100% (96-100).

Em um estudo de fase 3, randomizado controlado, aproximadamente 600 lactentes saudáveis e crianças na Alemanha e na Austrália foram randomizados em três grupos: aqueles que receberam duas doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) aos 6 e 12 meses de idade ou dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) aos 12 meses de idade, ou dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) aos 12 meses de idade. A não-inferioridade de 1 dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) *versus* uma dose da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada), em termos de percentagem de indivíduos com títulos de hSBA $\geq 1:8$ para o sorogrupo C, não foi alcançada; entretanto, a resposta imune para o sorogrupo C foi robusta (83% *versus* 92%) após uma dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada). Uma análise *ad hoc*, levando em consideração os títulos de pré-vacinação também foi realizada, onde foi demonstrado que a resposta sérica, após dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) foi comparável à dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) em crianças de 12 meses de idade. Além disso, o esquema recomendado de duas doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) induziu respostas imunes mais elevadas do que a dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) ou da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) aos 12 meses de idade.

Persistência da resposta imune aos 40 e 60 meses de idade após série de vacinação primária de 4 doses ou 2 doses em lactentes e crianças (2 meses a 23 meses de idade)

A persistência de anticorpos aos 40 e 60 meses de idade após a vacinação primária quer com quatro doses no primeiro ano de vida ou duas doses no segundo ano de vida foi avaliada no estudo de extensão V59P14E1. Um nível substancial de persistência de anticorpos contra os sorogrupos W e Y foi observado, com as percentagens de indivíduos com títulos de hSBA $\geq 1:8$ depois de uma série primária de quatro doses para lactentes ou de duas doses no segundo ano de vida, maior do que o controle *naive* (sem exposição prévia) em ambos os momentos. GMTs de hSBA também foram elevados em ambos os grupos de indivíduos vacinados, em comparação com controles *naive* em ambos os momentos. Para os sorogrupos A e C, os níveis de anticorpos foram mais elevados do que os dos controles *naive* para os indivíduos que tinham recebido duas doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no segundo ano de vida no estudo principal tanto aos 40 quanto aos 60 meses de idade. Entre os indivíduos que receberam a série de imunização de 4 doses para lactentes no estudo principal, os títulos de anticorpos aos 40 meses de idade foram maiores do que os dos controles *naive*, mas mais baixos do que os de indivíduos que receberam duas doses no segundo ano de vida. No entanto, aos 60 meses de idade, os níveis de anticorpos contra os sorogrupos A e C foram, em geral, ligeiramente maiores do que os dos controles *naive* para os que receberam quatro doses primárias da vacina meningocócica ACWY (conjugada) (Tabela 3).

Não há dados sobre persistência de anticorpos a longo prazo depois de uma série de três doses e há dados muito limitados após uma única dose administrada em crianças de 2 a 23 meses de idade.

Tabela 3: Persistência da resposta imune aos 40 e 60 meses de idade após a série de vacinação primária com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) em lactentes e crianças (2 a 23 meses de idade)

Vacinação primária de 2 a 23 meses de idade								
Tempo de persistência	Série de 4 doses (2, 4, 6 e 12/13 meses de idade)				Série de 2 doses (12/13 e 15)			
	40 meses		60 meses		40 meses		60 meses	
Sorogrupo	%hSBA $\geq 1:8$ (IC 95%)	hSBA GMTs (IC 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC 95%)	%hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)
A	N=121	N=121	N=122	N=122	N=48	N=48	N=48	N=48
	9 (5; 16)	2,44 (1,95; 3,07)	6 (2; 11)	2,22 (1,82; 2,71)	31 (19; 46)	4,19 (3,04; 5,78)	25 (14; 40)	3,53 (3,65; 477)
C	N=121	N=121	N=122	N=122	N=47	N=47	N=48	N=48
	29 (31; 38)	5,55 (4,09; 7,55)	26 (19; 35)	5,23 (3,95; 6,93)	55 (40; 70)	12 (7,43; 20)	54 (39; 69)	13 (8,34; 21)
W-135	N=118	N=118	N=120	N=120	N=46	N=46	N=47	N=47
	74 (65; 81)	23 (17; 31)	69 (59; 77)	17 (13; 22)	85 (71; 94)	40 (25; 63)	81 (67; 91)	24 (15; 37)
Y	N=119	N=119	N=121	N=121	N=47	N=47	N=48	N=48
	63 (54; 72)	15 (11; 21)	56 (47; 65)	11 (8,39; 15)	79 (64; 89)	28 (17; 45)	73 (58; 85)	16 (10; 25)

Imunogenicidade em crianças (2 a 10 anos de idade)

No estudo pivotal V59P20, a imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável foi comparada à da vacina meningocócica A, C, W-135 e Y conjugada com toxoide diftérico (MenACWY-D); 1170 crianças foram vacinadas com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável e 1161 receberam a vacina comparadora nas populações por protocolo. Nos dois estudos de suporte, V59P8 e V59P10, a imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável foi comparada à da vacina meningocócica ACWY polissacarídica (MenACWY-PS).

No estudo pivotal, randomizado, observador cego, V59P20, onde os participantes foram divididos por idade (2-5 anos e 6-10 anos de idade), a imunogenicidade de uma única dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável um mês após a vacinação foi comparada à dose da vacina MenACWY-D. Em ambos os grupos etários, a não inferioridade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável em relação à vacina MenACWY-D, para a proporção de indivíduos com sororesposta e percentual de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$, foi demonstrada para os sorogrupos C, W-135 e Y, mas não para o sorogrupo A. Para ambos os grupos etários (2-5 anos e 6-10 anos de idade), a resposta imune conforme mensurada pelo hSBA GMTs foi não inferior para todos os sorogrupos (Tabela 4). Além disso, a porcentagem de indivíduos com uma resposta sorológica, a porcentagem de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ e os níveis de GMT foram estatisticamente maiores entre os receptores da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para os sorogrupos W-135 e Y. Os níveis de GMT também foram estatisticamente maiores entre os receptores da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável para o sorogrupo C.

Tabela 4: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas séricos para a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável e para a vacina MenACWY-D um mês após a vacinação de indivíduos de 2 a 10 anos de idade

	2-5 anos de idade			6-10 anos de idade			2-10 anos de idade		
Desfecho do Sorogrupo	MenACWY Y (IC de 95%)	MenACWY Y-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (MenACWY Y - MenACWY-D) ou razão de GMT (MenACWY Y / MenACWY-D) (IC de 95%)	MenACWY Y (IC de 95%)	MenACWY Y-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (MenACWY Y - MenACWY-D) ou razão de GMT (MenACWY Y / MenACWY-D) (IC de 95%)	MenACWY Y (IC de 95%)	MenACWY Y-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (MenACWY Y - MenACWY-D) ou razão de GMT (MenACWY Y / MenACWY-D) (IC de 95%)
A	N=606	N=611		N=551	N=541		N=1157	N=1152	
% Sororesposta†	72 (68; 75)	77 (73; 80)	-5 (-10,0; -0,3)	77 (73; 80)	83 (79; 86)	-6 (-11; -1)	74 (71; 76)	80 (77; 82)	-6* (-9; -2)
% $\geq 1:8$	72 (68; 75)	78 (74; 81)	-6 (-11; -1)	77 (74; 81)	83 (80; 86)	-6 (-11; -1)	75 (72; 77)	80 (78; 83)	-6* (-9; -3)
GMT	26 (22; 30)	25 (21; 29)	1,04* (0,86; 1,27)	35 (29; 42)	35 (29; 41)	1,01* (0,83; 1,24)	30 (27; 34)	29 (26; 33)	1,03* (0,89; 1,18)
C	N=607	N=615		N=554	N=539		N=1161	N=1154	
% Sororesposta†	60 (56; 64)	56 (52; 60)	4* (-2; 9)	63 (59; 67)	57 (53; 62)	6* (0; 11)	61 (58; 64)	57 (54; 60)	5* ^s (1; 9)
% $\geq 1:8$	68 (64; 72)	64 (60; 68)	4* (-1; 10)	77 (73; 80)	74 (70; 77)	3* (-2; 8)	72 (70; 75)	68 (66; 71)	4* (0; 8)
GMT	18 (15; 20)	13 (11; 15)	1,33* ^s (1,11; 1,6)	36 (29; 45)	27 (21; 33)	1,36* ^s (1,06; 1,73)	23 (21; 27)	17 (15; 20)	1,34* ^s (1,15; 1,56)
W-135	N=594	N=605		N=542	N=533		N=1136	N=1138	
% Sororesposta†	72 (68; 75)	58 (54; 62)	14* ^s (9; 19)	57 (53; 61)	44 (40; 49)	13* ^s (7; 18)	65 (62; 67)	51 (48; 54)	13* ^s (9; 17)
% $\geq 1:8$	90 (87; 92)	75 (71; 78)	15* ^s (11; 19)	91 (88; 93)	84 (81; 87)	7* ^s (3; 11)	90 (88; 92)	79 (77; 81)	11* ^s (8; 14)
GMT	43 (38; 50)	21 (19; 25)	2,02* ^s (1,71; 2,39)	61 (52; 72)	35 (30; 42)	1,72* ^s (1,44; 2,06)	49 (44; 54)	26 (23; 29)	1,87* ^s (1,65; 2,12)
Y	N=593	N=600		N=545	N=539		N=1138	N=1139	
% Sororesposta†	66 (62; 70)	45 (41; 49)	21* ^s (16; 27)	58 (54; 62)	39 (35; 44)	19* ^s (13; 24)	62 (60; 65)	42 (40; 45)	20* ^s (16; 24)
% $\geq 1:8$	76 (72; 79)	57 (53; 61)	19* ^s (14; 24)	79 (76; 83)	63 (59; 67)	16* ^s (11; 21)	77 (75; 80)	60 (57; 63)	18* ^s (14; 21)
GMT	24 (20; 28)	10 (8,68; 12)	2,36* ^s (1,95; 2,85)	34 (28; 41)	14 (12; 17)	2,41* ^s (1,95; 2,97)	29 (25; 32)	12 (11; 14)	2,37* ^s (2,06; 2,73)

MenACWY = vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável

† A sororesposta foi definida como: a) hSBA $\geq 1:8$ pós-vacinação para indivíduos com um hSBA $<1:4$ pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA $\geq 1:4$ pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-D] e > 0,5 para razão de GMTs [MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável / MenACWY-D]).

§ Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0 % para diferenças entre os grupos de vacina ou > 1,0 para razão de GMTs).

No mesmo estudo, grupos separados de crianças, com idade de 2 a 5 anos (N=297) na população por protocolo foram imunizadas com duas doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável, com intervalos de 2 meses. As taxas de sororesposta observadas (com IC de 95%) 1 mês após a segunda dose foram: 91% (87-94), 98% (95-99), 89% (85-92) e 95% (91-97) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente. As proporções de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ (IC de 95%) foram de 91% (88-94), 99% (97-100), 99% (98-100) e 98% (95-99) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente. Os hSBA GMTs (IC de 95%) para este grupo foram de 64 (51-81), 144 (118-177), 132 (111-157) e 102 (82-126) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente.

Em outro estudo randomizado, observador cego (V59P8), crianças norte-americanas foram imunizadas com uma única dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável (N=284) ou da vacina MenACWY-PS (N=285). Em crianças com 2 - 10 anos de idade, bem como em cada grupo etário separado (2 - 5 e 6 - 10 anos de idade), a resposta imune medida através da porcentagem de indivíduos com sororesposta, hSBA $\geq 1:8$ e GMTs foi não inferior à vacina comparadora MenACWY-PS (Tabela 5).

Tabela 5: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas séricos para a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável e para a vacina MenACWY-PS, 1 mês e 12 meses após a vacinação dos indivíduos de 2 a 10 anos de idade

Desfecho do Sorogrupo	MenACWY (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Diferença Percentual (MenACWY - MenACWY-PS) ou razão de GMT (MenACWY / MenACWY-PS) (IC de 95%)	MenACWY (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Diferença Percentual (MenACWY - MenACWY-PS) ou razão de GMT (MenACWY / MenACWY-PS) (IC de 95%)
	1 mês após vacinação			12 meses após vacinação		
A	N=280	N=281		N=253	N=238	
Sororesposta ‡	79 (74; 84)	37 (31; 43)	43 *§ (35; 50)	n/a	n/a	
% $\geq 1:8$	79 (74; 84)	37 (31; 43)	42 *§ (35; 49)	23 (18; 29)	13 (9; 18)	10 *§ (3; 17)
GMT	36 (30; 44)	6,31 (5,21; 7,64)	5,74 (4,38; 7,53)	3,88 (3,39; 4,44)	3 (2,61; 3,44)	1,29 *§ (1,07; 1,57)
C	N=281	N=283		N=252	N=240	
Sororesposta ‡	64 (59; 70)	43 (38; 49)	21 *§ (13; 29)	n/a	n/a	
% $\geq 1:8$	73 (68; 78)	54 (48; 60)	19 *§ (11; 27)	53 (47; 59)	44 (38; 51)	9 * (0; 18)
GMT	26 (21; 34)	15 (12; 20)	1,71 *§ (1,22; 2,40)	11 (8,64; 13)	9,02 (7,23; 11)	1,19 * (0,87; 1,62)
W-135	N=279	N=282		N=249	N=237	
Sororesposta ‡	67 (61; 72)	31 (26; 37)	35 *§ (28; 43)	n/a	n/a	
% $\geq 1:8$	92 (88; 95)	66 (60; 71)	26 *§ (20; 33)	90 (86; 94)	45 (38; 51)	46 *§ (38; 53)
GMT	60 (50; 71)	14 (12; 17)	4,26 *§ (3,35; 5,43)	42 (35; 50)	7,57 (6,33; 9,07)	5,56 *§ (4,32; 7,15)
Y	N=280	N=282		N=250	N=239	
Sororesposta ‡	75 (70; 80)	38 (32; 44)	37 *§ (30; 45)	n/a	n/a	
% $\geq 1:8$	88 (83; 91)	53 (47; 59)	34 *§ (27; 41)	77 (71; 82)	32 (26; 38)	45 *§ (37; 53)
GMT	54 (44; 66)	11 (9,29; 14)	4,70 *§ (3,49; 6,31)	27 (22; 33)	5,29 (4,34; 6,45)	5,12 *§ (3,88; 6,76)

MenACWY = vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável

‡ A sororesposta foi definida como: a) hSBA $\geq 1:8$ pós-vacinação para indivíduos com hSBA <1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA $\geq 1:4$ pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS] e > 0,5 para razão de GMTs [MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável/MenACWY-PS]).

§ Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0 % para diferenças entre os grupos de vacina ou > 1,0 para razão de GMTs).

n/a = não aplicável

Em um estudo randomizado, observador cego (V59P10) conduzido na Argentina, crianças foram imunizadas com uma única dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável (N=949) ou da vacina MenACWY-PS (N=551).

A imunogenicidade foi avaliada em um conjunto de 150 indivíduos em cada grupo da vacina. A resposta imune observada nas crianças de 2 - 10 anos de idade foi muito similar àquela observada no estudo V59P8 apresentado acima: a resposta imune da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável 1 mês após a vacinação, conforme medida pelo percentual de indivíduos com sororesposta, hSBA $\geq$ 1:8 e GMTs foi não inferior à vacina MenACWY-PS.

Persistência da resposta imune e resposta de reforço em crianças (2-10 anos de idade)

A persistência da resposta imune um ano após a vacinação primária com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) foi avaliada no estudo V59P8. Um ano após a vacinação, a resposta imune da vacina meningocócica ACWY (conjugada) continuou a ser estatisticamente maior do que a ACWY-PS para os sorogrupos A, W-135 e Y, medido através da porcentagem de indivíduos com hSBA $\geq$ 1:8 e GMTs. A vacina meningocócica ACWY (conjugada) não foi inferior nestes parâmetros para o sorogrupo C (Tabela 5).

A persistência de anticorpos 5 anos após a vacinação primária foi avaliada no estudo de extensão V59P20E1. Houve persistência substancial de anticorpos contra os sorogrupos C, W e Y, sendo que as porcentagens de indivíduos com hSBA $\geq$ 1:8 foram 32% e 56% contra o sorogrupo C nos indivíduos com 2 - 5 anos e 6 - 10 anos de idade, respectivamente; 74 % e 80% contra o sorogrupo W e, 48% e 53% contra o sorogrupo Y. GMTs foram respectivamente 6,5 e 12 para o sorogrupo C, 19 e 26 para o sorogrupo W e 8,13 e 10 para o sorogrupo Y. Para o sorogrupo A, 14% e 22% dos indivíduos com 2 - 5 anos e 6 - 10 anos de idade, respectivamente, apresentaram hSBA $\geq$ 1:8 (GMTs 2,95 e 3,73). Os níveis para todos os sorogrupos foram superiores aos observados em crianças não-vacinadas com vacina meningocócica de idade similar. As crianças também receberam uma dose de reforço da vacina meningocócica ACWY (conjugada), 5 anos após a vacinação primária de dose única. Todos os indivíduos de ambos os grupos etários apresentaram hSBA $\geq$ 1:8 em diferentes sorogrupos, com títulos de anticorpos muitas vezes superiores aos observados após a vacinação primária (Tabela 6).

Tabela 6: Persistência das respostas imunes 5 anos após a vacinação primária com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável e respostas imunes 1 mês após uma dose de reforço entre indivíduos entre 2 e 5 anos e 6-10 anos no momento da vacinação primária

Sorogrupo	2 - 5 anos de idade				6 - 10 anos de idade			
	Persistência 5 anos		1 mês após reforço		Persistência 5 anos		1 mês após reforço	
	%hSBA $\geq$ 1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq$ 1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq$ 1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA $\geq$ 1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)
A	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	14 (7; 22)	2,95 (2,42; 3,61)	100 (96; 100)	361 (299; 436)	22 (13; 34)	3,73 (2,74; 5,06)	100 (94; 100)	350 (265; 463)
C	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=60	N=60
	32 (23; 43)	6,5 (4,75; 8,9)	100 (96; 100)	498 (406; 610)	56 (43; 69)	12 (7,72; 19)	100 (94; 100)	712 (490; 1036)
W-135	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	74 (64; 82)	19 (14; 25)	100 (96; 100)	1534 (1255; 1873)	80 (68; 89)	26 (18; 38)	100 (94; 100)	1556 (1083; 2237)
Y	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=59	N=59
	48 (38; 58)	8,13 (6,11; 11)	100 (96; 100)	1693 (1360; 2107)	53 (40; 66)	10 (6,51; 16)	100 (94; 100)	1442 (1050; 1979)

Imunogenicidade em adolescentes

No estudo pivotal (V59P13), adolescentes ou adultos receberam uma dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável (N=2649) ou uma vacina comparadora (MenACWY-D) (N=875). O soro foi coletado antes e 1 mês após a vacinação.

Em outro estudo (V59P6), conduzido em 524 adolescentes, a imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável foi comparada à da vacina MenACWY-PS.

Na população com 11-18 anos de idade do estudo pivotal, V59P13, foi demonstrada não inferioridade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável, em comparação à vacina MenACWY-D para todos os quatro sorogrupos empregando todos os três desfechos (% de sororesposta [desfecho primário], % hSBA $\geq$ 1:8 e hSBA GMTs). Todos os desfechos foram avaliados um mês após a vacinação (Tabela 7).

Tabela 7: Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável 1 mês após a vacinação de indivíduos de 11 - 18 anos de idade

Sorogrupo	MenACWY (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	MenACWY / MenACWY-D	MenACWY menos
-----------	---------------------	-----------------------	---------------------	---------------

			(IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)
A	N=1075	N=359		
Soro-resposta em % [‡]	75 (72; 77)	66 (61; 71)		8 (3; 14)*§
% ≥ 1:8	75 (73; 78)	67 (62; 72)	-	8 (3; 14)*§
GMT	29 (24; 35)	18 (14; 23)	1,63 (1,31; 2,02)*§	-
C	N=1396	N=460		
Soro-resposta em % [‡]	76 (73; 78)	73 (69; 77)		2 (-2; 7)*
% ≥ 1:8	85 (83; 87)	85 (81; 88)	-	0 (-4; 4)*
GMT	50 (39; 65)	41 (30; 55)	1,22 (0,97; 1,55)*	-
W-135	N=1024	N=288		
Soro-resposta em % [‡]	75 (72; 77)	63 (57; 68)		12 (6; 18)*§
% ≥ 1:8	96 (95; 97)	88 (84; 92)	-	8% (4; 12)*§
GMT	87 (74; 102)	44 (35; 54)	2,00 (1,66; 2,42)*§	-
Y	N=1036	N=294		
Soro-resposta em % [‡]	68 (65; 71)	41 (35; 47)		27 (20; 33)*§
% ≥ 1:8	88 (85; 90)	69 (63; 74)	-	19 (14; 25)*§
GMT	51 (42; 61)	18 (14; 23)	2,82 (2,26; 3,52)*§	-

MenACWY = vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável

‡ A soro-resposta foi definida como: indivíduos com um hSBA <1:4 pré-vacinação, um hSBA ≥1:8 pós-vacinação e, nos indivíduos com um hSBA ≥ 1:4 pré-vacinação, um título pós-vacinação pelo menos 4 vezes maior do que o do período basal.

* Foi atendido o critério de não inferioridade para o desfecho primário (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina, [MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-D] e > 0,5 para a razão de GMTs [MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável /MenACWY-D]).

§ Diferença estatisticamente significativa (limite inferior do IC de 95% bilateral > 0% para diferenças entre os grupos de vacina, ou > 1,0 para a razão de GMTs).

A persistência da resposta imune para a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável, 21 meses após a vacinação entre o grupo de indivíduos com idade de 11 - 18 anos de idade no momento da vacinação é apresentada na Tabela 8.

Tabela 8: Persistência da resposta imune aproximadamente 21 meses após a vacinação com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável (indivíduos com idade de 11 - 18 anos de idade no momento da vacinação)

Desfecho do Sorogrupo	MenACWY (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Naive [‡] (IC de 95%)	MenACWY vs MenACWY-D (IC de 95%)	MenACWY vs Naive (IC de 95%)	MenACWY-D vs Naive (IC de 95%)
A	N=275	N=179	N=97	Valor de P [§]	Valor de P [§]	Valor de P [§]
% ≥ 1:8	36 (30; 42)	23 (17; 30)	5 (2; 12)	0,040*	0,012*	0,012*
GMT	5,29 (4,63; 6,05)	3,5 (2,97; 4,14)	2,36 (1,88; 2,96)	0,012*	0,012*	0,030*
C	N=275	N=179	N=97			
% ≥ 1:8	62 (56; 68)	59 (52; 66)	42 (32; 53)	0,360	0,012*	0,040*
GMT	10 (9,02; 12)	8,96 (7,51; 11)	5,95 (4,68; 7,56)	0,200	0,012*	0,028*
W-135	N=273	N=176	N=97			
% ≥ 1:8	84 (79; 88)	74 (67; 80)	51 (40; 61)	0,036*	0,012*	0,012*
GMT	18 (15; 20)	14 (12; 17)	7,80 (6,11; 9,97)	0,154	0,012*	0,012*
Y	N=273	N=176	N=97			
% ≥ 1:8	67	54	40	0,040*	0,012*	0,046*

	(61; 72)	(47; 62)	(30; 51)			
GMT	12 (10; 14)	7,85 (6,54; 9,43)	5,14 (4,01; 6,60)	0,012*	0,012*	0,028*

MenACWY = vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável

‡ Indivíduos com idades combinadas previamente não imunizados com a vacina meningocócica.

§ Ajustado para comparações múltiplas utilizando o método step-down Bonferroni (Holm).

* Valor de $P < 0,05$.

No estudo de não inferioridade, V59P6, a imunogenicidade foi avaliada entre adolescentes na faixa etária de 11-17 anos randomizados para receber a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável ou a vacina meningocócica ACWY polissacarídica (MenACWY-PS). A vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável demonstrou ser não inferior à vacina MenACWY-PS para todos os quatro sorogrupos (A, C, W e Y) de acordo com a sororesposta, as proporções atingindo hSBA $\geq 1:8$ e GMTs (Tabela 9).

Tabela 9: Imunogenicidade de uma dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável ou da vacina MenACWY-PS em adolescentes, medidas 1 mês após a vacinação

Sorogrupo	MenACWY (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	MenACWY menos MenACWY-PS ⁺ (IC de 95%)	MenACWY / MenACWY- PS [†] (IC de 95%)
A	N=148	N=179		
Sororesposta em %‡	80 (73; 86)	41 (34; 49)	39*§ (29; 48)	-
% $\geq 1:8$	81 (74; 87)	41 (34; 49)	40*§ (30; 49)	-
GMT	34 (26; 44)	6,97 (5,51; 8,82)	-	4,87*§ (3,41; 6,95)
C	N=148	N=177		
Sororesposta em %‡	76 (68; 82)	54 (47; 62)	21 (11; 31) *§	-
% $\geq 1:8$	83 (76; 89)	63 (56; 70)	20 (10; 29) *§	-
GMT	58 (39; 85)	30 (21; 43)	-	1,9 (1,13; 3,19) *§
W-135	N=146	N=173		
Sororesposta em %‡	84 (77; 90)	71 (63; 77)	14 (5; 23) *§	-
% $\geq 1:8$	90 (84; 95)	86 (80; 91)	4% [*] (-3; 11)	-
GMT	49 (39; 62)	30 (24; 37)	-	1,65 (1,22; 2,24) *§
Y	N=147	N=177		
Sororesposta em %‡	86 (79; 91)	66 (59; 73)	20 (11; 28) *§	-
% $\geq 1:8$	95 (90; 98)	81 (74; 86)	14 (7; 21) *§	-
GMT	100 (74; 134)	34 (26; 45)	-	2,91 (1,99; 4,27) *§

MenACWY = vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável

‡ A sororesposta foi definida como: a) hSBA $\geq 1:8$ pós-vacinação para indivíduos com hSBA $< 1:4$ pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA $\geq 1:4$ pré-vacinação.

+ Diferenças nas proporções para MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS.

† Razão de GMTs entre MenACWY e MenACWY-PS.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral $> -10\%$ para diferenças entre os grupos de vacina [MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS], $> 0,5$ para proporções de GMTs [MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS]).

§ Diferença estatisticamente significativa (limite inferior do IC de 95% bilateral $> 0\%$ para diferenças entre os grupos de vacina, ou $> 1,0$ para a razão de GMTs).

Persistência da resposta imune e da resposta ao reforço em adolescentes

No estudo V59P13E1, a persistência da resposta imune contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y foi avaliada aos 21 meses, 3 anos e 5 anos após a vacinação primária entre os indivíduos de 11 a 18 anos no momento da vacinação.

As porcentagens de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ permaneceram constantes contra os sorogrupos C, W e Y de 21 meses a 5 anos após a vacinação no grupo MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável e diminuíram ligeiramente ao longo do tempo contra o

sorogrupo A (Tabela 10). Cinco anos após a vacinação primária, houve percentagens significativamente maiores de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ no grupo MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável do que nos indivíduos de controle não vacinados contra todos os quatro sorogrupos.

Tabela 10: Persistência de respostas imunes aproximadamente 21 meses, 3 anos e 5 anos após a vacinação com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável (os indivíduos tinham entre 11 e 18 anos no momento da vacinação)

Sorogrupo	Tempo	Percentagens de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$			hSBA GMTs		
		MenACWY (IC de 95%)	ACWY-D (IC de 95%)	P valor MenACWY vs ACWY-D	MenACWY (IC de 95%)	ACWY-D (IC de 95%)	P valor MenACWY vs ACWY-D
A		N=100	N=60		N=100	N=60	
	21 meses	45 (35; 55)	27 (16; 40)	0,021	6,57 (4,77; 9,05)	4,10 (2,82; 5,97)	0,035
	3 anos	38 (28; 48)	18 (10; 30)	0,009	5,63 (3,97; 7,99)	3,67 (2,44; 5,53)	0,078
	5 anos	35 (26; 45)	37 (25; 50)	0,83	4,43 (3,13; 6,26)	4,89 (3,26; 7,33)	0,68
C		N=100	N=59		N=100	N=59	
	21 meses	61 (51; 71)	63 (49; 75)	0,83	11 (8,12; 15)	7,64 (5,4; 11)	0,085
	3 anos	68 (58; 77)	68 (54; 79)	0,98	16 (11; 25)	18 (11; 29)	0,81
	5 anos	64 (54; 73)	63 (49; 75)	0,87	14 (8,83; 24)	20 (11; 36)	0,34
W-135		N=99	N=57		N=99	N=57	
	21 meses	86 (77; 92)	60 (46; 72)	<0,001	18 (14; 25)	9,3 (6,57; 13)	<0,001
	3 anos	85 (76; 91)	65 (51; 77)	0,004	31 (21; 46)	17 (11; 28)	0,041
	5 anos	85 (76; 91)	70 (57; 82)	0,029	32 (21; 47)	19 (12; 31)	0,074
Y		N=100	N=60		N=100	N=60	
	21 meses	71 (61; 80)	53 (40; 66)	0,024	14 (10; 19)	6,77 (4,73; 9,69)	<0,001
	3 anos	69 (59; 78)	55 (42; 68)	0,075	14 (9,68; 20)	7,11 (4,65; 11)	0,008
	5 anos	67 (57; 76)	55 (42; 68)	0,13	13 (8,8; 20)	8,02 (4,94; 13)	0,078

MenACWY = vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável

Uma dose de reforço da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável foi administrada 3 anos após a vacinação primária com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável ou ACWY-D. Ambos os grupos mostraram uma resposta robusta à dose de reforço da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável um mês após a vacinação (100% dos indivíduos apresentaram hSBA $\geq 1:8$ para os sorogrupos) e esta resposta foi largamente persistente durante 2 anos após a dose de reforço para os sorogrupos C, W e Y (com 87% a 100% dos indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ para os sorogrupos). Observou-se um pequeno declínio nas percentagens de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ contra o sorogrupo A, embora as percentagens tenham permanecido altas (77% a 79%).

As GMT diminuíram ao longo do tempo como esperado, mas permaneceram entre 2 e 8 vezes mais altas do que os valores pré-reforço (Tabela 10).

No estudo V59P6E1, um ano após a vacinação, a percentagem de indivíduos imunizados com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável com hSBA $\geq 1:8$ manteve-se significativamente maior em comparação aos imunizados com ACWY-PS para os sorogrupos C, W-135 e Y, e similar entre os dois grupos de estudo para o sorogrupo A. O hSBA GMTs para os sorogrupos W-135 e Y foi maior entre os imunizados com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável. Cinco anos após a vacinação, a percentagem de indivíduos imunizados com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável com hSBA $\geq 1:8$ manteve-se significativamente maior em comparação com os imunizados com ACWY-PS para os sorogrupos C e Y. Foram observados maiores GMT hSBA para os sorogrupos W-135 e Y (Tabela 11).

Tabela 11: Persistência da resposta imune aproximadamente 12 meses e 5 anos após a vacinação com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável e ACWY-PS (os indivíduos tinham entre 11 e 18 anos no momento da vacinação)

Sorogrupo	Tempo	Percentagem de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$			hSBA GMTs		
		MenACWY	ACWY-PS	P valor MenACWY vs ACWY-PS	MenACWY	ACWY-PS	P valor MenACWY vs ACWY- PS
A		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	41% (27; 56)	43% (28; 59)	0,73	5,19 (3,34; 8,09)	6,19 (3,96; 9,66)	0,54

	5 anos	30% (18; 45)	44% (30; 59)	0,15	5,38 (3,29; 8,78)	7,75 (4,83; 12)	0,24
C		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	82% (68; 91)	52% (37; 68)	<0,001	29 (15; 57)	17 (8,55; 33)	0,22
	5 anos	76% (62; 87)	62% (47; 75)	0,042	21 (12; 37)	20 (12; 35)	0,92
W-135		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	92% (80; 98)	52% (37; 68)	<0,001	41 (26; 64)	10 (6,41; 16)	<0,001
	5 anos	72% (58; 84)	56% (41; 70)	0,093	30 (18; 52)	13 (7,65; 22)	0,012
Y		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 meses	78% (63; 88)	50% (35; 65)	0,001	34 (20; 57)	9,28 (5,5; 16)	<0,001
	5 anos	76% (62; 87)	50% (36; 64)	0,002	30 (18; 49)	8,25 (5,03; 14)	<0,001

MenACWY = vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável

Uma dose de reforço da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável foi administrada 5 anos após a vacinação primária com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável ou ACWY-PS. 7 dias após a dose de reforço 98% - 100% dos indivíduos que receberam previamente a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável e 73% - 84% dos indivíduos que receberam previamente ACWY-PS atingiram hSBA $\geq$ 1:8 contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y. Um mês após a vacinação, as porcentagens de indivíduos com hSBA $\geq$ 1:8 foram 98% - 100% e 84% - 96%, respectivamente.

Um aumento significativo nos hSBA GMTs contra os quatro sorogrupos também foi observado aos 7 e 28 dias após a dose de reforço (Tabela 12).

Tabela 12: Resposta ao reforço: respostas de anticorpos bactericidas ao reforço da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável administrado aos 3 ou 5 anos após a vacinação primária com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) ou ACWY-D ou ACWY-PS em indivíduos de 11 a 17 anos.

Sorogrupo	Tempo	Porcentagem de indivíduos com hSBA $\geq$ 1:8				hSBA GMTs			
		V59P13E1 (3 anos após a vacinação)		V59P6E1 (5 anos após a vacinação)		V59P13E1 (3 anos após a vacinação)		V59P6E1 (5 anos após a vacinação)	
		MenAC WY	ACWY-D	MenAC WY	ACWY-PS	MenAC WY	ACWY-D	MenACW Y	ACWY-PS
A		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pré- reforço	21% (10; 37)	20% (8; 39)	29% (17; 43)	43% (29; 58)	2,69 (1,68; 4,31)	2,81 (1,68; 4,69)	5,16 (3,46; 7,7)	7,31 (4,94; 11)
	7 dias	-	-	100% (93; 100)	73% (59; 85)	-	-	1059 (585; 1917)	45 (25; 80)
	28 dias	100% (92; 100)	100% (88; 100)	98% (89; 100)	94% (83; 99)	326 (215; 494)	390 (248; 614)	819 (514; 1305)	147 (94; 232)
	2 anos	79% (63; 90)	77% (58; 90)	-	-	22 (12; 41)	20 (10; 39)	-	-
C		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pré- reforço	55% (39; 70)	60% (41; 77)	78% (63; 88)	61% (46; 75)	16 (8,66; 31)	15 (7,46; 30)	20 (13; 33)	19 (12; 31)
	7 dias	-	-	100% (93; 100)	78% (63; 88)	-	-	1603 (893; 2877)	36 (20; 64)
	28 dias	100% (92; 100)	100% (88; 100)	100% (93; 100)	84% (70; 93)	597 (352; 1014)	477 (268; 849)	1217 (717; 2066)	51 (30; 86)
	2 anos	95% (84; 99)	87% (69; 96)	-	-	124 (62; 250)	61 (29; 132)	-	-
W-135		N=41	N=29	N=49	N=49	N=41	N=29	N=49	N=49
	Pré- reforço	88% (74; 96)	83% (64; 94)	73% (59; 85)	55% (40; 69)	37 (21; 65)	21 (11; 38)	29 (17; 49)	12 (7,02; 19)
	7 dias	-	-	100% (93; 100)	84% (70; 93)	-	-	1685 (1042; 2725)	34 (21; 54)
	28 dias	100% (91; 100)	100% (88; 100)	100% (93; 100)	92% (80; 98)	673 (398;	1111 (631;	1644 (1090;	47 (32; 71)

	2 anos	100% (91; 100)	97% (82; 100)	-	-	1137) 93 (58; 148)	1956) 110 (67; 183)	2481) -	
Y		N=42	N=30	N=49	N=49	N=42	N=30	N=49	N=49
	Pré-reforço	74% (58; 86)	53% (34; 72)	78% (63; 88)	51% (36; 66)	14 (8,15; 26)	8,9 (4,76; 17)	28 (18; 45)	7,8 (4,91; 12)
	7 dias	-	-	98% (89; 100)	76% (61; 87)	-	-	2561 (1526; 4298)	21 (13; 35)
	28 dias	100% (92; 100)	100% (88; 100)	100% (93; 100)	96% (86; 100)	532 (300; 942)	454 (243; 846)	2092 (1340; 3268)	63 (41; 98)
	2 anos	95% (84; 99)	93% (78; 99)	-	-	55 (30; 101)	46 (24; 89)	-	-

MenACWY = vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável

Imunogenicidade em adultos (19 a 55 anos de idade)

Na população com 19 a 55 anos de idade do estudo V59P13, foi demonstrada não inferioridade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável em comparação com MenACWY-D para todos os quatro sorogrupos usando todos os três desfechos (sororesposta [desfecho primário], hSBA $\geq 1:8$, e hSBA GMTs) (Tabela 13)

Tabela 13: Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável 1 mês após a vacinação de indivíduos com idade de 19-55 anos

Desfecho do Sorogrupo	MenACWY (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Comparação de MenACWY e MenACWY-D MenACWY / MenACWY-D (IC de 95%) MenACWY menos MenACWY-D (IC de 95%)	
A	N=963	N=321		
Sororesposta em % [‡]	67 (64; 70)	68 (63; 73)		-1 (-7; 5)*
% $\geq 1:8$	69 (66; 72)	71 (65; 76)	-	-2 (-7; 4)*
GMT	31 (27; 36)	30 (24; 37)	1,06 (0,82; 1,37)*	-
C	N=902	N=300		
Sororesposta em % [‡]	68 (64; 71)	60 (54; 65)		8 (2; 14) *§
% $\geq 1:8$	80 (77; 83)	74 (69; 79)	-	6 (1; 12) *§
GMT	50 (43; 59)	34 (26; 43)	1,50 (1,14; 1,97) *§	-
W-135	N=484	N=292		
Sororesposta em % [‡]	50 (46; 55)	41 (35; 47)		9 (2; 17) *§
% $\geq 1:8$	94 (91; 96)	90 (86; 93)	-	4 (0; 9)*
GMT	111 (93; 132)	69 (55; 85)	1,61 (1,24; 2,1) *§	-
Y	N=503	N=306		
Sororesposta em % [‡]	56 (51; 60)	40 (34; 46)		16 (9; 23) *§
% $\geq 1:8$	79 (76; 83)	70 (65; 75)	-	9 (3; 15) *§
GMT	44 (37; 52)	21 (17; 26)	2,10 (1,60; 2,75) *§	-

MenACWY = vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável

[‡] A sororesposta foi definida como: indivíduos com um hSBA $<1:4$ pré-vacinação, um hSBA $\geq 1:8$ pós-vacinação e, nos indivíduos com um hSBA $\geq 1:4$ pré-vacinação, um título pós-vacinação pelo menos 4 vezes maior do que o do período basal.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACDWD], e > 0.5 para a razão de GMTs [MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável / MenACWY-D]).

§ Diferença estatisticamente significativa (limite inferior do IC de 95% bilateral > 0 % para diferenças entre os grupos de vacina, ou $> 1,0$ para a razão de GMTs).

Imunogenicidade em adultos idosos (56 a 65 anos)

A imunogenicidade comparativa da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável *versus* a vacina MenACWY-PS foi avaliada em indivíduos com idade de 56-65 anos no estudo V59P17. A proporção de indivíduos com hSBA $\geq 1:8$ foi não inferior à vacina MenACWY-PS para todos os quatro sorogrupos (Tabela 14).

Tabela 14: Imunogenicidade de uma dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável ou da vacina ACWY-PS em adultos com idade entre 56-65 anos, medido 1 mês após a vacinação

Desfecho do Sorogrupo	MenACWY (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	MenACWY/MenACWY-PS (IC de 95%)	MenACWY menos MenACWY-PS (IC de 95%)
A	N=83	N=41		
% Sororesposta [‡]	86% (76; 92)	61% (45; 76)	-	25 (9; 41)* [§]
% hSBA $\geq 1:8$	87 (78; 93)	63 (47; 78)	-	23 (8; 40)* [§]
GMT	111 (70; 175)	21 (11; 39)	5,4 (2,47; 12)* [§]	-
C	N=84	N=41		
% Sororesposta [‡]	83% (74; 91)	73% (57; 86)	-	10 (-4; 27)*
% hSBA $\geq 1:8$	90 (82; 96)	83 (68; 93)	-	8 (-4; 23)*
GMT	196 (125; 306)	86 (45; 163)	2,27 (1,05; 4,95)* [§]	-
W-135	N=82	N=39		
% Sororesposta [‡]	61% (50; 72)	54% (37; 70)	-	7 (-11; 26)
% hSBA $\geq 1:8$	94 (86; 98)	95 (83; 99)	-	-1 (-9; 11)*
GMT	164 (112; 240)	132 (76; 229)	1,24 (0,64; 2,42)*	-
Y	N=84	N=41		
% Sororesposta [‡]	77% (67; 86)	54% (37; 69)	-	24 (6; 41)* [§]
% hSBA $\geq 1:8$	88 (79; 94)	68 (52; 82)	-	20 (5; 36)* [§]
GMT	121 (76; 193)	28 (15; 55)	4,25 (1,89; 9,56)* [§]	-

MenACWY = vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável

[‡] A sororesposta foi definida como: a) hSBA $\geq 1:8$ pós-vacinação para indivíduos com um hSBA $< 1:4$ pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA $\geq 1:4$ pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral $> -10\%$ para diferenças entre os grupos de vacina [MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável menos MenACWY-PS] e $> 0,5$ para razão de GMTs [MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável / MenACWY-PS]).

[§] Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral $> 0\%$ para diferenças entre os grupos de vacina ou $> 1,0$ para razão de GMTs).

A imunogenicidade da formulação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) solução injetável foi avaliada através de um ensaio clínico de fase 2b, cego para o observador, randomizado, multicêntrico e controlado realizado com indivíduos de 10 a 40 anos que avaliou a não inferioridade do oligossacarídeo conjugado do meningococo do sorogrupo A (MenA) da formulação solução injetável (utilizando o produto com idade de 24 e 30 meses) frente a formulação pó liofilizado e diluente para solução injetável, sendo os resultados obtidos apresentados na Tabela 15.

A não inferioridade da formulação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) solução injetável em relação à formulação pó liofilizado e diluente para solução injetável foi demonstrada para MenA de acordo com os 2 desfechos do estudo co-primário (proporção de GMTs entre os grupos em 1 mês após a vacinação).

Tabela 15: Respostas de anticorpos bactericidas séricos 1 mês após a vacinação em indivíduos com idade entre 10-40 anos recebendo as formulações solução injetável e pó liofilizado e diluente para solução injetável vacina meningocócica ACWY (conjugada).

Estudo (Idade do produto da formulação solução injetável)	Desfecho por sorogrupo	MenACWY solução injetável (95% IC)	MenACWY pó liofilizado e diluente para solução injetável (95% IC)	Solução injetável / pó liofilizado e diluente para solução injetável (95% IC)	Diferença entre a formulação Solução injetável e Pó liofilizado e diluente para solução injetável (95% IC)
-V59_78 meses)** (24)	A	N=363	N=373		
	GMT	386,66 (319,47; 467,97)	318,34 (264,14; 383,67)	1,21 (0,94; 1,57)*	-
	% hSBA $\geq$ 1:8	93,65 (90,70; 95,89) N=378	92,19 (89,03; 94,67) N=384	-	1,46 (-2,24; 5,22)
	% Sororesposta†	92,29 (89,04; 94,81)	90,08 (86,59; 92,92)	-	2,21 (-1,94; 6,40)
	C	N=385	N=377		
	GMT	143,48 (110,49; 186,30)	171,74 (131,74; 223,87)	0,84 (0,58; 1,19)	-
	% hSBA $\geq$ 1:8	77,58 (73,10; 81,63) N=388	78,01 (73,52; 82,06) N=382	-	-0,43 (-6,32; 5,46)
	% Sororesposta†	62,34 (57,29; 67,20)	64,46 (59,39; 69,29)	-	-2,12 (-8,94; 4,72)
	W-135	N=372	N=388		
	GMT	62,63 (50,99; 76,92)	66,37 (54,26; 81,18)	0,94 (0,72; 1,24)	-
	% hSBA $\geq$ 1:8	79,43 (75,07; 83,34) N=389	80,87 (76,62; 84,64) N=392	-	-1,43 (-7,05; 4,18)
	% Sororesposta†	59,41 (54,23; 64,44)	60,57 (55,51; 65,46)	-	-1,16 (-8,11; 5,80)
	Y	N=379	N=390		
	GMT	115,66 (94,13; 142,13)	106,47 (86,93; 130,42)	1,09 (0,82; 1,44)	-
	% hSBA $\geq$ 1:8	87,50 (83,77; 90,64) N=384	85,46 (81,57; 88,80) N=392	-	2,04 (-2,81; 6,90)
	% Sororesposta†	71,77 (66,95; 76,25)	73,33 (68,65; 77,66)	-	-1,57 (-7,88; 4,74)
V59_78 meses)** (30)	A	N=356	N=349		
	GMT	387,06 (322,72; 464,24)	348,89 (290,09; 419,61)	1,11 (0,87; 1,42)*	-
	% hSBA $\geq$ 1:8	93,37 (90,37; 95,66) N=377	94,01 (91,06; 96,21) N=367	-	-0,64 (-4,24; 2,96)
	% Sororesposta†	91,57 (88,19; 94,24)	91,69 (88,28; 94,36)	-	-0,12 (-4,29; 4,07)

	C	N=376	N=377		
	GMT	256,70 (195,29; 337,41)	226,09 (171,62; 297,85)	1,14 (0,79; 1,64)	-
	% hSBA $\geq$ 1:8	84,17 (80,10; 87,70) N=379	82,85 (78,67; 86,51) N=379	-	1,32 (-3,99; 6,64)
	% Sororesposta $\ddagger$	72,61 (67,80; 77,05)	69,76 (64,85; 74,36)	-	2,85 (-3,63; 9,30)
	W-135	N=374	N=366		
	GMT	83,23 (68,19; 101,60)	75,42 (61,56; 92,41)	1,10 (0,84; 1,45)	-
	% hSBA $\geq$ 1:8	85,86 (82,00; 89,17) N=389	81,77 (77,54; 85,50) N=384	-	4,09 (-1,11; 9,33)
	% Sororesposta $\ddagger$	66,58 (61,55; 71,34)	62,57 (57,39; 67,54)	-	4,01 (-2,89; 10,88)
	Y	N=386	N=377		
	GMT	112,38 (91,56; 137,92)	117,56 (95,39; 144,89)	0,96 (0,72; 1,26)	-
	% hSBA $\geq$ 1:8	88,04 (84,42; 91,08) N=393	87,56 (83,85; 90,69) N=386	-	0,48 (-4,16; 5,13)
	% Sororesposta $\ddagger$	74,35 (69,69; 78,64)	77,19 (72,62; 81,33)	-	-2,84 (-8,91; 3,26)

MenACWY = vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável

$\ddagger$ Aumento de quatro vezes foi definido como: a) títulos pós-vacinação > 16 para indivíduos com títulos pré-vacinação <4; b) títulos pós-vacinais pelo menos 4 vezes o limite inferior de quantificação (LIQ) para indivíduos com títulos pré-vacinais $\geq$ 4 e $\leq$ LIQ; e c) títulos pós-vacinação pelo menos 4 vezes maiores do que os títulos pré-vacinação para indivíduos com títulos pré-vacinação > LLOQ.

* Critério de não inferioridade atendido (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0,5 para a proporção entre grupos de GMTs no Dia 29 [Formulação solução injetável / pó liofilizado e diluente para solução injetável]).

*** refere-se à Parte 1 do estudo V59_78, no qual foi utilizada a formulação solução injetável envelhecida por 24 meses.

*** refere-se à Parte 2 do estudo V59_78, no qual foi utilizada a formulação solução injetável envelhecida por 30 meses.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia

Grupo farmacoterapêutico: vacinas meningocócicas código ATC: J07AH08

Mecanismo de Ação

A *Neisseria meningitidis* é um diplococo Gram negativo que causa doença invasiva (como meningite e sepse) com risco de morte. Globalmente, 5 sorogrupos, A, B, C, Y e W-135 causam quase todas as infecções meningocócicas invasivas. A presença de anticorpos bactericidas séricos protege contra a doença meningocócica invasiva. A vacinação com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) leva à produção de anticorpos bactericidas contra os polissacarídeos capsulares dos sorogrupos A, C, Y e W-135.

Toxicologia não clínica

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) foi imunogênica em ratos e coelhos. Em três estudos de toxicidade de dose repetida em coelhos, não houve evidência de toxicidade sistêmica e a vacina foi localmente bem tolerada.

Farmacocinética

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com a vacina meningocócica ACWY (conjugada), pois estes estudos não são exigidos para vacinas.

Dados não clínicos de segurança

Dados não clínicos de segurança não mostram riscos especiais para humanos com base nos estudos em animais apropriados para a avaliação de segurança de vacinas.

Em estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, coelhas fêmeas receberam três doses intramusculares da vacina meningocócica ACWY (conjugada) antes do acasalamento e duas doses adicionais durante a gestação.

Cada dose administrada às coelhas era equivalente à dose humana e, com base nos pesos corporais, aproximadamente 10 vezes a dose humana. Não houve efeitos teratogênicos e nenhum achado de aumento de perda fetal, mortalidade ou reabsorção, redução no peso corporal de fetos ou outras anormalidades de desenvolvimento na prole.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente da vacina, incluindo o toxoide diftérico (CRM₁₉₇) ou reação com risco de vida após a administração de vacina contendo componentes semelhantes, são contraindicações à aplicação da vacina (vide item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

A exemplo do que ocorre com outras vacinas, a administração da vacina meningocócica ACWY (conjugada) deve ser adiada em indivíduos que estejam com doença febril aguda. A presença de uma infecção não grave não é uma contraindicação.

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como com qualquer vacina injetável, supervisão e tratamento médico adequado devem estar sempre prontamente disponíveis no caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina.

Assim como em outras vacinas, a vacinação com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) deve ser postergada caso o indivíduo apresente febre aguda severa.

A presença de infecção não grave não é uma contraindicação. Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação à vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha (vide item 9. **REAÇÕES ADVERSAS**). É importante que procedimentos estejam disponíveis para evitar lesões devido ao desmaio.

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) não deve ser administrada por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) não protege contra infecções causadas por outros sorogrupos da *Neisseria meningitidis* não presentes na vacina.

Assim como com qualquer vacina, a resposta imunológica protetora não pode ser garantida em todos os indivíduos vacinados (ver item 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**, Efeitos Farmacodinâmicos).

Não existem dados sobre a aplicabilidade da vacina para proteção pós-exposição.

Em indivíduos imunocomprometidos, a vacina pode não produzir uma resposta adequada de anticorpos protetores. A vacina meningocócica ACWY (conjugada) não foi especificamente estudada em indivíduos imunocomprometidos, incluindo indivíduos infectados com HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), deficiência de complemento e indivíduos com asplenia funcional ou anatômica. Estes indivíduos podem não apresentar uma resposta imune às vacinas meningocócicas conjugadas contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y.

Os indivíduos que recebem tratamento que inibe a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumabe) continuam a ter um risco aumentado de doença invasiva causada pelos grupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*, mesmo após a vacinação com a vacina meningocócica ACWY (conjugada).

Devido ao risco de hematoma, a vacina meningocócica ACWY (conjugada) não foi avaliada em indivíduos com trombocitopenia, distúrbios que levam a sangramentos ou em uso de anticoagulantes. A relação risco-benefício para indivíduos com risco de hematoma após injeção intramuscular deve ser avaliada por profissionais de saúde.

Os estudos realizados com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) demonstraram um declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos contra o sorogrupo A, quando usado complemento humano na avaliação (hSBA). A relevância clínica do declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos (hSBA) contra o sorogrupo A não é conhecida. Atualmente, há informações limitadas disponíveis sobre a segurança de uma dose de reforço. No entanto, se um indivíduo estiver sob risco particular de exposição ao meningococo do sorogrupo A e recebeu uma dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) há cerca de 1 ano antes, a administração de uma dose de reforço deve ser considerada.

No geral, as respostas imunes em crianças vacinadas com apenas duas doses primárias, aos 2 e 4 meses de idade foram menores do que aquelas observadas em lactentes que receberam três doses, aos 2, 4 e 6 meses de idade. A relevância clínica de respostas imunológicas menores observadas se o cronograma recomendado não for concluído não é conhecido. O esquema de quatro doses deve ser considerado para lactentes de 2 a 6 meses de idade, habitantes de áreas endêmicas para o sorogrupo A ou que vão viajar para essas áreas. O esquema de quatro doses também deve ser considerado para lactentes de 2 a 6 meses de idade com condições médicas associadas a um aumento do risco de doença meningocócica invasiva.

Em lactentes de 12 meses de idade, a não-inferioridade da resposta imune contra o meningococo C após dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pó liofilizado e diluente para solução injetável em comparação com a resposta à dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) não foi alcançada em uma análise primária; entretanto, a resposta imune para o sorogrupo C foi robusta após uma dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) (83% dos vacinados obtiveram títulos de hSBA $\geq 1:8$). Além disso, uma análise *post-hoc*, levando também em consideração títulos pré-vacinação, mostrou que as respostas imunes para o meningococo C de ambas as vacinas foram comparáveis.

A resposta imunológica à vacina pode ser alterada se o paciente estiver sob tratamento imunossupressor.

Gravidez e Amamentação

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Os dados clínicos de exposição em gestantes disponíveis são insuficientes.

A segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada) quando administrada a mulheres grávidas não foi avaliada. Estudos em animais com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) não indicaram danos diretos ou indiretos relacionados à fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

A da vacina meningocócica ACWY (conjugada) deve ser utilizada durante a gravidez somente quando é claramente necessário, e os possíveis benefícios são maiores que os potenciais riscos para o feto. Embora dados clínicos insuficientes sobre o uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) durante a amamentação estejam disponíveis, é pouco provável que os anticorpos secretados no leite sejam nocivos quando ingeridos pela criança amamentada.

Portanto, a vacina meningocócica ACWY (conjugada) pode ser usada durante a amamentação.

Fertilidade

Estudos em animais não indicam efeitos da vacina meningocócica ACWY (conjugada) sobre a fertilidade feminina. Os efeitos na fertilidade masculina não foram avaliados em estudos com animais.

População Geriátrica

Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56-65 anos.

Impacto sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) pode ser administrada concomitantemente com a vacina meningocócica B (**Bexsero**®).

Crianças de 2 a 23 meses de idade

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) pode ser administrada concomitantemente com qualquer das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas: difteria, pertussis (acelular), tétano, *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), pólio (inativada), hepatite B (HBV), hepatite A (inativada), vacinas pneumocócicas 7-valente e 13-valente conjugadas (PCV7 e PCV13), rotavírus pentavalente, e sarampo, caxumba, rubéola e varicela (SCRV). Não foi observado aumento na reatogenicidade ou mudança no perfil de segurança das vacinas de rotina em estudos clínicos.

Não foi observada interferência imunológica na administração concomitante com exceção da vacina pneumocócica (sorotipos 6B e 19A) em um estudo, após a 3ª dose, onde as taxas de soroconversão, quando a vacina pneumocócica foi administrada concomitantemente com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) ou isoladamente, foram respectivamente de 88% versus 96% (diferença entre os grupos, -8 [-14, -1]). Não foi observada nenhuma interferência imunológica com qualquer sorotipo da vacina pneumocócica após a 4ª dose.

Crianças de 2 a 10 anos de idade

A segurança e imunogenicidade de outras vacinas infantis quando administradas concomitantemente com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) não foram avaliadas.

Adolescentes de 11 a 18 anos de idade

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) pode ser administrada concomitantemente com qualquer das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas: tétano, difteria reduzida e pertussis (acelular) (dTpa), e papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante).

Não há evidências de aumento da reatogenicidade, mudança no perfil de segurança ou impacto na resposta dos anticorpos das vacinas seguindo a coadministração em estudos clínicos.

A administração sequencial da vacina meningocócica ACWY (conjugada) um mês após dTpa resultou em resposta imune menor para o sorogrupo W-135 como mensurado pela porcentagem de indivíduos com sororesposta. A relevância clínica desta observação é desconhecida. Houve evidência de alguma supressão de resposta imunológica para dois dos três antígenos pertussis. A relevância clínica desta observação é desconhecida. Após a vacinação, mais de 97% dos indivíduos apresentaram títulos de pertussis detectáveis para todos os três antígenos de pertussis.

Adultos

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) pode ser administrada concomitantemente com qualquer das vacinas monovalentes ou combinadas a seguir: hepatite A e B, febre amarela, febre tifoide (polissacarídeo Vi), encefalite japonesa e raiva.

Não foram observadas alterações no perfil de segurança das vacinas coadministradas com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) em estudos clínicos e nem demonstradas interferências clínicas relevantes na resposta de anticorpos.

A administração concomitante da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e outras vacinas que não as listadas acima não foi até então estudada.

Se a vacina meningocócica ACWY (conjugada) for administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, a vacina deve ser sempre administrada em diferentes locais de injeção.

Deve ser confirmado se reações adversas podem ser intensificadas por qualquer coadministração.

Se um indivíduo imunizado com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) está sob tratamento com imunossupressores, a resposta imunológica pode ser diminuída.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C), distante do compartimento de congelamento. **NÃO CONGELAR.** Manter os frascos-ampola na caixa de modo a proteger da luz. Não utilizar após a data de vencimento constante na embalagem externa.

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que mantida sob refrigeração nas temperaturas recomendadas (sob refrigeração, entre 2°C e 8°C).

Características físicas e organolépticas

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) é uma solução injetável límpida e incolor, livre de partículas estranhas visíveis. Em caso de observação de partículas estranhas e / ou variação do aspecto físico, não administrar a vacina.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto da vacina.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vacinação primária (ver Efeitos Farmacodinâmicos em Resultados de Eficácia)

Crianças de 2 a 23 meses de idade			Crianças de 2 a 10 anos de idade	Adolescentes (a partir dos 11 anos de idade) e adultos
Crianças iniciando a vacinação dos 2 aos 6 meses de idade	Crianças não vacinadas com 7 a 23 meses de idade			
Esquema de 4 doses	Esquema de 3 doses**	Esquema de 2 doses	Dose única	Dose única
- 3 Doses com intervalo mínimo de 2 meses entre as doses. - 4ª Dose durante o segundo ano de vida (12 – 16 meses de idade).	- 1ª Dose a partir de 2 meses de idade. - 2ª Dose 2 meses após a 1ª dose. 3ª Dose durante o segundo ano de idade, assim que possível.	- 2 Doses com intervalo mínimo de 2 meses. A segunda dose deve ser administrada durante o segundo ano de vida.		

*Se uma proteção ótima contra o sorogrupo A é necessária (i.e. viajantes para áreas onde o sorogrupo A é endêmico), o esquema de 4 (quatro) doses é recomendado (verificar seção 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

O esquema de 4 (quatro) doses também é recomendado a crianças com condições médicas associadas a um aumento do risco de doença meningocócica invasiva (verificar seção 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Reforço

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) pode ser administrada como uma dose de reforço em indivíduos que receberam previamente a vacinação primária com a vacina meningocócica ACWY (conjugada), outra vacina meningocócica ou vacina meningocócica de polissacarídeos não conjugados. A necessidade e o momento de uma dose de reforço em indivíduos previamente vacinados com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) devem ser definidos com base nas recomendações nacionais.

População geriátrica:

Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56 e 65 anos.

Cuidados de administração

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) deve ser administrada somente por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo anterolateral da coxa de lactentes e no músculo deltoide (parte superior do braço) em crianças, adolescentes e adultos.

Locais anatômicos distintos devem ser utilizados caso mais de uma vacina esteja sendo administrada simultaneamente.

Não misturar a vacina meningocócica ACWY (conjugada) com outras vacinas ou diluentes na mesma seringa ou frasco-ampola.

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) deve ser inspecionada visualmente antes da administração.

Usando uma seringa e uma agulha adequada, retire 0,5 mL da vacina.

Antes da injeção, troque a agulha por uma adequada para a administração. Certifique-se de que não há bolhas de ar na seringa antes de injetar a vacina.

Todos os produtos não utilizados ou sobras de material devem ser descartados de acordo com a legislação local. Medicamentos não devem ser descartados pelo sistema de esgotos ou no lixo doméstico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança apresentado abaixo é baseado em dados de ensaios clínicos conduzidos com formulação pó liofilizado e diluente para solução injetável.

Em uma análise conjunta de dois ensaios clínicos, 1.337 indivíduos com idades entre 10 e 44 anos receberam uma dose única da formulação solução injetável. Estes dados mostram que a tolerabilidade clínica e o perfil de segurança da formulação solução injetável é comparável à formulação pó liofilizado e diluente para solução injetável.

Dados de Estudos Clínicos

As reações adversas reportadas estão listadas de acordo com as seguintes frequências:

Muito comum: (> 1/10)

Comum: (> 1/100 a < 1/10)

Incomuns: (> 1/1.000 a < 1/100)

Raro: (> 1/10.000 a < 1/1.000)

Muito raro: (< 1/10.000)

Crianças de 2 a 23 meses de idade

A segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada) com esquema vacinal de 4 doses foi avaliada em três estudos clínicos randomizados, controlados, multicêntricos, em que 8735 crianças de 2 meses de idade no momento da inclusão receberam a vacina meningocócica ACWY (conjugada) concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina (ver item 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Um total de 2864 crianças receberam vacinas pediátricas isoladas. Não houve aumento significativo na taxa de reações sistêmicas ou locais em quem recebeu as vacinas pediátricas de rotina quando administradas concomitantemente com a vacina meningocócica ACWY (conjugada). A reação local mais comum foi sensibilidade no local da injeção, enquanto para as reações sistêmicas, irritabilidade e cansaço foram as reações mais comuns. A taxa mais alta de reações esperadas ocorreu após a primeira dose nos dois grupos de tratamento.

Série primária de 3 doses

A segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada) foi observada em 476 crianças que completaram a série de 3 doses, incluindo 297 que receberam as doses aos 2, 6 e 12 meses e 179 que receberam as doses aos 2, 4 e 12 meses de idade.

Série primária de 2 doses

A segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada) com esquema de duas doses foi observada em 2180 crianças imunizadas entre 6 e 23 meses de idade em quatro estudos randomizados que avaliaram a segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada) administrada concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina.

Dose única

A segurança de 1 dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) quando administrada concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina no segundo ano de vida foi avaliada em três estudos com 537 indivíduos. As taxas de eventos adversos solicitados relatados foram comparáveis entre a vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina MenC conjugada.

As reações adversas mais comuns ocorreram nos primeiros dias após a vacinação e algumas poucas reações foram graves.

As reações adversas observadas foram:

Desordens do metabolismo e nutricional
Muito comum: desordem alimentar.

Desordens do sistema nervoso
Muito comum: choro persistente e sonolência.

Desordens gastrointestinais
Muito comum: diarreia, vômito.

Desordens da pele e tecidos subcutâneos
Comum: *rash*.

Desordens gerais e condições do local de administração
Muito comum: irritabilidade, sensibilidade no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), enduração no local da injeção (≤ 50 mm).
Comum: sensibilidade severa no local da injeção, febre.
Incomum: eritema no local da injeção (> 50 mm), enduração no local da injeção (> 50 mm).

Crianças de 2 a 10 anos de idade

A caracterização do perfil de segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada) em crianças de 2 a 10 anos de idade foi avaliada em 4 estudos clínicos, na qual 3181 indivíduos receberam a vacina meningocócica ACWY (conjugada). As taxas de reatogenicidade local e sistêmica, assim como as taxas de outras reações adversas foram, em geral, semelhantes entre a vacina meningocócica ACWY (conjugada) e as vacinas comparadoras [vacina meningocócica quadrivalente conjugada com toxoide diftérico (MenACWY-D) ou a vacina meningocócica quadrivalente polissacarídica (MenACWY-PS)].

A maioria das reações adversas comuns durante os estudos clínicos persistiram geralmente por um ou dois dias e não foram graves. Estas reações adversas foram:

Metabolismo e distúrbios nutricionais
Comum: alteração dos hábitos alimentares.

Distúrbios do Sistema Nervoso
Muito comum: sonolência, dor de cabeça.

Distúrbios gastrointestinais
Comum: náusea, vômito, diarreia.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
Comum: erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo
Comum: mialgia, artralgia.

Distúrbios gerais e no local de administração:

Muito comum: irritabilidade, mal-estar, dor no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), enduração no local da injeção (≤ 50 mm).

Comum: eritema no local da injeção (> 50 mm), enduração no local da injeção (> 50 mm), calafrios, febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Incomum: prurido no local de injeção.

Adolescentes e adultos com 11 a 65 anos de idade

A caracterização do perfil de segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada) em adolescentes e adultos é baseada em dados de cinco estudos clínicos randomizados, controlados com 6401 indivíduos (com idades de 11 anos a 65 anos). Entre os indivíduos que receberam a vacina meningocócica ACWY (conjugada), 58,9%, 16,4%, 21,3% e 3,4% pertenciam aos grupos etários 11-18 anos, 19-34 anos, 35-55 anos e 56-65 anos, respectivamente. Os dois estudos primários de segurança foram estudos randomizados, ativo-controlados que incluíram indivíduos com idade de 11 a 55 anos (N=2663) e idade de 19 a 55 anos (N=1606), respectivamente.

A incidência e gravidade de quaisquer reações locais, sistêmicas ou outras reações foram geralmente semelhantes nos grupos da vacina meningocócica ACWY (conjugada) em todos os estudos e nos grupos etários de adolescentes e adultos. O perfil de reatogenicidade e as taxas de eventos adversos entre os indivíduos com idade entre 56-65 anos que receberam a vacina meningocócica ACWY (conjugada) (N=216) foram semelhantes àsquelas observadas nos indivíduos imunizados com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) com idades entre 11-55.

As reações adversas sistêmicas e locais mais comuns observadas nos estudos clínicos foram dor no local da injeção e dor de cabeça.

As reações adversas relatadas em três estudos pivotais e em dois estudos de suporte estão listadas a seguir por classe de sistema orgânico. As reações adversas mais comuns relatadas durante os estudos clínicos duraram apenas um ou dois dias e geralmente não foram graves.

Distúrbios do Sistema Nervoso

Muito comum: dor de cabeça.

Incomum: tontura.

Distúrbios gastrointestinais

Muito comum: náusea.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Comum: erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo

Muito comum: mialgia.

Comum: artralgia.

Distúrbios gerais e no local de administração

Muito comum: dor no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), enduração no local da injeção (≤ 50 mm), mal-estar.

Comum: eritema no local da injeção (> 50 mm), enduração no local da injeção (> 50 mm), febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, calafrios.

Incomum: prurido no local da injeção.

No grupo etário de adolescentes, a segurança e tolerabilidade da vacina foram favoráveis em relação à vacina dTpa e não alterou substancialmente com a administração concomitante ou sequencial de outras vacinas.

Dados pós-comercialização

Devido ao fato desses eventos serem relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível fazer uma estimativa confiável de sua frequência ou estabelecer, para todos os eventos, uma relação causal com a exposição à vacina.

Doenças hematológicas e do sistema linfático

Linfadenopatia local.

Desordens do sistema imune

Hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.

Desordens do sistema nervoso

Tonturas, síncope, convulsão tônica, convulsão febril, cefaleia, paresia facial, alterações do equilíbrio.

Desordens oculares

Ptose palpebral.

Desordens do ouvido e do labirinto

Alteração na audição, dor de ouvido, vertigem, distúrbio vestibular.

Desordens torácicas, do mediastino e do trato respiratório

Dor orofaríngea.

Desordens da pele e do tecido subcutâneo

Condições bolhosas.

Desordens do tecido músculo-esquelético e do tecido conectivo

Artralgia, dor óssea.

Desordens gerais e no local de aplicação

Prurido no local da aplicação, dor, eritema, inflamação e inchaço, incluindo inchaço extensivo no membro aplicado, fadiga, mal-estar, febre.
Investigações

Aumento da alanina aminotransferase.

Lesão, intoxicação e complicações de procedimento

Queda, ferimento na cabeça.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Dados disponíveis são insuficientes.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro 1.1209.0142

Produzido por:

GSK Vaccines S.r.l.

Bellaria-Rosia, Itália.

Registrado e Importado por:

FUNED - Fundação Ezequiel Dias

Rua Conde Pereira Carneiro, 80

Gameleira – Belo Horizonte/ MG

CNPJ: 17.503.475/0001-01

SAC – Serviço de Atendimento ao Cidadão – 0800 283 1980

Embalado por:

GSK Vaccines S.r.l.

Bellaria-Rosia, Itália

ou Instituto de Tecnologia em Imunobiológico - Bio-Manguinhos/FIOCRUZ,

Rio de Janeiro/RJ

ou FUNED – Fundação Ezequiel Dias

Belo Horizonte/MG

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

USO SOB PRESCRIÇÃO.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/06/2023	0584630239	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					Inclusão Inicial do Texto de Bula	VP/VPS	• SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 0,5 ML; • SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 0,5 ML; • SOL INJ CT 12 FA VD TRANS X 0,5 ML
10/08/2023	0840297238	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					Bula do profissional 3- CONTRAINDICAÇÕES; 4- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.	VP/VPS	• SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 0,5 ML; • SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 0,5 ML; • SOL INJ CT 12 FA VD TRANS X 0,5 ML
24/07/2024	*	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					Bula do profissional 2- RESULTADOS DE EFICÁCIA; 5-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 9- REAÇÕES ADVERSAS. Bula do paciente 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	• SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 0,5 ML; • SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 0,5 ML; • SOL INJ CT 12 FA VD TRANS X 0,5 ML

*Data da última notificação da bula à Anvisa: 24/07/2024