



MENQUADFI®

**(vacina meningocócica ACWY
(conjugada))**

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Solução Injetável

MENQUADFI®

(vacina meningocócica ACWY (conjugada))

APRESENTAÇÃO

Solução para injeção em embalagens contendo:

- 1 frasco-ampola com 1 dose de 0,5mL;

VIA INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 SEMANAS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Componente	Quantidade por dose de 0,5mL
<i>Polissacarídeo de N. meningitidis</i> Sorogrupo A ¹	10 mcg
<i>Polissacarídeo de N. meningitidis</i> Sorogrupo C ¹	10 mcg
<i>Polissacarídeo de N. meningitidis</i> Sorogrupo W-135 ¹	10 mcg
<i>Polissacarídeo de N. meningitidis</i> Sorogrupo Y ¹	10 mcg
¹ Conjugado à proteína carreadora toxoide tetânico	55 mcg ²
Cloreto de sódio, USP	3,35 mg
50 mM Acetato de sódio, pH 6,0	0,3 mL
Água para injetáveis	QS para 0,5 mL

USP: United States Pharmacopoeia – Farmacopéia Americana

QS: Quantidade suficiente

²A quantidade de toxoide tetânico é aproximada e depende da razão de polissacarídeo para proteína para o uso conjugado em cada formulação.

MenQuadfi não contém conservante. Nenhum adjuvante é adicionado.

1. INDICAÇÕES

MenQuadfi é uma vacina indicada para a imunização ativa primária e de reforço para a prevenção da doença meningocócica invasiva causada pelos sorogrupos A, C, W e Y de *Neisseria meningitidis*.

MenQuadfi é indicada para uso adulto e pediátrico a partir de 6 semanas de idade.

O uso do **MenQuadfi** deve ser determinado com base em recomendações locais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

A eficácia de **MenQuadfi** em crianças pequenas (6 semanas a 23 meses de idade), crianças e adolescentes (2 a 17 anos de idade) e adultos (18 anos de idade ou mais) foi avaliada em 10 estudos pivotais, incluindo a eficácia de uma dose única de **MenQuadfi** para a vacinação de reforço (15 a 55 anos de idade) e 6 estudos clínicos suportes. (veja a Tabela 1). Os estudos eram estudos randomizados, de grupos paralelos, multicêntricos. Dois estudos eram abertos. Os outros estudos eram duplo-cegos e modificados. Seis estudos eram controlados por ativo. Os comparadores de estudos clínicos incluíam a vacina meningocócica ACWY - conjugada com toxoide tetânico (MenACWY-TT - Nimenrix®), a vacina meningocócica ACWY-oligosacarídeo conjugada à proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* (MenACWY-CRM - Menveo®), vacina meningocócica ACWY - polissacarídeo conjugada ao toxoide diftérico (MenACWY-DT - Menactra®) e a vacina meningocócica ACWY (vacina meningocócica polissacarídica, Grupos A, C, W e Y combinada (MenACWY polissacarídica - Menomune®).

O soro foi coletado no período basal e 30 dias após a vacinação para medir anticorpos com um ensaio bactericida sérico usando complemento humano (hSBA). A resposta imune de **MenQuadfi** foi avaliada por três critérios baseados nas respostas de hSBA, a menos que especificado de outra forma.

- Taxas de soroproteção - Definidas como as proporções de participantes com um hSBA pós-vacinação $\geq 1:8$.
- Taxas de resposta sorológica da vacina - Definidas como as proporções de participantes com um título de pré-vacinação hSBA $< 1:8$ que alcançaram um título pós-vacinação $\geq 1:16$ ou participantes com um título de pré-vacinação $\geq 1:8$ que alcançaram um título pós-vacinação pelo menos 4 vezes superior ao título de pré-vacinação.
- Títulos da média geométrica (GMTs).

Para bebês iniciando a vacinação de 6 semanas até menos de 12 meses de idade, a não inferioridade de **MenQuadfi** versus Menveo® foi demonstrada para todos os 4 sorogrupos após a conclusão de uma série de 4 doses (MET42), com base na sororesposta da vacina hSBA e uma série de 2 doses (MET61) com base nas taxas de sororesposta e soroproteção da vacina hSBA no Dia 30. A não inferioridade também foi demonstrada após a última dose infantil (3ª dose no MET42) de uma série de 4 doses com base nas taxas de soroproteção no dia 30.

Adicionalmente, a não inferioridade de **Menquadfi** versus Nimenrix® foi demonstrada para os sorogrupos C, W e Y, baseado nos GMTs de hSBA após a dose de reforço em uma série de 3 doses e nas taxas de soroproteção após a série infantil (após a dose 2) em uma série de 3 doses (MET58). A não inferioridade não foi observada para o sorogrupo A para esses desfechos. Em indivíduos sem vacinação prévia de outras idades, a não inferioridade de **MenQuadfi** em relação aos comparadores foi demonstrada para todos os 4 sorogrupos (MET35, MET43, MET49, MET50) e em indivíduos que receberam a vacina como reforço (MET56) com base na taxa de resposta sorológica (hSBA) à vacina no Dia 30 em comparação com a linha de base (em participantes com 2 anos ou mais), e em participantes não vacinados contra meningococos e indivíduos previamente vacinados com MenC no MET51 (participantes de 12 a 23 meses de idade) e MEQ00071 (participantes de 10 a 17 anos de idade) com base na taxa de resposta sorológica hSBA no Dia 30. A não inferioridade foi demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral da diferença das taxas de resposta sorológica/soroproteção à vacina fosse $> -10\%$ para todos os 4 sorogrupos.

No geral, os resultados da imunogenicidade, que usaram o complemento de coelho (rSBA) para medir a atividade de SBA, foram consistentes com o que foi observado com o ensaio de hSBA.

Para o MEQ00065, a não inferioridade foi demonstrada comparada com as taxas de soroproteção demonstrando que o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a diferença entre as taxas de soroproteção foi $> -10\%$ e a não inferioridade comparada com GMT foi demonstrada que o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a razão de GMT foi $> 1/1,5$.

Foi demonstrada superioridade contra as taxas de soroproteção se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a diferença entre as taxas de soroproteção fosse $> 0\%$ e a superioridade contra GMTs fosse demonstrada se o limite inferior do IC de 97,5% bilateral para a razão de GMTs fosse > 1 .

A resposta imune de **MenQuadfi** foi avaliada por três critérios com base nas respostas de rSBA, conforme abaixo.

- Taxas de soroproteção - Definidas como as proporções de participantes com um rSBA pós-vacinação $\geq 1:128$ (todos os estudos, exceto MEQ00065) ou proporções de participantes com um rSBA pós-vacinação 1:8 (MEQ00065).
- Taxas de resposta sorológica da vacina - Definidas como as proporções de participantes com um título de pré-vacinação rSBA $< 1:8$ que alcançaram um título pós-vacinação $\geq 1:32$ ou participantes com um título de pré-vacinação $\geq 1:8$ que alcançaram um título pós-vacinação pelo menos 4 vezes superior ao título de pré-vacinação.
- Títulos da média geométrica (GMTs).

Tabela 1 - Estudos clínicos pivotais com pelo menos uma dose de MenQuadfi

Código do estudo	Objetivos do estudo	Faixa etária (até o momento do recrutamento)	Local do estudo	MenQuadfi (Número de participantes no conjunto de análise de segurança para qualquer dose)	Comparador (Número de participantes no conjunto de análise de segurança para qualquer dose)
Estudos Clínicos Pivotalis					
MET51 ^{**#}	Imunogenicidade e segurança	12 a 23 meses de idade	Alemanha, Espanha, Hungria e Finlândia	MenQuadfi (506)	Nimenrix [®] (408)
MET57 ^{**§}	Imunogenicidade e segurança quando administrada isolada ou concomitantemente com MMR + Varicela, DTaP-IPV-HB-Hib ou VPC	12 a 23 meses de idade	Coreia do Sul, Tailândia, Federação Russa e México	MenQuadfi isolada (294)	N/A
				MenQuadfi+MMR + Varicela (189)	MMR + Varicela (95)
				MenQuadfi+DTaP-IPV-HB-Hib (200)	DTaP-IPV-HB-Hib (100)
				MenQuadfi+VPC (200)	VPC (99)
MET35 ^{**#}	Imunogenicidade e segurança	2 a 9 anos de idade (2 a 5 e 6 a 9)	EUA e Porto Rico	MenQuadfi (498)	Menveo [®] (494)
MET50 ^{**§}	Imunogenicidade e segurança quando administrada isolada ou concomitantemente com Tdap e HPV	10 a 17 anos de idade	EUA	MenQuadfi isolada (503)	Menveo [®] isolada (501)
				MenQuadfi+Tdap +HPV (392)	Tdap +HPV (296)
MET43 ^{**#}	Segurança e imunogenicidade	10 a 55 anos de idade (10-17 e 18-55)	EUA	MenQuadfi (2.676)	Menactra [®] (635)

MET49 **#	Imunogenicidade e segurança	≥56 anos de idade	EUA e Porto Rico	MenQuadfi(448)	Menomune® (453)
MET42**#	Imunogenicidade e segurança quando administrada concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina	42 a 89 dias (65,3 dias de idade)	EUA	MenQuadfi (1727)	Menveo® (867)
MET61**#	Imunogenicidade e segurança quando administrada concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina	5 a 18 e 17 a 19 meses (6,01 e 17,9 meses de idade)	EUA	MenQuadfi(370)	Menveo® (361)
				MenQuadfi(96)	Menomune® (103)
MET58**#	Imunogenicidade e segurança quando administrada concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina	42-89 dias (71,2 dias de idade)	Europa	PCV10 vacina pneumocócica conjugada 10-valente (696) PCV13 vacina pneumocócica conjugada 13-valente (112) MenQuadfi (4 doses) (108)	Nimenrix® (706)
MET56 **#	Imunogenicidade e segurança de uma dose de reforço	>15 anos de idade	EUA e Porto Rico	MenQuadfi(402)	Menactra® (407)
Estudos Clínicos de Apoio					
MET62**	Imunogenicidade e segurança de uma dose de reforço de MenQuadfi e imuno persistente	4 a 5 anos de idade	Finlândia	MenQuadfi vacinado anteriormente no MET54 (42)	MenQuadfi vacinado anteriormente e com Nimenrix® no MET54 (49)
MEQ00065*	Imunogenicidade do sorogrupo C de MenQuadfi e segurança	12 a 23 meses de idade	Dinamarca, Finlândia e Alemanha	MenQuadfi (230)	Nimenrix® (232) e MenC-TT (239)
MEQ00071** #	Imunogenicidade e segurança quando administrada isolada ou concomitantemente com Tdap-IPV e 9vHPV	10-17 anos de idade	Espanha, Itália, Hungria e Singapura	MenQuadfi (171) MenQuadfi +Tdap-IPV + 9vHPV (116)	Nimenrix® (171)
MEQ00073	Imunogenicidade e segurança da dose de reforço de MenQuadfi e	6 – 7 anos de idade	Fase IIb Finlândia, Alemanha,	MenQuadfi preparado com MenQuadfi em MET51 (93)	N/A

	persistência imune.		Hungria e Espanha		
MET33 **#	Imunogenicidade e segurança quando administrada concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina	México: 60 a 90 dias (67,1 dias)	México e Rússia	MenQuadfi (200)	Menveo® (100)
		Rússia: 60 a 93 dias (72,8 dias)		MenQuadfi (150)	N/A
MET52 **#	Imunogenicidade e segurança quando administrada isolada ou concomitantemente com Bexsero (com vacinas pediátricas de rotina)	Série de 2 doses em Bebês e crianças pequenas (idade média de 64,4 dias)	Inglaterra	MenQuadfi (306)	Bexsero® (151)
				MenQuadfi + Bexsero (303)	

*Fase II, ** Fase III, # Estudo controlado por ativo, § Aberto.

***Dose de reforço com MenQuadfi administrado concomitantemente com as vacinas MenB (Trumenba or Bexsero).

IMUNOGENICIDADE COMO UMA DOSE PRIMÁRIA QUADRIVALENTE

Experiência em ensaios clínicos de MenQuadfi em população que recebeu a primeira dose da vacina meningocócica

Crianças de 6 semanas a menos de 12 meses de idade

- **Imunogenicidade de MenQuadfi em indivíduos que iniciam a vacinação a partir de 6 semanas até menos de 12 meses de idade**

Imunogenicidade em bebês que iniciam a vacinação entre 6 semanas e 6 meses de idade

O MET42 comparou a imunogenicidade de uma série de 4 doses de **MenQuadfi** após uma série de 4 doses de Menveo® (administrada aos 2, 4, 6 e 12-18 meses de idade) 30 dias após a 3ª e 4ª vacinação. A taxa de sororesposta hSBA, a porcentagem de participantes com títulos hSBA $\geq 1:8$ (taxa de soroproteção) e GMTs são apresentados na Tabela 2.

A não inferioridade imunológica, com base nas taxas de resposta sorológica, após a conclusão de uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade foi demonstrada para **MenQuadfi** em comparação com Menveo® para todos os quatro sorogrupos.

A não inferioridade imunológica, com base na porcentagem de participantes com titulação de hSBA $\geq 1:8$, após a 3ª dose da série de 4 doses foi demonstrada para **MenQuadfi** em comparação com Menveo® para todos os quatro sorogrupos.

Tabela 2: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas a MenQuadfi e Menveo® 30 dias após a vacinação com vacinas infantis de rotina em 2, 4, 6 e 12-18 meses (MET42*)

	Após a 3ª dose		Pré-4ª dose		Após a 4ª dose	
Desfecho	MenQuadfi (IC de 95%)	Menveo® (IC de 95%)	MenQuadfi (IC de 95%)	Menveo® (IC de 95%)	MenQuadfi (IC de 95%)	Menveo® (IC de 95%)

A	N = 682 – 852	N = 322-409	N = 607	N = 282	N = 501 – 642	N = 223-296
% de participantes que atingiram resposta sorológica ^{††}	64,4 (60,6; 68,0)	50,6 (45,0; 56,2)	-	-	79,4 (75,6; 82,9)	77,6 (71,5; 82,9)
% ≥ 1:8 (soroproteção) [‡]	77,9 (75,0; 80,7)	67,7 (63,0; 72,2)	62,8 (58,8; 66,6)	46,5 (40,5; 52,5)	87,7 (84,9; 90,1)	88,2 (83,9; 91,6)
GMT	25 (23; 28)	15 (13; 18)	11 (10; 12)	7 (6; 8)	67 (58; 78)	57 (47; 70)
C	N = 691 – 835	N = 338-421	N = 612	N = 284	N = 530 – 655	N = 238 - 300
% de participantes que atingiram resposta sorológica ^{††}	96,4 (94,7; 97,6)	82,8 (78,4; 86,7)	-	-	97,0 (95,1; 98,3)	88,2 (83,4; 92,0)
% ≥ 1:8 (soroproteção) [‡]	99,0 (98,1; 99,6)	91,2 (88,1; 93,7)	93,1 (90,8; 95,0)	30,6 (25,3; 36,4)	99,4 (98,4; 99,8)	93,3 (89,9; 95,9)
GMT	391 (356; 428)	53 (46; 61)	61 (54; 69)	4 (4; 5)	678 (606; 758)	91 (76; 109)
W	N = 739 – 883	N = 369-438	N = 619	N = 288	N = 540-651	N = 233 250- 305
% de participantes que atingiram resposta sorológica ^{††}	92,8 (90,7; 94,6)	85,6 (81,6; 89,1)	-	-	97,6 (95,9; 98,7)	96,4 (93,3; 98,3)
% ≥ 1:8 (soroproteção) [‡]	98,6 (97,6; 99,3)	92,9 (90,1; 95,1)	97,1 (95,4; 98,3)	61,5 (55,6; 67,1)	99,4 (98,4; 99,8)	99,0 (97,2; 99,8)
GMT	98 (91; 106)	49 (43; 55)	58 (53; 64)	9 (8; 10)	387 (352; 426)	175 (149; 206)
Y	N = 701 – 861	N = 347-423	N = 611	N = 287	N = 523 – 651	N = 233-295
% de participantes que atingiram resposta sorológica ^{††}	88,7 (86,2; 91,0)	81,8 (77,4; 85,8)	-	-	96,4 (94,4; 97,8)	92,3 (88,1; 95,4)

% ≥ 1:8 (soroproteção) [‡]	98,3 (97,1; 99,0)	91,7 (88,7; 94,2)	96,2 (94,4; 97,6)	67,9 (62,2; 73,3)	99,1 (98,0; 99,7)	98,6 (96,6; 99,6)
GMT	88 (81; 96)	41 (36; 46)	44 (40; 48)	10 (9; 11)	296 (268; 327)	186 (158; 219)

* Identificador do ensaio clínico NCT03537508

† Taxa de resposta sorológica (desfecho primário) para cada sorogrupo: a proporção de participantes com titulação de pré-vacinação de hSBA <1:8 que atingiram uma titulação de pós-vacinação ≥ 1:16, ou titulação de pré-vacinação ≥ 1:8 que atingiram um título de pós-vacinação pelo menos 4 vezes maior que a titulação de pré-vacinação.

‡ Critério de não inferioridade atendido (limite inferior do IC de 95% bilateral é > -10%)

N: número de participantes no conjunto de análise por protocolo com resultados sorológicos válidos.

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

O MET58 avaliou a imunogenicidade de **MenQuadfi** após duas doses primárias administradas em bebês no primeiro ano de vida e uma dose de reforço a partir dos 12 meses de idade. A primeira dose foi administrada entre 6 e < 12 semanas de idade, a segunda após um intervalo de pelo menos 2 meses, e uma dose de reforço foi administrada entre 12 e 18 meses de idade. A resposta foi comparada à induzida pelo Nimenrix®. As vacinas foram administradas concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina, incluindo DTaP-IPV-HepBHib, PCV10 ou PCV13 (com cada dose de **MenQuadfi**) e a vacina MMR (com apenas a dose de reforço de **MenQuadfi**).

A não inferioridade, com base nas taxas de soroproteção, foi demonstrada após a série infantil (após a 2ª dose) de **MenQuadfi** em comparação com Nimenrix® para os sorogrupos C, W e Y, mas não para o sorogrupo A.

A não inferioridade, com base nos GMTs de hSBA, foi demonstrada após a dose de reforço de **MenQuadfi** em comparação com Nimenrix® para os sorogrupos C, W e Y, e os GMTs de hSBA para esses sorogrupos após a série de vacinação de **MenQuadfi** foram maiores do que aqueles após Nimenrix®. A não inferioridade dos GMTs de hSBA não foi demonstrada para o sorogrupo A.

Em uma análise post-hoc, a não inferioridade, com base nas taxas de resposta sorológica à vacina após a dose de reforço de **MenQuadfi**, foi demonstrada para todos os 4 sorogrupos, em comparação com Nimenrix®.

Tabela 3: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas hSBA após duas doses de MenQuadfi ou Nimenrix® administradas com 2 meses de intervalo com a primeira dose administrada em bebês de 6 a < 12 semanas e após uma dose de reforço aos 12-18 meses de idade (MET58*).

	MenQuadfi			Nimenrix®		
Desfecho por sorogrupo	Após 2ª dose [#]	Pré-reforço ^{\$}	Pós-reforço ^{\$}	Após 2ª dose [#]	Pré-reforço ^{\$}	Pós-reforço ^{\$}
A	N=507-508	N=540	N=542-543	N=504-508	N=567	N=564-567
% ≥ 1:8 (Soroproteção)	63.6 (59.2; 67.8)	33.7 (29.7; 37.9)	94.7 (92.4; 96.4)	75.8 (71.8; 79.5)	46.2 (42.0; 50.4)	96.5 (94.6; 97.8)
% resposta sorológica [^]	57.2 (52.8; 61.6)	-	90.6 (87.8; 92.9)	70.4 (66.2; 74.4)	-	91.7 (89.1; 93.8)
GMT de hSBA	11.6 (10.3; 13.2)	4.92 (4.56; 5.31)	131 (113; 151)	18.9 (16.7; 21.5)	6.79 (6.16; 7.49)	189 (165; 218)

C	N=508-513	N=545	N=545-550	N=514-521	N=572	N=573-578
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)*	98.8 (97.5; 99.6)	88.1 (85.1; 90.7)	99.6 (98.7; 100)	91.9 (89.3; 94.1)	41.6 (37.5; 45.8)	95.5 (93.5; 97.0)
% resposta sorológica^	97.6 (95.9; 98.8)	-	98.7 (97.4; 99.5)	89.3 (86.3; 91.8)	-	91.3 (88.7; 93.5)
GMT de hSBA&	322 (290; 357)	32.1 (28.5; 36.2)	565 (505; 632)	73.4 (64.5; 83.5)	5.91 (5.36; 6.51)	120 (106; 135)
W	N=516-518	N=541	N=545-547	N=519-523	N=567	N=572-575
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)*	96.5 (94.6; 97.9)	89.1 (86.2; 91.6)	99.8 (99.0; 100)	94.5 (92.1; 96.3)	77.6 (73.9; 81.0)	99.5 (98.5; 99.9)
% resposta sorológica^	95.7 (93.6; 97.3)	-	99.4 (98.4; 99.9)	93.3 (90.7; 95.3)	-	98.4 (97.0; 99.3)
GMT de hSBA&	66.1 (59.6; 73.2)	32.4 (29.0; 36.2)	423 (382; 468)	47.2 (42.6; 52.3)	16.2 (14.6; 17.9)	275 (247; 305)
Y	N=513-516	N=545	N=551-554	N=517-523	N=572	N=575-579
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)*	96.5 (94.5; 97.9)	87.9 (84.9; 90.5)	100 (99.3; 100)	93.5 (91.0; 95.5)	69.6 (65.6; 73.3)	99.8 (99.0; 100)
% resposta sorológica^	93.8 (91.3; 95.7)	-	98.7 (97.4; 99.5)	90.3 (87.4; 92.7)	-	96.9 (95.1; 98.1)
GMT de hSBA&	44.7 (40.6; 49.1)	23.4 (21.3; 25.8)	285 (260; 313)	32.8 (29.8; 36.2)	11.1 (10.1; 12.2)	160 (145; 177)

* Identificador do ensaio clínico NCT02414854

** Critério de não inferioridade atendido após a 2ª dose.

^ Critério de não inferioridade atendido da análise post-hoc após a dose de reforço

& Critério de não inferioridade atendido após a dose de reforço

N calculado usando o conjunto de análise 1 por protocolo com resultados sorológicos válidos

\$ N calculado usando o conjunto de análise 2 por protocolo com resultados sorológicos válidos

Imunogenicidade em crianças iniciando a vacinação de 6 meses a menos de 12 meses de idade

O MET61 comparou a imunogenicidade de uma série de 2 doses de **MenQuadfi** após uma série de 2 doses de Menveo® (administrada aos 6-7 e 12-13 meses de idade) 30 dias após cada vacinação. A taxa de resposta sorológica hSBA a porcentagem de participantes com titulação de hSBA $\geq 1:8$ (taxa de soroproteção) e as GMTs são apresentadas na Tabela 4.

A não inferioridade imune, com base nas taxas de resposta sorológica e na porcentagem de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ após a administração de duas doses, foi demonstrada para **MenQuadfi** em comparação com Menveo® para todos os quatro sorogrupos.

Tabela 4: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas para MenQuadfi e MenACWY CRM 30 dias após a vacinação com vacinas infantis de rotina aos 6-7 e 12-13 meses (MET61*)

	Após a 1ª dose	Pré-2ª dose	Após a 2ª dose
--	----------------	-------------	----------------

Desfecho	MenQuadfi (IC de 95%)	Menveo (IC de 95%)	MenQuadfi (IC de 95%)	Menveo (IC de 95%)	MenQuadfi (IC de 95%)	Menveo (IC de 95%)
A	N = 108-130	N = 111-132	N = 103	N = 91	N = 141 a 170	N = 123-158
% de participantes que atingiram resposta Sorológica †‡	30,6 (22,1; 40,2)	15,3 (9,2; 23,4)	-	-	89,4 (83,1; 93,9)	82,9 (75,1; 89,1)
% ≥ 1:8 (soroproteção) †‡	54,6 (45,7; 63,4)	37,9 (29,6; 46,7)	77,7 (68,4; 85,3)	73,6 (63,3; 82,3)	95,3 (90,9; 97,9)	93,0 (87,9; 96,5)
GMT	8 (7; 10)	5 (4; 7)	20 (15; 27)	15 (11; 20)	184 (143; 237)	119 (90,6; 157)
C	N = 104-127	N = 107-133	N = 118	N = 118	N = 134-162	N = 126-160
% de participantes que atingiram resposta sorológica†‡	92,3 (85,4; 96,6)	81,3 (72,6; 88,2)	-	-	99,3 (95,9; 100)	97,6 (93,2; 99,5)
% ≥ 1:8 (soroproteção) †‡	96,9 (92,1; 99,1)	90,2 (83,9; 94,7)	98,1 (93,2; 99,8)	69,1 (58,8; 78,3)	100 (97,7; 100)	98,1 (94,6; 99,6)
GMT	167 (129; 217)	41 (33; 52)	150 (117; 193)	13 (10; 17)	1.473 (1.236; 1.756)	319 (263; 388)
W	N = 108-134	N = 112-134	N = 120	N = 117	N = 143-171	N = 127-159
% de participantes que atingiram resposta sorológica†‡	18,5 (11,7; 27,1)	8,0 (3,7; 14,7)	-	-	99,3 (96,1; 100)	92,9 (86,9; 96,7)
% ≥ 1:8 (soroproteção) †‡	38,1 (29,8; 46,8)	28,4 (20,9; 36,8)	96,2 (90,6; 99,0)	50,5 (40,0; 61,1)	100 (97,9; 100)	95,6 (91,1; 98,2)
GMT	6 (4; 7)	4 (3; 5)	47 (36; 61)	6 (5; 8)	442 (367; 533)	106 (83; 135)
Y	N = 102-125	N = 106-128	N = 120	N = 116	N = 140-170	N = 128-160
% de participantes que atingiram resposta sorológica†‡	30,4 (21,7; 40,3)	7,5 (3,3;14,32)	-	-	98,6 (94,9; 99,8)	97,7 (93,3; 99,5)
% ≥ 1:8 (soroproteção)	60,8 (51,7; 69,4)	26,6 (19,1; 35,1)	96,2 (90,6; 99,0)	54,8 (44,2; 65,2)	100 (97,9; 100)	97,5 (93,7; 99,3)

†						
GMT	8 (7; 11)	4 (3; 5)	46 (36; 59)	7 (5; 8)	423 (358; 499)	133 (107; 166)

*Identificador do ensaio clínico NCT03691610

N: número de participantes no conjunto de análises por protocolo com resultados sorológicos válidos.

†Taxa de resposta sorológica (desfecho primário) para cada sorogrupo: a proporção de participantes com uma titulação de pré-vacinação de hSBA <1:8 que atingiram um título de pós-vacinação $\geq 1:16$, ou título de pré-vacinação $\geq 1:8$ que atingiram um título de pós-vacinação pelo menos 4 vezes maior que o título de pré-vacinação.

‡Critério de não inferioridade atendido (limite inferior do IC de 95% de dois lados $\geq -10\%$).

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

Crianças de 12 a 23 meses de idade

A eficácia em participantes de 12 a 23 meses de idade foi avaliada em 3 estudos clínicos (MET51, MEQ00065 e MET57).

- **Imunogenicidade de MenQuadfi versus Nimenrix® em crianças que não foram vacinadas anteriormente ou que receberam anteriormente a vacina meningocócica monovalente C (MenC-TT – NeisVac-C®, ou MenC-CRM - Menjugate®, Meningitec®) em participantes de 12 a 13 meses de idade – estudo MET51**

O MET51 foi realizado em participantes que nunca receberam a vacina meningocócica ou que haviam sido iniciadas nas vacinas meningocócicas monovalentes C (MenC-TT – NeisVac-C®, ou MenC-CRM - Menjugate®, Meningitec®) no primeiro ano de vida. Os participantes foram randomizados para receber uma única dose de **MenQuadfi** ou Nimenrix®.

A não inferioridade da resposta imune, com base na porcentagem de sujeitos que atingiram um título de hSBA pós-vacinação $\geq 1:8$ no Dia 30, independentemente do histórico da vacina meningocócica, foi demonstrada para a vacina **MenQuadfi** versus Nimenrix® para todos os quatro sorogrupos.

A não inferioridade da resposta imune, com base na porcentagem de sujeitos que atingiram um título de hSBA pós-vacinação $\geq 1:8$ no Dia 30 nas crianças pequenas que nunca receberam a vacina meningocócica, foi demonstrada para a vacina **MenQuadfi** versus Nimenrix® para todos os quatro sorogrupos (veja a Tabela 5).

As estimativas pontuais dos desfechos da resposta imune (com intervalos de confiança [ICs] de 95% correspondentes) e as diferenças ou proporções observadas entre as duas vacinas administradas (com ICs de 95% correspondentes) em crianças pequenas que nunca receberam vacina são resumidas na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5 - Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à vacina MenQuadfi e Nimenrix® 30 dias após a vacinação de participantes de 12 a 23 meses de idade que nunca receberam a vacina meningocócica - Estudo MET51

Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi (IC de 95%)	Nimenrix® (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi - Nimenrix® (IC de 95%)	MenQuadfi/Nimenrix® (IC de 95%)
A				
% $\geq 1:8$ (Soroproteção) [§]	90,8 (86,9; 93,8) N=293	89,5 (85,4; 92,7) N=295	1,3 (-3,60; 6,20)	

Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi (IC de 95%)	Nimenrix® (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi - Nimenrix® (IC de 95%)	MenQuadfi/Nimenrix® (IC de 95%)
% resposta sorológica	76,8 (71,5; 81,5) N=293	72,5 (67,1; 77,6) N=295	4,2 (-2,78; 11,2)	
GMT de hSBA	28,7 (25,2; 32,6) N=293	28,0 (24,4; 32,1) N=295		1,03 (0,850; 1,24)
C				
% ≥1:8 (Soroproteção)§	99,3 (97,6; 99,9) N=293	81,4 (76,4; 85,6) N=295	18,0 (13,6; 22,8)	
% resposta sorológica	98,3 (96,1; 99,4) N=293	71,5 (66,0; 76,6) N=295	26,8 (21,4; 32,3)	
GMT de hSBA	436 (380; 500) N=293	26,4 (22,5; 31,0) N=295		16,5 (13,4; 20,4)
W				
% ≥1:8 (Soroproteção)§	83,6 (78,9; 87,7) N=293	83,4 (78,7; 87,5) N=296	0,2 (-5,85; 6,18)	
% resposta sorológica	67,6 (61,9; 72,9) N=293	66,6 (60,9; 71,9) N=296	1,0 (-6,54; 8,57)	
GMT de hSBA	22,0 (18,9; 25,5) N=293	16,4 (14,4; 18,6) N=296		1,34 (1,10; 1,63)
Y				
% ≥1:8 (Soroproteção)§	93,2 (89,7; 95,8) N=293	91,6 (87,8; 94,5) N=296	1,6 (-2,76; 6,03)	
% resposta sorológica	81,9 (77,0; 86,1) N=293	79,1 (74,0; 83,5) N=296	2,9 (-3,56; 9,25)	
GMT de hSBA	38,0 (33,0; 43,9) N=293	32,2 (28,0; 37,0) N=296		1,18 (0,970; 1,44)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade.

§A não inferioridade geral seria demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral fosse >-10% para todos os quatro sorogrupos.

• Resposta em participantes previamente vacinados com vacinas MenC no primeiro ano de vida

A maioria das crianças pequenas, que foram iniciadas na vacina meningocócica C (12 a 23 meses de idade) no estudo MET51, tinha títulos de hSBA ≥1:8 no grupo **MenQuadfi** (N=198) (≥ 86,7%) e no grupo **Nimenrix®** (N=99) (≥ 85,7%). Essas crianças haviam recebido as vacinas MenC-TT ou MenC-CRM durante a infância. No subconjunto de participantes iniciados com MenC-CRM, e somente para o sorogrupo A, os GMTs foram menores no grupo **MenQuadfi** (n=49) do que no grupo **Nimenrix®** (n=25). A

significância clínica desta observação é desconhecida. As taxas de soroproteção pós-vacinação foram comparáveis entre **MenQuadfi** e Nimenrix® para todos os sorogrupos, independentemente do contexto de preparação.

O MET57 foi realizado em crianças pequenas de 12 a 23 meses de idade que nunca receberam a vacina meningocócica para avaliar a imunogenicidade e a segurança da administração concomitante de **MenQuadfi** com vacinas pediátricas (MMR+V, DTaP-IPV-HB-Hib ou VPC). No geral, as taxas de soroproteção de hSBA pós-vacinação nos participantes que receberam **MenQuadfi** foram altas para todos os sorogrupos (entre 88,9% e 100%) em todos os países. Os GMTs de hSBA pós-vacinação foram comparáveis em todos os grupos para todos os sorogrupos, exceto para o sorogrupo A. A relevância clínica da diferença em GMTs observada foi mínima e as diferenças correspondentes não foram observadas com outros parâmetros imunológicos.

- **Imunogenicidade do sorogrupo C de MenQuadfi versus Nimenrix® e Neisvac-C® em crianças (de 12 a 13 meses de idade) sem tratamento prévio com uma vacina meningocócica – estudo MEQ00065**

O MEQ00065 comparou a imunogenicidade para o sorogrupo C com uma dose única de MenQuadfi a uma dose única de vacinas licenciadas, como Nimenrix® ou Neisvac-C® 30 dias após a vacinação inicial de participantes (de 12 a 23 meses de idade) que nunca receberam a vacina meningocócica.

A superioridade de **MenQuadfi** foi demonstrada em comparação com a vacina Nimenrix® para a taxa de soroproteção de hSBA e GMTs de hSBA e rSBA para o sorogrupo meningocócico C. A não inferioridade foi demonstrada para a taxa de soroproteção rSBA em relação ao sorogrupo meningocócico C.

A superioridade da **MenQuadfi também** foi demonstrada em comparação com a vacina Neisvac-C® para as GMTs de hSBA e rSBA em relação ao sorogrupo meningocócico C e a não inferioridade foi demonstrada para a taxa de soroproteção de rSBA e hSBA em relação ao sorogrupo meningocócico C.

Tabela 6 - Comparação das respostas de anticorpos bactericidas hSBA e rSBA à vacina MenQuadfi, Nimenrix® e Neisvac-C®, para o sorogrupo C, 30 dias após a vacinação de participantes de 12 a 23 meses de idade não tratados previamente com vacina meningocócica - PPAS (MEQ00065*)

Desfecho	MenQuadfi (IC de 95%)	Nimenrix® (IC de 95%)	Neisvac- C® (IC de 95%)	Diferença (%)MenQuadfi - Nimenrix® (IC de 97,5%)	Diferença (%)MenQuadfi - Neisvac-C® (IC de 97,5%)	MenQuadfi / Nimenrix® (IC de 97,5%)	MenQuadfi/ Neisvac- C® (IC de 97,5%)
hSBA							
	N=214	N=211	N=216				
% ≥1:8 (Soroproteção)	99,5 (97,4; 100)	89,1 (84,1; 93,0)	99,5 (97,4; 100)	10,43 [#] (5,68; 16,20)	-0,00 ^{\$} (-2,71; 2,67)		
GMTs	515 (450; 591)	31,6 (26,5; 37,6)	227 (198; 260)			16,3 [#] (12,7; 21,0)	2,27 [¶] (1,82; 2,84)
% Resposta sorológica	99,5 (97,4; 100)	83,4 (77,7; 88,2)	99,1 (96,7; 99,9)				
rSBA							
	N=213	N=210	N=215				

% ≥1:8 (Soroproteção)	100 (98,3; 100)	94,8 (90,8; 97,4)	100 (98,3; 100)	5,24 [§] (1,83; 9,85)	0,00 [§] (-2,30; 2,28)		
GMTs	2143 (1870; 2456)	315 (252; 395)	1624 (1425; 1850)			6,80 [#] (5,04; 9,18)	1,32 [¶] (1,06; 1,64)
% Resposta sorológica	99,5 (97,4; 100)	92,9 (88,5; 95,9)	99,5 (97,4; 100)				

* Identificador do estudo clínico: NCT03890367

§ não inferioridade de MenQuadfi *versus* Nimenrix®

superioridade de MenQuadfi *versus* Nimenrix®

\$ não inferioridade de MenQuadfi *versus* MenC-TT

¶ superioridade de Menquadfi demonstrada *versus* MenC-TT

N = número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

IC de 97,5% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade, como descrito por Newcombe R.G.

IC de 97,5% da razão de GMTs calculada usando aproximação normal de títulos transformados em logaritmo.

Imunogenicidade em crianças pequenas iniciando a vacinação de 12 meses a 23 meses de idade

O MET61 também comparou a imunogenicidade de uma série de 2 doses de **MenQuadfi** com uma série de 2 doses de Menactra® (administrada aos 17-19 e 20-23 meses de idade). As taxas de resposta sorológica após a segunda dose de **MenQuadfi** ou Menactra® aos 20-23 meses de idade para os sorogrupos A, C, W e Y foram de 72,9%, 100%, 100%, 100% e 46,6%, 93,2%, 76,3%, 88,1%, respectivamente. A porcentagem de participantes com titulação de hSBA ≥ 1:8 após a segunda dose de **MenQuadfi** ou Menactra® para os sorogrupos A, C, W e Y foi de 88,5%, 100%, 100%, 100% e 62,5%, 98,5%, 84,6% e 92,3%, respectivamente. As GMTs de hSBA após a segunda dose de **MenQuadfi** ou Menactra® para os sorogrupos A, C, W e Y foram de 45, 1.727, 202, 284 e 13, 59, 25 e 46, respectivamente.

Crianças de 2 a 9 anos de idade

A eficácia nos participantes de 2 a 9 anos de idade foi avaliada no estudo MET35 (estratificado pelas idades de 2 a 5 e 6 a 9 anos), que comparou as respostas sorológicas após a administração de **MenQuadfi** ou Menveo®.

No geral, para os participantes de 2 a 9 anos de idade, a não inferioridade imune, com base na resposta sorológica de hSBA, foi demonstrada para **MenQuadfi** em comparação com Menveo® para todos os quatro sorogrupos. As estimativas pontuais dos desfechos da resposta imune de soroproteção (hSBA ≥ 1:8), sororesposta e GMTs (com intervalos de confiança [ICs] de 95% correspondentes) e as diferenças ou proporções observadas entre as duas vacinas administradas (com ICs de 95% correspondentes) em crianças que nunca receberam vacina são resumidas na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7 - Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à MenQuadfi ou Menveo® 30 dias após a vacinação de participantes de 2 a 9 anos de idade (Estudo MET35)

2 a 5 anos				
Desfecho sorogrupo	por	MenQuadfi (IC de 95%)	Menveo® (IC de 95%)	Diferença MenQuadfi - Menveo® (IC de 95%)
A				
% ≥1:8 (Soroproteção)		84,6 (79,3; 89,1) N=228	76,5 (70,3; 81,9) N=221	8,2 (0,9; 15,5)

% resposta sorológica§	52,4 (45,7; 59,1) N=227	44,8 (38,1; 51,6) N=221	7,6 (-1,6; 16,7)	
GMT de hSBA	21,6 (18,2; 25,5) N=228	18,9 (15,5; 23,0) N=221		1,14 (0,883; 1,47)
C				
% ≥1:8 (Soroproteção)	97,4 (94,4; 99,0) N=229	64,6 (57,9; 70,8) N=223	32,8 (26,1; 39,4)	
% resposta sorológica§	94,3 (90,5; 96,9) N=229	43,2 (36,6; 50,0) N=222	51,1 (43,5; 57,8)	
GMT de hSBA	208 (175; 246) N=229	11,9 (9,79; 14,6) N=223		17,4 (13,4; 22,6)
W				
% ≥1:8 (Soroproteção)	90,8 (86,3; 94,2) N=229	80,6 (74,8; 85,6) N=222	10,2 (3,8; 16,7)	
% resposta sorológica§	73,8 (67,6; 79,4) N=229	61,3 (54,5; 67,7) N=222	12,5 (3,9; 20,9)	
GMT de hSBA	28,8 (24,6; 33,7) N=229	20,1 (16,7; 24,2) N=222		1,43 (1,12; 1,83)
Y				
% ≥1:8 (Soroproteção)	97,8 (95,0; 99,3) N=229	86,9 (81,8; 91,1) N=222	10,9 (6,1; 16,1)	
% resposta sorológica§	88,2 (83,3; 92,1) N=229	77,0 (70,9; 82,4) N=222	11,2 (4,2; 18,1)	
GMT de hSBA	49,8 (43,0; 57,6) N=229	36,1 (29,2; 44,7) N=222		1,38 (1,07; 1,78)
6 a 9 anos				
Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi (IC de 95%)	Menveo® (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi menos Menveo® (IC de 95%)	MenQuadfi/Menveo® (IC de 95%)
A				
% ≥1:8 (Soroproteção)	88,2 (83,2; 92,0) N=228	81,9 (76,3; 86,5) N=237	6,3 (-0,2; 12,8)	
% resposta sorológica§	58,3 (51,6; 64,8) N=228	50,6 (44,1; 57,2) N=237	7,7 (-1,3; 16,6)	
GMT de hSBA	28,4 (23,9; 33,8) N=228	26,8 (22,0; 32,6) N=237		1,06 (0,816; 1,38)
C				
% ≥1:8 (Soroproteção)	98,3 (95,6; 99,5) N=229	69,5 (63,2; 75,3) N=236	28,8 (22,6; 35,0)	
% resposta sorológica§	96,1 (92,7; 98,2) N=229	52,1 (45,5; 58,6) N=236	44,0 (36,8; 50,6)	
GMT de hSBA	272	23,7		11,5

	(224; 330) N=229	(18,2; 31,0) N=236		(8,24; 16,0)
W				
% ≥1:8 (Soroproteção)	98,7 (96,2; 99,7) N=229	91,6 (87,3; 94,8) N=237	7,1 (3,3; 11,5)	
% resposta sorológica [§]	83,8 (78,4; 88,4) N=229	66,7 (60,3; 72,6) N=237	17,2 (9,4; 24,7)	
GMT de hSBA	48,9 (42,5; 56,3) N=229	33,6 (28,2; 40,1) N=237		1,45 (1,16; 1,82)
Y				
% ≥1:8 (Soroproteção)	99,1 (96,9; 99,9) N=229	94,5 (90,8; 97,0) N=237	4,6 (1,4; 8,3)	
% resposta sorológica [§]	94,8 (91,0; 97,3) N=229	81,4 (75,9; 86,2) N=237	13,3 (7,6; 19,2)	
GMT de hSBA	95,1 (80,2; 113) N=229	51,8 (42,5; 63,2) N=237		1,84 (1,41; 2,38)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade.

[§]A não inferioridade geral seria demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral fosse >-10% para todos os quatro sorogrupos.

Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade

A eficácia em participantes de 10 a 17 anos de idade foi avaliada em três estudos que compararam as respostas sorológicas de hSBA após a administração de **MenQuadfi** com Menveo[®] (MET50) ou Menactra[®] (MET43) comparando a soroproteção hSBA após a administração de Nimenrix[®] (MEQ00071).

O MET50 foi conduzido em participantes que nunca receberam a vacina meningocócica e avaliou as respostas sorológicas após a administração com **MenQuadfi** isolada; Menveo[®] isolada; **MenQuadfi** coadministrada com Tdap e HPV; ou Tdap e HPV isoladas.

No geral, a não inferioridade imune, com base na resposta sorológica de hSBA, foi demonstrada para **MenQuadfi** em comparação com Menveo[®] para todos os quatro sorogrupos. As taxas de soroproteção de hSBA pós-vacinação para os sorogrupos A, C, W e Y foram maiores nos participantes que receberam **MenQuadfi** do que naqueles que receberam Menveo[®]. As estimativas pontuais dos desfechos da resposta imune de soroproteção (hSBA≥1:81), sororesposta e GMTs (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) e as diferenças ou razões observadas entre as duas vacinas administradas (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) em adolescentes que nunca receberam vacina são resumidas na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8 - Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à MenQuadfi e Menveo[®] 30 dias após a vacinação de participantes de 10 a 17 anos de idade (Estudo MET50)

Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi (IC de 95%)	Menveo [®] (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi - Menveo [®] (IC de 95%)	MenQuadfi/Menveo [®] (IC de 95%)
A				
% ≥1:8 (Soroproteção)	93,5 (90,9; 95,6) N=463	82,8 (79,0; 86,1) N=464	10,8 (6,7; 14,9)	

Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi (IC de 95%)	Menveo® (IC de 95%)	Diferença % MenQuadfi - Menveo® (IC de 95%)	MenQuadfi/Menveo® (IC de 95%)
% resposta sorológica*§	75,6 (71,4; 79,4) N=463	66,4 (61,9; 70,7) N=464	9,2 (3,4; 15,0)	
GMT de hSBA	44,1 (39,2; 49,6) N=463	35,2 (30,3; 41,0) N=464		1,25 (1,033; 1,517)
C				
% ≥1:8 (Soroproteção)	98,5 (96,9; 99,4) N=462	76,0 (71,9; 79,8) N=463	22,5 (18,5; 26,6)	
% resposta sorológica*§	97,2 (95,2; 98,5) N=462	72,6 (68,3; 76,6) N=463	24,6 (20,3; 29,0)	
GMT de hSBA	387 (329; 456) N=462	51,4 (41,2; 64,2) N=463		7,53 (5,717; 9,919)
W				
% ≥1:8 (Soroproteção)	99,1 (97,8; 99,8) N=463	90,7 (87,7; 93,2) N=464	8,4 (5,7; 11,4)	
% resposta sorológica*§	86,2 (82,7; 89,2) N=463	66,6 (62,1; 70,9) N=464	19,6 (14,2; 24,8)	
GMT de hSBA	86,9 (77,8; 97,0) N=463	36,0 (31,5; 41,0) N=464		2,42 (2,035; 2,868)
Y				
% ≥1:8 (Soroproteção)	97,2 (95,2; 98,5) N=463	83,2 (79,5; 86,5) N=464	14,0 (10,3; 17,9)	
% resposta sorológica*§	97,0 (95,0; 98,3) N=462	80,8 (76,9; 84,3) N=464	16,2 (12,3; 20,2)	
GMT de hSBA	75,7 (66,2; 86,5) N=463	27,6 (23,8; 32,1) N=464		2,74 (2,244; 3,351)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade.

§A não inferioridade geral seria demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral fosse >-10% para todos os quatro sorogrupos.

*Títulos de hSBA pós-vacinação ≥1:8 para participantes com títulos de hSBA pré-vacinação <1:8 ou pelo menos um aumento de 4 vezes nos títulos de hSBA pré e pós-vacinação para participantes com títulos de hSBA pré-vacinação ≥1:8.

O estudo MET43 foi realizado para avaliar a eficácia de **MenQuadfi** em comparação com Menactra® sem tratamento prévio com a vacina meningocócica em crianças, adolescentes e adultos (10 a 55 anos de idade).

No MET 43, a não inferioridade imune, com base na resposta sorológica de hSBA, foi demonstrada para **MenQuadfi** em comparação com Menactra® para todos os quatro sorogrupos A, C, W e Y foram maiores nos participantes que receberam **MenQuadfi** do que naqueles que receberam Menactra®. As estimativas pontuais dos desfechos imunes (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) e as diferenças ou proporções observadas entre as duas vacinas administradas (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) em crianças que nunca receberam vacina são resumidas na Tabela 9 abaixo.

Tabela 9 - Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à MenQuadfi e Menactra® 30 dias após a vacinação de participantes de 10 a 17 anos de idade (Estudo MET43)

Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi (IC de 95%)	Menactra® (IC de 95%)	Diferença MenQuadfi - Menactra® (IC de 95%)	%	MenQuadfi/Menactra® (IC de 95%)
A					
% ≥1:8 (Soroproteção)	96,2 (94,9; 97,2) N=1.097	89,0 (84,9; 92,3) N=300	7,2 (3,8; 11,3)		
% resposta sorológica [§]	74,0 (71,3; 76,6) N=1.097	55,3 (49,5; 61,0) N=300	18,7 (12,5; 24,9)		
GMT de hSBA	78 (71,4; 85,2) N=1.097	44,2 (36,4; 53,7) N=300			1,76 (1,42; 2,18)
C					
% ≥1:8 (Soroproteção)	98,5 (97,5; 99,1) N=1.098	74,7 (69,3; 79,5) N=300	23,8 (19,1; 29,0)		
% resposta sorológica [§]	95,6 (94,2; 96,8) N=1.097	53,3 (47,5; 59,1) N=300	42,3 (36,6; 48,0)		
GMT de hSBA	504 (456; 558) N=1.098	44,1 (33,7; 57,8) N=300			11,4 (8,57; 15,2)
W					
% ≥1:8 (Soroproteção)	98,3 (97,3; 99,0) N=1.097	93,7 (90,3; 96,1) N=300	4,6 (2,2; 8,0)		
% resposta sorológica [§]	84,5 (82,2; 86,6) N=1.097	72,0 (66,6; 77,0) N=300	12,5 (7,22; 18,2)		
GMT de hSBA	97, (88,3; 107) N=1.097	59,2 (49,1; 71,3) N=300			1,64 (1,33; 2,03)
Y					
% ≥1:8 (Soroproteção)	99,1 (98,3; 99,6) N=1.097	94,3 (91,1; 96,7) N=300	4,8 (2,5; 8,0)		
% resposta sorológica [§]	95,6 (94,2; 96,8) N=1.097	85, (81,2; 89,4) N=300	10,0 (6,18; 14,5)		
GMT de hSBA	208 (189; 228) N=1.097	80,3 (65,6; 98,2) N=300			2,59 (2,07; 3,23)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade.

§A não inferioridade geral seria demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral fosse >10% para todos os quatro sorogrupos.

O MEQ00071 foi conduzido em pacientes que não haviam recebido vacina meningocócica prévia ou que haviam sido vacinados com vacinas MenC antes dos dois anos de idade. A soroproteção foi avaliada 30 dias após a administração com MenQuadfi isoladamente, Nimenrix® isoladamente ou MenQuadfi coadministrado com Tdap-IPV e 9vHPV.

Tabela 10 - Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à MenQuadfi® e Nimenrix® 30 dias após a vacinação de participantes de 10 a 17 anos de idade (Estudo MEQ00071*)

Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi (IC de 95%) N=159	Nimenrix® (IC de 95%) N=161
A		
% ≥1:8 (Soroproteção)**	97.5 (93.7; 99.3)	92.5 (87.3; 96.1)
% resposta sorológica	88.0 (81.9; 92.6)	75.5 (68.0; 81.9)
GMT	78.2 (64.6; 94.7)	56.0 (44.0; 71.2)
C		
% ≥1:8 (Soroproteção)**	100 (97.7; 100)	95.0 (90.4; 97.8)
% resposta sorológica	99.4 (96.5; 100)	88.8 (82.8; 93.2)
GMT	2294 (1675; 3142)	619 (411; 931)
W		
% ≥1:8 (Soroproteção)**	100 (97.7; 100)	98.8 (95.6; 99.8)
% resposta sorológica	93.1 (88.0; 96.5)	81.4 (74.5; 87.1)
GMT	134 (109; 164)	64.6 (52.5; 79.4)
Y		
% ≥1:8 (Soroproteção)**	99.4 (96.5; 100)	98.1 (94.6; 99.6)
% resposta sorológica	98.7 (95.5; 99.8)	88.1 (82.1; 92.7)
GMT	169 (141; 202)	84.8 (68.3; 105)

*Número identificador Estudo clínico: NCT04490018

** Critério alcançado de não inferioridade

N: número de participantes no conjunto de análise de acordo com o protocolo com resultados sorológicos válidos. O número de participantes varia dependendo dos timepoints e do sorogrupo. IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

Em uma análise exploratória em um subconjunto não randomizado de participantes (N = 60), as taxas de resposta imune e de proteção foram medidas 6 e 30 dias após a administração concomitante de MenQuadfi com Tdap-IPV e 9vHPV. A proporção de participantes com soroproteção para o sorogrupo A não aumentou dentro de 6 dias, enquanto a maioria dos participantes apresentou soroproteção contra os sorogrupos C, W e Y (> 94%). Após 30 dias, as taxas de proteção nesse subconjunto foram comparáveis à população total do estudo relatada na Tabela 7.

- **Resposta em participantes de acordo com o status de vacinação MenC**

A imunogenicidade do sorogrupo C após uma única dose de **MenQuadfi** em comparação com uma única dose de Nimenrix® foi avaliada em participantes sem tratamento prévio com a vacina meningocócica e participantes vacinados com MenC (antes de dois anos de idade) (MEQ000071).

Em geral, as taxas de resposta sorológica de hSBA pós vacinação, as taxas de sororesposta de hSBA e as GMTs de hSBA foram mais altas em participantes sem tratamento prévio com vacina meningocócica que

receberam **MenQuadfi** do que naqueles que receberam Nimenrix®, com taxas de resposta sorológica também tendendo a aumentar. Não foram observadas diferenças na resposta de anticorpos em indivíduos tratados com MenC entre os grupos.

Adultos de 18 a 55 anos de idade

A eficácia em participantes de 18 a 55 anos de idade foi avaliada no estudo MET43, que comparou **MenQuadfi** com Menactra®. A não inferioridade imune, com base na resposta sorológica de hSBA, foi demonstrada para **MenQuadfi** em comparação com Menactra® para todos os quatro sorogrupos. As estimativas pontuais dos desfechos imunes de soroproteção ($\text{hSBA} \geq 1:8$), sororesposta e GMTs (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) e as diferenças ou proporções observadas entre as duas vacinas administradas (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) em adultos que nunca receberam vacina são resumidas na Tabela 11 abaixo.

Tabela 11 - Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à MenQuadfi e Menactra® 30 dias após a vacinação de participantes de 18 a 55 anos de idade (Estudo MET43)

Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi (IC de 95%)	Menactra® (IC de 95%)	Diferença MenQuadfi-Menactra® (IC de 95%)	%	MenQuadfi/Menactra® (IC de 95%)
A					
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	93,5 (92,1; 94,8) N=1.408	88,1 (83,8; 91,5) N=293	5,5 (2,0; 9,9)		
% resposta sorológica [§]	73,5 (71,2; 75,8) N=1.406	53,9 (48,0; 59,7) N=293	19,6 (13,5; 25,8)		
GMT de hSBA	106 (97,2; 117) N=1.408	52,3 (42,8; 63,9) N=293			2,03 (1,63; 2,53)
C					
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	93,5 (92,0; 94,7) N=1.408	77,8 (72,6; 82,4) N=293	15,7 (11,0; 20,9)		
% resposta sorológica [§]	83,4 (81,4; 85,3) N=1.406	42,3 (36,6; 48,2) N=293	41,1 (35,0; 46,9)		
GMT de hSBA	234 (210; 261) N=1.408	37,5 (29,0; 48,5) N=293			6,24 (4,77; 8,16)
W					
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	94,5 (93,2; 95,7) N=1.410	80,2 (75,2; 84,6) N=293	14,3 (10,0; 19,4)		
% resposta sorológica [§]	77,0 (74,7; 79,2) N=1.408	50,2 (44,3; 56,0) N=293	26,8 (20,7; 32,9)		
GMT de hSBA	75,6 (68,7; 83,2) N=1.410	33,2 (26,3; 42,0) N=293			2,27 (1,77; 2,93)
Y					
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	98,6 (97,8; 99,1) N=1.410	81,2 (76,3; 85,5) N=293	17,4 (13,2; 22,2)		
% resposta sorológica [§]	88,1 (86,3; 89,8) N=1.408	60,8 (54,9; 66,4) N=293	27,4 (21,7; 33,3)		

Desfecho por sorogrupo	MenQuadfi (IC de 95%)	Menactra® (IC de 95%)	Diferença MenQuadfi-Menactra® (IC de 95%)	%	MenQuadfi/Menactra® (IC de 95%)
GMT de hSBA	219 (200; 239) N=1.410	54,6 (42,3; 70,5) N=293			4,00 (3,05; 5,24)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos
IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade.

§A não inferioridade geral seria demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral fosse $>-10\%$ para todos os quatro sorogrupos

Adultos de 56 anos de idade ou mais

A imunogenicidade em adultos ≥ 56 anos de idade foi avaliada no estudo MET49, que comparou a imunogenicidade de **MenQuadfi** com a vacina Menomune®.

No estudo MET49, a idade média geral dos participantes que receberam **MenQuadfi** foi de 66,9 anos. A faixa etária dos participantes era de 56 a 96 anos de idade. A resposta imune à vacina **MenQuadfi** baseada na resposta sorológica de hSBA foi não inferior à da vacina Menomune® para todos os quatro sorogrupos. As porcentagens de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ aumentaram desde o período basal para todos os sorogrupos e nos dois grupos (veja a Tabela 12).

Em participantes de 56 a 64 anos de idade, participantes ≥ 65 anos, participantes de 65 a 74 anos e participantes ≥ 75 anos, as taxas de soroproteção foram comparáveis entre **MenQuadfi** e Menomune® para o sorogrupo A e maiores nos sorogrupos C, W e Y nos participantes que receberam **MenQuadfi** do que naqueles que receberam MenACWY. Nos participantes de 56 a 64 anos e ≥ 65 anos, os GMTs foram maiores para todos os sorogrupos naqueles que receberam **MenQuadfi** do que naqueles que receberam MenACWY. Nos participantes de 65 a 74 anos de idade, os GMTs foram maiores nos sorogrupos C, W e Y e comparáveis ao sorogrupo A naqueles que receberam **MenQuadfi** do que naqueles que receberam MenACWY. Nos participantes de ≥ 75 anos de idade, os GMTs foram maiores no sorogrupo C e comparáveis ao sorogrupo A, W e Y naqueles que receberam **MenQuadfi** do que naqueles que receberam MenACWY.

No geral, para os adultos de ≥ 56 anos de idade, a não inferioridade imune, com base na resposta sorológica de hSBA, foi demonstrada para **MenQuadfi** em comparação com Menomune® para todos os quatro sorogrupos. As estimativas pontuais dos desfechos imunes de soroproteção ($\text{hSBA} \geq 1:8$), sororesposta e GMTs (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) e as diferenças ou proporções observadas entre as duas vacinas administradas (com intervalos de confiança de 95% correspondentes) em adultos que nunca receberam vacina são resumidas na Tabela 12 abaixo.

Tabela 12 - Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à MenQuadfi e Menomune® em adultos e idosos que nunca receberam vacina 30 dias após a vacinação (Estudo MET49)

Desfecho do sorogrupo	MenQuadfi (IC de 95%)	Menomune® (IC de 95%)	Diferença MenQuadfi - Menomune® (IC de 95%)	%	MenQuadfi/Menomune® (IC de 95%)
A					
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	89,4 (86,1; 92,1) N=433	84,2 (80,4; 87,5) N=431	5,2 (0,6; 9,7)		
% resposta sorológica§	58,2 (53,4; 62,9) N=433	42,5 (37,7; 47,3) N=431	15,7 (9,08; 22,2)		
GMT de hSBA	55,1 (46,8; 65,0) N=433	31,4 (26,9; 36,7) N=431			1,75 (1,40; 2,20)
C					

Desfecho do sorogrupo	MenQuadfi (IC de 95%)	Menomune® (IC de 95%)	Diferença MenQuadfi - Menomune® (IC de 95%)	%	MenQuadfi/Menomune® (IC de 95%)
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	90,1 (86,9; 92,7) N=433	71,0 (66,5; 75,2) N=431	19,1 (13,9; 24,2)		
% resposta sorológica [§]	77,1 (72,9; 81,0) N=433	49,7 (44,8; 54,5) N=431	27,5 (21,2; 33,5)		
GMT de hSBA	101 (83,8; 123) N=433	24,7 (20,7; 29,5) N=431			4,10 (3,16; 5,33)
W					
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	77,4 (73,1; 81,2) N=433	63,1 (58,4; 67,7) N=431	14,3 (8,2; 20,2)		
% resposta sorológica [§]	62,6 (57,8; 67,2) N=433	44,8 (40,0; 49,6) N=431	17,8 (11,2; 24,2)		
GMT de hSBA	28,1 (23,7; 33,3) N=433	15,5 (13,0; 18,4) N=431			1,81 (1,42; 2,31)
Y					
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	91,7 (88,7; 94,1) N=433	67,7 (63,1; 72,1) N=431	23,9 (18,8; 29,0)		
% resposta sorológica [§]	74,4 (70,0; 78,4) N=433	43,4 (38,7; 48,2) N=431	31,0 (24,6; 37,0)		
GMT de hSBA	69,1 (58,7; 81,4) N=433	21,0 (17,4; 25,3) N=431			3,30 (2,57; 4,23)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade.

[§]A não inferioridade geral seria demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral fosse $>-10\%$ para todos os quatro sorogrupos.

Resposta do reforço

O estudo MET56 comparou a imunogenicidade de uma dose de reforço de **MenQuadfi** a uma dose de reforço de **Menactra**® em participantes com pelo menos 15 anos de idade e iniciados com a vacina meningocócica conjugada quadrivalente (VMC4; Menveo® ou Menactra®) 4 a 10 anos antes.

No período basal, o GMT e a soroproteção de hSBA e foram semelhantes para os sorogrupos A, C, W e Y. A resposta sorológica para hSBA após uma dose de reforço de **MenQuadfi** foi não inferior àquela após uma dose de reforço de **Menactra**® para todos os quatro sorogrupos.

As porcentagens de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ aumentaram desde o período basal para todos os sorogrupos e nos dois grupos. As porcentagens foram comparáveis em **MenQuadfi** e **Menactra**® para todos os sorogrupos (veja a Tabela 13).

Tabela 13 - Comparação das respostas de anticorpos bactericidas à MenQuadfi e Menactra® 30 dias após a vacinação de reforço (Estudo MET56)

Desfecho do sorogrupo	MenQuadfi (IC de 95%)	Menactra® (IC de 95%)	Diferença MenQuadfi - Menactra® (IC de 95%)	%	MenQuadfi/Menactra® (IC de 95%)
A					

Desfecho do sorogrupo	MenQuadfi (IC de 95%)	Menactra® (IC de 95%)	Diferença MenQuadfi-Menactra® (IC de 95%)	%	MenQuadfi/Menactra® (IC de 95%)
% ≥1:8 (Soroproteção)	100,0 (99,0; 100,0) N=384	99,0 (97,4; 99,7) N=389	1,0 (-0,1; 2,6)		
% resposta sorológica§	92,2 (89,0; 94,7) N=384	87,1 (83,4; 90,3) N=389	5,0 (0,735; 9,38)		
GMT de hSBA	497 (436; 568) N=384	296 (256; 343) N=389			1,68 (1,38; 2,05)
C					
% ≥1:8 (Soroproteção)	99,5 (98,1; 99,9) N=384	99,0 (97,4; 99,7) N=389	0,5 (-1,0; 2,1)		
% resposta sorológica§	97,1 (94,9; 98,6) N=384	91,8 (88,6; 94,3) N=389	5,4 (2,16; 8,76)		
GMT de hSBA	2.618 (2.227; 3.078) N=384	599 (504; 711) N=389			4,37 (3,45; 5,53)
W					
% ≥1:8 (Soroproteção)	100,0 (99,0; 100,0) N=384	99,7 (98,6; 100,0) N=389	0,3 (-0,8; 1,4)		
% resposta sorológica§	98,2 (96,3; 99,3) N=384	90,7 (87,4; 93,4) N=389	7,4 (4,30; 10,9)		
GMT de hSBA	1.747 (1.508; 2.025) N=384	723 (614; 853) N=389			2,42 (1,94; 3,01)
Y					
% ≥1:8 (Soroproteção)	99,7 (98,6; 100,0) N=384	99,5 (98,2; 99,9) N=389	0,3 (-1,0; 1,6)		
% resposta sorológica§	97,4 (95,3; 98,7) N=384	95,6 (93,1; 97,4) N=389	1,8 (-0,907; 4,55)		
GMT de hSBA	2.070 (1.807; 2.371) N=384	811 (699; 941) N=389			2,55 (2,09; 3,12)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção da continuidade.

§A não inferioridade geral seria demonstrada se o limite inferior do IC de 95% bilateral fosse >-10% para todos os quatro sorogrupos.

Ainda não estão disponíveis dados clínicos após a vacinação de reforço em sujeitos iniciados com **MenQuadfi**.

IMUNOGENICIDADE DE REFORÇO

Imunogenicidade em indivíduos de 4 a 5 anos de idade

Imunogenicidade da dose de reforço de **MenQuadfi** em crianças (4 a 5 anos) vacinadas três anos antes (12 a 23 meses) com **MenQuadfi** ou Nimenrix® como parte do estudo MET54* – estudo MET 62

*O estudo MET54 foi um estudo de fase II, randomizado, paralelo, aberto, com controle ativo e multicêntrico para comparar a segurança e imunogenicidade de **MenQuadfi** com o comparador Nimenrix® em crianças pequenas (12-23 meses) na Finlândia.

O estudo MET62 avaliou a resposta de anticorpos de uma dose de reforço de **MenQuadfi** em crianças de 4 a 5 anos de idade que haviam recebido uma dose única de **MenQuadfi** ou Nimenrix® três anos antes, quando tinham 12 a 23 meses de idade no estudo MET54.

No Dia 30 (pós-dose de reforço), o GMT e a soroproteção de hSBA para todos os quatro sorogrupos meningocócicos foram mais altas do que no Dia 0 (pré-dose de reforço) em ambos os grupos do estudo. Para o sorogrupo C, o GMT e a soroproteção de hSBA foi maior em crianças previamente vacinadas com **MenQuadfi** do que no grupo Nimenrix®, enquanto para os sorogrupos A, W e Y, os resultados foram comparáveis aos previamente vacinadas com Nimenrix®.

No Dia 30 (pós-reforço), as porcentagens de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ para os sorogrupos A, C e Y foram 100% para ambos os grupos previamente vacinados e comparáveis para o sorogrupo W (97,5%) em crianças anteriormente vacinadas com **MenQuadfi** versus 100% em crianças anteriormente vacinadas com Nimenrix®. Após a dose de reforço, as taxas de soroproteção (títulos de hSBA $\geq 1:8$) foram quase 100% para todos os sorogrupos no estudo MET62.

As porcentagens de participantes com uma resposta sorológica à vacina (medida por ensaio bactericida sérico usando complemento humano – hSBA) foram comparáveis em ambos os grupos de estudo para todos os sorogrupos (veja a Tabela 14).

Tabela 14 - Comparação das respostas de anticorpos bactericidas 30 dias após a vacinação de reforço com MenQuadfi em crianças (4 a 5 anos) vacinadas três anos antes (12 a 23 meses) com MenQuadfi ou Nimenrix® como parte do estudo MET54* (Estudo MET 62)**

Desfecho por sorogrupo	Dose de reforço MenQuadfi com MenQuadfi vacinado anteriormente (IC de 95%)	Dose de reforço MenQuadfi com Nimenrix® vacinado anteriormente (IC de 95%)	Dose de reforço MenQuadfi com MenQuadfi + Nimenrix® vacinado anteriormente (IC de 95%)
A			
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	100 (91,2; 100) N=40	100 (92,0; 100) N=44	100 (95,7; 100) N=84
% resposta sorológica	100 (91,2; 100) N=40	95,5 (84,5; 99,4) N=44	97,6 (91,7; 99,7) N=84
GMT de hSBA	763 (521; 1117) N=40	659 (427; 1017) N=44	706 (531; 940) N=84
C			
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	100 (91,2; 100) N=40	100 (92,0; 100) N=44	100 (95,7; 100) N=84
% resposta sorológica	95,0 (83,1; 99,4)	100 (92,0; 100)	97,6 (91,7; 99,7)

	N=40	N=44	N=84
GMT de hSBA	5894 (4325; 8031)	1592 (1165; 2174)	2969 (2293; 3844)
	N=40	N=44	N=84
W			
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	97,5 (86,8; 99,9)	100 (92,0; 100)	98,8 (93,5; 100)
	N=40	N=44	N=84
% resposta sorológica	97,5 (86,8; 99,9)	100 (92,0; 100)	98,8 (93,5; 100)
	N=40	N=44	N=84
GMT de hSBA	2656 (1601; 4406)	3444 (2387; 4970)	3043 (2248; 4120)
	N=40	N=44	N=84
Y			
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	100 (91,2; 100)	100 (92,0; 100)	100 (95,7; 100)
	N=40	N=44	N=84
% resposta sorológica	100 (91,2; 100)	100 (92,0; 100)	100 (95,7; 100)
	N=40	N=44	N=84
GMT de hSBA	2013 (1451; 2792)	2806 (2066; 3813)	2396 (1919; 2991)
	N=40	N=44	N=84

*Identificador do estudo clínico: NCT03205358

**Identificador do estudo clínico: NCT03476135

N: número de participantes no conjunto de análise de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.

Resposta sorológica à vacina: o título é $< 1:8$ na avaliação inicial com título pós vacinação $\geq 1:8$ na avaliação inicial com um aumento ≥ 4 vezes na pós vacinação.

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

Imunogenicidade em indivíduos de 6 a 7 anos de idade

O MEQ00073 avaliou a resposta de anticorpos de uma dose de reforço de **MenQuadfi** em crianças de 6 a 7 anos de idade que haviam recebido anteriormente uma dose primária de **MenQuadfi** 5 anos antes como parte do estudo MET51 quando tinham 12 a 23 meses de idade e não haviam recebido vacina meningocócica anteriormente ou estavam imunizadas com uma vacina meningocócica monovalente C (MenC-TT – NeisVac-C[®], ou MenC-CRM - Menjugate[®], Meningitec[®]) (MenC) no primeiro ano de vida. No D30 (pós-dose de reforço), as GMTs do hSBA para todos os quatro sorogrupos de meningococos foram mais altas do que no D0 (pré-dose de reforço) e as porcentagens de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ foram quase 100%. As porcentagens de participantes com sororesposta hSBA à vacina após a dose de reforço de **MenQuadfi** foram de quase 100% para os sorogrupos C, W e Y e 93,3% para o sorogrupo A.

Resposta em participantes de acordo com a situação de vacinação com MenC antes da vacinação com MenQuadfi no MET51

A imunogenicidade do sorogrupo C após uma dose de reforço única de **MenQuadfi** também foi avaliada 30 dias após a vacinação de acordo com a situação de vacinação com a vacina meningocócica monovalente C (MenC-TT – NeisVac-C®, ou MenC-CRM - Menjugate®, Meningitec®) (MenC) dos participantes em seu primeiro ano de vida (sem vacinação prévia com vacina meningocócica ou vacinado com MenC) antes do recebimento de uma dose única de **MenQuadfi** (5 anos antes no MET51).

Em geral, as porcentagens de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$, taxas de sororesposta ao hSBA e GMTs do hSBA contra o sorogrupo meningocócico C foram comparáveis, independentemente do status de imunização com a vacina meningocócica monovalente C (MenC-TT – NeisVac-C®, ou MenC-CRM - Menjugate®, Meningitec®) antes da administração.

Tabela 15 - MEQ00073 - Comparação da resposta de anticorpos hSBA no D30 após a vacinação de reforço com MenQuadfi em crianças de 6 a 7 anos de idade vacinadas com MenQuadfi 5 anos antes no MET51* (sem imunização prévia com vacina meningocócica ou vacinados com MenC no primeiro ano de vida) – PPAS1**

Desfecho por sorogrupo	N	Dose de reforço MenQuadfi em vacinados MenQuadfi (sem imunização prévia com vacina meningocócica ou imunizado com MenC) (IC de 95%)
A		
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	88	98.9 (93.8; 100)
% resposta sorológica	88	93.2 (85.7; 97.5)
GMT de hSBA	88	1143 (820; 1594)
C		
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	88	97.7 (92.0; 99.7)
Sem imunização prévia com MenC (somente)	39	97.4 (86.5; 99.9)
Imunizado com MenC (somente)	49	98.0 (89.1; 99.9)
% resposta sorológica	88	97.7 (92.0; 99.7)
Sem imunização prévia com MenC (somente)	39	97.4 (86.5; 99.9)
Imunizado com MenC (somente)	49	98.0 (89.1; 99.9)
GMT de hSBA	88	8933 (6252; 12764)
Sem tratamento prévio com MenC (somente)	39	10695 (6043; 18926)
Preparado com MenC (somente)	49	7741 (4855; 12344)
W		
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	88	100 (95.9; 100)
% resposta sorológica	88	98.9 (93.8; 100)

GMT de hSBA	88	8656 (6393; 11721)
Y		
% $\geq 1:8$ (Soroproteção)	88	100 (95.9; 100)
% resposta sorológica	88	98.9 (93.8; 100)
GMT de hSBA	88	3727 (2908; 4776)

* Identificador do estudo clínico: NCT02955797

** Identificador do estudo clínico: NCT04936685

N: número de participantes no conjunto de análise de acordo com o protocolo (PPAS1) com resultados sorológicos válidos

Resposta sorológica à vacina: o título é $< 1:8$ na avaliação inicial com título pós-vacinação $\geq 1:16$ ou título é $\geq 1:8$ na avaliação inicial com um aumento ≥ 4 vezes na pós-vacinação

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato

Imunogenicidade de Vacinas administradas concomitantemente

- Imunogenicidade de **MenQuadfi** quando administrada concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina em bebês que iniciam a vacinação a partir de 6 semanas de idade – estudos MET42, MET61, MET33, MET52

A **MenQuadfi** pode ser coadministrada com vacinas pediátricas de rotina. Em um estudo clínico conduzido nos EUA que iniciou a vacinação em bebês a partir das 6 semanas de idade, **MenQuadfi** foi administrada concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina, incluindo DTPa-IPV/Hib, PCV13, vacina contra rotavírus, HepB, MMR, V e HepA (MET42). Em outro estudo clínico conduzido nos EUA que iniciou a vacinação em bebês mais velhos com idade entre 6 e 7 meses (MET61), a **MenQuadfi** foi administrada concomitantemente com DTPa-IPV/Hib ou DTPa-IPV-HepB, vacina Hib, vacina rotavírus, HepB, PCV13, MMR e V.

A resposta imune das vacinas pediátricas de rotina foi avaliada no MET42 e nenhuma interferência foi observada quando DTPa-IPV/Hib, PCV13, vacina contra rotavírus, HepB, MMR e V foram administradas concomitantemente com **MenQuadfi** em comparação com quando as vacinas foram administradas concomitantemente com Menveo®. A não inferioridade das respostas imunes a DTPa-IPV/Hib, PCV13, vacina contra rotavírus e HepB após vacinações aos 6 meses e DTPa-IPV/Hib, PCV13, MMR e V após vacinações aos 12-18 meses foi demonstrada.

- Imunogenicidade da **MenQuadfi** administrada isoladamente ou com a vacina Bexsero® em bebês que iniciam a vacinação a partir dos 3 meses de idade

O estudo MET52 (NCT03632720) avaliou a resposta de anticorpos de uma dose de reforço de **MenQuadfi** quando administrada isoladamente ou concomitantemente com a vacina Bexsero® em crianças. **MenQuadfi** foi administrada aos 3 meses e 12-13 meses de idade e Bexsero® foi administrado aos 2, 4 e 12-13 meses de idade. As porcentagens de participantes que alcançaram soroproteção (títulos de hSBA $\geq 1:8$) 30 dias após a administração de uma dose de reforço de **MenQuadfi**, isoladamente ou coadministrada com Bexsero®, aos 12-13 meses de idade, foram de 99,4% a 100% para todos os quatro sorogrupos. As respostas imunológicas ao Bexsero® não foram avaliadas. Cabe destacar que, antes da primeira administração de **MenQuadfi** aos 3 meses de idade, 59,1% dos participantes avaliados apresentavam títulos de hSBA $> 1:8$ contra o sorogrupo A, 25,9% contra o sorogrupo C, 22,2% contra o sorogrupo Y e 8,3% contra o sorogrupo W. Permanece incerto se esses resultados decorreram de reatividade cruzada induzida pela vacinação com Bexsero® aos 2 meses de idade ou de uma influência externa, uma vez que não foram coletadas amostras para estabelecer os níveis basais antes da primeira vacinação com Bexsero®.

- Imunogenicidade de uma única dose de **MenQuadfi** administrada sozinha ou administrada concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina ou de vacinas pediátricas de rotina

administradas sozinhas em lactentes sem vacinação prévia para meningococo com idades entre 12 e 23 meses - Estudo MET57

O MET57 foi realizado em crianças pequenas que nunca receberam vacina meningocócica para avaliar a eficácia de **MenQuadfi** administrada concomitantemente com a vacina MMR, vacina contra varicela, vacina VPC e vacina DTaP-IPV-HB-Hib e não mostrou interferência clinicamente relevante nas respostas de anticorpos a cada um dos antígenos. No geral, o perfil de imunogenicidade de **MenQuadfi** administrada isolada foi comparável à **MenQuadfi** administrada concomitantemente com vacinas pediátricas licenciadas (MMR+V, DTaP-IPV-HB-Hib ou VPC).

- Imunogenicidade da **MenQuadfi** administrada isoladamente, Menveo isoladamente ou **MenQuadfi** concomitantemente com Tdap e HPV ou vacinas Tdap e HPV isoladamente em adolescentes sem vacinação prévia para meningococo de 10 a 17 anos de idade – Estudo MET50

Um estudo de fase II (MET50) foi realizado em crianças e adolescentes que nunca receberam a vacina meningocócica para avaliar a eficácia de **MenQuadfi** administrada concomitantemente com as vacinas Tdap e HPV.

As respostas antipertussis para a vacina Tdap administrada concomitantemente com a vacina **MenQuadfi** e HPV *versus* a vacina Tdap administrada concomitantemente com a vacina contra HPV eram não inferiores ao antígeno PT e não apresentavam não inferioridade para os antígenos FHA, PRN e FIM. As taxas de resposta à vacina foram robustas e comparáveis entre os dois grupos. Esta tendência está de acordo com os dados disponíveis com as vacinas meningocócicas conjugadas quadrivalentes existentes. Como não existem correlatos sorológicos estabelecidos de proteção para a coqueluche, as implicações clínicas das respostas ao antígeno da coqueluche observadas são desconhecidas.

Imuno persistência

Persistência de anticorpos 3 anos após crianças de 4 a 5 anos de idade terem recebido uma dose única de **MenQuadfi** ou **Nimenrix**® quando tinham 12 a 23 meses de idade no estudo MET54 - MET62

O MET62 avaliou a persistência de anticorpos (dose pré reforço-Dia 0) dos sorogrupos A, C, Y e W antes de uma dose de reforço ser administrada em crianças de 4 a 5 anos de idade que haviam recebido uma dose única de **MenQuadfi** ou **Nimenrix**® 3 anos antes, quando tinham 12 a 23 meses de idade, no estudo MET54.

No Dia 30 (pós dose primária) do MET54, o GMT do hSBA para os sorogrupos C e W foram maiores e o GMT do hSBA para os sorogrupos A e Y foi comparável em crianças vacinadas anteriormente com **MenQuadfi** do que em crianças vacinadas anteriormente com **Nimenrix**®.

No Dia 0 (pré reforço) do MET62, o GMT do hSBA para os sorogrupos C, Y e W foram maiores e o GMT do hSBA para o sorogrupo A foi comparável em crianças vacinadas anteriormente com **MenQuadfi** do que em crianças vacinadas anteriormente com **Nimenrix**®.

Para todos os sorogrupos, o GMT do hSBA foi mais alto no Dia 30 após a dose primária (MET54) do que no Dia 0 (MET62) tanto para crianças vacinadas anteriormente com **MenQuadfi** quanto para crianças vacinadas anteriormente com **Nimenrix**®. No entanto, o GMT pré reforço (MET62) foi maior do que a dose pré-primária (MET54), indicativo de persistência de longo prazo da resposta imune (veja a Tabela 16).

Tabela 16 - Comparação das GMTs do hSBA antes e depois da vacinação primária com **Menquadfi ou **MenACWY-TT** de crianças de 12 a 23 meses de idade no MET54 e antes e depois da vacinação de reforço com **MenQuadfi** de crianças de 4 a 5 anos de idade no MET62 (3 anos após a vacinação primária) (Estudo MET 62) ***

	Dose de reforço MenQuadfi com MenQuadfi vacinado anteriormente (IC de 95%)	Dose de reforço MenQuadfi com Nimenrix ® vacinado anteriormente (IC de 95%)	Dose de reforço MenQuadfi com MenQuadfi + Nimenrix ® vacinado anteriormente (IC de 95%)

Sorogruppo	Timepoint	N=41-42	N=47-49	N=88-91
A	Dia0 (antes da vacinação primária) MET54	3,68 (3,12; 4,33)	3,67 (3,15; 4,29)	3,68 (3,29; 4,10)
	Dia30 (pós vacinação primária) MET54	83,3 (63,9; 109)	49,6 (32,1; 76,7)	63,0 (48,3; 82,2)
	3 anos após Dia0 pré dose de reforço MET62	11,9 (8,11; 17,4)	14,7 (10,7; 20,2)	13,3 (10,5; 17,0)
	Dia30 após dose de reforço MET62	755 (520; 1097)	629 (418; 948)	685 (521; 901)
C	Dia0 (antes da vacinação primária) MET54	2,48 (2,04; 3,01)	2,30 (2,12; 2,50)	2,38 (2,16; 2,63)
	Dia30 (pós vacinação primária) MET54	594 (445; 793)	29,4 (20,1; 43,1)	118 (79,3; 175)
	3 anos após Dia0 pré dose de reforço MET62	103 (71,7; 149)	11,6 (7,28; 18,3)	31,8 (21,9; 46,1)
	Dia30 após dose de reforço MET62	5744 (4230; 7800)	1618 (1204; 2172)	2919 (2278; 3741)
W	Dia0 (antes da vacinação primária) MET54	2,00 (NC; NC)	2,12 (2,00; 2,24)	2,06 (2,00; 2,12)
	Dia30 (pós vacinação primária) MET54	71,8 (53,3; 96,7)	40,1 (30,6; 52,6)	52,5 (42,7; 64,5)
	3 anos após Dia0 pré dose	50,0 (35,9; 69,5)	21,2 (14,6; 30,9)	31,5 (24,2; 41,0)

	de reforço MET62			
	Dia30 após dose de reforço MET62	2776 (1682; 4584)	3235 (2278; 4594)	3013 (2246; 4041)
Y	Dia0 (antes da vacinação primária) MET54	2,17 (1,95; 2,42)	2,27 (2,05; 2,52)	2,23 (2,07; 2,40)
	Dia30 (pós vacinação primária) MET54	105 (73,9; 149)	75,8 (54,2; 106)	88,1 (69,3; 112)
	3 anos após Dia0 pré dose de reforço MET62	32,5 (24,8; 42,7)	18,2 (13,8; 24,0)	23,8 (19,4; 29,1)
	Dia30 após dose de reforço MET62	2048 (1486; 2823)	2710 (2022; 3633)	2379 (1920; 2947)

N: número de participantes no conjunto de análises de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos. O número de participantes varia dependendo do período de avaliação e sorogrupo.

NC: não computado.

*MET62 – NCT03476135

No Dia 30 (pós-dose primária) no MET54, as percentagens de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ foram comparáveis em ambos os grupos de estudo para todos os sorogrupos.

3 anos após a vacinação primária, no Dia 0 (pré reforço) no MET62, a percentagem de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ para o sorogrupo C foi maior em crianças previamente vacinadas com **MenQuadfi** do que em crianças previamente vacinadas com Nimenrix® e comparável para os sorogrupos A, W e Y.

As percentagens de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ foram maiores no Dia 30 (pós dose primária) no MET54 do que 3 anos após a vacinação primária no Dia 0 (pré reforço) no MET62 para o sorogrupo A em crianças previamente vacinadas com **MenQuadfi** e no sorogrupo C em crianças previamente vacinadas com Nimenrix®. Para todos os outros sorogrupos, as percentagens de participantes com títulos meningocócicos de hSBA $\geq 1:8$ foram comparáveis no Dia 30 (pós dose primária) no MET 54 e 3 anos após a vacinação primária no Dia 0 (pré reforço) no MET62 para ambos os grupos do estudo (veja a Tabela 17).

Tabela 17 - Comparação das respostas de persistência de anticorpos bactericidas ao pré-reforço em crianças (4-5 anos) previamente vacinadas com MenQuadfi ou Nimenrix® três anos antes, quando as crianças tinham de 12 a 23 meses de idade no MET54* (Estudo MET 62) **

Desfecho por sorogrupo	Dose de reforço MenQuadfi com MenQuadfi vacinado anteriormente (IC de 95%)	Dose de reforço MenQuadfi com Nimenrix® vacinado anteriormente (IC de 95%)	Dose de reforço MenQuadfi com MenQuadfi + Nimenrix® vacinado anteriormente (IC de 95%)
-----------------------------------	--	--	--

	Dia 30 – Pós primeira dose *	3 anos após a vacinação primária Dia 0 – Pré-dose de reforço**	Dia 30 – Pós primeira dose *	3 anos após a vacinação primária Dia 0 – Pré-dose de reforço**	Dia 30 – Pós primeira dose *	3 anos após a vacinação primária Dia 0 – Pré-dose de reforço**
A						
% ≥1:8 (Soroproteção)	97,6 (87,4; 99,9) N=42	66,7 (50,5; 80,4) N=42	89,8 (77,8; 96,6) N=49	83,7 (70,3; 92,7) N=49	93,4 (86,2; 97,5) N=91	75,8 (65,7; 84,2) N=91
GMT	83,3 (63,9; 109) N=42	11,9 (8,11; 17,4) N=42	49,6 (32,1; 76,7) N=49	14,7 (10,7; 20,2) N=49	63,0 (48,3; 82,2) N=91	13,3 (10,5; 17,0) N=91
C						
% ≥1:8 (Soroproteção)	100 (91,6; 100) N=42	100 (91,6; 100) N=42	87,8 (75,2; 95,4) N=49	57,1 (42,2; 71,2) N=49	93,4 (86,2; 97,5) N=91	76,9 (66,9; 85,1) N=91
GMT	594 (445; 793) N=42	103 (71,7; 149) N=42	29,4 (20,1; 43,1) N=49	11,6 (7,28; 18,3) N=49	118 (79,3; 175) N=91	31,8 (21,9; 46,1) N=91
W						
% ≥1:8 (Soroproteção)	100 (91,6; 100) N=42	97,6 (87,4; 99,9) N=42	95,9 (86,0; 99,5) N=49	83,7 (70,3; 92,7) N=49	97,8 (92,3; 99,7) N=91	90,1 (82,1; 95,4) N=91
GMT	71,8 (53,3; 96,7) N=42	50,0 (35,9; 69,5) N=42	40,1 (30,6; 52,6) N=49	21,2 (14,6; 30,9) N=49	52,5 (42,7; 64,5) N=91	31,5 (24,2; 41,0) N=91
Y						
% ≥1:8 (Soroproteção)	100 (91,6; 100) N=42	97,6 (87,4; 99,9) N=42	100 (92,7; 100) N=49	89,8 (77,8; 96,6) N=49	100 (96,0; 100) N=91	93,4 (86,2; 97,5) N=91
GMT	105 (73,9; 149) N=42	32,5 (24,8; 42,7) N=42	75,8 (54,2; 106) N=49	18,2 (13,8; 24,0) N=49	88,1 (69,3; 112) N=91	23,8 (19,4; 29,1) N=91

*MET54 - NCT03205358: Pós primeira dose = Dia 30 no MET54

**MET62 - NCT03476135: Pré dose de reforço = Dia 0 no MET62

N: número de participantes no conjunto de análise de acordo com o protocolo; com resultados de sorologia válidos.
IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

Persistência de anticorpos em crianças de 6 a 7 anos de idade que receberam uma dose única de MenQuadfi 5 anos antes quando tinham 12 a 23 meses de idade no MET51 – MEQ00073

O MEQ00073 avaliou a persistência de anticorpos contra meningococos dos sorogrupos A, C, W e Y antes que uma dose de reforço fosse administrada a crianças de 6 a 7 anos de idade que haviam recebido anteriormente uma dose primária de **MenQuadfi** 5 anos antes como parte do estudo MET51 quando tinham de 12 a 23 meses de idade e não haviam recebido vacina meningocócica anteriormente ou estavam imunizadas com uma vacina MenC no primeiro ano de vida.

Aos 5 anos após a dose primária (D0 pré-reforço), as GMTs do hSBA e as porcentagens dos participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ diminuíram para todos os sorogrupos, mas permaneceram mais altas do que os títulos pré-primários, indicando persistência de longo prazo da resposta imune.

Tabela 18 - MEQ00073*- GMTs do hSBA e porcentagens de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ antes e depois da vacinação primária com MenQuadfi em crianças de 12 a 23 meses de idade no MET51# e antes e depois da vacinação de reforço aos 6 a 7 anos de idade com MenQuadfi no MEQ00073 (5 anos após a vacinação primária) – FASP

			GMT do hSBA (IC de 95%)	% $\geq 1:8$ (soroproteção) (IC de 95%)
Sorogrupo	Período	N		
A	Dia0 antes da vacinação primária MET51	208	4.09 (3.83; 4.38)	17.8 (12.8; 23.7)
	Dia30 pós vacinação primária MET51	208	28.9 (24.5; 34.0)	90.4 (85.5; 94.0)
	5 anos após Dia0 pré dose de reforço MEQ00073	208	14.5 (12.0; 17.5)	76.0 (69.6; 81.6)
	Dia30 após dose de reforço MEQ00073**	88	1143 (820; 1594)	98.9 (93.8; 100)
C	Dia0 antes da vacinação primária MET51	208	8.03 (6.35; 10.1)	40.4 (33.7; 47.4)
	Dia30 pós vacinação primária MET51	208	1315 (1002; 1724)	99.5 (97.4; 100)
	5 anos após Dia0 pré dose de reforço MEQ00073	208	37.6 (29.8; 47.4)	85.1 (79.5; 89.6)
	Dia30 após dose de reforço MEQ00073**	88	8933 (6252; 12764)	97.7 (92.0; 99.7)
W	Dia0 antes da vacinação primária MET51	208	2.29 (2.15; 2.43)	3.8 (1.7; 7.4)
	Dia30 pós vacinação primária MET51	208	25.7 (21.3; 31.0)	83.7 (77.9; 88.4)

	5 anos após Dia0 pré dose de reforço MEQ00073	208	30.7 (24.9; 37.9)	84.6 (79.0; 89.2)
	Dia30 após dose de reforço MEQ00073**	88	8656 (6393; 11721)	100(95.9; 100)
Y	Dia0 antes da vacinação primária MET51	207	2.51 (2.35; 2.68)	6.8 (3.7; 11.1)
	Dia30 pós vacinação primária MET51	208	41.6 (35.0; 49.6)	92.3 (87.8; 95.5)
	5 anos após Dia0 pré dose de reforço MEQ00073	208	12.7 (10.5; 15.4)	68.8 (62.0; 75.0)
	Dia30 após dose de reforço MEQ00073**	88	3727 (2908; 4776)	100 (95.9; 100)

*MEQ00073 – NCT04936685

MET51 – NCT02955797

**D30 Pós-reforço MEQ00073 = Conjunto de análise de acordo com o protocolo 1 (PPAS1)I

N: número de participantes no conjunto de análise completo para persistência (FASP) com resultados sorológicos válidos. O número de participantes varia dependendo dos timepoints.

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato

Persistência de anticorpos em adolescentes e adultos (13 a 26 anos) que receberam uma dose única de MenQuadfi (no MET50 ou MET43) ou Menveo® (no MET50) 6 anos antes– MET59

O MET59 avaliou a persistência de anticorpos da dose primária, imunogenicidade e segurança de uma dose de reforço de MenQuadfi em adolescentes e adultos de 13 a 26 anos de idade que receberam uma dose única de MenQuadfi no estudo MET50 ou MET43 ou MenACWY-CRM no estudo MET50 ou fora dos estudos da Sanofi Pasteur 3 a 6 anos antes. A persistência de anticorpos antes da dose de reforço de **MenQuadfi** e a resposta imune de reforço foram avaliadas de acordo com a vacina (**MenQuadfi** ou MenACWY-CRM) que os participantes haviam recebido 3 a 6 anos antes (consulte a Tabela 19).

Para todos os sorogrupos, os GMTs do hSBA foram mais altas no D30 após a dose primária (MET50 ou MET43) do quem 3 a 6 anos após a dose primária pré-reforço D0 no MET59 para participantes vacinados com MenQuadfi e com MenACWY-CRM. No entanto, os GMTs de 3 a 6 anos pós dose primária(pré-reforço) no MET59 foram mais altos do que os GMTs da dose pré-primária, indicativo de persistência de longo prazo da resposta imune.

Após a dose de reforço, as taxas de soroproteção foram de quase 100% para todos os sorogrupos em adolescentes e adultos preparados com **MenQuadfi**.

Tabela 19 - Comparação da persistência de anticorpos hSBA em adolescentes e adultos (13-26 anos) vacinados com MenQuadfi ou Menveo® 3-6 anos antes em MET50 ou MET43*** (MET59)**

Desfecho por Sorogrupo	Reforço de MenQuadfi com dose primária de MenQuadfi (IC de 95%)	Reforço de MenQuadfi com dose primária de Menveo® (IC de 95%)	Reforço de MenQuadfi com dose primária de MenQuadfi versus Reforço de MenQuadfi com dose primária de Menveo® (IC de 95%)
			Diferença (%)
			+ Razão GMT

	D30 – pós-dose primária\$ N=376	3-6 anos após dose primária D0 – dose pré-reforço# N=379-380	D30 - dose pós dose primária \$ N=132-133	3-6 anos após dose primária D0 - dose pré-reforço # N=140	D30 - pós dose primária \$	3-6 anos após dose primária D0 - dose pré-reforço #
A						
% ≥1:8 (Soroproteção)	94,7 (91,9; 96,7)	72,8 (68,0; 77,2)	81,2 (73,5; 87,5)	71,4 (63,2; 78,7)	13,48 (7,12; 21,18)	1,39 (-6,89; 10,43)
GMT	45,2 (39,9; 51,1)	12,5 (11,1; 14,1)	32,8 (25,0; 43,1)	11,6 (9,41; 14,3)	1,38 (1,06; 1,79)	1,08 (0,854; 1,37)
C						
% ≥1:8 (Soroproteção)	98,1 (96,2; 99,2)	86,3 (82,4; 89,6)	74,2 (65,9; 81,5)	49,3 (40,7; 57,9)	23,9 (16,92; 32,02)	37,03 (27,99; 45,75)
GMT	417 (348; 500)	37,5 (31,6; 44,5)	49,7 (32,4; 76,4)	11,0 (8,09; 14,9)	8,39 (5,64; 12,5)	3,41 (2,44; 4,78)
W						
% ≥1:8 (Soroproteção)	100 (99,0; 100)	88,9 (85,3; 91,9)	93,2 (87,5; 96,9)	76,4 (68,5; 83,2)	6,77 (3,44; 12,36)	12,49 (5,28; 20,65)
GMT	82,7 (73,6; 92,9)	28,8 (25,1; 33,0)	45,1 (34,3; 59,4)	14,9 (11,9; 18,6)	1,83 (1,42; 2,36)	1,94 (1,49; 2,52)
Y						
% ≥1:8 (Soroproteção)	97,9 (95,9; 99,1)	81,8 (77,5; 85,5)	88,7 (82,1; 93,5)	52,1 (43,5; 60,7)	9,15 (4,38; 15,73)	29,65 (20,52; 38,61)
GMT	91,0 (78,6; 105)	21,8 (18,8; 25,1)	36,1 (27,2; 47,8)	8,49 (6,50; 11,1)	2,52 (1,87; 3,40)	2,56 (1,92; 3,41)

*MET59 - NCT04084769. **MET50 - NCT02199691. ***MET43 - NCT02842853

\$ Dose pós-primária = D30 em MET50 ou MET43

D0 em MET59

N: número de participantes no Conjunto de Análise Completo para Persistência com resultados sorológicos válidos. O número de participantes varia de acordo com os períodos de avaliação e sorogrupos.

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato

IC de 95% da diferença calculada a partir do método Wilson Score sem correção de continuidade

IC de 95% da razão de GMTs calculada utilizando a aproximação normal dos títulos de log-transformados

Persistência de anticorpos em adultos que receberam uma única dose de MenQuadfi ou Menomune® ao menos 3 anos antes de quando tinham ≥ 56 anos (estudo MET49 ou MET44* - MEQ00066)

3 anos de persistência

A persistência de anticorpos antes da dose de reforço de MenQuadfi e a resposta imune de reforço foram avaliadas de acordo com a vacina (MenQuadfi ou MenACWY-PS) que os participantes haviam recebido 3 anos anteriormente no MET49 (Tabela 20).

Para todos os sorogrupos, as GMTs do hSBA foram mais altas no D30 após a dose primária do que 3 anos após a dose primária (D0 pré-reforço) para adultos imunizados com **MenQuadfi** e MenACWY-PS. Os GMTs pré-reforço foram maiores do que os GMTs da dose pré-primária para os sorogrupos C, W e Y (indicativo de persistência de longo prazo da resposta imune para esses sorogrupos) e comparáveis para o sorogrupo A (Ver Tabela 19).

Tabela 20 - Comparação da resposta de anticorpos bactericida 6 e 30 dias após a vacinação de reforço e persistência em adultos (≥59 anos) preparados com MenQuadfi ou MenACWY-PS 3 anos antes no estudo MET49* – (Estudo MEQ00066#)

Desfecho por sorogrupo	Reforço com MenQuadfi em pacientes vacinados com MenQuadfi previamente (IC de 95%)				Reforço com MenQuadfi em pacientes vacinados com MenACWY-PS previamente (IC de 95%)			
	Persistência [^]		Reforço ^s		Persistência [^]		Reforço ^s	
	D30 - Pós-dose primária N=212	D0 - Pré-dose reforço N=214	D06 - Pós-dose reforço N=58	D30 - Pós-dose reforço N=145	D30 Pós-dose primária N=168	D0- Pré-dose reforço N=169	D06 - Pós-dose reforço N=62	D30 - Pós-dose reforço N=129-130
A								
% ≥1:8 (Soroproteção)	89,6 (84,7; 93,4)	65,0 (58,2; 71,3)	91,4 (81,0; 97,1)	93,8 (88,5; 97,1)	85,7 (79,5; 90,6)	65,7 (58,0; 72,8)	72,6 (59,8; 83,1)	87,7 (80,8; 92,8)
% resposta sorológica	-	-	36,2 (24,0; 49,9)	79,3 (71,8; 85,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	60,8 (51,8; 69,2)
GMT de hSBA	48,9 (39,0; 61,5)	12,2 (10,2; 14,6)	43,7 (26,5; 71,9)	162 (121; 216)	37,7 (29,3; 48,7)	11,6 (9,53; 14,1)	13,1 (9,60; 17,8)	56,6 (41,5; 77,2)
C								
% ≥1:8 (Soroproteção)	88,2 (83,1; 92,2)	73,4 (66,9; 79,2)	98,3 (90,8; 100)	99,3 (96,2; 100)	71,4 (64,0; 78,1)	47,9 (40,2; 55,7)	51,6 (38,6; 64,5)	85,3 (78,0; 90,9)
% resposta sorológica	-	-	77,6 (64,7; 87,5)	93,1 (87,7; 96,6)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	55,0 (46,0; 63,8)
GMT de hSBA	84,8 (64,0; 112)	17,7 (14,3; 21,9)	206 (126; 339)	638 (496; 820)	26,7 (19,8; 36,0)	8,47 (6,76; 10,6)	11,1 (7,17; 17,1)	56,0 (39,7; 78,9)

W								
% ≥1:8 (Soroproteção)	78,8 (72,6; 84,1)	66,8 (60,1; 73,1)	89,7 (78,8; 96,1)	98,6 (95,1; 99,8)	60,1 (52,3; 67,6)	39,6 (32,2; 47,4)	46,8 (34,0; 59,9)	80,8 (72,9; 87,2)
% resposta sorológica	-	-	70,7 (57,3; 81,9)	90,3 (84,3; 94,6)	-	-	6,5 (1,8; 15,7)	49,2 (40,4; 58,1)
GMT de hSBA	28,0 (22,2; 35,3)	14,2 (11,6; 17,4)	118 (64,0; 216)	419 (317; 553)	14,7 (11,0; 19,8)	6,54 (5,28; 8,11)	9,89 (6,45; 15,2)	31,0 (22,6; 42,6)
Y								
% ≥1:8 (Soroproteção)	92,5 (88,0; 95,6)	68,2 (61,5; 74,4)	94,8 (85,6; 98,9)	100 (97,5; 100)	65,5 (57,8; 72,6)	40,8 (33,3; 48,6)	45,2 (32,5; 58,3)	81,5 (73,8; 87,8)
% resposta sorológica	-	-	72,4 (59,1; 83,3)	92,4 (86,8; 96,2)	-	-	8,1 (2,7; 17,8)	49,2 (40,4; 58,1)
GMT de hSBA	65,3 (51,8; 82,2)	15,3 (12,3; 19,1)	151 (83,4; 274)	566 (433; 740)	19,6 (14,4; 26,7)	7,49 (5,72; 9,82)	11,1 (6,31; 19,4)	40,5 (29,0; 56,4)

* Identificador do estudo clínico: NCT02842866

Identificador do estudo clínico: NCT04142242

^N calculado usando o conjunto de análise completo para persistência (FAS3) com resultados sorológicos válidos; pós-dose primária = D30 de MET49, dose pré-reforço = D0 de MEQ00066

\$N calculado usando o conjunto de análise de acordo com o protocolo 2 e 1 (PPAS2 e PPAS1) com resultados sorológicos válidos. O número de pacientes varia dependendo dos timepoints e do sorogrupo; pós-dose de reforço = D06 ou D30 do MEQ00066

Resposta sorológica à vacina - o título é <1:8 na avaliação inicial com título pós-vacinação ≥ 1:16 ou título é ≥ 1:8 na avaliação inicial com um aumento ≥ 4 vezes na pós-vacinação.

IC de 95% da proporção única calculada usando o método binomial exato

5 anos de persistência

Um subconjunto de participantes que foram avaliados quanto à persistência de anticorpos aos 3 anos e não receberam a dose de reforço de MenQuadfi foi reavaliado quanto à persistência de anticorpos aos 5 anos, momento em que receberam um reforço dose de **MenQuadfi**.

Aos 5 anos pós-dose primária (D0 pré-reforço) no MEQ00066, as GMTs do hSBA tenderam a ser mais altas para todos os sorogrupos em participantes imunizados com **MenQuadfi** do que em participantes imunizados com MenACWY-PS.

Para todos os sorogrupos, as GMTs do hSBA foram mais altas no D30 pós-dose primária (MET49) do que no 5 anos pós-dose primária (D0 pré-reforço) no MEQ00066 para adultos imunizados com **MenQuadfi** e MenACWY-PS.

No entanto, para adultos mais velhos preparados com MenQuadfi, as GMTs 5 anos pós esquema primário (D0 pré-reforço) no MEQ00066 tenderam a ser mais altas do que as GMTs pré-esquema primário para os sorogrupos C, W e Y (indicativo de persistência de longo prazo da resposta imune) e foram comparáveis para o sorogrupo A. (Ver Tabela 21).

Tabela 21 - MEQ00066* - Comparação das GMTs do hSBA antes e depois da vacinação primária com MenQuadfi ou MenACWY-PS de adultos ≥56 anos de idade no MET49# e antes e depois da

vacinação de reforço com MenQuadfi no MEQ00066 (5 anos após a vacinação primária Tabela 22)
– FASP

Endpoint por sorogrupo	Timepoint	Participantes preparados com MenQuadfi no MET49 (IC de 95%) N=28	Participantes preparados com MenACWY-PS no MET49 (IC de 95%) N=24
A	Dia0 (antes da vacinação primária) MET49	14.1 (7.50; 26.6)	11.0 (6.60; 18.3)
	Dia30 (pós vacinação primária) MET49	58.0 (29.3; 115)	22.3 (11.8; 42.2)
	3 anos após dose primária ** MEQ00066	14.1 (7.98; 25.0)	8.72 (5.75; 13.2)
	5 anos após dose primária Dia0 pré dose de reforço MEQ00066	15.6 (9.48; 25.7)	8.72 (5.42; 14.0)
	D30 pós dose de reforço^{&} MEQ00066	353 (198; 628)	32.0 (14.9; 68.6)
C	Dia0 (antes da vacinação primária) MET49	4.10 (2.31; 7.28)	4.12 (2.79; 6.08)
	Dia30 (pós vacinação primária) MET49	78.0 (33.1; 184)	20.4 (9.48; 43.7)
	3 anos após dose primária ** MEQ00066	13.8 (7.25; 26.2)	6.35 (3.79; 10.6)
	5 anos após dose primária Dia0 pré dose de reforço MEQ00066	7.25 (3.68; 14.3)	3.78 (2.59; 5.50)
	D30 pós dose de reforço^{&} MEQ00066	317 (150; 668)	14.3 (7.71; 26.3)
W	Dia0 (antes da vacinação primária) MET49	3.53 (1.97; 6.35)	2.91 (2.02; 4.20)
	Dia30 (pós vacinação primária) MET49	20.5 (10.6; 39.8)	12.6 (6.49; 24.4)
	3 anos após dose primária ** MEQ00066	11.6 (7.08; 19.0)	5.66 (3.37; 9.49)
	5 anos após dose primária Dia0 pré dose de reforço MEQ00066	7.07 (4.17; 12.0)	4.62 (2.50; 8.56)
	D30 pós dose de reforço^{&} MEQ00066	570 (252; 1286)	25.4 (12.4; 52.2)

Y	Dia0 (antes da vacinação primária) MET49	3.28 (1.83; 5.89)	5.50 (3.16; 9.55)
	Dia30 (pós vacinação primária) MET49	48.7 (23.0; 103)	10.8 (5.28; 22.1)
	3 anos após dose primária ** MEQ00066	12.2 (6.22; 23.9)	4.76 (2.71; 8.34)
	5 anos após dose primária Dia0 pré dose de reforço MEQ00066	5.25 (3.32; 8.31)	4.00 (2.35; 6.81)
	D30 pós dose de reforço ^{&} MEQ00066	425 (207; 872)	12.3 (6.44; 23.6)

*MEQ00066 - NCT04142242

#MET49 - NCT02842866

**3A pós-MEQ00066 primário - Vacinação primária administrada no MET49 e foi avaliada 3 anos depois no MEQ00066

&D30 Pós-reforço MEQ00066 – Inclui apenas o subconjunto de participantes que foram randomizados para receber MenQuadfi como dose de reforço no MEQ00066 5 anos após a vacinação primária no MET49

N: número de participantes no conjunto de análise completo para persistência (FASP em participantes que foram avaliados 3 e 5 anos pós-primários) com resultados sorológicos válidos.

6-7 anos de persistência

No D30 (pós-dose primária) do MET44, as GMTs do hSBA para todos os sorogrupos tenderam a ser mais altas em participantes tratados com MenQuadfi do que em participantes tratados com MenACWY-PS (Tabela 13).

Em 6-7 doses pós-primárias D0 (pré-dose de reforço) no MEQ00066, as GMTs do hSBA tenderam a ser mais altas para os sorogrupos C, W e Y em participantes preparados com **MenQuadfi** do que em participantes preparados com MenACWY-PS e comparáveis para o sorogrupo A para ambos os grupos.

Para todos os sorogrupos, as GMTs do hSBA foram mais altas no D30 após a dose primária (MET44) do que em 6 a 7 após a dose primária no MEQ00066 para idosos preparados com **MenQuadfi**. No entanto, os 6 a 7 GMTs pós-primários no MEQ00066 foram mais altos do que os GMTs pré-primários (MET44) para o sorogrupo C, W e Y em adultos mais velhos preparados com **MenQuadfi**, indicativos de persistência de longo prazo da resposta imune para esses sorogrupos e comparáveis para o sorogrupo A.

Tabela 22 - Comparação da persistência de anticorpos bactericidas em adultos (≥59 anos) vacinados previamente com MenQuadfi ou MenACWY-PS 6-7 anos antes no MET44[^] – (estudo MEQ00066#)

Desfecho por sorogrupo	6-7 anos de persistência [^]			
	Vacinados previamente com MenQuadfi (IC de 95%)		Vacinados previamente com MenACWY-PS (IC de 95%)	
	D30 – Pós-dose primária \$	D0 – Pré-dose reforço #	D30 - Pós-primeira dose \$	D0 – Pré-dose reforço #
	N=58	N=59	N=26	N=26
A				

% ≥1:8 (Soroproteção)	91,4 (81,0; 97,1)	55,9 (42,4; 68,8)	76,9 (56,4; 91,0)	50,0 (29,9; 70,1)
GMT	48,0 (30,6; 75,4)	9,00 (6,44; 12,6)	27,3 (13,8; 54)	9,64 (5,18; 17,9)
C				
% ≥1:8 (Soroproteção)	74,1 (61,0; 84,7)	59,3 (45,7; 71,9)	76,9 (56,4; 91,0)	42,3 (23,4; 63,1)
GMT	52,2 (27,4; 99,7)	11,9 (7,67; 18,5)	23,9 (11,9; 48,1)	7,58 (4,11; 14,0)
W				
% ≥1:8 (Soroproteção)	75,9 (62,8; 86,1)	66,1 (52,6; 77,9)	73,1 (52,2; 88,4)	38,5 (20,2; 59,4)
GMT	31,2 (18,8; 52,0)	11,9 (7,97; 17,8)	18,8 (10,1; 34,9)	4,95 (3,39; 7,22)
Y				
% ≥1:8 (Soroproteção)	81,0 (68,6; 90,1)	59,3 (45,7; 71,9)	73,1 (52,2; 88,4)	46,2 (26,6; 66,6)
GMT	45,8 (26,9; 78,0)	11,2 (7,24; 17,5)	25,9 (12,4; 53,8)	7,19 (4,09; 12,6)

^Identificador do estudo clínico: NCT01732627

#Identificador do estudo clínico: NCT04142242

N: número de participantes no conjunto de análise completo para persistência (FAS3) com resultados sorológicos válidos.

\$ Pós-dose primária = D30 de MET44

Pré-dose reforço = D0 do MEQ00066

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato.

Tabela 23 - MEQ00066* - Comparação das GMTs do hSBA antes e depois da vacinação preparatória com MenQuadfi ou MenACWY-PS de adultos mais velhos ≥ 56 anos de idade no MET44# e persistência 6-7 anos depois - FASP

Desfecho por sorogrupo	Período	Participantes preparados com MenQuadfi no MET44 (IC de 95%) N=59	Participantes preparados com MenACWY-PS no MET44 (IC de 95%) N=26
A	Dia0 (antes da vacinação primária) MET44	7.28 (6.05; 8.76)	12.6 (8.16; 19.4)
	Dia30 (pós vacinação primária) MET44	48.0 (30.6; 75.4)	27.3 (13.8; 54.0)
	6-7 anos após dose primária** MEQ00066	9.00 (6.44; 12.6)	9.64 (5.18; 17.9)
C	Dia0 (antes da vacinação primária) MET44	2.85 (2.25; 3.60)	2.83 (2.22; 3.60)

	Dia30 (pós vacinação primária) MET44	52.2 (27.4; 99.7)	23.9 (11.9; 48.1)
	6-7 anos após dose primária** MEQ00066	11.9 (7.67; 18.5)	7.58 (4.11; 14.0)
W	Dia0 (antes da vacinação primária) MET44	2.65 (2.26; 3.12)	3.69 (2.34; 5.83)
	Dia30 (pós vacinação primária) MET44	31.2 (18.8; 52.0)	18.8 (10.1; 34.9)
	6-7 anos após dose primária** MEQ00066	11.9 (7.67; 18.5)	4.95 (3.39; 7.22)
Y	Dia0 (antes da vacinação primária) MET44	2.98 (2.32; 3.83)	3.89 (2.52; 6.03)
	Dia30 (pós vacinação primária) MET44	45.8 (26.9; 78.0)	25.9 (12.4; 53.8)
	6-7 anos após dose primária** MEQ00066	11.2 (7.24; 17.5)	7.19 (4.09; 12.6)

*MEQ00066 - NCT04142242

#MET44 - NCT01732627

N: número de participantes no conjunto de análise completo para persistência (FASP em participantes avaliados 6 a 7 anos pós-primário) com resultados sorológicos válidos.

\$ D30 MEQ00066 – Inclui apenas o subconjunto de participantes que foram aleatoriamente atribuídos para receber TM no D0 no MEQ00066

**6-7A D0 pós-primário MEQ00066 - Vacinação primária administrada no MET44 e foi avaliada 6-7 anos depois no MEQ00066

Tabela 24 - MEQ00066* - Comparação da persistência de anticorpos hSBA em idosos com esquema primário com ≥ 56 anos de idade com MenQuadfi ou MenACWY-PS 3 e 5 anos antes no MET49 – FASP**

	Vacinados previamente com MenQuadfi (IC de 95%)			Vacinados previamente com MenACWY- PS (IC de 95%)		
Desfecho por sorogrupo	D30 – Pós- dose primária\$ N=28	3 anos após dose primária # N=28	5 anos após dose primária& N=28	D30 – Pós- dose primária\$ N=24	3 anos após dose primária # N=24	5 anos após dose primária& N=24
A						
% ≥1:8 (Soroproteção)	92.9 (76.5; 99.1)	67.9 (47.6; 84.1)	78.6 (59.0; 91.7)	82.6 (61.2; 95.0)	66.7 (44.7; 84.4)	58.3 (36.6; 77.9)
GMT	58.0 (29.3; 115)	14.1 (7.98; 25.0)	15.6 (9.48; 25.7)	22.3 (11.8; 42.2)	8.72 (5.75; 13.2)	8.72 (5.42; 14.0)
C						

% ≥1:8 (Soroproteção)	82.1 (63.1; 93.9)	64.3 (44.1; 81.4)	28.6 (13.2; 48.7)	69.6 (47.1; 86.8)	41.7 (22.1; 63.4)	20.8.0 (7.1; 42.2)
GMT	78.0 (33.1; 184)	13.8 (7.25; 26.2)	7.25 (3.68; 14.3)	20.4 (9.48; 43.7)	6.35 (3.79; 10.6)	3.78 (2.59; 5.50)
W						
% ≥1:8 (Soroproteção)	75.0 (55.1; 89.3)	64.3 (44.1; 81.4)	46.4 (27.5; 66.1)	69.6 (47.1; 86.8)	33.3 (15.6; 55.3)	29.2 (12.6; 51.1)
GMT	20.5 (10.6; 39.8)	11.6 (7.08; 19.0)	7.07 (4.17; 12.0)	12.6 (6.49; 24.4)	5.66 (3.37; 9.49)	4.62 (2.50; 8.56)
Y						
% ≥1:8 (Soroproteção)	82.1 (63.1; 93.9)	60.7 (40.6; 78.5)	42.9 (24.5; 62.8)	56.5 (34.5; 76.8)	33.3 (15.6; 55.3)	29.2 (12.6; 51.1)
GMT	48.7 (23.0; 103)	12.2 (6.22; 23.9)	5.25 (3.32; 8.31)	10.8 (5.28; 22.1)	4.76 (2.71; 8.34)	4.00 (2.35; 6.81)

*MEQ00066 - NCT04142242

**MET49 – NCT02842866

\$D30 pós-dose primária = 30 dias após a vacinação primária no MET49 no subconjunto de participantes que foram avaliados 3 e 5 anos após a vacinação primária

3 anos pós-dose primária = 3 anos após a vacinação primária no MET49 no subconjunto de participantes que foram avaliados 3 e 5 anos após a vacinação primária

US\$ 5 anos após a dose primária = 5 anos após a vacinação primária no MET49 no subconjunto de participantes que foram avaliados 3 e 5 anos após a vacinação primária

N: número de participantes no conjunto de análise completo para persistência (FASP em participantes avaliados 3 e 5 anos pós-primários) com resultados sorológicos válidos

IC de 95% da proporção única calculada a partir do método binomial exato

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A doença meningocócica invasiva (IMD) é causada pela bactéria *N. meningitidis*, um diplococo gram-negativo encontrado exclusivamente em humanos. A presença de anticorpos meningocócicos bactericidas anti-capsulares tem sido associada à proteção do IMD. **MenQuadfi** induz a produção de anticorpos bactericidas específicos para os polissacarídeos capsulares dos sorogrupos A, C, W e Y de *N. meningitidis*.

População Especial

Pacientes pediátricos: A segurança e imunogenicidade da administração de **MenQuadfi** em indivíduos com menos de 6 semanas de idade não foram estabelecidos.

Os dados sobre a administração de **MenQuadfi** em lactentes com histórico de nascimento prematuro (31 a < 37 semanas de idade gestacional), utilizando o mesmo esquema posológico recomendado para lactentes nascidos a termo, são limitados. Uma dose primária adicional de **MenQuadfi** pode ser considerada apropriada para alguns indivíduos com histórico de nascimento prematuro. A segurança do **MenQuadfi** foi avaliada em 237 bebês com histórico de parto prematuro e não foi encontrada nenhuma diferença nas reações adversas após o uso do **MenQuadfi** entre esses bebês e aqueles que nasceram a termo (consulte a seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Imunogenicidade em lactentes iniciando a vacinação entre 6 semanas e 11 meses de idade

No estudo MET58, a imunogenicidade de 3 doses primárias administradas aos 2, 4 e 6 meses de idade foi avaliada em um grupo de lactentes (N=90). Trinta dias após a terceira dose administrada aos 6 meses de idade, a proporção de participantes com título de hSBA $\geq 1:8$ foi de 81,8% (IC 95%: 72,2; 89,2) para o sorogrupo A e 98,9% (IC 95%: 94,0; 100) para os sorogrupos C, W e Y. As porcentagens de participantes com títulos de hSBA $\geq 1:8$ aumentaram da pré para a pós-vacinação de reforço de 52,8% (IC 95%: 41,9; 63,5) para 82,0% (IC 95%: 72,5; 89,4) para o sorogrupo A, de 92,1% (IC 95%: 84,5; 96,8) para 100% (IC 95%: 95,8; 100) para o sorogrupo C, de 100% (IC 95%: 96,0; 100) para 100% (IC 95%: 95,8; 100) para o sorogrupo W, e de 100% (IC 95%: 96,0; 100) para 100% (IC 95%: 95,9; 100) para o sorogrupo Y.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MenQuadfi é contraindicada em qualquer pessoa com uma reação de hipersensibilidade sistêmica conhecida a qualquer componente da **MenQuadfi** ou após administração anterior da vacina ou de uma vacina que contenha os mesmos componentes (consulte COMPOSIÇÃO e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tratamento de reações alérgicas agudas: Observação e tratamento médico adequados devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de um evento anafilático após a administração da vacina.

Proteção: Como em qualquer vacina, a vacinação com **MenQuadfi** pode não proteger todos os indivíduos que recebem a vacina.

Foi relatada a eliminação de títulos de anticorpos bactericidas séricos contra o sorogrupo A ao usar complemento humano no ensaio (hSBA) para **MenQuadfi** e outras vacinas meningocócicas quadrivalentes. A relevância clínica dessa observação é desconhecida. No entanto, se for esperado que um indivíduo esteja em risco particular de exposição ao sorogrupo A e recebeu uma dose de **MenQuadfi** mais de aproximadamente um ano antes, pode-se considerar a administração de uma dose de reforço.

Doença febril aguda grave: A vacinação deve ser adiada em indivíduos que sofrem de uma doença febril aguda grave. No entanto, a presença de uma infecção menor, como o resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Síncope: A síncope, as vezes associada com movimentos tonico-clônicos e outras reações tipo convulsões, pode ocorrer após ou mesmo antes de qualquer vacinação como resposta psicogênica à agulha da injeção. Devem existir procedimentos para evitar quedas e lesões e gerenciar a síncope.

Síndrome de Guillain-Barré: A síndrome de Guillain-Barré (SGB) foi relatada em relação temporal após a administração de outra vacina meningocócica quadrivalente polissacarídica conjugada. A decisão do profissional de saúde de administrar **MenQuadfi** a pessoas com histórico de GBS deve levar em consideração os benefícios esperados e os riscos potenciais.

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

Resposta imune em lactentes com idade entre 6 semanas e menos de 12 meses

Após uma série primária de 2 doses de **MenQuadfi** administrada aos 2 e 4 meses de idade, foram observados títulos de anticorpos mais baixos contra o sorogrupo A após a segunda dose aos 4 meses quando comparado

com outra vacina licenciada para uso nesta população (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Portanto, para lactentes que se espera estejam em risco aumentado de doença meningocócica invasiva devido à exposição ao sorogrupo A, pode ser considerada a administração de uma série primária de 3 doses aos 2, 4 e 6 meses de idade.

Imunocompetência alterada: Resposta imunológica reduzida: Alguns indivíduos com imunocompetência alterada, incluindo alguns que recebem terapia imunossupressora, podem ter respostas imunológicas reduzidas ao **MenQuadfi**.

Deficiência de Complemento: As pessoas com certas deficiências de complemento e as pessoas que recebem tratamento que inibe a ativação terminal do complemento (por exemplo, eculizumab) apresentam risco aumentado de doença invasiva causada por *N. meningitidis*, incluindo doença invasiva causada pelos sorogrupos A, C, W e Y, mesmo se eles desenvolvem anticorpos após a vacinação com **MenQuadfi** (ver seção 3. Características farmacológicas).

Imunização do tétano: A imunização com **MenQuadfi** não substitui a imunização rotineira contra o tétano.

É uma boa prática clínica preceder a vacinação com uma revisão do histórico médico (especialmente no que diz respeito à vacinação anterior e possível ocorrência de efeitos indesejáveis) e um exame clínico.

MenQuadfi não deve ser administrada via subcutânea, intravascular ou intradérmica.

REPRODUÇÃO

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (Categoria B)

Gravidez: Dados limitados estão disponíveis sobre o uso de **MenQuadfi** em mulheres grávidas. No entanto, não é possível tirar conclusões sobre se **MenQuadfi** é ou não seguro para uso durante a gravidez.

Um estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento foi realizado em coelhos fêmeas. Os animais receberam uma dose humana completa de **MenQuadfi** (0,5 mL) em duas ocasiões antes do acasalamento e três vezes durante a gestação. O estudo não mostrou efeitos adversos no desenvolvimento embrião-fetal (incluindo uma avaliação da teratogenicidade) ou no desenvolvimento pós-natal precoce.

MenQuadfi deve ser usada durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais para a mãe superarem os riscos potenciais, incluindo os para o feto.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Lactação: Não existem dados disponíveis sobre a presença de **MenQuadfi** no leite humano, produção de leite ou os efeitos no lactente. Não é possível tirar conclusões sobre se o **MenQuadfi** é ou não seguro para uso durante a amamentação. A **MenQuadfi** deve ser utilizada durante a amamentação apenas se os benefícios potenciais para a mãe superarem os riscos potenciais, incluindo aqueles para a criança amamentada.

Fertilidade: Um estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento foi realizado em coelhos fêmeas. Os animais receberam uma dose humana completa (0,5 mL) de **MenQuadfi** em duas ocasiões antes do acasalamento e três vezes durante a gestação. Não houve efeitos no desempenho do acasalamento ou na fertilidade feminina. Nenhum estudo foi realizado sobre fertilidade masculina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

MenQuadfi não deve ser misturada com nenhuma outra vacina no mesmo frasco para injetáveis.

Se a MenQuadfi precisar ser administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, a imunização deve ser realizada em membros diferentes.

Para crianças de 10 a 17 anos, a **MenQuadfi** pode ser coadministrada com a vacina contra difteria, tétano, coqueluche (acelular, componente) (adsorvida, com conteúdo reduzido de antígeno(s)) (Tdap), ou com a

vacina Tdap e poliovírus inativado (Tdap-IPV) e com a vacina contra o papilomavírus humano tetravalente (recombinante, adsorvida) (4vHPV) ou com a vacina contra o HPV 9valente (9vHPV). No entanto, as respostas de anticorpos a alguns dos antígenos incluídos podem ser afetadas pela coadministração.

Dados sobre a administração concomitante de **MenQuadfi** com DTaP-IPV/Hib (vacina combinada contra difteria, tétano, coqueluche acelular, poliomielite inativada e Haemophilus influenzae tipo b), DTaP-IPV-HepB-Hib (vacina combinada contra difteria, tétano, coqueluche acelular, hepatite B, poliomielite inativada e Haemophilus influenzae tipo b), PCV13 (vacina pneumocócica conjugada 13-valente), PCV10 (vacina pneumocócica conjugada 10-valente), vacina contra rotavírus, HepB (vacina contra hepatite B), MMR (vacina contra sarampo, caxumba e rubéola) e V (vacina contra vírus varicela), não mostraram interferência clinicamente relevante na resposta de anticorpos a cada um dos antígenos contidos nessas vacinas pediátricas de rotina.

Dados sobre a administração concomitante de **MenQuadfi** com a vacina meningocócica do sorogrupo B não mostraram interferência clinicamente relevante na resposta de anticorpos aos sorogrupos A, C, W e Y.

As respostas anti-pertussis após a vacina Tdap administrada concomitantemente com a vacina **MenQuadfi** e HPV versus Tdap administrada concomitantemente com a vacina HPV não atingiram a não inferioridade para os antígenos FHA, PRN e FIM. Como não existem correlatos sorológicos estabelecidos de proteção para a coqueluche, as implicações clínicas das respostas ao antígeno da coqueluche observadas são desconhecidas.

A coadministração de **Menquadfi** com Tdap-IPV e 9vHPV resultou em menores taxas de GMT e de resposta sorológica para o sorogrupo A; GMT menor para o sorogrupo W; e menores respostas aos tipos 1 e 3 de poliomielite inativada, difteria e anti-HPV tipos 6 e 58 (resposta imune avaliada após a primeira dose de 9vHPV) em comparação com a administração sequencial de **Menquadfi** com Tdap-IPV e 9vHPV. As implicações clínicas das respostas de títulos reduzidos observadas são desconhecidas.

A coadministração de **MenQuadfi** com Tdap-IPV e 9vHPV em crianças e adolescentes de 10 a 17 anos resultou em menores taxas de GMT e de resposta sorológica para o sorogrupo A, menores GMT para o sorogrupo W, menores respostas aos tipos 1 e 3 de poliomielite inativada, difteria e anti-HPV tipos 6 e 58 (resposta imune avaliada após a primeira dose de 9vHPV) em comparação com a administração sequencial de **MenQuadfi** com Tdap-IPV e 9vHPV. A implicação clínica das respostas reduzidas observadas não é clara. Pode-se considerar a administração sequencial de **MenQuadfi** com Tdap-IPV e 9vHPV (por exemplo, para crianças e adolescentes com maior risco).

Não houve impacto na resposta imune ao **MenQuadfi** quando uma vacina meningocócica do sorogrupo B foi coadministrada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar.

Prazo de validade: 48 meses da data de fabricação, se armazenado entre 2°C a 8°C.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

MenQuadfi é uma solução líquida, incolor em frascos-ampola de dose unitária sem conservantes. A vacina deve ser inspecionada visualmente para material particulado ou aparência física antes da administração. Não utilize o conteúdo se houver.

Descarte qualquer produto não utilizado.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MenQuadfi deve ser administrado como uma injeção de dose única de 0,5 mL apenas pela via intramuscular.

<u>Idade na primeira dose</u>	<u>Esquema de doses</u>	<u>Reforço</u>
-------------------------------	-------------------------	----------------

Bebês a partir de 6 semanas	Três doses (cada uma de 0,5 mL) devem ser administradas com um intervalo de pelo menos 2 meses.	Uma dose (reforço) deve ser administrada no segundo ano de vida (a partir dos 12 meses de idade) e pelo menos 2 meses após a última dose.
	Duas doses (cada uma de 0,5 mL) devem ser administradas com um intervalo de pelo menos 2 meses. Uma dose primária adicional de MenQuadfi pode ser considerada apropriada para alguns indivíduos (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).	Uma dose (reforço) deve ser administrada no segundo ano de vida (a partir dos 12 meses de idade) e pelo menos 2 meses após a última dose.
Bebês de 6 meses a menos de 12 meses de idade	Uma dose única	Uma dose (reforço) deve ser administrada no segundo ano de vida (a partir dos 12 meses de idade) e pelo menos 2 meses após a última dose.
Indivíduos de 12 meses de idade ou mais	Uma dose única	Uma dose única de 0,5 mL de MenQuadfi pode ser usada como dose de reforço aos indivíduos que receberam anteriormente a vacina monovalente MenC conjugada ou outravacina meningocócica quadrivalente contendo os mesmos sorogrupos.

Dados de persistência de anticorpos de longo prazo após a vacinação com **MenQuadfi** estão disponíveis até 7 anos após a vacinação.

Não há dados disponíveis ainda que indiquem a necessidade ou o momento de uma dose de reforço de **MenQuadfi** para indivíduos que foram vacinados primariamente com **MenQuadfi**.

Consulte as recomendações locais sobre a necessidade e o momento de uma dose de reforço.

Os dados de persistência de anticorpos a longo prazo após a vacinação com **MenQuadfi** ainda não estão disponíveis.

Método de uso:

MenQuadfi deve ser administrado como uma injeção única de 0,5 mL por via intramuscular na região deltoide ou na coxa anterolateral, dependendo da idade e massa muscular do paciente.

Consulte a Seção 6 - Interações medicamentosas para administração concomitante com outras vacinas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de **MenQuadfi** apresentada nas tabelas abaixo baseia-se em três conjuntos de dados clínicos:

- Para crianças, adolescentes, adultos e idosos, uma análise conjunta de dados de 4.919 indivíduos que receberam uma dose única de **MenQuadfi** como dose primária (4.517) ou como dose de reforço (402). Isso incluiu 498 crianças de 2 a 9 anos; 2.289 adolescentes de 10 a 17 anos; 1.684 adultos de 18 a 55 anos; 199 adultos mais velhos de 56 a 64 anos; e 249 adultos mais velhos com idade ≥ 65 anos. Destes, 392 adolescentes receberam **MenQuadfi** coadministrado com dTpa e HPV.
- Uma análise conjunta de 1.389 crianças de 12 a 23 meses de idade que receberam uma dose única de **MenQuadfi**. Destas, 589 crianças pequenas receberam **Menquadfi** coadministrada com MMR+V (N=189), DTaP-IPV-HB-Hib (N=200) ou PCV13 (N=200).
- Uma análise conjunta de dados de 6.060 bebês que iniciaram a vacinação entre 6 semanas de idade e menos de 12 meses de idade e que receberam pelo menos uma dose de uma série primária composta por uma, duas ou três doses primárias de **MenQuadfi** e 5.373 crianças pequenas que receberam uma dose de reforço a partir dos 12 meses de idade. **MenQuadfi** foi coadministrada com vacinas pediátricas de rotina, como vacinas combinadas contendo DTaP, PCV13, PCV10, vacina contra rotavírus, Hepatite B, tríplice viral e V.

• Vacinação primária

Crianças de 6 semanas a menos de 12 meses de idade

O local da injeção e as reações sistêmicas mais relatadas ($\geq 10\%$) dentro de 7 dias após a administração de **MenQuadfi** foram irritabilidade (74,6%) e sensibilidade no local da injeção (64,6%). Estas reações adversas, no geral, foram de intensidade leve ou moderada.

A segurança do **MenQuadfi** foi avaliada em 237 bebês com histórico de parto prematuro e não foi encontrada nenhuma diferença nas reações adversas após o uso do **MenQuadfi** entre esses bebês e aqueles que nasceram a termo.

Crianças de 12 a 23 meses de idade

O local da injeção e as reações sistêmicas mais relatadas ($\geq 10\%$) dentro de 7 dias após a administração de **MenQuadfi** em crianças que nunca receberam a vacina meningocócica foram sensibilidade (40,3%), eritema (40,3%) e inchaço (20,8%) no local da injeção, e irritabilidade (47,5%), choro anormal (35,0%), perda de apetite (29,7%) e sonolência (21,1%).

O local de injeção e as reações sistêmicas mais relatadas ($\geq 10\%$) em 7 dias após a administração de **MenQuadfi** em crianças previamente vacinadas com a vacina monovalente MenC conjugada foram sensibilidade (27,1%), eritema (25,6%) e inchaço (17,2%) na injeção local e irritabilidade (37,4%), perda de apetite (27,6%), choro anormal (23,6%), sonolência (25,1%) e febre (11,3%).

Estas reações adversas, no geral, foram de intensidade leve ou moderada.

Crianças de 2 a 9 anos de idade

O local da injeção e as reações sistêmicas mais relatadas ($\geq 10\%$) dentro de 7 dias após a administração de **MenQuadfi** foram dor (38,6%), eritema (22,6%) e inchaço (13,8%) no local da injeção e mal-estar (21,1%), mialgia (20,1%) e cefaleia (12,5%). Estas reações adversas, no geral, foram de intensidade leve ou moderada.

Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade

O local da injeção e as reações sistêmicas mais relatadas ($\geq 10\%$) dentro de 7 dias após a administração de **MenQuadfi** foram dor no local da injeção (34,8% -45,2%), mialgia (27,4% -35,3%), dor de cabeça (26,5% -30,2%) e mal-estar (19,4% -26,0%). Estas reações adversas, no geral, foram de intensidade leve ou moderada.

Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade receberam **MenQuadfi** isoladamente (N = 171) ou **MenQuadfi** concomitantemente com Tdap-IPV e a primeira dose de 9vHPV (N = 116). As taxas de dor no local da injeção no local da injeção de 9vHPV foram maiores quando administradas concomitantemente com Tdap-IPV e **MenQuadfi** (83,6%) em comparação com quando Tdap-IPV e 9vHPV foram

administrados sem **MenQuadfi** (67,3%). No geral, as taxas e a intensidade das reações adversas foram comparáveis entre esses dois grupos.

Adultos de 18 a 55 anos de idade

O local da injeção e as reações sistêmicas ($\geq 10\%$) mais notificadas nos 7 dias após a administração de **MenQuadfi** foram dor no local da injeção (41,9%), mialgia (35,6%), cefaleia (29,0%) e mal-estar (22,9%). Estas reações adversas, no geral, foram de intensidade leve ou moderada.

Adultos maiores de 56 anos de idade

O local da injeção e as reações sistêmicas mais relatadas nos 7 dias após a administração de **MenQuadfi** foram dor no local da injeção (25,5%), mialgia (21,9%), cefaleia (19,0%) e mal-estar (14,5%). Estas reações adversas geralmente foram de intensidade leve ou moderada.

• **Vacinação de reforço**

As taxas de reações adversas após uma dose de reforço de **MenQuadfi** em adolescentes e adultos com pelo menos 15 anos de idade que receberam uma dose primária de outra vacina meningocócica quadrivalente contendo os mesmos serogrupos 4 a 10 anos antes foram comparáveis àquelas observadas entre adolescentes e adultos que recebeu uma dose primária de **MenQuadfi**. As reações adversas solicitadas mais notificadas ($\geq 10\%$) nos 7 dias após a vacinação de reforço **MenQuadfi** foram dor no local da injeção (44,7%) e cefaleia (37,9%), mialgia (36,7%) e mal-estar (27,6%). Estas reações adversas, no geral, foram de intensidade leve ou moderada.

Em um estudo clínico adicional, adolescentes e adultos de 13 a 26 anos de idade preparados com **MenQuadfi** de 3 a 6 anos receberam anteriormente MenQuadfi coadministrado com vacina meningocócica do sorogrupo B (MenB), Trumenba (N = 93) ou Bexsero (N = 92).

As taxas e intensidade das reações sistêmicas em até 7 dias após a vacinação tenderam a ser maiores quando **MenQuadfi** foi administrada concomitantemente com a vacina MenB do que quando **MenQuadfi** foi administrada isoladamente. A reação sistêmica solicitada mais comum foi mialgia, de intensidade leve, que foi apresentada mais frequentemente em adolescentes e adultos que receberam as vacinas **MenQuadfi** e MenB concomitantemente (Trumenba, 65,2%; Bexsero, 63%) em comparação com aqueles que receberam **MenQuadfi** isoladamente (32,8%).

Lista tabulada de reações adversas

As seguintes reações adversas, conforme listadas abaixo, foram identificadas em estudos clínicos realizados com **MenQuadfi** quando administrada isoladamente a indivíduos de 6 semanas a 23 meses e de 2 anos de idade ou mais.

As reações adversas são listadas pela classe de sistemas de órgãos do MedDRA sob as classes de frequência, usando a seguinte convenção de classificação:

Muito comum ($\geq 1/10$);

Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Incomum ($\geq 1/100$ a $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/100$ a $< 1/1.000$).

Tabela 25 - Reações adversas após administração de qualquer dose de MenQuadfi com vacinas pediátricas de rotina em ensaios clínicos em indivíduos iniciando a vacinação de 6 semanas a menos de 12 meses de idade (SafAS 1)

Classes de sistemas de órgãos do MedDRA	Frequência	Reações adversas
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Vômito
	Incomuns	Diarreia
	Raro**	Constipação

Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração Reações Locais	Muito comum	Sensibilidade no local da injeção/dor no local da injeção
	Muito comum	Eritema no local da injeção
	Muito comum	Inchaço no local da injeção
	Comum	Lesão no local da injeção
	Incomum	Hematoma no local da injeção
	Incomum	Massa no local da injeção
	Incomum	Hemorragia no local da injeção
	Incomum	Enduração no local da injeção
	Incomum	Erupção cutânea no local da injeção
	Incomum	Aquecimento no local da injeção
	Raro**	Descoloração no local da injeção
	Raro**	Reação no local da injeção
	Raro**	Crosta no local da injeção
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração Reações Sistêmicas	Muito comum	Choro / choro anormal
	Muito comum	Febre
Distúrbio do sistema imunológico	Raro*	Reação anafilática
Infecções e infestações	Incomum	Nasofaringite
	Raro**	Rinite
	Raro**	Infecção do trato respiratório superior
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum	Perda de apetite /diminuição do apetite
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência
	Raro*	Febre convulsiva

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Raro**	Tosse
Transtornos psiquiátricos	Muito comum	Irritabilidade
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum	erupção cutânea
	Raro**	Eczema
	Raro**	Eritema
	Raro**	erupção cutânea macular
	Raro**	Urticaria
	Raro***	Petéquias

*Ocorreu com uma frequência de < 0,1% (um participante de 12 a 18 meses de idade)

** Ocorreu com uma frequência de < 0,1% e mais ≥ 3 em participantes experimentando o evento

*** Petéquias ocorreram com uma frequência de < 0,1% (um participante de 6 semanas a menos de 12 meses).

N: número de participantes no conjunto de análise de segurança

Tabela 26 - Resumo tabulado das Reações adversas após a administração de MenQuadfi isoladamente em indivíduos com 12 a 23 meses

Classes de sistemas de órgãos do MedDRA	Frequência	Reações adversas
Distúrbios metabólicos e de nutrição	Muito comum	Falta/redução de apetite
Distúrbios psiquiátricos	Muito comum	Irritabilidade
	Incomum	Insônia
Distúrbios do Sistema nervoso	Muito comum	Sonolência
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Vômito e diarreia
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Incomum	Urticaria
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum	Choro anormal, Reações no local da injeção (sensibilidade/dor, eritema, inchaço)
	Comum	Febre
	Incomum	Reações no local da injeção (prurido, endurecimento, hematomas, erupção cutânea)

Tabela 27 - Resumo tabulado das Reações adversas após a administração de MenQuadfi em indivíduos com 2 anos de idade ou mais

Classes de sistemas de órgãos do MedDRA	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Raro	Linfadenopatia
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia
	Incomum	Tontura
Distúrbios gastrointestinais	Incomum	Vômito, Náusea
	Raro	Diarreia, Dor no estômago
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Raro	Urticaria, Prurido e Erupções cutâneas
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	Mialgia
	Raro	Dor nas extremidades
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum	Mal-estar, Dor no local da injeção
	Comum	Febre, Reações no local da injeção (inchaço, eritema)
	Incomum	Fadiga, Reações no local da injeção (prurido, calor, hematomas, erupção cutânea)
	Raro	Calafrios, dor axillar, Endurecimento do local de injeção

População pediátrica

Quando coadministrado com vacinas pediátricas de rotina, o perfil de segurança do **MenQuadfi** quando administrado como uma dose de reforço no segundo ano de vida foi semelhante ao seu perfil de segurança em crianças de 6 semanas a menos de 12 meses de idade. As reações adversas após a vacinação com **MenQuadfi** em indivíduos de 12 a 23 meses de idade quando administrados como uma dose de reforço ou uma dose primária única foram geralmente comparáveis.

Em todos os estudos, os participantes foram monitorados após a vacinação por 30 minutos quanto a reações imediatas; reações no local da injeção e reações sistêmicas foram registradas em um cartão diário por 7 dias consecutivos após a vacinação e os participantes foram monitorados por 30 dias quanto a eventos adversos não solicitados após a vacinação. Os participantes também foram monitorados por 6 meses após a última vacinação para visitas a um pronto-socorro, visitas inesperadas a um médico do consultório e eventos adversos graves (EAGs) em 3 dos 6 estudos (estudos conduzidos nos EUA) e para eventos adversos graves (EAGs) 30 dias após cada vacinação em todos os estudos. Informações não solicitadas sobre eventos adversos foram obtidas por entrevista telefônica ou em uma visita ao centro de estudo. Informações sobre

eventos adversos que ocorreram no período de 6 meses pós-vacinação foram obtidas por meio de uma entrevista telefônica com roteiro.

O perfil de segurança de **MenQuadfi** em crianças e adolescentes de 2 a 17 anos de idade foi geralmente comparável ao dos adultos. Foram relatados eritema no local da injeção e inchaço no local da injeção **MenQuadfi** com mais frequência em crianças de 2 a 9 anos de idade (muito comum) do que nas faixas etárias mais velhas.

Em crianças de 12 a 23 meses de idade, foram relatados eritema no local da injeção, inchaço (muito comum) no local da injeção **MenQuadfi**, vômito (comum) e diarreia (comum) com mais frequência do que nas faixas etárias mais velhas. As seguintes reações, listadas na tabela 24, foram reportadas após a administração de **MenQuadfi** em crianças durante os estudos clínicos.

População idosa

No geral, o mesmo local de injeção e reações adversas sistêmicas, mas em frequências mais baixas, foram observados dentro de 7 dias após a vacinação com uma dose única de **MenQuadfi** em adultos (56 anos de idade ou mais) do que em adultos mais jovens (18 a 55 anos), exceto pelo prurido no local da injeção, que era comum em adultos.

Experiência pós-comercialização

Adicionalmente aos eventos adversos observados durante os estudos clínicos, os seguintes eventos foram relatados durante o uso pós-comercialização de **MenQuadfi**. A frequência foi qualificada como “desconhecida” (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

- Distúrbio do sistema imune: Hipersensibilidade incluindo anafilaxia
- Distúrbio do sistema nervoso: Convulsões com ou sem febre

Atenção: este produto é um medicamento novo 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

Nenhuma informação central.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Registro: 1.8326.0470

Importado e Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP

CNPJ: 10.588.595/0010-92

Produzido por:

Sanofi Vaccines US Inc.

Swiftwater - EUA

 **Atendimento ao consumidor**
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/09/2026.

IB141124C

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/05/2022	4236307/22-7	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/02/2021	1128892/18-2	10370 – PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvime nto Individual	01/02/2021	Primeira emissão	VP/VPS	SOL INJ CT 1 FR VD TRANS X 0,5 ML
03/06/2022	4252918/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/06/2022	4252918/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/06/2022	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	SOL INJ CT 1 FR VD TRANS X 0,5 ML
19/09/2022	4709390/22-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	–	–	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	–	NA (editorial)	VPS	SOL INJ CT 1 FR VD TRANS X 0,5 ML

22/02/2024	0207754/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/02/2024	0207754/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/02/2024	VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENT O PODE ME CAUSAR? VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	SOL INJ CT 1 FR VD TRANS X 0,5 ML
24/09/2025	1312361/24-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/09/2025	1312361/24-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/09/2025	VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENT O PODE ME CAUSAR? VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	SOL INJ CT 1 FR VD TRANS X 0,5 ML
03/10/2025	1358930/24-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/12/2023	1451263/23-7	11958 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado – Moderada.	16/09/2024	VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAM ENTO DO MEDICAMENT O	VPS	SOL INJ CT 1 FR VD TRANS X 0,5 ML

15/12/2025	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/05/2023	0533322/23-9	11971 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. COADMINISTR AÇÃO COM MEDICAMENT O BIOLÓGICO OU SINTÉTICO + 11971 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. COADMINISTR AÇÃO COM MEDICAMENT O BIOLÓGICO OU SINTÉTICO	24/10/2025	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS VPS	VP/VPS	SOL INJ CT 1 FR VD TRANS X 0,5 ML
09/09/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/06/2025	0838687/25-1	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	08/09/2026	VP INDICAÇÃO DE USO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS VPS	VP/VPS	SOL INJ CT 1 FR VD TRANS X 0,5 ML

							INDICAÇÃO DE USO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--