

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MenQuadfi, solution injectable

Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y

MenACWY

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (0,5 mL) contient :

Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe A ¹	10 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe C ¹	10 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe W ¹	10 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe Y ¹	10 microgrammes

¹Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice 55 microgrammes

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution transparente et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MenQuadfi est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les infections invasives à méningocoques dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W et Y.

Ce vaccin doit être utilisé selon les recommandations officielles en vigueur.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Primovaccination :

- chez les sujets âgés de 12 mois et plus : une dose unique de 0,5 mL.

Vaccination de rappel :

- une dose unique de 0,5 mL de MenQuadfi peut être administrée pour la vaccination de rappel des sujets ayant préalablement reçu un vaccin méningococcique contenant les mêmes sérogroupes (voir rubrique 5.1).
- Les données de persistance à long terme des anticorps après vaccination avec MenQuadfi sont disponibles jusqu'à 7 ans après la vaccination (voir rubriques 4.4 et 5.1).
- les données concernant la nécessité d'une dose de rappel, ou le délai associé, ne sont pas disponibles (voir rubrique 5.1).

Autre population pédiatrique

L'immunogénicité et la sécurité de MenQuadfi n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 12 mois.

Mode d'administration

Injection uniquement par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde ou la partie antérolatérale de la cuisse en fonction de l'âge et de la masse musculaire du sujet à vacciner.

Pour les instructions concernant les manipulations avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou suite à une précédente administration de ce vaccin ou d'un vaccin contenant les mêmes composants.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

MenQuadfi ne doit en aucun cas être administré par voie sous-cutanée, intravasculaire ou intradermique.

Conformément aux normes médicales actuelles, la vaccination doit être précédée d'une évaluation des antécédents médicaux (en particulier des vaccinations antérieures et de l'éventuelle apparition d'effets indésirables) et d'un examen clinique.

Hypersensibilité

Comme pour tous les vaccins injectables, un traitement médical approprié et une surveillance doivent toujours être disponibles en cas de réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Maladie intercurrente

La vaccination doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile sévère aiguë. La présence d'une infection bénigne, comme un rhume, ne doit pas conduire à un report de la vaccination.

Syncope

Une syncope (évanouissement), en réaction psychogène à l'injection avec une aiguille, peut survenir après, voire avant, toute vaccination. Des mesures doivent être mises en place pour prévenir toute blessure due à l'évanouissement et prendre en charge les réactions syncopales.

Thrombocytopénie et troubles de la coagulation

MenQuadfi doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation qui contre-indiquerait l'injection par voie intramusculaire, à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte clairement sur le risque lié à l'administration.

Protection

MenQuadfi protégera uniquement contre *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W et Y. Le vaccin ne protégera pas contre les autres sérogroupes de *Neisseria meningitidis*.

Comme pour tous vaccins, une vaccination avec MenQuadfi peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés.

Une décroissance des titres en anticorps contre le sérotype A mesurés par les tests d'activité sérique bactéricide utilisant le complément humain a été rapportée avec MenQuadfi et d'autres vaccins méningococciques quadrivalents. La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Cependant, si un sujet présente un risque particulier d'exposition au sérotype A et qu'il a reçu une dose de MenQuadfi plus d'un an environ auparavant, une dose de rappel peut être envisagée.

Un taux inférieur des titres moyens géométriques (MGTs) de hSBA contre le sérotype A a été observé après l'administration d'une seule dose de MenQuadfi chez des enfants qui avaient précédemment reçu pendant leur enfance une dose de vaccin conjugué méningococcique C (MENC-CRM). Cependant, les taux de séroprotection étaient comparables entre les deux groupes (voir rubrique 5.1). La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Cette donnée doit être prise en considération chez les patients à risque élevé d'infection au sérotype A et ayant reçu le vaccin MenC-CRM dans la première partie de leur vie.

Immunodéficience

Une réponse immunitaire adéquate peut ne pas être obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.5).

Les patients présentant des déficits familiaux en complément (par exemple, des déficits en C5 ou C3) et les personnes recevant des traitements inhibant l'activation terminale du complément (par exemple, l'éculizumab) ont un risque élevé de maladie invasive due à *Neisseria meningitidis* des sérotypes A, C, W et Y, même si elles développent des anticorps après vaccination avec MenQuadfi. Aucune donnée n'est disponible chez les sujets immunodéprimés.

Vaccination tétanique

La vaccination avec MenQuadfi ne se substitue pas aux vaccinations recommandées contre le tétanos.

La co-administration de MenQuadfi et d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique n'altère pas la réponse à l'anatoxine tétanique et n'affecte pas la tolérance.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Utilisation avec d'autres vaccins

L'administration concomitante de vaccins doit être effectuée en utilisant des sites d'injections sur des membres distincts et des aiguilles différentes.

De 12 à 23 mois, MenQuadfi peut être co-administré avec le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (R.O.R), le vaccin contre la varicelle (V), les vaccins combinés diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), incluant la combinaison DTCa avec l'hépatite B (hép B), la poliomyélite inactivée (P) ou *Haemophilus influenzae* type b (Hib), comme par exemple le vaccin DTCa-P-Hép B-Hib (Hib conjugué à la protéine tétanique) et le vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13 valences (PCV13).

La réponse immunitaire de MenQuadfi n'a pas été affectée lorsqu'un vaccin contre le méningocoque de sérotype B a été co-administré.

MenQuadfi peut être administré de façon concomitante avec le vaccin PCV13. Une diminution des MGTs en hSBA pour le sérotype A a été observée 30 jours après la vaccination quand les vaccins étaient administrés de façon concomitante. La pertinence clinique de cette observation est inconnue.

Par précaution, chez le jeune enfant âgé de 12 à 23 mois à risque élevé d'infection au séro groupe A, l'utilisation de MenQuadfi et PCV13 peut être envisagée en administration séparée.

Chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans, MenQuadfi peut être co-administré avec les vaccins diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire (adsorbé, réduit en antigènes) (dTca), ou dTca et le vaccin poliomyélitique inactivé (dTcaP), et avec le vaccin Papillomavirus Humain 4-valent (recombinant, adsorbé) (4vHPV) ou le vaccin Papillomavirus Humain 9-valent (9vHPV). Cependant, les réponses en anticorps contre certains des antigènes pourraient être affectées par la co-administration.

Chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans naïfs de vaccination méningococcique, la réponse à l'antigène PT était non inférieure et la réponse anticorps en antigène FHA, PRM et FIM était inférieure quand le vaccin dTca était administré de façon concomitante avec MenQuadfi et le vaccin 4vHPV comparé à la co-administration avec le vaccin 4vHPV seul (réponse immunitaire évaluée après un schéma vaccinal complet contre le HPV). Tout comme pour les autres vaccins méningococciques conjugués quadrivalent, la signification clinique des réponses antigéniques observées contre la coqueluche sont inconnues.

La co-administration de MenQuadfi avec les vaccins dTcaP et 9vHPV chez les enfants et les adolescents âgés entre 10 à 17 ans a induit des MGTs et des taux de séroréponse plus faibles pour le séro groupe A, des MGTs plus faibles pour le séro groupe W, des réponses plus faibles contre les poliovirus inactivés de types 1 et 3, la diphtérie et contre les HPV de type 6 et 58 (réponse immunitaire évaluée après la première dose de 9vHPV) comparativement à l'administration séquentielle de MenQuadfi avec dTcaP et 9vHPV. La signification clinique de ces plus faibles réponses observées en titres d'anticorps n'est pas claire. Il pourrait être envisagé d'administrer MenQuadfi de manière séquentielle avec dTcaP et 9vHPV (par exemple, pour les enfants et les adolescents à risque plus élevé).

L'administration concomitante de vaccins doit toujours se faire sur des sites d'injections séparés et de préférence opposés.

L'administration concomitante de MenQuadfi avec des vaccins autres que ceux listés précédemment n'a pas été étudiée.

Utilisation avec des médicaments immunosuppresseurs

Chez les patients suivant un traitement par immunosuppresseur il est possible que la réponse immunitaire adéquate ne soit pas obtenue (voir également la rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données de l'utilisation de MenQuadfi chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la toxicité liée à la reproduction (voir rubrique 5.3). MenQuadfi peut être utilisé pendant la grossesse uniquement si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur aux risques potentiels, dont ceux pour le fœtus.

Allaitement

L'excrétion de MenQuadfi dans le lait maternel n'a pas été étudiée.

MenQuadfi doit être utilisé durant l'allaitement seulement si les bénéfices possibles l'emportent sur les risques potentiels.

Fertilité

Des études de toxicité sur le développement et la reproduction ont été réalisées chez la femelle lapin. Aucun impact sur la reproduction et la fertilité des femelles n'a été observé. Aucune étude n'a été menée sur la fertilité masculine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MenQuadfi n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Cependant, certains réactions indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 « Effets indésirables » peuvent, temporairement, affecter la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La tolérance d'une dose unique de MenQuadfi chez les sujets âgés de 12 mois et plus a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques dans lesquels 6 308 sujets ont reçu soit une première dose (N = 5 906) soit une dose de rappel (N = 402) de MenQuadfi. Cela incluait 1 389 jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois, 498 enfants âgés de 2 à 9 ans et 2 289 enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans, 1 684 adultes âgés de 18 à 55 ans, 199 adultes âgés de 56 à 64 ans et 249 adultes âgés de 65 ans et plus. Parmi cette population, 392 adolescents ont reçu une co-administration de MenQuadfi avec des vaccins dTca et 4vHPV et 589 jeunes enfants ont reçu une co-administration de MenQuadfi avec R.O.R + V (N = 189), DTCaP-Hép B-Hib (N = 200) ou PCV13 (N = 200).

Les réactions les plus fréquemment rapportées dans les 7 jours suivant la vaccination avec une dose unique de MenQuadfi étaient, chez les jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois : irritabilité (36,7 %) et sensibilité au site d'injection (30,6 %), chez les enfants âgés de 2 ans et plus : douleur au site d'injection (38,7 %) et myalgie (30,5 %). Ces effets indésirables étaient le plus souvent d'intensité légère ou modérée.

La proportion d'effets indésirables après une dose de rappel de MenQuadfi chez les adolescents et les adultes âgés de plus de 15 ans était comparable à celle des adolescents et des adultes recevant une première dose de MenQuadfi.

Chez le jeune enfant, la proportion d'effets indésirables dans les 7 jours suivant la vaccination était comparable à celle de l'administration concomitante des vaccins ROR +V avec ou sans MenQuadfi, et à celle de l'administration des vaccins DTCaP-HépB-Hib avec ou sans administration concomitante de MenQuadfi. Globalement, la proportion d'effets indésirables était plus élevée chez les jeunes enfants qui ont reçu de façon concomitante PCV13 et MenQuadfi (36,5 %) que chez les jeunes enfants ayant reçu PVC13 seul (17,2 %).

Les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans ont reçu MenQuadfi seul (N=171) ou MenQuadfi concomitamment avec dTcaP et une première dose de 9vHPV (N=116). Les taux de douleur au site d'injection du 9vHPV étaient plus élevés lorsqu'il était administré concomitamment avec dTcaP et MenQuadfi (83,6 %) par rapport à l'administration de dTcaP et 9vHPV sans MenQuadfi (67,3 %). Globalement, les taux et l'intensité des effets indésirables étaient comparables entre ces deux groupes.

Des adolescents et des adultes âgés de 13 à 26 ans primovaccinés avec MenQuadfi 3 à 6 ans auparavant ont reçu MenQuadfi co-administré avec le vaccin méningococcique de séro groupe B (MenB), MenB (recombinant, adsorbé) (N = 93) ou MenB (ADNr, composant, adsorbé) (N = 92). La proportion et l'intensité des réactions indésirables systémiques dans les 7 jours suivant la vaccination avaient tendance à être plus élevés lorsque MenQuadfi était co-administré avec un vaccin MenB que lorsque le MenQuadfi était administré seul. La réaction indésirable systémique sollicitée la plus fréquente était la myalgie, d'intensité légère, elle survenait plus fréquemment chez les adolescents et les adultes ayant reçu simultanément MenQuadfi et le vaccin MenB (MenB [recombinant, adsorbé], 65,2 % ; ou MenB [ADNr, composant, adsorbé], 63 %) que chez ceux ayant reçu MenQuadfi seul (32,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables listés ci-dessous, ont été identifiés au cours d'essais cliniques menés avec MenQuadfi lorsque le vaccin a été administré seul à des sujets âgés de 2 ans et plus, et lors de la surveillance après commercialisation. Le profil de tolérance observé chez les jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois est présenté dans la rubrique concernant la population pédiatrique.

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence suivant les catégories de fréquence suivantes :

Très fréquent : ($\geq 1/10$) ;

Fréquent : ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ;

Peu fréquent : ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ;

Rare : ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ;

Très rare ($< 1/10\ 000$) ;

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables suivant une administration de MenQuadfi provenant d'essais cliniques et de la surveillance après commercialisation chez les sujets âgés de 2 ans et plus

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Très rare	Réaction anaphylactique
	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensation vertigineuse
	Fréquence indéterminée	Convulsions fébriles, convulsions
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Vomissements, Nausées
	Rare	Diarrhées, douleurs à l'estomac
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Urticaire, Prurit, Rash
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgies
	Rare	Douleurs aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Malaise
		Douleur au site d'injection
	Fréquent	Fièvre
		Au site d'injection : gonflement, érythème
	Peu fréquent	Fatigue
		Au site d'injection : prurit, chaleur, ecchymose, rash
	Rare	Frissons, douleur axillaire
		Au site d'injection : induration

Population pédiatrique

Le profil de tolérance de MenQuadfi chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans était globalement comparable à celui des adultes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 2 à 9 ans par rapport aux groupes plus âgés étaient : érythème et gonflement au site d'injection (très fréquent).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois par rapport aux groupes plus âgés étaient érythème et gonflement au site d'injection (très fréquent), vomissement (fréquent) et diarrhée (fréquent). Les réactions listées ci-dessous (Tableau 2), ont été rapportées suivant l'administration de MenQuadfi chez le jeune enfant au cours des études cliniques et de la surveillance après commercialisation:

Tableau 2 : Effets indésirables suivant une administration de MenQuadfi provenant d'essais cliniques et de la surveillance après commercialisation chez les sujets âgés de 12 à 23 mois.

Système classe organe MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Très rare	Réaction anaphylactique
	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité
	Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence
	Fréquence indéterminée	Convulsions fébriles, convulsions
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Vomissements, diarrhées
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pleurs anormaux
		Au site d'injection : sensibilité/douleur, érythème, gonflement
	Fréquent	Fièvre
	Peu fréquent	Au site d'injection : prurit, induration, ecchymose, rash

Population plus âgée

Globalement, les effets indésirables locaux et généraux observés dans les 7 jours suivant la vaccination avec une dose unique de MenQuadfi ont été identiques chez les adultes plus âgés (≥ 56 ans) et les adultes plus jeunes (de 18 à 55 ans), mais moins fréquent, sauf pour le prurit au site d'injection qui était plus fréquent chez l'adulte âgé de 56 ans et plus. Les effets indésirables étaient le plus souvent d'intensité légère ou modérée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage avec MenQuadfi est très improbable du fait de sa présentation en flacon monodose. Dans le cas où il y aurait un surdosage, il est recommandé de surveiller les fonctions vitales et d'administrer un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins antiméningococciques,

Code ATC : J07AH08

Mécanisme d'action

Les anticorps anti-capsulaires contre les méningocoques protègent contre les maladies méningococciques via leur activité bactéricide médiée par le complément. MenQuadfi induit la production d'anticorps bactéricides spécifiques des polysides capsulaires de *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W, et Y.

Immunogénicité

L'immunogénicité d'une dose unique de MenQuadfi administrée en primovaccination a été analysée au cours de six essais pivots : chez les jeunes enfants (âgés de 12-23 mois), les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans), les adultes (âgés de 18 à 55 ans) et les adultes plus âgés (de 56 ans et plus), et au cours de deux essais supplémentaires chez des jeunes enfants (âgés de 12 à 23 mois) et chez les enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans). L'immunogénicité d'une dose unique de MenQuadfi administrée en rappel après une première vaccination méningococcique a été analysée au cours d'un essai pivot (sujets âgés de 15 à 55 ans), et au cours de quatre essais supplémentaires : deux essais chez des enfants, 3 ans et 5 ans après avoir été primovaccinés lorsqu'ils étaient des jeunes enfants âgés entre 12 à 23 mois, un essai chez des adolescents et des adultes, 3 à 6 ans après la primovaccination, et une étude chez des adultes plus âgés, 3, 5 et 6 à 7 ans après la primovaccination à l'âge ≥ 56 ans. De plus, des données cliniques sur la persistance des anticorps à au moins 3 ans et jusqu'à 7 ans après une primo-vaccination avec MenQuadfi sont disponibles dans ces essais supplémentaires.

Des analyses primaires d'immunogénicité ont été menées en mesurant l'activité bactéricide du sérum (SBA) en utilisant du sérum humain comme source pour le complément exogène (hSBA). Les tests d'activité sérique bactéricide utilisant le complément de lapin (rSBA) ont été réalisés sur des sous-groupes pour tous les groupes d'âge et suivent globalement la tendance observée dans les tests d'activité sérique bactéricide utilisant le complément humain (hSBA). De plus, tous les sujets ont été évalués pour l'immunogénicité primaire mesurée par hSBA et rSBA contre le séro groupe C au cours de l'étude MEQ00065 [NCT03890367].

Immunogénicité chez les jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois

L'immunogénicité chez les sujets âgés de 12 à 23 mois a été évaluée dans trois essais cliniques (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371] et MEQ00065 [NCT03890367]).

L'essai MET51 a été conduite chez des sujets qui soit n'avaient jamais reçu de vaccination méningococcique, soit avaient été vaccinés avec un vaccin conjugué méningococcique monovalent C dans leur première année de vie (voir tableau 3).

Tableau 3 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MenQuadfi et MenACWY-TT 30 jours après vaccination des sujets âgés de 12 à 23 mois : sujets sans

antécédents de vaccination méningococcique uniquement (Naïfs) ou ensemble des sujets ((Naïfs+Primo MenC) (étude MET51*).

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

* Identifiant de l'essai clinique NCT02955797.

N: nombre de sujets inclus dans l'analyse per-protocol avec des résultats sérologiques valides. Le nombre de sujets varie en fonction des points de temps et du sérogroupe.

IC à 95 % d'une proportion calculé selon la méthode binomiale exacte.

** Critère de non-infériorité atteint.

- Réponse des sujets préalablement vaccinés avec un vaccin conjugué méningococcique monovalent C dans la première année de vie

Dans l'étude MET51 (NCT02955797), la majorité des jeunes enfants (âgés de 12 à 23 mois) préalablement vaccinés contre le méningocoque C dans la première année de vie ont obtenu, à J30 post-vaccination, des titres hSBA $\geq 1:8$ dans le groupe MenQuadfi (N = 198) ($\geq 86,7\%$) et dans le groupe MenACWY-TT (N = 99) ($\geq 85,7\%$). Ces jeunes enfants avaient reçu dans la première année de vie soit un vaccin MenC-TT, soit un vaccin MenC-CRM. Les pourcentages de séroprotection après vaccination étaient comparables entre MenQuadfi et MenACWY-TT pour tous les sérogroupes quels que soient les antécédents de vaccination.

Dans le sous-groupe de sujets vaccinés préalablement avec MenC-CRM, les MGTs pour le séro groupe A étaient inférieures dans le groupe MenQuadfi (N = 49) par rapport au groupe MenACWY-TT (N = 25) [12,0 (8,23 ; 17,5) vs 42,2 (25,9 ; 68,8)]. Après administration de MenQuadfi, le taux de séroprotection (titres hSBA $\geq 1:8$) pour les groupes A et W chez les sujets préalablement vaccinés avec MenC-CRM était inférieur mais toujours comparable au groupe MenACWY-TT [A : 68,8 % (53,7 ; 81,3) vs 96,0 % (79,6 ; 99,9) ; W : 68,1 % (52,9 ; 80,9) vs 79,2 % (57,8 ; 92,9)]. Les taux pour le séro groupe Y étaient plus élevés mais toujours comparables à ceux du groupe MenACWY-TT [95,8 % (85,7 ; 99,5) vs 80,0 % (59,3 ; 93,2)]. Les taux pour le séro groupe C étaient comparables dans les deux groupes [95,7 % (85,5 ; 99,5) vs 92,0 % (74,0 ; 99,0)]. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue. Cet aspect est à prendre en compte pour les sujets à risque élevé d'infection au séro groupe A et qui ont reçu un vaccin MenC-CRM dans leur première année de vie.

L'étude MET57 (NCT03205371) a été conduite chez des jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois, sans antécédent de vaccination méningococcique pour évaluer l'immunogénicité de l'administration concomitante de MenQuadfi avec les vaccins pédiatriques (ROR + V, DTCa-P-HepB-Hib ou PCV13). Globalement, les pourcentages de séroprotection post-vaccination (basée sur les titres hSBA) des sujets ayant reçu MenQuadfi étaient élevés pour tous les sérogroupes (entre 88,9 % and 100 %). Les taux de séroréponse et séroprotection en hSBA contre le séro groupe A étaient comparables quand MenQuadfi était co-administré avec un vaccin PCV13 ou seul (56,1 %, [IC à 95 % : 48,9 ; 63,2]) et 83,7 % [IC à 95 % : 77,7 ; 88,6]) vs 71,9 % [IC à 95 % : 61,8 ; 80,6] et 90,6 % [IC à 95 % : 82,9 ; 95,6]). Des différences ont été observées dans les MGTs hSBA pour le séro groupe A quand MenQuadfi était co-administré avec un vaccin PCV13 (N = 196) comparativement à l'administration de MenQuadfi seul (N = 96) (24,6 [IC à 95 % : 20,2 ; 30,1] et 49,0 [IC à 95 % : 36,8 ; 65,3]). La pertinence clinique de cette observation est inconnue mais elle doit être prise en considération chez les sujets à risque élevé d'infection au séro groupe A où l'utilisation de MenQuadfi et PCV13 peut être envisagée en administration séparée.

L'étude MEQ00065 (NCT03890367) a été menée chez des jeunes enfants sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 12 à 23 mois afin d'évaluer l'immunogénicité contre le séro groupe C en utilisant des tests hSBA et rSBA après l'administration d'une dose unique de MenQuadfi par rapport à MenACWY-TT ou à MenC-TT.

La supériorité de MenQuadfi a été démontrée par rapport au vaccin MenACWY-TT pour le taux de séroprotection hSBA et les MGTs hSBA et rSBA contre le méningocoque de séro groupe C. La non-infériorité a été démontrée pour le taux de séroprotection rSBA contre le méningocoque de séro groupe C.

La supériorité de MenQuadfi a également été démontrée par rapport au vaccin MenC-TT pour les MGTs rSBA et hSBA contre le méningocoque de séro groupe C, et la non-infériorité a été démontrée pour les taux de séroprotection rSBA et hSBA contre le méningocoque de séro groupe C (voir tableau 4).

Tableau 4 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides hSBA et rSBA contre le séro groupe C des vaccins MenQuadfi, MenACWY-TT et MenC-TT 30 jours après vaccination de sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 12 à 23 mois (étude MEQ00065*)

Critères	MenQuadfi (IC à 95%)	MenACWY-TT (IC à 95%)	MenC-TT (IC à 95%)	MenQuadfi (IC à 95%)	MenACWY-TT (IC à 95%)	MenC-TT (IC à 95 %)
	hSBA			rSBA		
	N=214	N=211	N= 216	N=213	N=210	N= 215
≥1:8 % (Séroprotection)	99,5 ^{#§} (97,4 ; 100)	89,1 (84,1 ; 93,0)	99,5 (97,4 ; 100)	100 [¶] (98,3 ; 100)	94,8 (90,8 ; 97,4)	100 (98,3 ; 100)
Séroréponse %	99,5 (97,4 ; 100)	83,4 (77,7 ; 88,2)	99,1 (96,7 ; 99,9)	99,5 (97,4 ; 100)	92,9 (88,5 ; 95,9)	99,5 (97,4 ; 100)
MGTs	515 [§] (450 ; 591)	31,6 (26,5 ; 37,6)	227 (198 ; 260)	2143 [¶] (1870 ; 2456)	315 (252 ; 395)	1624 (1425 ; 1850)

* Identifiant de l'essai clinique NCT03890367

supériorité de MenQuadfi démontrée par rapport à MenACWY-TT (taux de séroprotection hSBA)

§ non-infériorité de MenQuadfi démontrée par rapport à MenC-TT (taux de séroprotection hSBA)

§ supériorité de MenQuadfi démontrée par rapport à MenACWY-TT et MenC-TT (MGTs hSBA)

¶ non-infériorité de MenQuadfi démontrée par rapport à MenACWY-TT et MenC-TT (taux de séroprotection rSBA)

¶ supériorité de MenQuadfi démontrée par rapport à MenACWY-TT et MenC-TT (MGTs rSBA)

N : nombre de sujets inclus dans l'analyse per-protocol avec des résultats sérologiques valides.

IC à 95 % d'une proportion calculé selon la méthode binomiale exacte.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 2 à 9 ans

L'immunogénicité chez les sujets âgés de 2 à 9 ans a été évaluée dans l'étude MET35 (NCT03077438) (stratifiée par âge : de 2 à 5 et de 6 à 9 ans) qui comparait les séroréponses après vaccination avec MenQuadfi ou MenACWY-CRM.

Globalement pour les sujets âgés de 2 à 9 ans, la non-infériorité, basée sur la séroréponse hSBA, a été démontrée pour MenQuadfi par rapport à MenACWY-CRM pour les quatre sérogroupes.

Tableau 5 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MenQuadfi et MenACWY-CRM 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 9 ans (Etude MET35*)

2-5 ans d'âge			6-9 ans d'âge	
Critère par séro groupe	MenQuadfi (IC à 95 %)	MenACWY-CRM (IC à 95 %)	MenQuadfi (IC à 95 %)	MenACWY-CRM (IC à 95 %)
A	N=227-228	N=221	N=228	N=237
≥1:8 % (Séroprotection)	84,6 (79,3 ; 89,1)	76,5 (70,3 ; 81,9)	88,2 (83,2 ; 92,0)	81,9 (76,3 ; 86,5)
Séroréponse %	52,4 (45,7 ; 59,1)	44,8 (38,1 ; 51,6)	58,3 (51,6 ; 64,8)	50,6 (44,1 ; 57,2)
MGT hSBA	21,6 (18,2 ; 25,5)	18,9 (15,5 ; 23,0)	28,4 (23,9 ; 33,8)	26,8 (22,0 ; 32,6)
C	N=229	N=222-223	N=229	N=236
≥1:8 % (Séroprotection)	97,4 (94,4 ; 99,0)	64,6 (57,9 ; 70,8)	98,3 (95,6 ; 99,5)	69,5 (63,2 ; 75,3)
% Séroréponse	94,3 (90,5 ; 96,9)	43,2 (36,6 ; 50,0)	96,1 (92,7 ; 98,2)	52,1 (45,5 ; 58,6)
MGT hSBA	208 (175 ; 246)	11,9 (9,79 ; 14,6)	272 (224 ; 330)	23,7 (18,2 ; 31,0)
W	N=229	N=222	N=229	N=237

≥1:8 % (Séroprotection)	90,8 (86,3 ; 94,2)	80,6 (74,8 ; 85,6)	98,7 (96,2 ; 99,7)	91,6 (87,3 ; 94,8)
Séroréponse %	73,8 (67,6 ; 79,4)	61,3 (54,5 ; 67,7)	83,8 (78,4 ; 88,4)	66,7 (60,3 ; 72,6)
MGT hSBA	28,8 (24,6 ; 33,7)	20,1 (16,7 ; 24,2)	48,9 (42,5 ; 56,3)	33,6 (28,2 ; 40,1)
Y	N=229	N=222	N=229	N=237
≥1:8 % (Séroprotection)	97,8 (95,0 ; 99,3)	86,9 (81,8 ; 91,1)	99,1 (96,9 ; 99,9)	94,5 (90,8 ; 97,0)
% Séroréponse	88,2 (83,3 ; 92,1)	77,0 (70,9 ; 82,4)	94,8 (91,0 ; 97,3)	81,4 (75,9 ; 86,2)
MGT hSBA	49,8 (43,0 ; 57,6)	36,1 (29,2 ; 44,7)	95,1 (80,2 ; 113)	51,8 (42,5 ; 63,2)

* Identifiant de l'essai clinique NCT03077438.

N: nombre de sujets inclus dans l'analyse per-protocol avec des résultats sérologiques valides. Le nombre de sujets varie en fonction des points de temps et de sérotype.

IC à 95 % d'une proportion calculé selon la méthode binomiale exacte.

Immunogénicité chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans

L'immunogénicité chez les sujets âgés de 10 à 17 ans a été évaluée dans trois essais qui comparaient les séroréponses après vaccination soit par MenQuadfi, soit par MenACWY-CRM (MET50 [NCT02199691]) ou MenACWY-DT (MET43 [NCT02842853]), ou comparaient la séroprotection après vaccination soit par MenQuadfi ou par MenACWY-TT (MEQ00071 [NCT04490018]).

L'étude MET50 a été conduite chez des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique. Elle a évalué la séroréponse après administration, soit de MenQuadfi seul, soit de MenACWY-CRM seul, soit de MenQuadfi coadministré avec les vaccins dTca et 4vHPV, soit de dTca et 4vHPV seuls.

Tableau 6 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MenQuadfi et MenACWY-CRM 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 10 à 17 ans (Etude MET50*)

Critère par sérotype	MenQuadfi (IC à 95 %)		MenACWY-CRM (IC à 95 %)	
A	N=463		N=464	
≥1:8 % (Séroprotection)	93,5	(90,9 ; 95,6)	82,8	(79,0 ; 86,1)
Séroréponse % ***#	75,6	(71,4 ; 79,4)	66,4	(61,9 ; 70,7)
MGT hSBA	44,1	(39,2 ; 49,6)	35,2	(30,3 ; 41,0)
C	N=462		N=463	
≥1:8 % (Séroprotection)	98,5	(96,9 ; 99,4)	76,0	(71,9 ; 79,8)
Séroréponse % ***#	97,2	(95,2 ; 98,5)	72,6	(68,3 ; 76,6)
MGT hSBA	38,7	(32,9 ; 45,6)	51,4	(41,2 ; 64,2)
W	N=463		N=464	
≥1:8 % Séroprotection)	99,1	(97,8 ; 99,8)	90,7	(87,7 ; 93,2)
Séroréponse % ***#	86,2	(82,7 ; 89,2)	66,6	(62,1 ; 70,9)
MGT hSBA	86,9	(77,8 ; 97,0)	36,0	(31,5 ; 41,0)
Y	N=463		N=464	
≥1:8 % (Séroprotection)	97,2	(95,2 ; 98,5)	83,2	(79,5 ; 86,5)
Séroréponse % ***#	97,0	(95,0 ; 98,3)	80,8	(76,9 ; 84,3)
MGT hSBA	75,7	(66,2 ; 86,5)	27,6	(23,8 ; 32,1)

* Identifiant de l'essai clinique NCT02199691

N : nombre de sujets inclus dans l'analyse per-protocol avec des résultats sérologiques valides

IC à 95 % d'une proportion calculé selon la méthode binomiale exacte

** titres hSBA post-vaccination $\geq 1:8$ pour les sujets avec un titre hSBA pre-vaccination $< 1:8$ ou augmentation d'au moins 4 fois du titre hSBA entre avant et après vaccination pour les sujets avec un titre hSBA pre-vaccination $\geq 1:8$ # Critère de non-infériorité atteint

L'étude MET43 a été conduite pour évaluer l'immunogénicité de MenQuadfi comparée à MenACWY-DT chez des enfants, adolescents et adultes (âgés de 10 à 55 ans)

Tableau 7 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MenQuadfi et MenACWY-DT 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 10 à 17 ans (Etude MET43*)

Critère par sérogroupe	MenQuadfi (IC à 95 %)		MenACWY-DT (IC à 95 %)	
A	N=1097		N=300	
$\geq 1:8$ % (Séroprotection)	96,2	(94,9 ; 97,2)	89,0	(84,9 ; 92,3)
Séroréponse % **	74,0	(71,3 ; 76,6)	55,3	(49,5 ; 61,0)
MGT hSBA	78	(71,4 ; 85,2)	44,2	(36,4 ; 53,7)
C	N=1097-1098		N=300	
$\geq 1:8$ % (Séroprotection)	98,5	(97,5 ; 99,1)	74,7	(69,3 ; 79,5)
Séroréponse % **	95,6	(94,2 ; 96,8)	53,3	(47,5 ; 59,1)
MGT hSBA	504	(456 ; 558)	44,1	(33,7 ; 57,8)
W	N=1097		N=300	
$\geq 1:8$ % (Séroprotection)	98,3	(97,3 ; 99,0)	93,7	(90,3 ; 96,1)
Séroréponse % **	84,5	(82,2 ; 86,6)	72,0	(66,6 ; 77,0)
MGT hSBA	97,2	(88,3 ; 107)	59,2	(49,1 ; 71,3)
Y	N=1097		N=300	
$\geq 1:8$ % (Séroprotection)	99,1	(98,3 ; 99,6)	94,3	(91,1 ; 96,7)
Séroréponse % **	95,6	(94,2 ; 96,8)	85,7	(81,2 ; 89,4)
MGT hSBA	208	(189 ; 228)	80,3	(65,6 ; 98,2)

* Identifiant de l'essai clinique NCT02842853

N: nombre de sujets inclus dans l'analyse per-protocol avec des résultats sérologiques valides. Le nombre de sujets varie en fonction des points de temps et de sérogroupe.

IC à 95% d'une proportion calculé selon la méthode binomiale exacte

** Critère de non-infériorité atteint

L'étude MEQ00071 a été conduite chez des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique ou qui avaient reçu une primovaccination avec un vaccin MenC avant l'âge de 2 ans. La séroprotection a été évaluée 30 jours après l'administration soit de MenQuadfi seul, soit de MenACWY-TT seul ou de MenQuadfi co-administré avec dTcaP et 9vHPV.

Tableau 8 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MenQuadfi et MenACWY-TT 30 jours après la vaccination chez les sujets sans antécédents de vaccination méningococcique et les sujets primovaccinés contre le méningocoque C âgés de 10 à 17 ans (étude MEQ00071*)

Critère par sérogroupe	MenQuadfi (IC à 95 %)		MenACWY-TT (IC à 95 %)	
A	N=158-159		N=159-160	
$\geq 1:8$ % (Séroprotection)**	97,5	(93,7 ; 99,3)	92,5	(87,3 ; 96,1)
Séroréponse %	88,0	(81,9 ; 92,6)	75,5	(68,0 ; 81,9)
MGT hSBA	78,2	(64,6 ; 94,7)	56,0	(44,0 ; 71,2)

Critère par séro groupe	MenQuadfi (IC à 95 %)		MenACWY-TT (IC à 95 %)	
C	N=158-159		N=160-161	
≥ 1:8 % (Séroprotection)**	100	(97,7 ; 100)	95,0	(90,4 ; 97,8)
Séroréponse %	99,4	(96,5 ; 100)	88,8	(82,8 ; 93,2)
MGT hSBA	2294	(1675 ; 3142)	619	(411 ; 931)
W	N=159		N=159	
≥ 1:8 % (Séroprotection)**	100	(97,7 ; 100)	98,8	(95,6 ; 99,8)
Séroréponse %	93,1	(88,0 ; 96,5)	81,4	(74,5 ; 87,1)
MGT hSBA	134	(109 ; 164)	64,6	(52,5 ; 79,4)
Y	N=158		N=160	
≥ 1:8 % (Séroprotection)**	99,4	(96,5 ; 100)	98,1	(94,6 ; 99,6)
Séroréponse %	98,7	(95,5 ; 99,8)	88,1	(82,1 ; 92,7)
MGT hSBA	169	(141 ; 202)	84,8	(68,3 ; 105)

* Identifiant de l'essai clinique NCT04490018

N : nombre de sujets inclus dans l'analyse per-protocol avec des résultats sérologiques valides. Le nombre de sujets varie en fonction des points de temps et de séro groupe.

IC à 95% d'une proportion calculé selon la méthode binomiale exacte

** Critère de non-infériorité atteint

Dans une analyse exploratoire menée dans un sous-groupe non randomisé de participants (N=60), les réponses immunitaires et taux de séroprotection ont été mesurés 6 et 30 jours après l'administration concomitante de MenQuadfi avec dTcaP et 9vHPV. La proportion de sujets ayant présenté une séroprotection contre le séro groupe A n'a pas augmenté dans les 6 jours, tandis que la plupart des sujets présentaient une séroprotection contre les séro groupes C, W et Y (> 94 %). Après 30 jours, les taux de séroprotection dans ce sous-groupe étaient comparables à ceux de la population totale de l'essai présentés dans le tableau 8.

Réponse chez les sujets selon le statut de vaccination par MenC

L'immunogénicité contre le séro groupe C après l'administration d'une dose unique de MenQuadfi comparativement à une dose unique de MenACWY-TT a été évaluée chez des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique et chez des sujets primovaccinés avec un vaccin MenC (avant l'âge de deux ans) (MEQ00071). Chez les sujets sans antécédents de vaccination méningococcique, la séroréponse et les taux de MGT hSBA contre le séro groupe C étaient plus élevées chez ceux ayant reçu MenQuadfi que chez ceux ayant reçu MenACWY-TT, avec des taux de séroprotection qui avaient tendance à augmenter. Aucune différence en terme de réponse en anticorps n'a été observée entre les groupes chez les sujets primovaccinés avec un vaccin MenC.

Immunogénicité chez les adultes âgés de 18 à 55 ans

L'immunogénicité chez les sujets âgés de 18 à 55 ans a été évaluée dans l'étude MET43 (NCT02842853) qui comparait MenQuadfi et MenACWY-DT.

Tableau 9 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MenQuadfi et MenACWY-DT 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 18 à 55 ans (Etude MET43*)

Critère par séro groupe	MenQuadfi (IC à 95 %)		MenACWY-DT (IC à 95 %)	
A	N=1406-1408		N=293	
≥ 1:8 % (Séroprotection)	93,5	(92,1 ; 94,8)	88,1	(83,8 ; 91,5)
Séroréponse % **	73,5	(71,2 ; 75,8)	53,9	(48,0 ; 59,7)
MGT hSBA	106	(97,2 ; 117)	52,3	(42,8 ; 63,9)

Critère par séro groupe	MenQuadfi (IC à 95 %)		MenACWY-DT (IC à 95 %)	
C	N=1406-1408		N=293	
≥ 1:8 % (Séroprotection)	93,5	(92,0 ; 94,7)	77,8	(72,6 ; 82,4)
Séroréponse % **	83,4	(81,4 ; 85,3)	42,3	(36,6 ; 48,2)
MGT hSBA	234	(210 ; 261)	37,5	(29,0 ; 48,5)
W	N=1408-1410		N=293	
≥ 1:8 % (Séroprotection)	94,5	(93,2 ; 95,7)	80,2	(75,2 ; 84,6)
Séroréponse % **	77,0	(74,7 ; 79,2)	50,2	(44,3 ; 56,0)
MGT hSBA	75,6	(68,7 ; 83,2)	33,2	(26,3 ; 42,0)
Y	N=1408-1410		N=293	
≥ 1:8 % (Séroprotection)	98,6	(97,8 ; 99,1)	81,2	(76,3 ; 85,5)
Séroréponse % **	88,1	(86,3 ; 89,8)	60,8	(54,9 ; 66,4)
MGT hSBA	219	(200 ; 239)	54,6	(42,3 ; 70,5)

* Identifiant de l'essai clinique NCT02842853.

N : nombre de sujets inclus dans l'analyse per-protocol avec des résultats sérologiques valides. Le nombre de sujets varie en fonction des points de temps et de séro groupe.

IC à 95 % d'une proportion calculé selon la méthode binomiale exacte.

** Critère de non-infériorité atteint.

Immunogénicité chez les adultes âgés de 56 ans et plus

L'immunogénicité chez les sujets âgés de 56 ans et plus (moyenne 67,1 ans, plage 56,0 - 97,2 ans) a été évaluée dans l'étude MET49 (NCT02842866) qui comparait l'immunogénicité de MenQuadfi au vaccin polysidique non conjugué MenACWY.

Tableau 10 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MenQuadfi et MenACWY polysidique non conjugué 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 56 ans et plus (Etude MET49*)

Critère par séro groupe	MenQuadfi (IC à 95 %)		MenACWY polysidique non conjugué (IC à 95 %)	
A	N=433		N=431	
≥ 1:8 % (Séroprotection)	89,4	(86,1 ; 92,1)	84,2	(80,4 ; 87,5)
Séroréponse % **	58,2	(53,4 ; 62,9)	42,5	(37,7 ; 47,3)
MGT hSBA	55,1	(46,8 ; 65,0)	31,4	(26,9 ; 36,7)
C	N=433		N=431	
≥ 1:8 % (Séroprotection)	90,1	(86,9 ; 92,7)	71,0	(66,5 ; 75,2)
Séroréponse % **	77,1	(72,9 ; 81,0)	49,7	(44,8 ; 54,5)
MGT hSBA	101	(83,8 ; 123)	24,7	(20,7 ; 29,5)
W	N=433		N=431	
≥ 1:8 % (Séroprotection)	77,4	(73,1 ; 81,2)	63,1	(58,4 ; 67,7)
Séroréponse % **	62,6	(57,8 ; 67,2)	44,8	(40,0 ; 49,6)
MGT hSBA	28,1	(23,7 ; 33,3)	15,5	(13,0 ; 18,4)
Y	N=433		N=431	
≥ 1:8 % (Séroprotection)	91,7	(88,7 ; 94,1)	67,7	(63,1 ; 72,1)
séroréponse % **	74,4	(70,0 ; 78,4)	43,4	(38,7 ; 48,2)
MGT hSBA	69,1	(58,7 ; 81,4)	21,0	(17,4 ; 25,3)

* Identifiant de l'essai clinique NCT02842866.

N : nombre de sujets inclus dans l'analyse per-protocol avec des résultats sérologiques valides.

IC à 95 % d'une proportion calculé selon la méthode binomiale exacte

** Critère de non-infériorité atteint.

Persistance de la réponse immunitaire et de la réponse d'une dose de rappel MenQuadfi

La persistance des anticorps après la primovaccination chez les jeunes enfants, les adolescents et les jeunes adultes, ainsi que chez les personnes âgées, a été évaluée à au moins 3 ans et jusqu'à 7 ans après la primovaccination. L'immunogénicité d'une dose de rappel de MenQuadfi a également été évaluée.

Persistance de la réponse immunitaire et de la réponse d'une dose de de rappel MenQuadfi chez les enfants âgés de 4 à 5 ans

L'étude MET62 (NCT03476135) a évalué la persistance des anticorps après l'administration d'une première dose, l'immunogénicité et la tolérance d'une dose de rappel de MenQuadfi chez des enfants âgés de 4 à 5 ans. Ces enfants ont été primovaccinés avec une dose unique de MenQuadfi ou de MenACWY-TT 3 ans auparavant, à l'âge de 12 à 23 mois, au cours de l'étude MET54 phase II. La persistance des anticorps avant la dose de rappel MenQuadfi et la réponse immunitaire de la dose de rappel ont été évaluées en fonction du vaccin (MenQuadfi ou MenACWY-TT) reçu 3 ans auparavant (voir Tableau 11).

Pour tous les sérogroupes, les MGTs hSBA étaient plus élevées à J30 après l'administration de la première dose qu'à 3 ans après l'administration de la première dose (J0 avant l'administration de la dose de rappel) pour MenQuadfi ou MenACWY-TT. Les MGTs à 3 ans après l'administration de la première dose (J0-avant l'administration de la dose de rappel) étaient plus élevés que les MGTs avant la première dose, indiquant la persistance à long terme de la réponse immunitaire.

Après la dose de rappel, les taux de séroprotection étaient proches de 100 % pour tous les sérogroupes chez les enfants primovaccinés avec MenQuadfi.

Tableau 11 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides 30 jours après la vaccination de rappel et persistance chez les enfants (âgés de 4 à 5 ans) 3 ans après une première dose de MenQuadfi ou de MenACWY-TT administrée dans l'étude MET54* (Etude MET62)**

Critère par séro groupe	Rappel avec MenQuadfi après une première dose de MenQuadfi (IC à 95%)			Rappel avec MenQuadfi après une première dose de MenACWY-TT (IC à 95%)			Rappel avec MenQuadfi après une première dose de MenQuadfi ou MenACWY-TT (IC à 95%)		
	Persistance [#] N=42		Rappel ^{\$} N=40	Persistance [#] N=49		Rappel ^{\$} N=44	Persistance [#] N=91		Rappel ^{\$} N=84
	J30 après la première dose	3 ans après l'administration de la première dose (J0-avant la dose de rappel)		J30 après la première dose	3 ans après l'administration de la première dose (J0-avant la dose de rappel)		J30 après la première dose	3 ans après l'administration de la première dose (J0-avant la dose de rappel)	
A									
≥ 1:8 % (Séroprotection)	97,6 (87,4 ; 99,9)	66,7 (50,5 ; 80,4)	100 (91,2 ; 100)	89,8 (77,8 ; 96,6)	83,7 (70,3 ; 92,7)	100 (92,0 ; 100)	93,4 (86,2 ; 97,5)	75,8 (65,7 ; 84,2)	100 (95,7 ; 100)
Séroréponse %	-	-	100 (91,2 ; 100)	-	-	95,5 (84,5 ; 99,4)	-	-	97,6 (91,7 ; 99,7)
MGT hSBA	83,3 (63,9 ; 10,9)	11,9 (8,11 ; 17,4)	763 (521 ; 1117)	49,6 (32,1 ; 76,7)	14,7 (10,7 ; 20,2)	659 (427 ; 1017)	63,0 (48,3 ; 82,2)	13,3 (10,5 ; 17,0)	706 (531 ; 940)

C									
≥1:8 % (Séroprotectio n)	100 (91,6 ; 100)	100 (91,6 ; 100)	100 (91,2 ; 100)	87,8 (75,2 ; 95,4)	57,1 (42,2 ; 71,2)	100 (92,0 ; 100)	93,4 (86,2 ; 97,5)	76,9 (66,9 ; 85,1)	100 (95,7 ; 100)
Séroréponse %	-	-	95,0 (83,1 ; 99,4)	-	-	100 (92,0 ; 100)	-	-	97,6 (91,7 ; 99,7)
MGT hSBA	594 (445 ; 793)	103 (71,7 ; 149)	5894 (4325; 8031)	29,4 (20,1 ; 43,1)	11,6 (7,28 ; 18,3)	1592 (1165 ; 2174)	118 (79,3 ; 175)	31,8 (21,9 ; 46,1)	2969 (2293 ; 3844)
W									
≥1:8 % (Séroprotectio n)	100 (91,6 ; 100)	97,6 (87,4 ; 99,9)	97,5 (86,8 ; 99,9)	95,9 (86,0 ; 99,5)	83,7 (70,3 ; 92,7)	100 (92,0 ; 100)	97,8 (92,3 ; 99,7)	90,1 (82,1 ; 95,4)	98,8 (93,5 ; 100)
Séroréponse %	-	-	97,5 (86,8 ; 99,9)	-	-	100 (92,0 ; 100)	-	-	98,8 (93,5 ; 100)
MGT hSBA	71,8 (53,3 ; 96,7)	50,0 (35,9 ; 69,5)	2656 (1601 ; 4406)	40,1 (30,6 ; 52,6)	21,2 (14,6 ; 30,9)	3444 (2387 ; 4970)	52,5 (42,7 ; 64,5)	31,5 (24,2 ; 41,0)	3043 (2248 ; 4120)
Y									
≥1:8 % (Séroprotectio n)	100 (91,6 ; 100)	97,6 (87,4 ; 99,9)	100 (91,2 ; 100)	100 (92,7 ; 100)	89,8 (77,8 ; 96,6)	100 (92,0 ; 100)	100 (96,0 ; 100)	93,4 (86,2 ; 97,5)	100 (95,7 ; 100)
Séroréponse %	-	-	100 (91,2 ; 100)	-	-	100 (92,0 ; 100)	-	-	100 (95,7 ; 100)
MGT hSBA	105 (73,9 ; 149)	32,5 (24,8 ; 42,7)	2013 (1451 ; 2792)	75,8 (54,2 ; 106)	18,2 (13,8 ; 24,0)	2806 (2066 ; 3813)	88,1 (69,3 ; 112)	23,8 (19,4 ; 29,1)	2396 (1919; 2991)

* Identifiant de l'essai clinique MET54 – NCT03205358. L'essai a été mené chez les jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois.

** Identifiant de l'essai clinique MET62 – NCT03476135

#N calculé en utilisant l'ensemble d'analyse per protocole (PPAS) avec des résultats sérologiques valides ; rappel = J30 MET62.

#N calculé en utilisant l'ensemble d'analyse complet pour la persistance (FASP) avec des résultats sérologiques valides ; J30 après la première dose = J30 MET54, 3 ans après l'administration de la première dose (J0-avant la dose de rappel) = D0 MET62.

Séroréponse au vaccin : le titre est < 1:8 au départ avec un titre post-vaccination ≥ 1:16 ou le titre est ≥ 1:8 au départ avec une augmentation ≥ 4 fois en post-vaccination.

IC à 95% de la proportion unique calculée à partir de la méthode binomiale exacte.

Persistance de la réponse immunitaire et de la réponse d'une dose de de rappel MenQuadfi chez les enfants âgés de 6 à 7 ans

L'étude MEQ00073 (NCT04936685) a évalué la persistance des anticorps après l'administration d'une première dose, l'immunogénicité et la tolérance d'une dose de rappel de MenQuadfi chez les enfants âgés de 6 à 7 ans, primovaccinés 5 ans auparavant avec une première dose de MenQuadfi lorsqu'ils étaient âgés entre 12 et 23 mois au cours de l'étude MET51(voir le tableau 12).

Pour tous les sérogroupes, les MGTs à 5 ans après l'administration de la première dose (avant la dose de rappel) étaient plus élevés que les MGTs avant la première dose, indiquant la persistance de la réponse immunitaire.

Après la dose de rappel, les taux de séroprotection étaient proches de 100 % pour tous les sérogroupes chez les enfants primovaccinés avec le vaccin MenQuadfi (98,9 %, 97,7 %, 100 % et 100 % pour les sérogroupes A, C, W et Y, respectivement).

Tableau 12 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides 30 jours après la vaccination de rappel avec MenQuadfi et persistance chez les enfants (âgés de 6 à 7 ans) 5 ans après une première dose de MenQuadfi administrée dans l'étude MET51* – (étude MEQ00073)**

	Rappel avec MenQuadfi après une première dose de MenQuadfi (IC à 95 %)		
	Persistance[#]		Rappel^{\$} N=88
Critère par séro groupe	J30 après la première dose N=208	5 ans après l'administration de la première dose (J0-avant la dose de rappel) N=208	
A			
≥1:8 % (Séroprotection)	90,4 (85,5 ; 94,0)	76,0 (69,6 ; 81,6)	98,9 (93,8 ; 100)
Séroréponse %	-	-	93,2 (85,7 ; 97,5)
MGT hSBA	28,9 (24,5 ; 34,0)	14,5 (12,0 ; 17,5)	1143 (820 ; 1594)
C			
≥1:8 % (Séroprotection)	99,5 (97,4 ; 100)	85,1 (79,5 ; 89,6)	97,7 (92,0 ; 99,7)
Séroréponse %	-	-	97,7 (92,0 ; 99,7)
MGT hSBA	1315 (1002 ; 1724)	37,6 (29,8 ; 47,4)	8933 (6252 ; 12764)
W			
≥1:8 % (Séroprotection)	83,7 (77,9 ; 88,4)	84,6 (79,0 ; 89,2)	100 (95,9 ; 100)
Séroréponse %	-	-	98,9 (93,8 ; 100)
MGT hSBA	25,7 (21,3 ; 31,0)	30,7 (24,9 ; 37,9)	8656 (6393 ; 11721)
Y			
≥1:8 % (Séroprotection)	92,3 (87,8 ; 95,5)	68,8 (62,0 ; 75,0)	100 (95,9 ; 100)
Séroréponse %	-	-	98,9 (93,8 ; 100)
MGT hSBA	41,6 (35,0 ; 49,6)	12,7 (10,5 ; 15,4)	372 (2908 ; 4776)

* Identifiant de l'essai clinique MET51 – NCT02955797. L'essai a été mené chez les jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois.

** Identifiant de l'essai clinique MEQ00073 – NCT04936685

N calculé en utilisant l'ensemble d'analyse complet pour la persistance (FASP) avec des résultats sérologiques valides ; J30 après la première dose administrée dans l'étude MET 51 = J30 MET51, ou 5 ans après l'administration de la première dose et avant l'administration de la dose de rappel dans l'étude MEQ000073 (J0-avant la dose de rappel) = J0 MEQ000073..

\$ N calculé en utilisant l'ensemble d'analyse per protocole (PPAS1) avec des résultats sérologiques valides ; Rappel= J30 après la dose de rappel administrée dans l'étude MEQ000073 et 5 ans après l'administration de la première dose dans MET51.

Séroréponse au vaccin : le titre est < 1:8 au départ avec un titre post-vaccination ≥ 1:16 ou le titre est ≥ 1:8 au départ avec une augmentation ≥ 4 fois en post-vaccination.

IC à 95% de la proportion unique calculée à partir de la méthode binomiale exacte.

Réponse chez les sujets selon le statut vaccinal de MenC avant la primovaccination avec MenQuadfi dans MET51

Les réponses en anticorps contre le séro groupe C après l'administration d'une dose de rappel de MenQuadfi étaient comparables, quel que soit le statut vaccinal de MenC au cours de leur première année de vie, à avant la primovaccination avec MenQuadfi 5 ans auparavant dans l'étude MET51.

Persistance de la réponse immunitaire et de la réponse d'une dose de de rappel MenQuadfi chez les adolescents et les adultes âgés de 13 à 26 ans

MET59 (NCT04084769) a évalué la persistance des anticorps après l'administration d'une première dose, l'immunogénicité et la tolérance d'une dose de rappel MenQuadfi chez les adolescents et les adultes âgés de 13 à 26 ans ayant reçu une dose unique de MenQuadfi dans les études MET50 ou

MET43 ou de MenACWY-CRM dans l'étude MET50 ou en dehors des études Sanofi Pasteur, 3 à 6 ans auparavant. La persistance des anticorps avant la dose de rappel MenQuadfi et la réponse immunitaire de la dose de rappel ont été évaluées en fonction du vaccin (MenQuadfi ou MenACWY-CRM) reçu 3 à 6 ans auparavant (voir tableau 12).

Pour tous les sérogroupes, les MGTs hSBA étaient plus élevées à J30 après l'administration de la première dose qu'à 3-6 ans après l'administration de la première dose (J0 avant l'administration de la dose de rappel) pour MenQuadfi ou MenACWY-TT. Les MGTs 3 à 6 ans après l'administration de la première dose (J0 avant l'administration de la dose de rappel) étaient plus élevées que les MGTs avant la première dose, indiquant la persistance à long terme de la réponse immunitaire.

Après la dose de rappel, les taux de séroprotection étaient proches de 100 % pour tous les sérogroupes chez les adolescents et les adultes primovaccinés avec MenQuadfi.

Tableau 13 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides 6 à 30 jours après la vaccination de rappel et de la persistance chez les adolescents et adultes (âgés de 13 à 26 ans) après une première dose de MenQuadfi ou de MenACWY-CRM 3 à 6 ans auparavant dans les études MET50*, MET43 ou en dehors des études Sanofi Pasteur – (étude MET59***)**

Critère par sérogroupe	Rappel avec MenQuadfi après une première dose de MenQuadfi (IC à 95 %)				Rappel avec MenQuadfi après une première dose de MenACWY-CRM (IC à 95 %)			
	Persistance^		Rappel§		Persistance^		Rappel§	
	J30 après la première dose N=376	3-6 ans après l'administration de la première dose (J0-avant la dose de rappel) N=379-380	J06 – Après la dose de rappel N=46	J30 – Après la dose de rappel N=174	J30 après la première dose N=132-133	3-6 ans après l'administration de la première dose (J0-avant la dose de rappel) N=140	J06 – Après la dose de rappel N=45	J30 – Après la dose de rappel N=176
A								
≥ 1:8 % (Séroprotection)	94,7 (91,9 ; 96,7)	72,8 (68,0 ; 77,2)	91,3 (79,2 ; 97,6)	99,4 (96,8 ; 100)	81,2 (73,5 ; 87,5)	71,4 (63,2 ; 78,7)	95,6 (84,9 ; 99,5)	99,4 (96,9 ; 100)
Séroréponse %	-	-	82,6 (68,6 ; 92,2)	94,8 (90,4 ; 97,6)	-	-	77,8 (62,9 ; 88,8)	93,2 (88,4 ; 96,4)
MGT hSBA	45,2 (39,9 ; 51,1)	12,5 (11,1 ; 14,1)	289 (133 ; 625)	502 (388 ; 649)	32,8 (25,0 ; 43,1)	11,6 (9,41 ; 14,3)	161 (93,0 ; 280)	399 (318 ; 502)
C								
≥ 1:8 % (Séroprotection)	98,1 (96,2 ; 99,2)	86,3 (82,4 ; 89,6)	100 (92,3 ; 100)	100 (97,9 ; 100)	74,2 (65,9 ; 81,5)	49,3 (40,7 ; 57,9)	97,8 (88,2 ; 99,9)	100 (97,9 ; 100)
Séroréponse %	-	-	89,1 (76,4 ; 96,4)	97,1 (93,4 ; 99,1)	-	-	93,3 (81,7 ; 99,6)	98,9 (96,0 ; 99,9)
MGT hSBA	417 (348 ; 500)	37,5 (31,6 ; 44,5)	3799 (2504 ; 5763)	3708 (3146 ; 4369)	49,7 (32,4 ; 76,4)	11,0 (8,09 ; 14,9)	919 (500 ; 1690)	2533 (2076 ; 3091)
W								
≥ 1:8 % (Séroprotection)	100 (99,0 ; 100)	88,9 (85,3 ; 91,9)	100 (92,3 ; 100)	100 (97,9 ; 100)	93,2 (87,5 ; 96,9)	76,4 (68,5 ; 83,2)	100 (92,1 ; 100)	100 (97,9 ; 100)
Séroréponse %	-	-	97,8 (88,5 ; 99,9)	97,7 (94,2 ; 99,4)	-	-	88,9 (75,9 ; 96,3)	98,9 (96,0 ; 99,9)

MGT hSBA	82,7 (73,6 ; 92,9)	28,8 (25,1 ; 33,0)	1928 (1187 ; 3131)	2290 (1934 ; 2711)	45,1 (34,3 ; 59,4)	14,9 (11,9 ; 18,6)	708 (463 ; 1082)	2574 (2178 ; 3041)
Y								
≥ 1:8 % (Séroprotection)	97,9 (95,9 ; 99,1)	81,8 (77,5 ; 85,5)	97,8 (88,5 ; 99,9)	100 (97,9 ; 100)	88,7 (82,1 ; 93,5)	52,1 (43,5 ; 60,7)	100 (92,1 ; 100)	100 (97,9 ; 100)
Séroréponse %	-	-	95.7 (85.2; 99.5)	98.9 (95.9; 99.9)	-	-	91.1 (78.8; 97.5)	100 (97.9; 100)
MGT hSBA	91,0 (78,6 ; 105)	21,8 (18,8 ; 25,1)	1658 (973 ; 2826)	2308 (1925 ; 2767)	36,1 (27,2 ; 47,8)	8,49 (6,50 ; 11,1)	800 (467 ; 1371)	3036 (2547 ; 3620)

*MET50 – L'étude a été menée chez les adolescents (âgés de 10 à 17 ans).

**MET43 – L'étude a été menée chez les enfants, adolescents et adultes (âgés de 10 à 55 ans).

***MET59 – NCT04084769

\$N calculé en utilisant l'ensemble d'analyse per protocole (PPAS1 et 2) avec des résultats sérologiques valides ; après dose de rappel = J06 ou J30 de MET59.

^N calculé en utilisant l'ensemble d'analyse complet pour la persistance (FASP) avec des résultats sérologiques valides. Le nombre de sujets varie en fonction des points de temps et sérotype ; après la première dose = J30 MET50 ou MET43, 3-6 ans après l'administration de la première dose (avant la dose de rappel) = J0 MET59.

Séroréponse au vaccin : le titre est < 1:8 au départ avec un titre post-vaccination ≥ 1:16 ou le titre est ≥ 1:8 au départ avec une augmentation ≥ 4 fois en post-vaccination.

IC à 95% de la proportion unique calculée à partir de la méthode binomiale exacte.

Persistance de la réponse immunitaire et de la réponse d'une dose de de rappel MenQuadfi chez les adultes âgés de 59 ans et plus

MEQ00066 (NCT04142242) a évalué la persistance des anticorps après l'administration d'une première dose, l'immunogénicité et la tolérance d'une dose de rappel MenQuadfi chez les adultes âgés de 59 ans et plus ayant reçu une dose unique de MenQuadfi de MenACWY-PS dans l'étude MET49 ou MET44, 3 ans ou plus auparavant.

Persistance à 3 ans

La persistance des anticorps avant la dose de rappel MenQuadfi et la réponse immunitaire de la dose de rappel ont été évaluées en fonction du vaccin (MenQuadfi ou MenACWY-PS) reçu 3 ans auparavant (voir tableau 14).

Pour tous les sérotypes, les MGTs hSBA étaient plus élevées à J30 après l'administration de la première dose qu'à 3 ans après l'administration de la première dose (J0 avant l'administration de la dose de rappel) chez les adultes primovaccinés avec MenQuadfi ou MenACWY-TT. De plus, pour les deux groupes primovaccinés, Les MGTs à 3 ans après l'administration de la première dose (avant l'administration de la dose de rappel) étaient plus élevées que les MGTs avant la première dose pour les sérotypes C, W et Y, (indiquant la persistance à long terme de la réponse immunitaire pour ces sérotypes), et étaient comparables pour le sérotype A.

Tableau 14: Comparaison des réponses en anticorps bactéricides 6 à 30 jours après la vaccination de rappel et de la persistance chez les adultes (âge ≥ 59) après une première dose de MenQuadfi ou de MenACWY-PS 3 ans auparavant dans l'étude MET49* (MEQ00066#)

Critère par séro groupe	Rappel avec MenQuadfi après une première dose de MenQuadfi (IC à 95 %)				Rappel avec MenQuadfi après une première dose de MenACWY-PS (IC à 95 %)			
	Persistance [^]		Rappel [#]		Persistance [^]		Rappel [#]	
	J30 après la première dose N=214	3 ans après l'administration de la première dose (J0-avant la dose de rappel) N=214	J06 – Après la dose de rappel N=58	J30 – Après la dose de rappel N=145	J30 après la première dose N=169	3 ans après l'administration de la première dose (J0-avant la dose de rappel) N=169	J06 – Après la dose de rappel N=62	J30 – Après la dose de rappel N=130
A								
≥ 1:8 % (Séroprotection)	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)
Séroréponse %	-	-	36,2 (24,0 ; 49,9)	79,3 (71,8 ; 85,6)	-	-	8,1 (2,7 ; 17,8)	60,8 (51,8 ; 69,2)
MGT 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 % (Séroprotection)	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)
Séroréponse %	-	-	77,6 (64,7 ; 87,5)	93,1 (87,7 ; 96,6)	-	-	8,1 (2,7 ; 17,8)	55,0 (46,0 ; 63,8)
MGT 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 % (Séroprotection)	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)
Séroréponse %	-	-	70,7 (57,3 ; 81,9)	90,3 (84,3 ; 94,6)	-	-	6,5 (1,8 ; 15,7)	49,2 (40,4 ; 58,1)
MGT 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 % (Séroprotection)	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)
Séroréponse %	-	-	72,4 (59,1 ; 83,3)	92,4 (86,8 ; 96,2)	-	-	8,1 (2,7 ; 17,8)	49,2 (40,4 ; 58,1)
MGT 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)

* Identifiant de l'essai clinique : NCT02842866

Identifiant de l'essai clinique : NCT04142242

[^]N calculé en utilisant l'ensemble d'analyse complet pour la persistance (FASP) avec des résultats sérologiques valides ; après la

première dose = J30 de MET49, 3 ans après l'administration de la première dose (avant la dose de rappel) = J0 de MEQ00066.

^{\$}N calculé en utilisant l'ensemble d'analyse per protocole 2 et 1 (PPAS2 et PPAS1) avec des résultats sérologiques valides. Après dose de rappel = J06 ou J30 de MEQ00066.

Séroréponse au vaccin : le titre est < 1:8 au départ avec un titre post-vaccination \geq 1:16 ou le titre est \geq 1:8 au départ avec une augmentation \geq 4 fois en post-vaccination.

IC à 95% de la proportion unique calculée à partir de la méthode binomiale exacte.

Persistence sur 5 ans

Un sous-ensemble de sujets (N=52) évalués pour la persistance des anticorps à 3 ans et n'ayant pas reçu la dose de rappel a été réévalué pour la persistance des anticorps à 5 ans, moment auquel ils ont reçu une dose de rappel de MenQuadfi. Chez les sujets primovaccinés avec MenQuadfi, les MGTs hSBA pour les sérogroupes C, W et Y 5 ans après la première dose étaient plus élevés que les MGTs avant la primovaccination (et étaient comparables pour le séro groupe A). Après la dose de rappel de MenQuadfi, les taux de séroprotection étaient de 100 % pour les sérogroupes A, C et Y, et de 95,0 % pour le séro groupe W chez les sujets primovaccinés avec MenQuadfi, et de 87,5 %, 62,5 %, 87,5 % et 68,8 % pour les sérogroupes A, C, W et Y, respectivement, pour ceux primovaccinés avec MenACWY-PS. De plus, les MGTs hSBA étaient plus élevés et les taux de réponse sérologique étaient plus élevés ou avaient tendance à être plus élevés pour tous les sérogroupes chez les sujets primovaccinés avec MenQuadfi par rapport à ceux primovaccinés avec MenACWY-PS.

Persistence à 6 à 7 ans

La persistance des anticorps a été évaluée en fonction du vaccin (MenQuadfi ou MenACWY-PS) que les sujets avaient reçu 6 à 7 ans auparavant au cours de l'étude MET44 (tableau 14).

Pour tous les sérogroupes, les MGTs hSBA étaient plus élevées à J30 après l'administration de la première dose qu'à 6-7 ans après l'administration de la première dose chez les adultes primovaccinés avec MenQuadfi. Les MGTs à 6-7 ans après l'administration de la première dose étaient plus élevées que les MGTs avant la première dose pour les sérogroupes C, W et Y chez les adultes primovaccinés avec MenQuadfi, indiquant la persistance à long terme de la réponse immunitaire pour ces sérogroupes, et étaient comparables pour le séro groupe A.

Tableau 15 : Comparaison de la persistance des anticorps bactéricides chez les adultes (âge \geq 59 ans) après une première dose de MenQuadfi ou de MenACWY-PS 6 à 7 ans auparavant dans l'étude MET44[^] – (étude MEQ00066#)

	Première dose de MenQuadfi (IC à 95%)		Première dose de MenACWY-PS (IC à 95%)	
Critère par séro groupe	J30 après la première dose\$ N=59	6-7 ans après l'administration de la première dose # N=59	J30 après la première dose\$ N=26	6-7 ans après l'administration de la première dose # N=26
A				
\geq 1:8 % (Séroprotection)	91,4 (81,0 ; 97,1)	55,9 (42,4 ; 68,8)	76,9 (56,4 ; 91,0)	50,0 (29,9 ; 70,1)
MGT	48,0 (30,6 ; 75,4)	9,00 (6,44 ; 12,6)	27,3 (13,8 ; 54)	9,64 (5,18 ; 17,9)
C				
\geq 1:8 % (Séroprotection)	74,1 (61,0 ; 84,7)	59,3 (45,7 ; 71,9)	76,9 (56,4 ; 91,0)	42,3 (23,4 ; 63,1)
MGT	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				
\geq 1:8 % (Séroprotection)	75,9 (62,8 ; 86,1)	66,1 (52,6 ; 77,9)	73,1 (52,2 ; 88,4)	38,5 (20,2 ; 59,4)
MGT	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				
\geq 1:8 % (Séroprotection)	81,0 (68,6 ; 90,1)	59,3 (45,7 ; 71,9)	73,1 (52,2 ; 88,4)	46,2 (26,6 ; 66,6)
MGT	45,8 (26,9 ; 78,0)	11,2 (7,24 ; 17,5)	25,9 (12,4 ; 53,8)	7,19 (4,09 ; 12,6)

[^] Identifiant de l'essai clinique : NCT01732627

[#] Identifiant de l'essai clinique: NCT04142242

N: nombre de sujets dans l'ensemble d'analyse complet pour la persistance (FASP) avec des résultats sérologiques valides.

\$ Après la première dose = J30 de MET44
6-7 ans après l'administration de la première dose = J0 de MEQ00066
IC à 95 % d'une proportion calculé selon la méthode binomiale exacte.

Réponse de rappel chez les adolescents et adultes âgés d'au moins 15 ans primovaccinés avec d'autres vaccins MenACWY

L'étude MET56 (NCT02752906) comparait l'immunogénicité d'une dose de rappel de MenQuadfi à une dose de rappel de MenACWY-DT chez des sujets âgés d'au moins 15 ans. Ces sujets ont été vaccinés avec un vaccin conjugué méningococcique quadrivalent (MenACWY-CRM (11,3 %) ou MenACWY-DT (86,3 %)) 4 à 10 ans auparavant.

Initialement, la séroprotection hSBA et MGT étaient similaires pour les sérogroupes A, C, W et Y.

Tableau 16 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MenQuadfi et MenACWY-DT 30 jours après la vaccination de rappel chez les sujets âgés d'au moins 15 ans primovaccinés avec MenACWY-CRM ou MenACWY-DT 4 à 10 ans auparavant (Etude MET56*)

Critère par sérogroupe	MenQuadfi (IC à 95 %)		MenACWY-DT (IC à 95 %)	
A	N = 384		N = 389	
≥ 1:8 % (Séroprotection)	100,0	(99,0 ; 100,0)	99,0	(97,4 ; 99,7)
Séroréponse %**	92,2	(89,0 ; 94,7)	87,1	(83,4 ; 90,3)
MGT hSBA	497	(436 ; 568)	296	(256 ; 343)
C	N=384		N=389	
≥ 1:8 % (Séroprotection)	99,5	(98,1 ; 99,9)	99,0	(97,4 ; 99,7)
Séroréponse %**	97,1	(94,9 ; 98,6)	91,8	(88,6 ; 94,3)
MGT hSBA	2618	(2227 ; 3078)	599	(504 ; 711)
W	N=384		N=389	
≥ 1:8 % (Séroprotection)	100,0	(99,0 ; 100,0)	99,7	(98,6 ; 100,0)
Séroréponse %**	98,2	(96,3 ; 99,3)	90,7	(87,4 ; 93,4)
MGT hSBA	1747	(1508 ; 2025)	723	(614 ; 853)
Y	N=384		N=389	
≥ 1:8 % (Séroprotection)	99,7	(98,6 ; 100,0)	99,5	(98,2 ; 99,9)
Séroréponse %**	97,4	(95,3 ; 98,7)	95,6	(93,1 ; 97,4)
MGT hSBA	2070	(1807 ; 2371)	811	(699 ; 941)

* Identifiant de l'essai clinique NCT02752906.

N: nombre de sujets inclus dans l'analyse per-protocol avec des résultats sérologiques valides.

IC à 95 % d'une proportion calculé selon la méthode binomiale exacte.

** Critère de non-infériorité atteint.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'essais réalisés dans un ou plusieurs sous-groupes de population pédiatriques âgée de moins de 12 mois (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été conduite.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données de sécurité non clinique n'ont montré aucun risque particulier pour l'être humain, d'après les études de toxicité des fonctions de reproduction/développement chez les femelles lapin.

L'administration de MenQuadfi en une dose humaine complète à des femelles lapin n'a pas montré d'effet sur les performances de reproduction, la fertilité des femelles, le risque tératogénique, et le développement pré et post-natal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acétate de sodium (E 262)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Les données de stabilité montrent que les composants du vaccin sont stables à une température allant jusqu'à 25°C pendant une durée de 72 heures. A l'issue de cette période, MenQuadfi doit être utilisé ou jeté. Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'une excursion temporaire de température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution dans un flacon en verre transparent borosilicaté de type I avec un bouchon en chlorobutyl de 13 mm et un joint flip-off.

Boîte de 1, 5 ou 10 flacons unidose (0,5 mL)

Boîte de 1 flacon unidose (0,5 mL) + 1 seringue (polypropylène) Luer-Lok vide à usage unique munie d'un bouchon-piston (élastomère synthétique) avec 2 aiguilles séparées (acier inoxydable) avec protège-aiguille (polypropylène).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant administration, le vaccin doit être inspecté visuellement afin de vérifier qu'il n'y a aucune particule et/ou modification de l'aspect physique (ou décoloration). Dans le cas contraire, ne pas administrer le vaccin.

Préparation

Boîte de 1, 5 ou 10 flacons unidose (0,5 mL)

Enlever le joint flip-off du flacon et en utilisant une aiguille et une seringue adaptée, retirer 0,5 mL de solution du flacon, s'assurer de l'absence de bulle d'air avant d'injecter le vaccin.

Boîte de 1 flacon unidose (0,5 mL) + 1 seringue Luer-Lok vide à usage unique avec 2 aiguilles

Instructions spécifiques aux seringues Luer-Lok

Pour fixer l'aiguille à la seringue, visser doucement l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue jusqu'à sentir une légère résistance.

Avant l'injection, enlever le joint flip-off du flacon et retirer 0,5 mL de solution du flacon, s'assurer de l'absence de bulle d'air. Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour administrer le vaccin.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 novembre 2020
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/> et sur le site internet de {nom de l'autorité compétente de l'Etat Membre (lien)}>