

Anhang 1: Auszug aus Zulassungsstudien von Immunogenitätsdaten nach Impfung mit 4CMenB (Bexsero®)

**Tabelle 1: Immunogenität nach 4CMenB-Impfungen im Säuglings- und Kleinkindalter:
% der Studienteilnehmer mit hSBA-Titer \geq 1:5 (1:4)**

	% mit hSBA-Titer \geq 1:5 (1:4) [‡]			
	fHbp	NHBA	NadA	PorA-NZ
Säuglinge – Priming				
Prävakzinierung (n = ~ 1.320)	3 %	33 %	4 %	1 %
1 Monat n. 3 Dosen (2, 4, 6 Monate ^R , n = ~ 1.282) ^{1,*}	100 %	84 %	100 %	84 %
1 Monat n. 3 Dosen (2, 4, 6 Monate ^R , n = ~ 525) ²	99 %	KD	99 %	79 %
1 Monat n. 3 Dosen (2, 4, 6 Monate, n = ~ 525) ²	99 %	KD	99 %	86 %
1 Monat n. 3 Dosen (2, 3, 4 Monate ^R , n = ~ 270) ^{2,*}	99 %	37 %	100 %	82 %
1 Monat n. 3 Dosen (2, 3, 4 Monate ^R , n = ~ 165) ³	100 %	KD	99 %	78 %
Säuglinge Pre-booster				
6 Monate n. 3 Dosen (2, 4, 6 Monate ^R , n = ~ 435) ^{1,*}	81 %	61 %	99 %	22 %
8 Monate n. 3 Dosen (2, 3, 4 Monate ^R , n = ~ 246) ⁴	58 %	25 %	97 %	19 %
8 Monate n. 3 Dosen (2, 3, 4 Monate ^R , n = ~ 70-140) ³	53 %	KD	97 %	12 %
Post-booster (1-Jährige)				
1 Monat n. 4 Dosen (2, 4, 6, 12 Monate ^R , n = ~ 425) ^{1,*}	100 %	95 %	100 %	97 %
1 Monat n. 4 Dosen (2, 3, 4, 12 Monate ^R , n = ~ 70–140) ³	100 %	KD	100 %	88 %
1 Monat nach 3 Dosen (6, 8, 12 Monate, n = 22–24) ^{‡,5}	100 %	KD	100 %	96 %
Kleinkinder				
1 Monat nach 1 Dosis im Alter von 12 Monaten (n = 22) ^{‡,6}	73 %	KD	73 %	18 %
1 Monat nach 1 Dosis im Alter von 12 Monaten (n = ~ 70) ^{‡,3}	85 %	KD	93 %	23 %
1 Monat nach 1 Dosis im Alter von 40 Monaten (n = 39) ^{‡,7,***}	72 %	62 % [*]	87 %	23 %
1 Monat nach 2 Dosen im Alter von 40 Monaten (n = 39) ^{‡,7}	100 %	72 %	100 %	90 %
Persistenz Säuglinge und Kleinkinder				
12 Monate n. 4 Dosen (2, 4, 6, 12 Monate ^R , n = 291–299) ^{‡,4,*}	62 %	36 %	97 %	17 %
28 Monate nach 4 Dosen (2, 4, 6, 12 Monate ^R , n = 17) ^{‡,8,**}	65 %	67 %	76 %	41 %
28 Monate nach 3 Dosen (6, 8, 12 Monate, n = ~ 15) ^{‡,7,***}	36 %	79 %	100 %	14 %
20 Monate nach 4 Dosen (6, 8, 12, 40 Monate, n = ~ 9) ^{‡,9}	67 %	45 %	100 %	17 %
20 Monate nach 2 Dosen (40, 42 Monate, n = ~ 23) ^{‡,9}	38 %	83 %	100 %	0 %

^R = Zeitgleich mit Routineimpfungen

^{*} n = 70–100 f. NHBA;

^{**} Von 43 neu-rekrutierten gleichaltrigen Kontrollen hatten 0–3 % hSBA-Titer \geq 1:5 für PorA und NadA; 63 % für fHbp; 68 % für NHBA;

^{***} Von 40 neu-rekrutierten Kontrollen hatten < 3 % hSBA-Titer \geq 1:4 für fHbp, NadA und PorA und 53 % für NHBA.

KD: Keine Daten verfügbar

**Tabelle 2: Immunogenität nach 1 oder 2 Dosen 4CMenB im Jugendalter:
% der Studienteilnehmer mit hSBA-Titer \geq 1:4**

	% mit hSBA-Titer \geq 1:4			
	fHbp	NHBA*	NadA	PorA-NZ
Prävakzinierung (n = ~ 1471)	44 %	88 %	34 %	35 %
1 Monat nach 1 Dosis (n = 318)	92 %	KD	95 %	93 %
1 Monat n. 2. Dosis (Abstand 1 Monat, n = 222) ¹	100 %	100 %	100 %	100 %
1 Monat n. 2. Dosis (Abstand 2 Monate, n = 215) ¹	100 %	100 %	100 %	100 %
18–24 Monate nach 2. Dosis ^{2,**} (n = 257)	82 %	KD	94 %	77 %

* n = 46

** Im Abstand von 0,1 oder 0,2 oder 0,6 Monaten

¹ Santolaya et al. 2012¹⁰

² Santolaya et al. 2013¹¹

KD = Keine Daten verfügbar

Literatur

- Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P, Kimura A: Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *The Lancet* 2013;381(9869):825–835
- Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, Diez-Domingo J, Sokal E, Becker B, et al.: Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(6):573–582
- Prymula RE S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, Dull PM: A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I): Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2014;10(7):1993–2004
- European Medicines Agency: European Public Assessment Report: Bexsero In. London: available online: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002333/WC500137857.pdf; 2013
- Snape MD, Dawson T, Oster P, Evans A, John TM, Ohene-Kena B, Findlow J, Yu LM, Borrow R, Ypma E, et al.: Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(11):e71–79
- Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, Evans A, Telford KL, Ypma E, Toneatto D, et al.: Multicenter, Open-Label, Randomized Phase II Controlled Trial of an Investigational Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine With and Without Outer Membrane Vesicles, Administered in Infancy. *Clin Infect Dis* 2010;51(10):1127–1137
- Snape MD, Saroey P, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Yu L-M, Wang H, Toneatto D, Dull PM, et al.: Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *Can Med Assoc J* 2013;185(15):E715–E724
- Snape MD, Philip J, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Yu L-M, Kittel C, Toneatto D, Dull PM, et al.: Bactericidal Antibody Persistence 2 Years After Immunization With 2 Investigational Serogroup B Meningococcal Vaccines at 6, 8 and 12 Months and Immunogenicity of Preschool Booster Doses: A Follow-on Study to a Randomized Clinical Trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2013;32(10):1116–1121 DOI 1110.1097/INF.1110b1013e31829cff31822
- McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Houlden J, Voysey M, Toneatto D, Kitte C, Dull PM, et al.: Persistence of Bactericidal Antibodies to 5 Years of Age After Immunization With Serogroup B Meningococcal Vaccines at 6, 8, 12 and 40 Months of Age. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2014;33(7):760-766 710.1097/INF.0000000000000327
- Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, Toneatto D, Graña G, Wang H, Clemens R, et al.: Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *The Lancet* 2012;379(9816):617–624
- Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A, Toneatto D, Graña G, Wang H, Dull PM: Persistence of antibodies in adolescents 18–24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013;9(11):2304–2310

Anhang 2: Bewertung der Reaktogenität und Sicherheit des 4CMenB-Impfstoffs

Methodik

Für den systematischen Review zur Sicherheit von 4CMenB wurden nach der *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)-Methodik die sogenannten PICO (*Population, Intervention, Comparator* (Vergleichsgruppe) sowie die sicherheitsrelevanten *Outcomes* (Endpunkte) definiert. Als einzuschließende Population wurden Personen jedes Lebensalters definiert, als Intervention die Impfung mit 4CMenB, als Vergleich eine Impfung mit Placebo oder mit einem anderen Impfstoff oder keine Impfung. Mögliche Endpunkte wurden nach ihrer Wichtigkeit für die Entscheidungsfindung bewertet anhand einer Skala von 1 bis 9. Als kritisch bzw. wichtig wurden Endpunkte mit einer Bewertung von 7–9 bzw. 4–6 eingestuft. Bei Säuglingen und Kleinkindern wurden die Endpunkte Fieber, Krampfanfälle, das Kawasaki-Syndrom sowie Hospitalisierung zur Abklärung/Behandlung von Nebenwirkungen als kritisch eingestuft. Schwere lokale Schmerzen und Erbrechen wurden als wichtig eingestuft. Bei Jugendlichen und Erwachsenen wurden Krampfanfälle, das Guillain-Barré-Syndrom (GBS), die Juvenile Arthritis (JA) sowie die Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) als kritisch eingestuft und Fieber, schwere lokale Schmerzen und Kopfschmerzen als wichtig. Eine Fiebergrenze für die Vergleiche zwischen den Interventions- und Vergleichsgruppen sollte in Abhängigkeit von den erzielten Ergebnissen der identifizierten Studien (Ort der Fiebermessung und Fieberdefinition) festgelegt werden.

Unter Berücksichtigung der als „kritisch“ bzw. „wichtig“ bewerteten Endpunkte wurden nach Evidenz-basierten Kriterien in einer systematischen Literaturrecherche über das DIMDI-Portal mit der Sucheingabe “f((MenB vaccin? or 4CMenB or Bexsero) or (meningococc? and (serogroup B) and (vaccin? or immuni?ation))) AND PY > 2009“ ab dem Publikationsjahr 2010 relevante Studien identifiziert. Es wurden folgende Datenbanken durchsucht: *Cochrane, MEDLINE, EMBASE, SciSearch, GLOBAL Health, BIOSIS Previews*.

Das Screening der Titel und Abstracts wurde von zwei Wissenschaftlern unabhängig voneinander durchgeführt.

Alle Volltexte von Publikationen, die von mindestens einem der beiden Wissenschaftler für relevant erachtet wurde, wurden eingehend geprüft und dann ein Konsensus bezüglich des Einschlusses erreicht.

Mithilfe eines standardisierten Extraktionsbogens wurden studienrelevante Daten systematisch erfasst und die interne und externe Validität der eingeschlossenen Studien abschließend bewertet. Die Daten zu den „kritischen“ und „wichtigen“ Reaktogenitäts-Endpunkten wurden aus den Studien extrahiert und in die Review Management-Software *Review Manager* (Version 5.2, *The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*) eingegeben. Wenn Daten aus mehreren Studien verfügbar waren und die Heterogenität nicht als kritisch angesehen wurde, wurden sie in einer Meta-Analyse gepoolt. Anschließend wurden die Daten zur Erstellung eines GRADE-Evidenzprofils in die Computer-Software *GRADEprofiler* (Version 3.6) eingelesen, die auch für die Berechnung der Risikodifferenzen genutzt wurde. Die Qualität der Evidenz aller einbezogenen Studien wurde für jeden Endpunkt nach den folgenden Kriterien bewertet: Studiendesign, Heterogenität, Präzision, indirekte Evidenz, Effektstärke und Publikationsbias. Die Einschätzung der gesamten Qualität der Evidenz aller Endpunkte erfolgt auf der Grundlage der niedrigsten Evidenzqualität in Bezug auf die kritischen Endpunkte.

Ergebnisse

Systematische Literaturrecherche

Die Recherche in den unter Methoden aufgeführten Datenbanken über das DIMDI-Portal ergab nach Entfernung von Duplikaten 576 Treffer. Screening der Titel und Abstracts führte zur Identifizierung von 25 potenziell relevanten Publikationen.¹⁻²⁵ Von diesen erfüllten 5 die Einschlusskriterien.^{3,5,8,11,15} Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der Literaturrecherche als Flussdiagramm. Keine der gesichteten Publikationen berichtete über die Sicherheit bei Personengruppen, die ein gesundheitlich bedingt erhöhtes Risiko für IME haben.

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Literaturrecherche im Rahmen des Safety-Reviews des 4CMenB-Impfstoffs

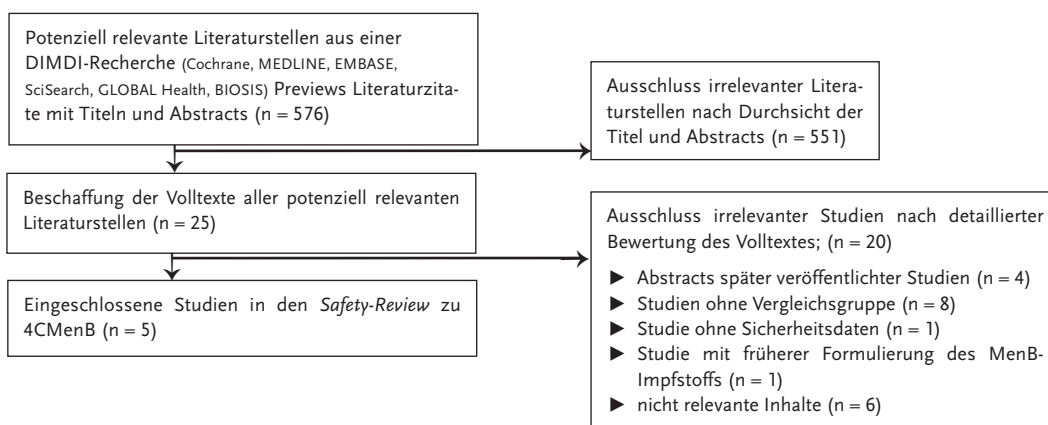


Tabelle 1: Beschreibung der eingeschlossenen Studien zur Bewertung der Reaktogenität des 4CMenB-Impfstoffs bei Säuglingen

Studie	Gossgger et al. 2012 ¹¹	Vesikari et al. 2013 ⁸	Prymula et al. 2014 ³
Studiendesign	Phase 2b, offene RCT	Phase 3 RCT mit nicht-geblindetem und Beobachter-geblindetem* Teil; beide mit Vergleich dreier 4CMenB-Chargen	Nicht-geblindete Phase 2 RCT
NCT	NCT00937521	NCT00657709; NCT00847145	NCT00937521
Studienzeitraum	August 2008 bis Juli 2010	31. März 2008 bis 16. August 2010	Juli 2009 bis November 2010
Studienorte	Belgien, UK, Deutschland, Italien und Spanien	Finnland, Tschechische Republik, Deutschland, Österreich, Italien	Tschechische Republik, Italien, Ungarn, Chile, Argentinien
Interventionsgruppe: 4CMenB-Impfschema	4CMenB + R (s. u.) im Alter von 2, 4, 6 Monaten; 4CMenB alleine im Alter von 2, 4, 6 Monaten und R im Alter von 3, 5, 7 Monaten; 4CMenB + R im Alter von 2, 3, 4 Monaten	Beobachter-geblindet* : 4CMenB + R im Alter von 2, 4, 6 Monaten; Nicht geblindet : 4CMenB + R im Alter von 2, 4, 6 Monaten Im Alter von 12 Monaten: 4CMenB-geimpfte Kinder aus beiden Studienteilen randomisiert für Erhalt 4CMenB-Booster +/- MMRV	Im Alter von 2, 3, 4, 12 Monaten: 4CMenB + R bzw. 4CMenB + R + prophylaktisches Paracetamol. Im Alter von 13 Monaten: MenC-Konjugatimpfstoff (Menjugate [®] , Novartis Vaccines)
Vergleichsgruppe: Impfung und Impfschema	R im Alter von 3, 5, 7 Monaten	Beobachter-geblindet : R + MenC im Alter von 2, 4, 6 Monaten Nicht geblindet : R alleine im Alter von 2, 4, 6 Monaten	MenC-Konjugatimpfstoff (Menjugate [®] , Novartis Vaccines) + R im Alter von 2, 3, 4 Monaten. 4CMenB + R im Alter von 12 und 4CMenB im Alter von 13 Monaten
Alter bei Studienaufnahme	2 Monate	2 Monate	2 Monate
Studiengröße	Gesamt 1.885	Gesamt: 3.630	Gesamt: 558
Follow-up	Schriftliche Dokumentation von definierten Endpunkten in 7 Tagen nach Impfung unterstützt durch Telefonkontakte des Studienteams. Erfassung aller SAE bis 6 Monate nach letzter 4CMenB-Impfung	Schriftliche Dokumentation von definierten Endpunkten sowie allen beobachteten UAW in 7 Tagen nach Impfung. Jegliche SAE bzw. Ereignisse, die einer medizinischen Versorgung bedurften, wurden im gesamten Studienzeitraum erfasst.	Schriftliche Dokumentation von definierten Endpunkten in 7 Tagen nach Impfung
Angabe von Definitionen und Daten zu den PICO Endpunkten			
Fieber	≥ 38,0 °C (axillär)	≥ 38,5 °C (rektal)	≥ 38,0 °C (rektal)
Schwere lokale Schmerzen	Weinen bei Bewegung der geimpften Extremität +/- Weigerung die Extremität zu bewegen	Weinen bei Bewegung der geimpften Extremität	Weinen bei Bewegung der geimpften Extremität
Erbrechen	Keine formale Definition: Daten vorhanden	Keine formale Definition: Daten vorhanden	Keine formale Definition: Daten vorhanden
Krampfanfälle (KA)	Keine formale Definition: 1 febriler KA 2 Tage nach alleiniger 4CMenB-Impfung (1/626), 1 KA nach alleiniger 4CMenB-Impfung (1/626); 1 KA nach R alleine (1/626); 1 KA nach 4CMenB + R (1/941).	Keine formale Definition. Nach ersten 3 Impfstoffdosen bei Säuglingen: 2 febrile KA < 24 Stunden nach 2. Impfstoffdosis 4CMenB + R (2 KA/2.478 Dosen, wahrscheinlich assoziiert); 2 weitere KA mit Fieber (1x nur Beine betroffen, einmal nur ein Arm) < 24 Stunden nach 1. 4CMenB + R (2KA/2.478 Dosen möglicherweise assoziiert). Keine KA nach nur R oder R + MenC. 13 weitere KA mit Fieber 9 Tage bis 6 Monate nach 4CMenB + R oder 4CMenB + MMRV, die als nicht mit der Impfung assoziiert eingestuft wurden.	Keine formale Definition: Es wurden keine febrilen oder afebrilen Krampfanfälle beobachtet.
Kawasaki-Syndrom (KS)	Keine formale Definition. 2 KS-Fälle nach Erhalt von 4CMenB berichtet; einer mit möglichem Zusammenhang (ohne Angabe genauerer Daten, z. B. zeitlicher Abstände).	Fieber > 5 Tage mit mindestens 4 der 5 wesentlichen klinischen Zeichen (Ausschlag, zervikale Lymphadenopathie, bilaterale konjunktivale Injektion, Veränderungen der oralen Mukosa, Veränderungen der peripheren Extremitäten. Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten aber mit Auffälligkeiten der Koronararterien passend zu KS erfüllten ebenfalls die Falldefinition. Wenn nur ein Teil der Kriterien erfüllt war, handelte es sich um unvollständiges KS. Es wurden 2 bestätigte KS-Fälle 3 und 7 Wochen und ein unvollständiger Fall 14 Wochen nach 4CMenB- + R-Impfung berichtet. Ein bestätigter Fall wurde 23 Wochen nach einer MenC-Impfung berichtet.	Kein Hinweis auf KS in Studie
Hospitalisierung	Angaben zur Anzahl von Hospitalisierungen (6 bei insg. 1.567 Dosen 4CMenB +/- R) wegen Fieber < 2 Tage nach 4CMenB-Impfungen ohne weitere Angaben (6 bei insg. 1.567 Dosen 4CMenB +/- R)	Keine Angaben	Keine Angaben

Ärztliche Behandlung aufgrund von Impfreaktionen	Keine Angaben	In nicht-geblindeter Teilstudie wurde ärztliche Behandlung wg. Fieber bei 28/1.966 (1,4%) Säuglinge nach 4CMenB + R-Impfung und bei 12/659 (1,8%) nach alleiniger R-Impfung. In Beobachter-geblindeter Studie lagen diese Anteile bei 26/493 (5,3%) bzw. 13/470 (2,8% - für R + MenC)	Ärztliche Behandlung wg. Fieber wurde berichtet in 9 Fällen nach 855 Dosen von 4CMenB alleine (1,1%); in 2 Fällen nach 700 Dosen 4CMenB + Paracetamol (0,3%), in 4 Fällen nach 545 Dosen MenC (0,7%)
Gabe von Antipyretika und Analgetika	Keine Angaben	2.302/2.478 (93%) nach 4CMenB + R; 471/659 (71%) nach R alleine	Nach den jeweiligen 4CMenB-Dosen bekamen 36–55% der 4CMenB-Gruppe, die kein prophylaktisches Paracetamol bekommen hatte, Paracetamol therapeutisch verabreicht (keine genaueren Angaben)

R = Routineimpfungen: Infanrix hexa® plus Prevenar7®; MMRV: Masern, Mumps, Röteln-Varizellen-Impfung; SAE: Schwere unerwünschte Ereignisse.
*Beobachter-geblindet: In diesem Studienteil waren Eltern und das Studienpersonal mit Ausnahme der Mitarbeiter, die die Impfung verabreicht haben gegenüber der verabreichten Impfung (4CMenB vs. MenC) geblindet

Tabelle 2: Beschreibung der eingeschlossenen Studien zur Bewertung der Reaktogenität des 4CMenB-Impfstoffs bei Jugendlichen und Erwachsenen

Studie	Santolaya et al. 2012/Jugendliche	Read et al. 2014/Erwachsene
Studiendesign	Phase 2b/3 Placebo-kontrollierte randomisierte, Beobachter-geblindete* Studie	Phase 3 Placebo-kontrollierte randomisierte, Beobachter-geblindete Studie
NCT	NCT00661713	NCT01214850
Studienzeitraum	Juni 2008 bis Dezember 2010	September 2010 bis Dezember 2011
Studienorte	Santiago und Valparaíso, Chile	England
Interventionsgruppe: 4CMenB-Impfschema	4CMenB® (0, 1, 2, 6 Monate, insg. 2–3 Dosen)	4CMenB® (0, 1, Monate)
Vergleichsgruppe: Impfung und Impfschema	Placebo (Aluminiumhydroxid) (0, 1, 2, 6 Monate)	Erste Vergleichsgruppe: 1. Dosis MenACWY-CRM (Menveo®) und 2. Dosis Placebo (Aluminiumhydroxid) (0, 1, Monate) Zweite Vergleichsgruppe: Ixiaro® (0, 1 Monate)
Alter bei Studienbeginn	11 bis 17 Jahre (Mittelwert: 13,8 Jahre)	18 bis 24 Jahre
Studiengröße	Gesamt: 1.631	Gesamt: 2.968 (Untergruppe von n = 600 für Sicherheitsaspekte)
Follow-up	Schriftliche Dokumentation von lokalen und systemischen Impfreaktionen innerhalb von 7 Tagen nach jeder Impfung, und SAE über den gesamten Studienzeitraum	Schriftliche Dokumentation von lokalen und systemischen Impfreaktionen innerhalb von 7 Tagen nach jeder Impfung, und SAE über den gesamten Studienzeitraum
Angabe von Definitionen und Daten zu den PICO Endpunkten		
Fieber	≥ 38,0 °C (axillär)	≥ 38,0 °C (Vorgehen nicht beschrieben)
Schwere lokale Schmerzen	Schwere der Schmerzen wurde mit Hilfe einer vordefinierten Skala von mild (spürbar) bis zu schweren (Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten) Schmerzen bewertet	Keine formale Definition
Kopfschmerzen	Schwere der Schmerzen wurde mit Hilfe einer vordefinierten Skala von mild (spürbar) bis zu schweren (Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten) Schmerzen bewertet	Keine formale Definition
Krampfanfälle	Keine formale Definition/ 1 Krampfanfall berichtet in Zusammenhang mit vasovagaler Reaktion in Teilnehmer mit paternaler Epilepsie-Anamnese	Keine formale Definition/keine Daten
Juvenile Arthritis	Keine formale Definition/Zwei Fälle von juveniler Arthritis, ein Fall als möglicherweise und ein Fall als wahrscheinlich 4CMenB-assoziiert bewertet (170 Tage und 198 Tage nach dem dritten der 3 Dosen 4CMenB)	Keine formale Definition/keine Daten
GBS	Keine formale Definition/keine Daten	Keine formale Definition/keine Daten
ADEM	Keine formale Definition/keine Daten	Keine formale Definition/keine Daten
Hospitalisierung	Keine Angaben	Keine Angaben
Ärztliche Behandlung aufgrund von Impfreaktionen	Ärztliche Behandlung aufgrund von Fieber (4CMenB: < 1%, 4/1.480), (Placebo: < 1%, 2/1.290)	Keine Angaben
Gabe von Antipyretika und Analgetika	Gebrauch von Antipyretika: (4CMenB: 4%, 61/1.461), (Placebo: 2%, 22/689), p<0,0002	Therapeutischer Gebrauch von Antipyretika: (4CMenB: 20%, 75/375), (Placebo: 6%, 11/175); prophylaktischer Gebrauch von Antipyretika: (4CMenB: 4%, 16/372), (Placebo: 1%, 2/172);

*Beobachter-geblindet: Impflinge, Eltern, sowie das Studienpersonal mit Ausnahme der Mitarbeiter, die den Impfstoff verabreicht haben waren geblindet

Beschreibung der eingeschlossenen Studien

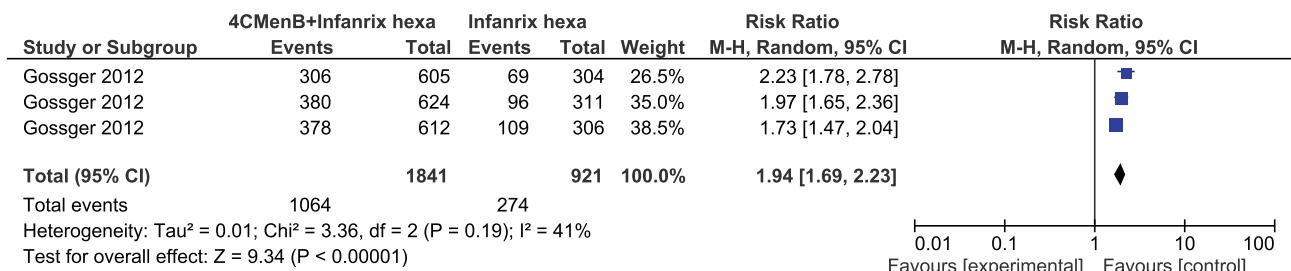
Alle fünf zur Bewertung der Reaktogenität eingeschlossenen Studien waren randomisierte kontrollierte Studien, die von Novartis Vaccines finanziert wurden. Mit der Ausnahme einer Teilstudie von Vesikari et al.⁸ und der Jugendlichen-Studie⁵ wussten die Teilnehmer (bzw. ihre Eltern), welche Impfstoffe ihnen verabreicht wurden. In der Jugendlichen-Studie wusste das Studienpersonal, welches die Impfungen verabreichte, um welche Impfungen es sich handelte, weshalb hier auch Zweifel an der vollständigen Blindung bestehen. Wichtige Eckdaten zur Beschreibung dieser Studien werden im Anhang 2 in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst. Da nicht in allen Studien Angaben zu allen als wichtig oder kritisch bewerteten Endpunkten vorhanden waren, wurde geprüft, ob weitere, verwandte Endpunkte ergänzend herangezogen werden könnten: So wurde zusätzlich zur Hospitalisierung auch der Endpunkt „ärztliche Behandlung wegen Impfreaktionen“ deskriptiv betrachtet (s. Anhang 2 Tab. 1 und 2). Zudem wurde der Endpunkt „Gabe von Antipyretika und Analgetika“ betrachtet, da dieser Faktor möglicherweise die Interpretation

der Daten zu Fieberreaktionen und Schmerzen beeinflusst. Zu einigen der als kritisch eingestuften Endpunkten waren Daten in den 5 eingeschlossenen Studien gar nicht – vermutlich weil sie nicht aufgetreten waren – oder nur lückenhaft dargestellt (für die wenigen berichteten Krampfanfälle wurde z. B. nicht konsistent berichtet, wie lange nach den Impfstoffdosen diese aufgetreten waren; auch die Zuordnung zu febrilen und nicht-febrilen Anfällen war nicht immer ganz eindeutig). Aus diesen Gründen, und weil die Teilnehmerzahl der vorliegenden klinischen Studien keine Bewertung von sehr selten zu erwartenden Endpunkten zuließ, war es nicht möglich, die Endpunkte Krampfanfälle, Kawasaki-Syndrom, Hospitalisierungen, JA, GBS und ADEM fundiert nach GRADE zu bewerten. Die diesbezüglich verfügbaren Daten wurden daher nicht in ein GRADE-Profil aufgenommen, sondern lediglich in den Tabellen 1 und 2 im Anhang 2 aufgeführt.

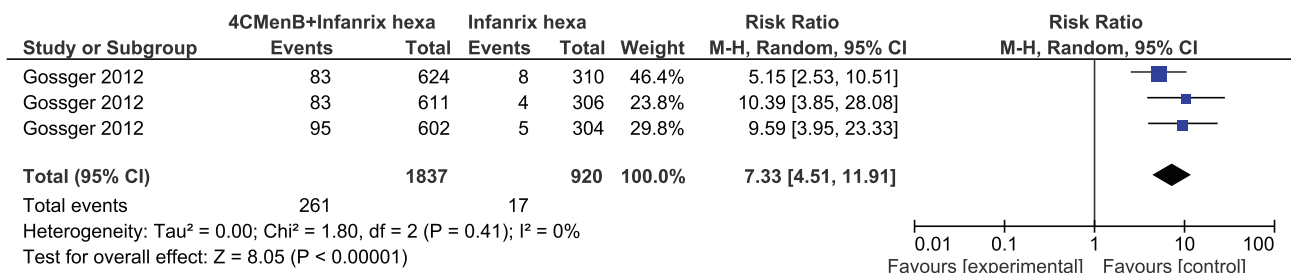
In ein GRADE-Profil aufgenommen wurden die für **Säuglinge und Kleinkinder** relevanten Endpunkte Fieber, schwere lokale Schmerzen und Erbrechen aus zwei Studien,^{8,11}

Abbildung 2: Forest Plots zu den Reaktogenitäts-Endpunkten der 4CMenB-Impfung bei Säuglingen und Kleinkindern (Relative Risiken (RR)), getrennt nach 1., 2. und 3. Impfstoffdosis aus Gossger et al.¹¹

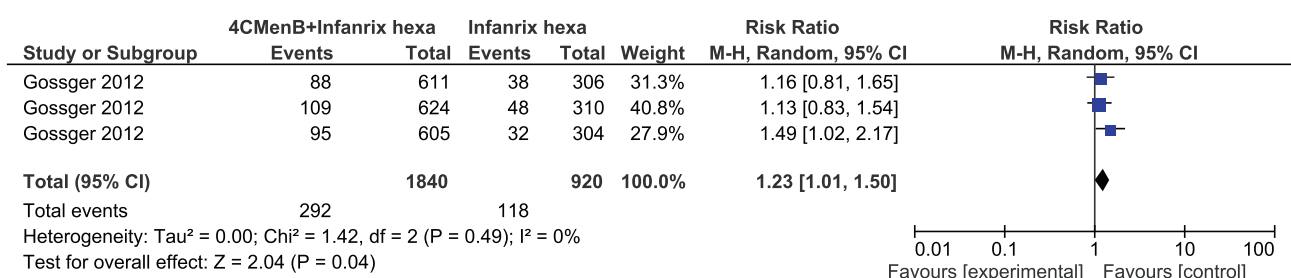
Outcome: Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (axillar)



Outcome: Schwere Schmerzen an der Einstichstelle



Outcome: Erbrechen



die beide den Vergleich erlaubten zwischen der Reaktogenität nach 4CMenB plus Routineimpfungen und nach Routineimpfungen alleine im Alter von 2, 4 und 6 Monaten. Vesikari et al. präsentierten die Zahl der Impflinge, die nach mindestens einer Impfstoffdosis den jeweiligen Sicherheitsendpunkt erfahren hatten bezogen auf die Probandenzahl, während Gossger et al. die Zahl der Ereignisse nach der 1., 2. und 3. Dosis auf die jeweilige Anzahl der verabreichten Dosen bezog. Da für die hier betrachteten Sicherheitsendpunkte die Ereignishäufigkeit nach der 1., 2. oder 3. Dosis sich nicht signifikant voneinander unterschied (s. Abb. 2), wurden die Häufigkeiten nach der 1. Dosis betrachtet, um den gleichen Nenner (Anzahl der Probanden und nicht Anzahl aller verabreichten Dosen) in beiden Studien zu gewährleisten. Zusätzlich erlaubte die Studie von Gossger et al.¹¹ den Vergleich zwischen 4CMenB alleine im Alter von 2, 4, und 6 Monaten und Routineimpfungen alleine im Alter von 3, 5 und 7 Monaten. In der Studie von Vesikari et al.⁸ wurde im Alter von 12 Monaten noch eine vierte 4CMenB-Dosis verabreicht; jedoch nur mit oder ohne MMRV, so dass keine Vergleichsgruppe für die Beobachtung 4CMenB-spezifischer Effekte vorhanden war. Die 3., deutlich kleinere Studie mit Untersuchungen des Impfstoffs 4CMenB bei Säuglingen von Prymula et al.³ hatte zum Ziel, die Immunogenität und Reaktogenität von 4CMenB + Routineimpfungen mit und ohne prophylaktischer Gabe von Paracetamol zu untersuchen. Sie war daher ebenfalls nicht geeignet, die Reaktogenität von 4CMenB *per se* zu untersuchen, und wurde für diese Fragestellung nicht berücksichtigt. Keine der 3 Studien erlaubte einen Vergleich zwischen 4CMenB alleine und Placebo, der für eine unverzerrte Beschreibung der Reaktogenität von 4CMenB notwendig gewesen wäre.

Jeweils eine Studie erlaubte Vergleiche zwischen den Endpunkten Fieber, schweren lokalen Schmerzen sowie Kopfschmerzen nach der Gabe von 2–3 Dosen 4CMenB alleine und Placebo bei **Jugendlichen**⁵ bzw. **Erwachsenen**.¹⁵ In der Erwachsenenstudie erhielt eine Vergleichsgruppe 2 Dosen des Japanischen Enzephalitis-Impfstoffs Ixiaro®. Die andere Vergleichsgruppe erhielt als erste Dosis den quadrivalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff und als 2. Dosis Placebo. Es wurde daher das Auftreten der Sicherheitsendpunkte nach der 2. Dosis 4CMenB-Impfung nur mit dieser Placebo-Gruppe verglichen.

Bewertung der Daten zu den für Säuglinge und Kleinkinder relevanten Sicherheitsendpunkten

Die Ergebnisse der beiden berücksichtigten Studien zu Sicherheitsendpunkten bei Säuglingen zeigen, dass eine Impfung mit 4CMenB + Routineimpfungen mit einer hohen Reaktogenität, insb. durch Fieber, behaftet ist. Im Vergleich zu einer Impfung mit Routineimpfungen alleine war das Risiko für Fieber, für schwere lokale Schmerzen sowie für Erbrechen signifikant erhöht (s. *Forest plots* Abb. 3 und GRADE-Profil Tab. 3). Wegen der starken Heterogenität der absoluten Häufigkeiten sowie der Effektschätzer bei starken Schmerzen als auch für Erbrechen in

Vesikari et al. und in Gossger et al. (s. u.) wurden die Daten für diese Endpunkte nicht gepoolt.

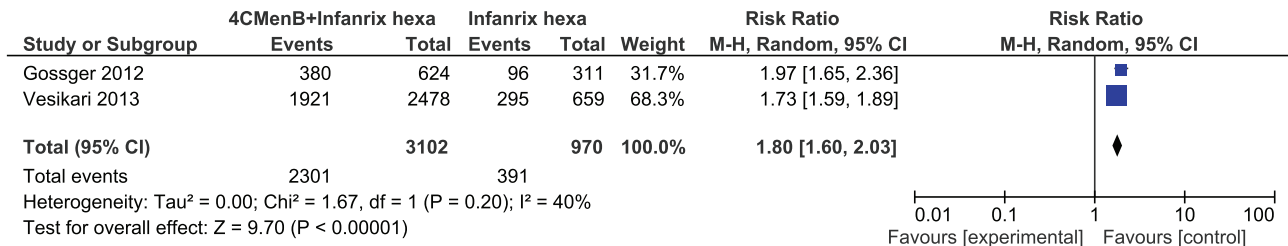
Es wird deutlich, dass Fieber nach 4CMenB + Routineimpfungen sehr häufig (in 74 % der Impfstoffdosen) auftrat, aber nur nach 40 % der Impfstoffdosen mit Routineimpfungen alleine. Wenn 1.000 Säuglinge 4CMenB + Routineimpfungen bekommen würden, würden daher 335 (95 % KI: 254–419) mehr Fieberreaktionen auftreten als wenn 1.000 Kinder nur Routineimpfungen verabreicht bekommen würden. Schwere Schmerzen traten ebenfalls häufiger nach 4CMenB + Routineimpfungen als nach alleinigen Routineimpfungen auf (s. Abb. 3 und Tab. 3), deutlich häufiger in der Studie von Vesikari et al. (29,2 % vs. 7,7 %) als von Gossger et al. (13,3 % vs. 2,6 %). Erbrechen trat nur in der Studie von Vesikari et al. häufiger nach 4CMenB + Routineimpfungen als nach Routineimpfungen alleine auf (26,7 % vs. 17,5 %, s. Abb. 3 und Tab. 3).

Ein gemeinsamer Endpunkt für höheres Fieber war in den Studien nicht vorhanden. In Gossger et al.¹¹ erlitten jedoch 11,5 % (72/624) der Säuglinge nach der 1. Dosis 4CMenB + Routineimpfungen eine axillar gemessene Temperatur von $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ in den 7 Tagen nach der Impfung, während dies bei nur 3,5 % (11/311) der Säuglinge, die nur Routineimpfungen erhalten hatte, der Fall war (RR = 3,26, 95 % KI: 1,76–6,06; Risikodifferenz (RD) = 100/1.000, 95 % KI: 80–130). In der Studie von Vesikari et al.⁸ erlitten Säuglinge nach mindestens einer der Dosen von 4CMenB + Routineimpfungen eine rektal gemessene Temperatur $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ in den 6 Stunden nach der Impfung (29/2.468; 1,2 %) während dies für keines (0/659) der Kinder der Fall war, die nur Routineimpfungen erhalten hatten (RR = 15,77, 95 % KI: 0,96–257,78); RD = 10/1.000, 95 % KI: -10–30). Neben der unterschiedlichen Definition für einen hohen Fieberendpunkt sowie der kürzeren Beobachtungsdauer könnte auch die häufige Einnahme von Antipyretika in Vesikari et al. (s. Anhang 2 Tab. 1) die geringe Ereignisrate von hohem Fieber erklären; Daten zur Antipyretika-Einnahme fehlen jedoch bei Gossger et al.

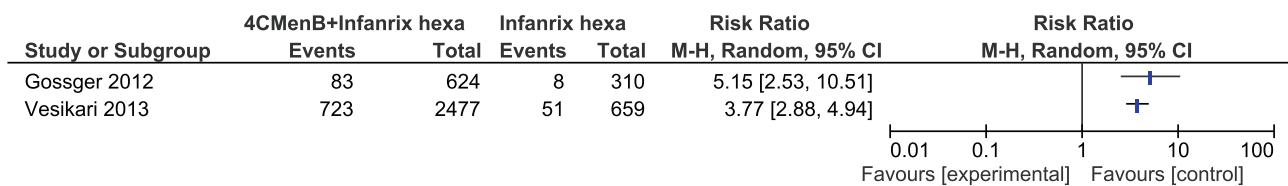
Daten aus Gossger et al. erlaubten auch einen Vergleich zwischen Säuglingen, die nur mit 4CMenB und Säuglingen, die nur mit Routineimpfungen geimpft wurden. Für diesen Vergleich war das Risiko für Fieber nach der 1. Dosis 4CMenB alleine mit 38,0 % (238/627) immer noch signifikant höher als nach Routineimpfungen alleine (30,9 % (96/311) RR = 1,23, 95 % KI: 1,01–1,49). Das absolute Risiko war jedoch deutlich niedriger als bei der Simultanimpfung (74 %, s. o.). Das Risiko für schwere Schmerzen in der geimpften Extremität war nach 4CMenB alleine mit 10,2 % (64/626) ebenfalls signifikant höher als nach Routineimpfungen alleine (2,6 % (8/310) RR = 4,0, 96 % KI 1,9–8,2), das absolute Risiko von 10,2 % sowie die Risikodifferenz (76/1.000, 95 % KI: 47–106) waren jedoch etwas niedriger als beim Vergleich der Simultanimpfung mit Routineimpfungen (13,3 % bzw. 110/1.000). Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Erbrechen nach 4CMenB alleine und Routineimpfungen alleine beobachtet (14,2 % vs. 13,6 %). Obgleich die Qualität der Ergebnisse mit einem niedrigen Evidenzniveau behaftet sind, deuten sie

Abbildung 3: Forest Plots zu Reaktogenitäts-Endpunkten der 4CMenB-Impfung – Säuglinge und Kleinkinder – Relative Risiken (RR)

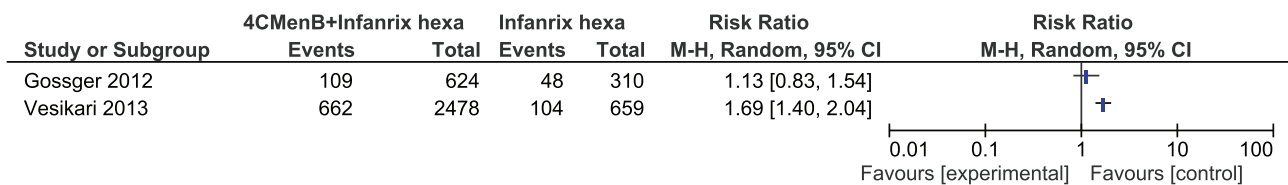
Outcome: Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$



Outcome: Schwere Schmerzen an der Einstichstelle



Outcome: Erbrechen



darauf hin, dass die Impfung von 4CMenB zumindest bei Säuglingen gemessen am Auftreten von lokalen Schmerzen und Fieber mit einer etwas höheren Reaktogenität behaftet ist als die Impfung mit Routineimpfstoffen. Die Reaktogenität einer gleichzeitigen Impfung von 4CMenB + Routineimpfungen ist dagegen insbesondere hinsichtlich der fieberhaften Reaktionen, die nach der 1. Dosis bei über 70 % der geimpften Säuglinge auftraten, deutlich reaktogener als eine Impfung nur mit den Routineimpfstoffen. In beiden Studien erreichte das Fieber nach 6 Stunden ihren Höhepunkt und war nach 2 Tagen bei der Mehrzahl wieder abgeklungen.^{8,11}

Wegen Indirektheit (gleichzeitige Gabe anderer Impfungen sowie fehlender Placebo-Vergleich) wurde die Evidenzqualität aller betrachteten Endpunkte um eine Stufe herabgestuft. Zudem wurden in diesen Studien die Reaktogenitäts-Endpunkte von den Eltern gemessen bzw. beobachtet. Dies war im Zusammenhang mit ihrem Wissen, welche Impfstoffe verabreicht wurden (außer bei einem Teil der Eltern in Vesikari et al.; bei diesen war jedoch das impfende Personal nicht geblindet), mit einem erhöhten Risiko für Bias behaftet und führte daher zur Herabstufung der Evidenzqualität aller Endpunkte um eine weitere Stufe. Die Daten der eingeschlossenen Studien zeigten hinsichtlich des Endpunkts „schwere lo-

kale Schmerzen“ sowie „Erbrechen“ eine große Heterogenität (I² = 84 % bzw. 79 %). Die Daten wurden daher nicht gepoolt und aufgrund ihrer Heterogenität wurde die Evidenzqualität für diesen Endpunkt weiter herabgestuft. Die Gesamtevidenz des Reviews für Säuglinge und Kleinkinder wird mit „niedrig“ (*low*) bewertet (s. Anhang 2 und Tab. 3).

Die 3 weiteren Endpunkte Krampfanfälle, Kawasaki-Syndrom und Hospitalisierung, die alle als kritisch eingestuft worden waren, wurden aufgrund der Seltenheit ihres Vorkommens und z.T. unvollständiger Angaben (s. im Anhang 2 und Tab. 1) in Bezug auf ihr Auftreten nicht in ein GRADE-Profil aufgenommen. Daten zu ärztlichen Konsultationen (s. im Anhang 2 und Tab. 1) wegen Fieber lagen in Vesikari et al. vor und zeigten eine niedrigere Behandlungsrate in den nicht-geblindeten Studienarmen als in den Beobachter-geblindeten. Nur in der Beobachter-geblindeten Teilstudie lag die ärztliche Konsultationsrate wegen Fieber nach 4CMenB plus Routineimpfungen höher (5,3 %) als nach Routineimpfungen plus MenC alleine (2,8 %, p = 0,07 (Fischer exact)). Obgleich Fieberkrämpfe oder Krampfanfälle mit Fieber häufiger nach 4CMenB als nach anderen Impfungen berichtet wurden (s. im Anhang 2 und Tab. 1), spricht die sehr kleine Zahl der aufgetretenen Fieberkrämpfe nach einer 4CMenB-Impfung nicht

Tabelle 3: GRADE-Evidenzprofil: Reaktogenität der 4CMenB-Impfung – Säuglinge und Kleinkinder

Bewertung der Qualität							Anzahl der Probanden		Effekte		Qualität	Gewichtung
Anzahl Studien	Design	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Andere	Reaktogenität Säuglinge und Kleinkinder	Kontrollen	Relatives Risiko (95 % KI)	Risikodifferenz		
Fieber \geq 38°C (Nachbeobachtung über 7 Tage)												
2	RCT ^{1,2}	schwerwiegendes ³	keine schwerwiegende	schwerwiegende ⁴	keine schwerwiegende	keine	2301/3102 (74.2%)	391/970 (40.3%)	1.83 (1.63 bis 2.04)	335 mehr pro 1000 (von 254 mehr bis 419 mehr)	++ NIEDRIG	KRITISCH
Schwere Schmerzen (Nachbeobachtung über 7 Tage; von Eltern bewertet)												
2	RCT ²	schwerwiegendes ³	schwerwiegende ⁵	schwerwiegende ⁴	keine schwerwiegende	keine	806/3101 (26%)	59/969 (6.1%)	3.77 (2.88 bis 4.94) bis 5.15 (2.53 bis 10.51)	214 mehr pro 1000 (von 145 mehr bis 305 mehr) 107 mehr pro 1000 (von 39 mehr bis 245 mehr)	+ SEHR NIEDRIG	WICHTIG
Erbrechen (Nachbeobachtung über 7 Tage)												
2	RCT ²	schwerwiegendes ³	schwerwiegende ⁶	schwerwiegende ⁴	keine schwerwiegende	keine	771/3102 (24.9%)	152/969 (15.7%)	1.13 (0.83 bis 1.54) bis 1.69 (1.40 bis 2.04)	20 mehr pro 1000 (von 26 mehr bis 84 mehr) 109 mehr pro 1000 (von 63 mehr bis 164 mehr)	+ SEHR NIEDRIG	WICHTIG

¹ Gossger: Fieber \geq 38°C (axillär); Vesikari: Fieber $>$ 38,5°C (rektal)

² Berechnung des Risikos in der einen Studie (Gossger) auf Basis der Angaben für die 1. Dosis und bei der anderen Studie (Vesikari) auf Basis der gepoolten Angaben pro Patient

³ Nicht-geblindet und Einschätzung des Endpunkts durch Eltern mit hoher Subjektivität belastet

⁴ Kein Placebovergleich möglich: 4CMenB + Infanrix hexa[®] vs. Infanrix hexa[®]

⁵ Schwere Inkonsistenz des Punktschätzers ($I^2=84\%$)

⁶ Schwere Inkonsistenz des Punktschätzers ($I^2=79\%$)

für ein stark erhöhtes Risiko für Krampfanfälle durch die 4CMenB-Impfung. Allerdings könnte ein derartiges Risiko durch die häufige Einnahme von Paracetamol beeinflusst worden sein. Für eine aussagekräftige Detektion eines erhöhten Risikos für nur selten auftretende Nebenwirkungen wäre zudem eine weitaus größere Fallzahl notwendig gewesen. Folglich hat die EMA im Rahmen des *Risk Management Plans* (RMP) Auflagen erteilt zur zukünftigen Bewertung des Risikos verschiedener potenzieller, sicherheitsrelevanter aber seltener Endpunkte.²⁶ Im Rahmen einer *post-licensure observational safety surveillance study* (V72_360B) sollen die Risiken für Anaphylaxie/anaphylaktischer Schock, Kawasaki Syndrom, Krampfanfälle und febrile Krampfanfälle nach der 4CMenB-Impfung genauer bewertet werden.²⁶

Bewertung der Daten zu den für Jugendliche und Erwachsene relevanten Sicherheitsendpunkten

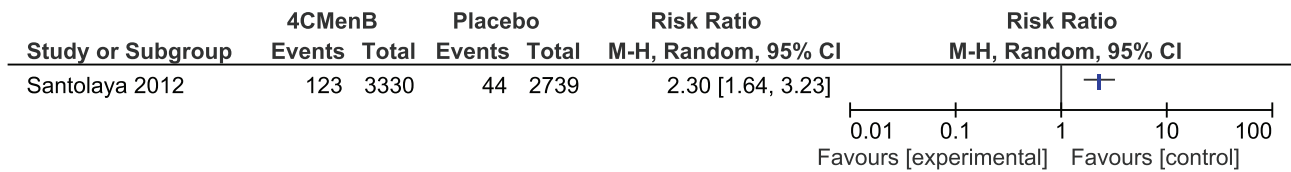
Die beiden verfügbaren Studien mit Daten zur Reaktogenität und Sicherheit bei Jugendlichen und Erwachsenen wurden wegen nicht-überlappendem Alter der eingeschlossenen Probanden, Durchführung der Studien auf verschiedenen Kontinenten und sehr unterschiedlichen Häufigkeiten bezüglich des Auftretens der Reaktogenitäts-Endpunkte ge-

trennt betrachtet. Die Sicherheitsendpunkte wurden in der Jugendlichen-Studie als Anteile der Summe aller Ereignisse eines Sicherheits-Endpunktes nach allen Impfstoffdosen dargestellt, so dass der Nenner die Zahl der verabreichten Dosen und nicht wie in den anderen Studien die Zahl der geimpften Probanden darstellt. Damit werden die Dosen eines Probanden als unabhängige Ereignisse betrachtet und die Fallzahl wird quasi verdreifacht; somit kommen ungegerechtfertigter Weise engere Konfidenzintervalle zustande.

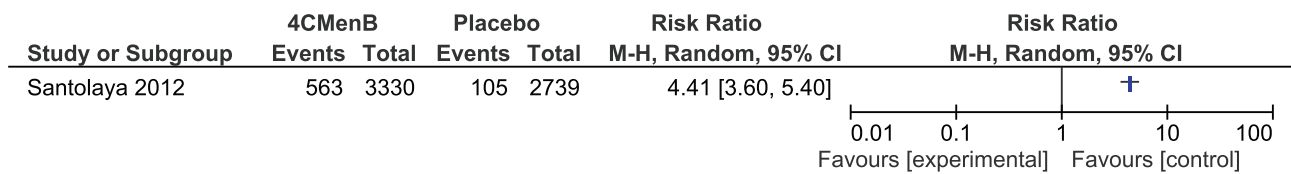
Im Vergleich zu der Placebo-Impfung traten nach der 4CMenB-Impfung bei Jugendlichen Fieber, schwere lokale Schmerzen sowie Kopfschmerzen signifikant häufiger auf; bei Erwachsenen traf dies nur für die beiden letztgenannten Endpunkte zu (s. Abb. 4 und 5; Tab. 4 und 5). Zu berücksichtigen bei der Bewertung der fieberhaften Reaktionen ist hier, dass in der Erwachsenenstudie¹⁵ bei der 1. Dosis 4CMenB 4% und nach der 2. Dosis 9% der Impflinge prophylaktisch Antipyretika eingenommen hatten; weitere 19% bzw. 21% nahmen Antipyretika therapeutisch ein. Bei der Placebo-Dosis nahmen 3% Antipyretika prophylaktisch und 6% therapeutisch ein. In der Jugendlichenstudie⁵ wurde angegeben, dass 4% bzw. 2% der mit 4CMenB

Abbildung 4: Forest plots zu Reaktogenitäts-Endpunkten der 4CMenB-Impfung – Jugendliche – Relative Risiken (RR)

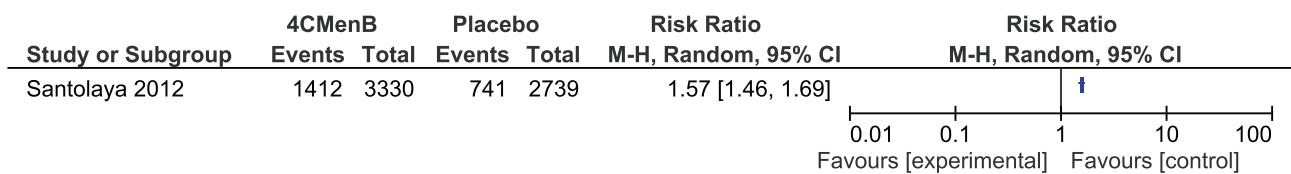
Outcome: Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$



Outcome: Schwere Schmerzen an der Einstichstelle



Outcome: Kopfschmerzen



bzw. Placebo geimpften Jugendlichen Antipyretika verwendet hatten. Dieser Unterschied erklärt möglicherweise die höhere Fieberrate nach der 4CMenB-Impfung von 3,7% bei Jugendlichen vs. 1,9% bei Erwachsenen. Auf jeden Fall lagen die absoluten Häufigkeiten von Fieber bei Jugendlichen und Erwachsenen nach einer 4CMenB-Impfung mit < 4% sehr viel niedriger als bei den Säuglingen. Auch schwere lokale Schmerzen traten mit 16,9% (Jugendliche) bzw. 8,3% (Erwachsene) etwas seltener auf. Auch hier könnte die geringere Häufigkeit von schweren Schmerzen in der Erwachsenenstudie an der sehr viel häufigeren Einnahme von Antipyretika liegen. Die Risikodifferenzen zwischen den 4CMenB- und den Placebogruppen waren bei Jugendlichen bzw. Erwachsenen jedoch für schwere Schmerzen (131 bzw. 65 mehr Ereignissen/1.000 Impfungen) und Kopfschmerzen (mit 154 bzw. 134 mehr Ereignissen/1.000 Impfungen) deutlich erhöht.

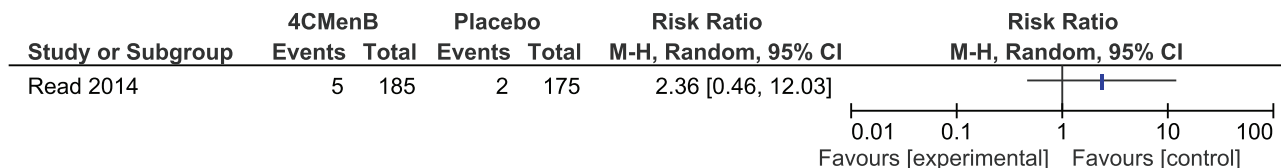
Im Rahmen der PICO-Bestimmung wurden für ältere Kinder und Erwachsene 4 weitere Sicherheits-Endpunkte als kritisch eingestuft, nämlich Krampfanfälle, GBS und ADEM, und JA. Von diesen wurden in den beiden verfügbaren Studien^{5,15} nur Krampfanfälle und JA erwähnt; vermutlich traten die anderen beiden Sicherheits-Endpunkte nicht auf. Bei den 1.622 mit ≥ 1 Dosis 4CMenB geimpften Jugendlichen⁵ trat bei einem Probanden ein Krampfanfall in Zusammenhang mit einer vasovagalen Reaktion auf. Es lag eine Familienanamnese für Epilepsie vor. Des Weiteren traten ebenfalls in dieser Studie 2 Fälle von JA 170 bzw. 198 Tage nach einer 3.

Dosis 4CMenB auf; beim 1. Fall waren früher schon einmal Gelenkschmerzen und Tendinitis aufgetreten. Es traten keine Fälle nach einer Placebo-Impfung auf. Ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung wurde von den Autoren beim 2. Fall daher für möglich und beim 1. für wahrscheinlich eingeschätzt. Eine weitaus größere Studie wäre notwendig, um eine statistisch signifikante Assoziation nachzuweisen bzw. auszuschließen. Auffällig in diesem Zusammenhang war noch, dass Arthralgien nach ca. 24% der verabreichten 4CMenB-Dosen auftraten, aber nur nach ca. 13% der Placebo-Dosen (Prozente von Abb. 3 in⁵ abgelesen). Weitere schwere unerwünschte Ereignisse (*Serious adverse events* – SAE's) sind in Tabelle 6 aufgeführt. Der Evidenzgrad der Jugendlichen-Studie wurde wegen erhöhtem Risiko für Bias durch die Nichtblindung des Personals, das die Impfungen verabreicht hat, um eine Stufe herabgestuft. Wegen des Vorliegens der Reaktogenitäts-Endpunkte nur bezogen auf alle Dosen und nicht auf Probanden wurde eine Herabstufung um eine weitere Stufe auf „niedrig“ (*low*) wegen Indirektheit vorgenommen.

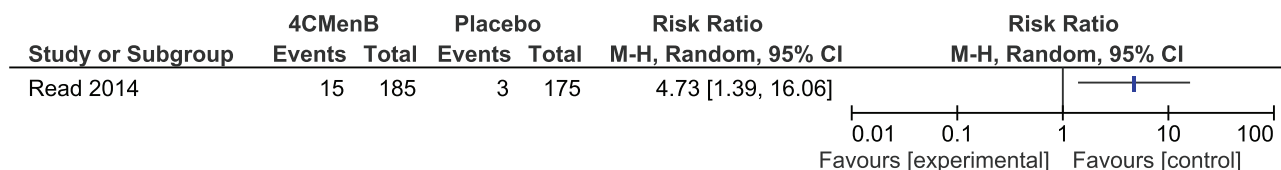
Da in der Erwachsenenstudie nur 600 Probanden hinsichtlich der Sicherheit beobachtet wurden, kam es bei den Endpunkten Fieber und Kopfschmerzen durch niedrige Ereigniszahlen zu breiten Konfidenzintervallen (bei Fieber mit enthaltener 1), so dass eine Herabstufung des Evidenzgrades wegen Impräzision erfolgen musste. Wegen eines zusätzlich erhöhten Risikos für Bias erfolgte für alle Endpunkte eine weitere Herabstufung auf „niedrig“ (*low*): Da das Studienpersonal, welches die Impfungen verabreicht hat, nicht geblin-

Abbildung 5: Forest plots zu Reaktogenitäts-Endpunkten der 4CMenB-Impfung – Erwachsene – Relative Risiken (RR)

Outcome: Fieber ≥ 38°C



Outcome: Schwere Schmerzen an der Einstichstelle



Outcome: Kopfschmerzen

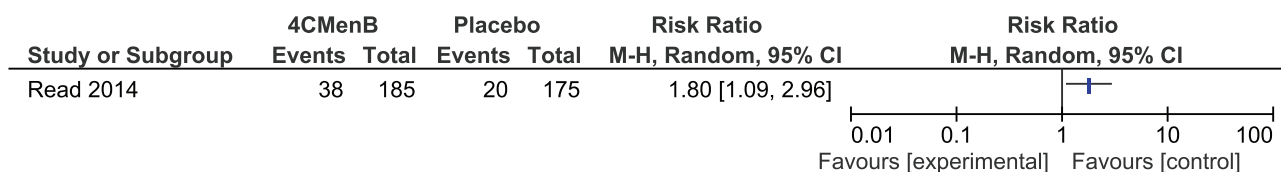


Tabelle 4: GRADE-Evidenzprofil: Reaktogenitäts-Endpunkte der 4CMenB-Impfung – Jugendliche

Anzahl Studien	Design	Bewertung der Qualität					Anzahl der Probanden		Effekte		Qualität	Gewichtung
		Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Andere	Reaktogenität Jugendliche	Kontrollen	Relatives Risiko (95% KI)	Risikodifferenz		
Fieber ≥ 38°C (Nachbeobachtung über 7 Tage)												
1	RCT	schwerwiegendes ¹	keine schwerwiegende	schwerwiegende ²	keine schwerwiegende	keine	123/3330 (3.7%)	44/2739 (1.6%)	2.3 (1.64 bis 3.23)	21 mehr pro 1000 (von 10 mehr bis 36 mehr)	++ NIEDRIG	WICHTIG
Schwere Schmerzen (Nachbeobachtung über 7 Tage)												
1	RCT	schwerwiegendes ¹	keine schwerwiegende	schwerwiegende ²	keine schwerwiegende	keine	563/3330 (16.9%)	105/2739 (3.8%)	4.41 (3.6 bis 5.4)	131 mehr pro 1000 (von 100 mehr bis 169 mehr)	++ NIEDRIG	WICHTIG
Kopfschmerzen (Nachbeobachtung über 7 Tage)												
1	RCT	schwerwiegendes ¹	keine schwerwiegende	schwerwiegende ²	keine schwerwiegende	keine	1412/3330 (42.4%)	741/2739 (27.1%)	1.57 (1.46 bis 1.69)	154 mehr pro 1000 (von 124 mehr bis 187 mehr)	++ NIEDRIG	WICHTIG

¹ Nur (z. T.) Beobachter-geblendet: In einer Teilstudie waren Studienteilnehmer zwar geblendet; nicht jedoch die Personen, die den Impfstoff verabreicht hatten. Kenntnis der Studienarmzugehörigkeit könnte die Beurteilung des Outcomes beeinträchtigt haben. Da zwischen den ungeblendeten und geblendeten Teilstudien hinsichtlich der Sicherheits-Endpunkte keine Unterschiede vorlagen, wurden beide Teilstudien hier zusammen betrachtet.

² Angaben zum Outcome liegen nur für alle Dosen vor und nicht für den individuellen Teilnehmer.

Tabelle 5: GRADE-Evidenzprofil: Reaktogenitäts-Endpunkte der 4CMenB-Impfung – Erwachsene

Anzahl Studien	Design	Bewertung der Qualität					Anzahl der Probanden		Effekte		Qualität	Gewichtung
		Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Andere	Reaktogenität Erwachsene	Kontrollen	Relatives Risiko (95% KI)	Risikodifferenz		
Fieber \geq 38°C (Nachbeobachtung über 7 Tage)												
1	RCT	schwerwiegendes ¹	keine schwerwiegende	keine schwerwiegende	schwerwiegende ²	keine	5/185 (2.7%)	2/175 (1.1%)	RR 2.36 (0.46 bis 12.03)	16 mehr pro 1000 (von 6 weniger bis 126 mehr)	++ NIEDRIG	WICHTIG
Schwere Schmerzen (Nachbeobachtung über 7 Tage)												
1	RCT	schwerwiegendes ¹	keine schwerwiegende	keine schwerwiegende	schwerwiegende ³	keine	15/185 (8.1%)	3/175 (1.7%)	4.73 (1.39 bis 16.06)	64 mehr pro 1000 (von 7 mehr bis 258 mehr)	++ NIEDRIG	WICHTIG
Kopfschmerzen (Nachbeobachtung über 7 Tage)												
1	RCT	schwerwiegendes ¹	keine schwerwiegende	keine schwerwiegende	keine schwerwiegende	keine	38/185 (20.5%)	20/175 (11.4%)	1.80 (1.09 bis 2.96)	91 mehr pro 1000 (von 10 mehr bis 224 mehr)	+++ MODERAT	WICHTIG

¹ Verblindung der Gruppenzugehörigkeit möglicherweise nicht sicher, da impfendes Personal nicht geblendet war.

² Sehr weites Konfidenzintervall, das RR = 1 miteinschließt

³ Sehr weites Konfidenzintervall bei geringer Ereignisanzahl.

Tabelle 6: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*Serious adverse events (SAE)*) in den eingeschlossenen 4CMenB-Zulassungsstudien

Studie (Jahr) Altersgruppe	Teilnehmer Gesamt: (Studiengruppe/ Kontrollgruppe)	SAEs möglicherweise oder wahrscheinlich mit Impfung assoziiert	SAE mit 4CMenB assoziiert (z. T. wurden parallel noch Routine-Impfungen verabreicht)	SAE in der Kontrollgruppe
Gossgger (2012) ¹ Säuglinge und Kleinkinder	Gesamt: n = 1877 (4CMenB, mindestens 1 Dosis: n=1567/ Routine-Impfung (Infanrix hexa® + PCV7): n=310)	n = 20 (genaue Angaben zu 18)	2 Krampfanfälle (davon 1 Fieberkrampf); 1 HHE; 1 Kawasaki-Syndrom; 6 hospitalisierte Kinder mit Fieber innerhalb von 2 Tagen nach Impfung; 1 aseptische Meningitis; 1 retinale Dystrophie (wahrscheinlich kongenital); 1 Synovitis re. Hüfte; 1 vorübergehender Hörverlust; 1 vorübergehende Apnoe	2 Krampfanfälle; 1 HHE
Vesikari ² (2013) Säuglinge und Kleinkinder	Gesamt: n = 3628 (4CMenB mindestens 1 Dosis: n=2480/ Routine-Impfung (Infanrix® + PCV7 oder MenC: n = 1148)	n = 19 (genaue Angaben zu 11)	2 Fieberkrämpfe, 2 Krampfanfälle bei gleichzeitig bestehendem Fieber; 2 bestätigte Kawasaki-Syndrome (3 und 7 Wochen nach 4CMenB-Impfung; 1 Erblindung in Zusammenhang mit Mikrozephalie; 1 Pyrexie	1 Fieberkrampf (9 Tage nach 4CMenB + MMRV, vermutlich assoziiert mit MMRV-Impfung);
Prymula ³ (2014) Säuglinge und Kleinkinder	Gesamt: n = 538 (4CMenB mindestens 1 Dosis: n=361/ MenC: n = 177)	keine		
Santolaya (2012) ⁴ Jugendliche	Gesamt: n = 1759 (4CMenB mindestens 1 Dosis: n=1631/ Placebo: n = 128)	n = 2	2 x juvenile Arthritis	
Read (2014) ⁵ Erwachsene	Gesamt: n = 1959 (4CMenB mindestens 1 Dosis: n=974/ Placebo: n = 985)	n = 3	1 Dyspnoe, 1 Handtremor, 1 Thyreoiditis	

HHE = hypotonisch-hypo-responsive Episoden

det war, konnte die Verblindung der Gruppenzugehörigkeit der Teilnehmer nicht als sicher angesehen werden.

Im Rahmen des RMP der EMA sollen zusätzlich zu den o.g. für Säuglinge und Kleinkinder sicherheitsrelevanten Endpunkten mittels einer *post-licensure observational safety surveillance study* (V72_360B) die Risiken für GBS und ADEM nach der 4CMenB-Impfung genauer bewertet werden.²⁶

Postmarketing Surveillance

In der Literaturrecherche wurden keine Veröffentlichungen zur Postmarketing Surveillance identifiziert, die über Anwendungen von 4CMenB nach Zulassung berichteten. Allerdings wurde nach Expertenaustausch ein Bericht bekannt, der über die Anwendung von 4CMenB zur Kontrolle einer über mehrere Jahre andauernde Häufung von MenB-Erkrankungen durch einen ST-269-Meningokokken-B-Klon in Saguenay-Lac-St-Jean, Québec (Kanada) berichtete. Im Rahmen einer aktiven Surveillance wurden die Nebenwirkungen nach Implementierung der MenB-Impfkampagne bei 0- bis 20-jährigen Personen dokumentiert.²⁷ Von 43.740 Personen, die im Mai und Juni 2014 eine Dosis 4CMenB erhalten hatten, hatten 28 % einen Fragebogen zu Impfnebenwirkungen ausgefüllt (aktive Surveillance). Die Befragung hatte zum Ziel, die Häufigkeit von Impfnebenwirkungen zu erfassen, die zu Abwesenheit von Arbeit/Schule/Betreuung oder zu einer medizinischen Konsultation führten. So wurde die Häufigkeit von Fieber, der Effekt der prophylaktischen Antipyretika-Einnahme auf das Risiko für Fieber, die Häufigkeit von Fieberkrämpfen und die Häufigkeit schwerer Arthralgien erfragt und der Effekt aufgetretener Nebenwirkungen auf die Absicht, weitere Dosen von 4CMenB oder Routineimpfungen in Anspruch zu nehmen untersucht. Die aktive Surveillance wurde ergänzt durch das bereits vorhandene passive Surveillance-System zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, in dem Ärzte gesetzlich verpflichtet waren, über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigungen, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer Impfung auftreten an die oberste Gesundheitsbehörde zu melden.

Die Interpretation der erfassten Nebenwirkungen muss vor dem Hintergrund erfolgen, dass sehr häufig, nämlich insgesamt von 70 % aller Teilnehmer, prophylaktisch Antipyretika eingenommen wurden. Die Inanspruchnahme (am häufigsten in Form von Paracetamol) lag bei Impfungen unter 2 Jahren bei 93 %, und nahm mit dem Alter auf 43 % bei > 17-Jährigen ab.

Bei Teilnehmern an der aktiven Surveillance trat Fieber innerhalb von 7 Tagen nach 4CMenB-Impfung bei 10,9 % der Impflinge auf; am häufigsten bei < 2-Jährigen mit 14 %, gefolgt von 12 % bei 2- bis 4-Jährigen und 6,8 % bei älteren Kindern und Jugendlichen. Bei < 2-Jährigen trat Fieber häufiger auf, wenn 4CMenB zusammen mit anderen Impfstoffen verimpft wurde (19 % vs. 13 %, $p = 0,09$). Die Häufigkeit von Fieber nach der 4CMenB-Impfung bei Kindern < 2 Jahren, die Antipyretika eingenommen hatten, war niedriger als bei denen, die keine bekommen hatten: Bei 2- bis 11-Monate alten Kindern betrug sie 14 % im Vergleich zu 31 %; bei 12 bis 23 Monate alten Kindern 13 % im Vergleich zu 23 %, $p < 0,001$. Die Reduzierung war nach ≥ 2

Dosen stärker als nach einer Dosis Antipyretika, aber nur bei unter 2-jährigen Kindern. Bei 5-jährigen und älteren Kindern konnte kein Effekt der Antipyretika auf das Auftreten von Fieber beobachtet werden. Bei Kindern < 2 Jahren mit Koadministration anderer Impfstoffe wurde Fieber bei 7/11 (64 %) Kindern, die keine Antipyretika bekommen hatten, berichtet, bei 22/64 (34 %), die eine Dosis Antipyretika bekommen hatten und bei 38/268 (14 %) die ≥ 2 Dosen bekommen hatten ($p < 0,001$). Die mittlere Höchsttemperatur lag bei 38,9 °C und variierte nicht signifikant nach Alter. Weniger als 1 % hatten Fieber $\geq 40,5$ °C (rektal). Die mediane Dauer des Fiebers betrug 2 Tage. Es wurde ein Fieberkrampf bei einem 1-jährigen Kind durch die aktive Surveillance erfasst und ein weiterer bei einem 6-Monate alten Kind durch die passive Surveillance bei insg. 3.886 mit 4CMenB geimpften Kindern unter 2 Jahren. Dies waren weniger Fälle, als aufgrund der Häufigkeit von Fieberkrämpfen in den Zulassungsstudien nach 4CMenB erwartet waren. Die fast universale Antipyretika-Prophylaxe könnte hier eine Rolle gespielt haben.

Arthralgien wurden von 113 Impfungen berichtet; davon wurden jedoch nach Kontakt mit einer Krankenschwester lediglich 5 als schwer eingestuft; auch diese waren nicht mit Rötung oder Schwellung assoziiert, die auf eine Arthritis deuten könnten. Allerdings war die Beobachtungszeit zu kurz, um das Auftreten von Arthritiden sicher auszuschließen.

Zu Abwesenheiten des Impflings oder ihrer Betreuer durch Fieber, Unwohlsein oder lokale Nebenwirkungen, die innerhalb der ersten 2 Tage nach der Impfung aufgetreten waren, kam es in insg. 6,0 % der Fälle. Von 1,2 % der Befragten wurde angegeben, dass sie in den 7 Tagen nach der 4CMenB-Impfung einen Arzt konsultiert hatten wegen einer Nebenwirkung. Es wurden nach der 1. Dosis 4CMenB 4 Hospitalisierungen berichtet, die alle nicht ursächlich mit der Impfung zusammenhingen. Von allen Befragten gaben 99 % an, dass sie vorhatten, die 2. Impfstoffdosis 4CMenB zu bekommen. Bei den Befragten, die medizinische Konsultationen oder Abwesenheiten wegen der 4CMenB-Impfung angegeben hatten, waren es 92 %.

Weder im Rahmen der aktiven noch der passiven Surveillance wurden Fälle von GBS, ADEM oder Kawasaki-Syndrom (KS) erfasst. Die Autoren diskutieren jedoch, dass bei lediglich 12.500 geimpften Kindern ≤ 5 Jahren, einer erwarteten KS-Inzidenz in Saguenay-lac-St. Jean von < 8/100.000 Kindern ≤ 5 Jahren, und der kurzen Beobachtungszeit in beiden Surveillance-Systemen ein gering erhöhtes Risiko für KS durch die Impfung nicht sicher ausgeschlossen werden kann.²⁷

Zusätzliche Ergebnisse zur Überwachung nach weiteren 4CMenB-Impfstoffdosen in Saguenay-Lac-St-Jean wurden ferner auf einem Poster auf der *Canadian Immunization Conference* 2014 in Ottawa vorgestellt.²⁸ Die Beobachtungen nach der 2. Dosis wichen folgendermaßen von denen nach der 1. Dosis ab: Fieber trat etwas häufiger auf (11 % vs. 9 %, $p < 0,001$); während nach der 1. Impfstoffdosis Impflinge mit Antipyretika-Einnahme zu 49 % weniger häufig Fieber berichteten als Impflinge die keine Antipyretika genommen hatten, waren es nach der 2. Impfstoffdosis nur 35 % weniger; Abwesenheiten wegen Nebenwirkungen mit Beginn in

den 7 Tagen nach der Impfung wurden häufiger nach der 2. Dosis (9,0%) als nach der 1. Dosis (6,0%) berichtet. Nach der 2. Dosis Bexsero® wurden 4 Hospitalisierungen berichtet, darunter 2 mit Ursachen, die in möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Impfung standen: Ein Fall von Anaphylaxie nach Bexsero® zusammen mit einer Hepatitis-A-Impfung und 1 Fall eines Fieberkrampfs kurz nach der Impfung mit Bexsero®.

Seit Anwendung der Impfung in Deutschland wurden dem PEI über das passive Meldesystem zu 218 Impfungen insg. 770 Nebenwirkungen gemeldet, darunter 8 Krämpfe (davon 4 Fieberkrämpfe) und eine anaphylaktische Schockreaktion. Es wurden keine signifikanten Signale in den Routineauswertungen zu UAW nach Impfungen am PEI detektiert (Keller, 2015, persönliche Mitteilung).

Literatur

- Esposito S, Prymula R, Zuccotti GV, Xie F, Barone M, Dull PM, Toneatto D: A phase 2 II randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine, 4CMenB, in infants (II): Effects of variations of the OMV and protein content on immunogenicity and reactogenicity. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014;010(7)
- McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Houlden J, Voysey M, Toneatto D, Kitte C, Dull PM, et al.: Persistence of Bactericidal Antibodies to 5 Years of Age After Immunization With Serogroup B Meningococcal Vaccines at 6, 8, 12 and 40 Months of Age. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2014, 33(7):760-766 710.1097/INF.0000000000000327.
- Prymula RE S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, Dull PM: A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I): Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2014;10(7):1993–2004
- Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A, Toneatto D, Graña G, Wang H, Dull PM: Persistence of antibodies in adolescents 18–24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013, 9(11):2304-2310.
- Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, Toneatto D, Graña G, Wang H, Clemens R, et al.: Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *The Lancet* 2012;379(9816):617–624
- Snape MD, Saroey P, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Yu L-M, Wang H, Toneatto D, Dull PM, et al.: Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *Can Med Assoc J* 2013;185(15):E715–E724
- Snape MDM, Dawson TMB, Oster PM, Evans AR, John TMR, Ohene-Kena BR, Findlow JP, Yu LMM, Borrow RP, Ypma EM, et al.: Immunogenicity of Two Investigational Serogroup B Meningococcal Vaccines in the First Year of Life: A Randomized Comparative Trial. *Pediatric Infectious Disease Journal* November 2010;29(11):e71–e79 2010, 29(11):e71–e79
- Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P, Kimura A: Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *The Lancet* 2013;381(9869):825–835
- Snape MD, Philip J, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, Yu L-M, Kittel C, Toneatto D, Dull PM, et al.: Bactericidal Antibody Persistence 2 Years After Immunization With 2 Investigational Serogroup B Meningococcal Vaccines at 6, 8 and 12 Months and Immunogenicity of Preschool Booster Doses: A Follow-on Study to a Randomized Clinical Trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2013;32(10):1116–112; DOI 1110.1097/INF.1110b1013e31829cfff31822
- Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, Evans A, Telford KL, Ypma E, Toneatto D, et al.: Multicenter, Open-Label, Randomized Phase II Controlled Trial of an Investigational Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine With and Without Outer Membrane Vesicles, Administered in Infancy. *Clin Infect Dis* 2010;51(10):1127–1137
- Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, Diez-Domingo J, Sokal E, Becker B, et al.: Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(6):573–582
- Toneatto D, Ismaili S, Ypma E, Vienken K, Oster P, Dull P: The first use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in humans. *Human Vaccines* 2011;7(6):646–653
- Toneatto D, Oster P, deBoer ACW, Emerson A, Santos GF, Ypma E, DeTora L, Pizsa M, Kimura A, Dull P: Early clinical experience with a candidate meningococcal B recombinant vaccine (rMenB) in healthy adults. *Human Vaccines* 2011;7(7):781–791
- Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, Wang H, Dull P: Immunogenicity and Safety of a Multicomponent Meningococcal Serogroup B Vaccine and a Quadrivalent Meningococcal CRM197 Conjugate Vaccine against Serogroups A, C, W-135, and Y in Adults Who Are at Increased Risk for Occupational Exposure to Meningococcal Isolates. *Clin Vacc Immunol* 2011;18(3):483–486
- Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, Heath PT, Lewis DJM, Pollard AJ, Turner DPJ, et al.: Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *The Lancet* 2014;384(9960):2123–2131
- Anonymous: Royal College of Paediatrics and Child Health Abstracts of the Annual Conference. *Arch Dis Child* 2011;96
- Anonymous: Princeton University can import vaccine to combat meningitis outbreak. In: *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. vol. 58. United States 2014
- Dull PP M, Toneatto D, De Tora L, Ypma E, Kleinschmidt A, Kimura A: Early clinical development of a novel, multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB). *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2010;21(4):183–184
- Dull PW H, Kleinschmidt A, Toneatto D, Kimura A, Dull P, Wang H: Immunogenicity and safety of a recombinant meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent conjugate vaccine in laboratory workers. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2010;21(4):182–183
- Esposito SV T, Kimura A, Ypma E, Toneatto D, Dull P: Tolerability of a three-dose schedule of an investigational, multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and routine infant vaccines in a lot consistency trial. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2010;21(4):183
- Thorel MF C, Chavade D, Massy N, Dagostino C, Andr jak M, Gras V, Fummi C: A new signal of pharmacovigilance: Persistent indurations with meningococcal B vaccine. *Fundam Clin Pharmacol* 2014;28:98
- Vesikari TE S, Kimura A, Kleinschmidt A, Ypma E, Toneatto D, Dull P, Esposito S: Immunogenicity of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy infants at 2, 4 and 6 months of age. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2010;21(4):183
- Vesikari TE S, Prymula R, Ypma E, Kleinschmidt A, Toneatto D, Kimura A, Dull P, Esposito S: Use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4cmenb) in a clinical trial in 3630 infants. *Arch Dis Child* 2011;96:3
- Vesikari TE S, Prymula R, Esposito S, Vesikari T, Prymula R: Erratum: Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials (Lancet (2013) 381 (825–836)). *The Lancet* 2013;381(9869):804
- Wassil J, McIntosh EDG, Serruto D, DeTora L, Br ker M, Kimura A: The early clinical development of a multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B. *Clinical Investigation* 2012;2(5):503–517
- European Medicines Agency: European Public Assessment Report: Bexsero In. London: available online: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002333/WC500137857.pdf 2013
- De Serres G, Gariépy M-C, Billard M-N, Rouleau I: Rapport intérimaire de surveillance de la sécurité de la première dose du vaccin contre le méningocoque de sérogroupe B au Saguenay–Lac-Saint-Jean. Québec: Institut nationale santé publique du Québec 2014. Available online: http://www.google.de/url?sa=t&rc=t&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCMQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.inspq.qc.ca%2Fpdf%2Fpublications%2F1885_Vaccin_Meningocoque_SerogroupeB.pdf&ei=T2LeVNC3KYzKaP3BgoAL&usq=AFQjCNFjYKZhO-MhOLx9gOEZRnBfwL5rQ&bvm=bv.85970519,d.d2s
- De Serres G, Gariépy M-C, Billard M-N, Rouleau I, Buolianne N, Toth E, Gagné H, Bilodeau C, Dubé E, Vivion M, et al.: Preliminary surveillance report on the safety of meningococcal serogroup B vaccination in Saguenay–Lac-Saint-Jean. Abstract & Poster zur Canadian Immunization Conference 2014. Ottawa 2014