

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRUMENBA® Suspensión inyectable (Vacuna meningocócica recombinante, adsorbida (grupo B))

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trumenba®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 mL) contiene:

MnB rLP2086 subfamilia A 60 µg

MnB rLP2086 subfamilia B 60 µg

Excipientes con efecto conocido:

Para conocer el listado completo de los excipientes, consulte la Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inyección.

La vacuna es una suspensión blanca homogénea.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Trumenba® está indicado para la inmunización activa de individuos desde los 10 años hasta los 65 años, para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B.

Consulte la Sección 5.1 para obtener información sobre la protección contra cepas específicas del grupo B.

La vacuna se debe administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2. Posología y Método de Administración

Posología

Cronograma de dos dosis:

Administre 0,5 mL a los 0 meses y a los 6 meses.



Cronograma de tres dosis:

Administre 2 dosis de 0,5 mL con al menos 1 mes de diferencia, seguidas por una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis.

Dosis de refuerzo:

Se debe considerar una dosis de refuerzo después de un régimen de dosificación para individuos con riesgo continuo de enfermedad meningocócica invasiva (consulte la Sección 5.1).

Población Pediátrica

No se estableció la seguridad ni la eficacia de Trumenba[®] en niños menores de 10 años.

Ancianos

No se estudió Trumenba[®] en ancianos mayores de 65 años.

Método de Administración

Solamente para inyección intramuscular. El lugar de preferencia para la inyección es el músculo deltoides en la parte superior del brazo.

Se deben utilizar jeringas y lugares de inyección diferentes si se administra más de una vacuna al mismo tiempo.

No hay datos disponibles sobre la intercambiabilidad de Trumenba[®] con otras vacunas antimeningocócicas contra el grupo B para completar la serie de vacunas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes enumerados en la Sección 6.1.

Reacción alérgica severa (p. ej., anafilaxia) después de cualquier dosis previa de Trumenba[®] o a cualquier componente de esta vacuna.

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Administración

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben ser claramente registrados (o declarados) en el expediente del paciente.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, la supervisión y el tratamiento médico adecuados siempre deben estar fácilmente disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico raro luego de la administración de la vacuna. No inyecte por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.

Al igual que con otras vacunas inyectables, puede ocurrir síncope (desmayo) asociado con la administración de Trumenba[®]. Deben existir procedimientos para evitar lesiones debido al desmayo.

Al igual que con cualquier vacuna intramuscular, Trumenba[®] se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, o a aquellos que reciban tratamiento anticoagulante, a menos que el posible beneficio supere indudablemente el riesgo de administración.

Las personas inmunocomprometidas, incluidos los individuos que reciben tratamiento con inmunosupresores, pueden manifestar una menor respuesta inmunitaria a Trumenba[®].

Las personas con ciertas deficiencias del complemento y las personas que reciben tratamiento que inhibe la activación del complemento terminal (p. ej., eculizumab) presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad invasiva causada por el serogrupo B de *Neisseria meningitidis*, inclusive si desarrollan anticuerpos luego de la vacunación con Trumenba[®].

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con Trumenba[®] no proteja a todos los receptores de la vacuna.

4.5. Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Trumenba[®] se puede administrar de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: Vacuna de Toxoide Diftérico de dosis Reducida, de Toxoide Tetánico, de Tos Ferina Acelular y Antipoliomielítica Inactivada (dTPa-IPV), vacuna Cuadrivalente contra el Virus del Papiloma Humano (HPV4), Vacuna Meningocócica conjugada de los Serogrupos A, C, Y, W (MenACWY) y Vacuna de Toxoide Tetánico, de Toxoide Diftérico de dosis Reducida y de Tos Ferina Acelular Absorbida (Tdpa).

Cuando se administra Trumenba[®] de forma simultánea con otras vacunas, Trumenba[®] se debe administrar en zonas de inyección diferentes.

No se debe mezclar Trumenba[®] con otras vacunas o productos en la misma jeringa.

Los individuos con una capacidad de respuesta inmunitaria deficiente debido al tratamiento con inmunosupresores (incluidos irradiación, corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes y agentes citotóxicos) puede que no desarrollen una respuesta óptima a la inmunización activa con Trumenba[®].

4.6. Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No existen datos disponibles sobre la administración de la vacuna Trumenba[®] a mujeres embarazadas. Por lo tanto, se debe administrar Trumenba[®] durante el embarazo solamente si es necesario (consulte la Sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si Trumenba[®] se excreta en la leche humana.

Solamente se debe administrar Trumenba[®] durante el amamantamiento cuando las posibles ventajas superen los posibles riesgos.

Fertilidad

Los estudios en animales no revelan efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la fertilidad en el sexo femenino (consulte la Sección 5.3).

No se ha evaluado el deterioro de la fertilidad en varones con Trumenba[®].

4.7. Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Operar Maquinarias

Trumenba[®] no posee influencia alguna o posee una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias. No obstante, algunas de las reacciones mencionadas en la sección 4.8 pueden afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar maquinas.

4.8. Reacciones Adversas

Se investigó la seguridad de Trumenba[®] en estudios clínicos en los que se inscribió a más de 23.000 sujetos, de los cuales aproximadamente 17.000 recibieron al menos una dosis de Trumenba[®] ya sea administrada sola o de manera concomitante con una vacuna autorizada, y más de 6000 sujetos de control recibieron ya sea solución salina sola, una vacuna autorizada sola o solución salina junto con una vacuna autorizada.

Las reacciones adversas que se informaron en los estudios clínicos se enumeran en esta sección según la clasificación por órganos y sistemas, en orden descendiente de gravedad.

Las reacciones adversas posteriores a la vacunación de refuerzo en 301 sujetos de 15 a 23 años fueron similares a las reacciones adversas durante la serie de vacunación primaria de Trumenba[®] aproximadamente 4 años antes.

Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento (RAM) y frecuencias numéricas enumeradas en orden de frecuencia descendiente dentro de cada clasificación por órganos y sistemas (SOC)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término de RAM	Frecuencia n/N (%)
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones alérgicas	Desconocida*
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	67,1
	Síncope (desmayo)	Desconocida*
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	23,7
	Diarrea	19,5
	Vómitos	6,9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor muscular (Mialgia)	37,7
	Dolor articular (Artralgia)	33,2
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el lugar de la inyección	92,6
	Fatiga	65,5
	Escalofríos	36,3
	Induración en el lugar de la inyección (inflamación)	27,4
	Eritema en el lugar de la inyección (enrojecimiento)	24,1

	Fiebre ≥ 38 °C (pirexia)	9,8
--	-------------------------------	-----

*RAM identificadas postcomercialización

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del equilibrio entre beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita que los profesionales de la salud informen cualquier sospecha de reacciones adversas de acuerdo a los requerimientos locales del país.

4.9. Sobredosis

La experiencia en cuanto a la sobredosis es limitada. La sobredosis con Trumenba[®] es poco probable debido a su presentación como jeringa precargada.

En caso de sobredosis, se recomienda monitorear las funciones vitales y administrar tratamiento de los posibles síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacuna antimeningocócica; código de clasificación anatómica, terapéutica y química de medicamentos (ATC): J07AH09

Mecanismo de Acción

La protección contra la enfermedad meningocócica invasiva se produce por medio de anticuerpos bactericidas en suero que reaccionan ante los antígenos bacterianos de superficie. Los anticuerpos bactericidas actúan de forma conjunta con los complementos humanos para destruir los meningococos. El proceso se mide *in vitro* mediante un ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA) para el serogrupo B. Se considera que una respuesta positiva en el ensayo bactericida en suero (SBA) tiene una correlación aceptada de protección contra la enfermedad meningocócica.

Trumenba[®] [rLP2086 bivalente] es una vacuna compuesta por dos proteínas lipidadas recombinantes de unión al factor H (fHbps) y previene la enfermedad del serogrupo B mediante la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas de amplia protección contra las cepas epidemiológicamente diversas del serogrupo B. La fHbp se encuentra en la superficie de la bacteria meningocócica y es esencial para que la bacteria supere las defensas inmunitarias del huésped. Las fHbps se dividen en dos subfamilias diferentes desde el punto de vista inmunológico, A y B, y >95% de las cepas del serogrupo B expresan las fHbps de cualquiera de las dos subfamilias.

La vacunación con Trumenba[®], que contiene una fHbp de cada subfamilia A y B, produce anticuerpos bactericidas contra la fHbp que se encuentra en la superficie de las cepas de *N. meningitidis* del serogrupo B.

Eficacia clínica

No se ha evaluado la eficacia de Trumenba[®] mediante ensayos clínicos. Se ha inferido la eficacia de la vacuna a partir de la demostración de la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero contra cuatro cepas meningocócicas de prueba del grupo B (consulte la Sección Inmunogenicidad). Las cuatro cepas de prueba expresan variantes de la fHbp que representan las dos subfamilias (A y B) y, en conjunto, representan las cepas prevalentes que causan la enfermedad invasiva. Los estudios evaluaron las proporciones de sujetos con una respuesta (título de hSBA de al menos 1:8 o 1:16 según la cepa hSBA), las proporciones de sujetos con un aumento de 4 veces o más desde el inicio en el título de hSBA para cada uno de las cuatro cepas y la respuesta compuesta (una respuesta para las cuatro cepas hSBA combinadas). Los estudios también evaluaron la proporción de sujetos que alcanzó un título de hSBA determinado frente a un panel de 10 cepas adicionales, cada una de las cuales expresaba una variante diferente de fHbp. Estos hSBAs adicionales respaldan y extienden la amplitud de cobertura de la vacuna demostrada por las 4 cepas primarias representativas.

Inmunogenicidad

Inmunogenicidad en sujetos de 10 a 25 años

La inmunogenicidad de Trumenba[®] descrita en esta sección se basa en los resultados de cuatro estudios clínicos:

- Posterior al cronograma de dos dosis (0 y 6 meses) en sujetos de 10 a 25 años en los Estados Unidos (EE. UU.) y Europa (Estudio B1971057 [Estudio 1057]).
- Posterior al cronograma de tres dosis (0, 2 y 6 meses) en sujetos de 10 a 25 años a nivel mundial (Estudios B1971009 [Estudio B1009] y B1971016 [Estudio 1016]).
- Posterior a los cronogramas de dos dosis (0 y 6 meses) y de tres dosis (0, 1-2 y 6 meses) en sujetos de 11 a 18 años en Europa (Estudio B1971012 [Estudio 1012]).

El estudio 1057 es un ensayo de fase 3, aleatorizado, controlado por principio activo, con observador ciego y multicéntrico en el que los sujetos recibieron Trumenba[®] a los 0 y 6 meses (Trumenba[®] se administró de forma simultánea con MenACWY-CRM en la primera dosis) o una vacuna meningocócica pentavalente en investigación a los 0 y 6 meses. Las respuestas en hSBA a cuatro cepas de prueba, observadas después de la segunda dosis de Trumenba[®], se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Respuestas inmunes entre los sujetos de 10 a 25 años, 1 mes después a la segunda dosis de Trumenba[®] en un cronograma de 0 y 6 meses (Estudio 1057)^{a,b}

Cepa hSBA (variante fHbp) ^c	N	% (IC del 95%) ^d
PMB80 (A22)	% de hSBA \geq1:16	
	852	91,0 (88,8; 92,8)
	Aumento de \geq4 veces en el título de hSBA (%)	
	827	73,8 (70,6; 76,7)
TMG de hSBA		
Antes de la dosis 1	839	10,7 (10,3; 11,1)

Cepa hSBA (variante fHbp) ^c		N	% (IC del 95%) ^d
	Dosis 2	852	49,3 (46,2; 52,6)
PMB2001 (A56)	% de hSBA \geq1:8		
		854	99,4 (98,6; 99,8)
	Aumento de \geq4 veces en el título de hSBA (%)		
		823	95,0 (93,3; 96,4)
	TMG de hSBA		
	Antes de la dosis 1	833	5,3 (5,0; 5,6)
	Dosis 2	854	139,5 (130,6; 149,1)
PMB2948 (B24)	% de hSBA \geq1:8		
		842	79,3 (76,4; 82,0)
	Aumento de \geq4 veces en el título de hSBA (%)		
		835	67,4 (64,1; 70,6)
	TMG de hSBA		
	Antes de la dosis 1	855	4,9 (4,7; 5,1)
	Dosis 2	842	21,2 (19,6; 22,9)
PMB2707 (B44)	% de hSBA \geq1:8		
		853	94,5 (92,7; 95,9)
	Aumento de \geq4 veces en el título de hSBA (%)		
		850	86,4 (83,9; 88,6)
	TMG de hSBA		
	Antes de la dosis 1	861	4,3 (4,2; 4,5)
	Dosis 2	853	37,8 (35,1; 40,8)
Respuesta compuesta^e			
	Antes de la dosis 1	799	1,8 (1,0; 2,9)
	Dosis 2	814	74,3 (71,2; 77,3)
Abreviaturas: fHbp = proteína de unión al factor H; TMG = títulos medios geométricos; hSBA = ensayo bactericida del suero utilizando complemento humano; LLOQ = límite inferior de cuantificación; LOD = límite de detección; IC: intervalo de confianza. Nota: El LLOQ es un título de hSBA = 1:16 para PMB80 (A22) y 1:8 para PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) y PMB2707 (B44).			

Cepa hSBA (variante fHbp) ^c	N	% (IC del 95%) ^d
Nota: El incremento de 4 veces se define a continuación: (1) Para los sujetos con un título de hSBA inicial <1:4 (LOD), un incremento de 4 veces se definió como un título de hSBA \geq 1:16. (2) Para los sujetos con un título de hSBA inicial \geq LOD y <LLOQ, una respuesta se define como un título de hSBA \geq 4 veces el LLOQ. (3) Para los sujetos con un título de hSBA inicial \geq LLOQ, una respuesta se define como un título de hSBA \geq 4 veces el título inicial. a Población con inmunogenicidad evaluable. b NCT03135834. c Para la segunda dosis, el suero se obtuvo aproximadamente 1 mes después de la vacunación. d Intervalo de confianza bilateral exacto (método Clopper-Pearson) con base en la proporción de sujetos observada. Para los TMG, los ICs se obtienen potenciando los límites de los ICs para la media logarítmica de los títulos de hSBA (en base a la distribución t de Student). e Respuesta compuesta = hSBA \geq LLOQ para las 4 cepas primarias meningocócicas del grupo B.		

La proporción de sujetos que alcanzó un título de hSBA determinado después de 2 dosis de Trumenba[®], administrada en un cronograma de 0 y 6 meses, se evaluó frente a un panel de 10 cepas adicionales, cada una expresando una variante de fHbp distinta (Tabla 3).

Tabla 3 Respuestas inmunes entre sujetos de 10 a 25 años frente a 10 cepas adicionales, 1 mes después de la segunda dosis de Trumenba[®] administrada en un cronograma de 0 y 6 meses (Estudio 1057)^{a,b}

	N	% (IC del 95%) ^d
Cepa de hSBA (variante de fHbp)^c		
	% de hSBA \geq1:8	
PMB3040 (A07)	157	96,8 (92,7; 99,0)
PMB1672 (A15)	165	89,1 (83,3; 93,4)
PMB3175 (A29)	166	95,2 (90,7; 97,9)
PMB1256 (B03)	164	74,4 (67,0; 80,9)
PMB866 (B09)	166	71,1 (63,6; 77,8)
PMB431 (B15)	167	85,0 (78,7; 90,1)
PMB648 (B16)	164	77,4 (70,3; 83,6)
	% de hSBA \geq1:16	
PMB3010 (A06)	159	89,3 (83,4; 93,6)
PMB824 (A12)	157	83,4 (76,7; 88,9)
PMB1989 (A19)	167	90,4 (84,9; 94,4)
Abreviaturas: fHbp = proteína de unión al factor H; hSBA = ensayo bactericida del suero utilizando complemento humano; LLOQ = límite inferior de cuantificación, IC = intervalo de confianza. Nota: El LLOQ es un título de hSBA = 1:16 para A06, A12 y A19; 1:8 para A07, A15, A29, B03, B09, B15 y B16. a Población con inmunogenicidad evaluable.		

	N	% (IC del 95%) ^d
b NCT03135834.		
c Para la segunda dosis, el suero se obtuvo aproximadamente 1 mes después de la vacunación.		
d Intervalo de confianza bilateral exacto (método Clopper-Pearson) con base en la proporción de sujetos observada.		

El estudio 1009 consistió en un ensayo de Fase 3, aleatorizado, controlado por principio activo, con ciego al observador y multicéntrico en el que sujetos de 10 años a 18 años recibieron 1 de 3 lotes (Grupos 1, 2 y 3) de Trumenba[®] o solución salina/vacuna contra el virus de la hepatitis A (VHA) de control activo (Grupo 4). En el estudio se evaluó la seguridad, tolerabilidad, inmunogenicidad y demostración de factibilidad de fabricación de 3 lotes de Trumenba[®] administrados según un cronograma de 0 meses, 2 meses y 6 meses. En la Tabla 4, se presentan las respuestas al hSBA a cuatro cepas de prueba, observadas en el Grupo 1 y 4 después de la tercera dosis. No se presentan los resultados del Grupo 2 ni del Grupo 3, ya que solamente se evaluaron 2 cepas representativas. Se observaron resultados similares en el Grupo 2 y en el Grupo 3, tal cual lo observado en el Grupo 1.

El estudio 1016 consistió en un ensayo de Fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, con ciego al observador y multicéntrico en el que se asignaron sujetos de 18 años a 25 años a 2 grupos en una proporción de 3:1 (Grupo 1: Grupo 2). El Grupo 1 recibió Trumenba[®] en los meses 0, 2 y 6. El Grupo 2 recibió solución salina en los meses 0, 2 y 6. En la Tabla 4, se presentan las respuestas al hSBA a cuatro cepas de prueba, observadas en el Grupo 1 y 2 después de la tercera dosis.

Tabla 4. Respuesta inmune en sujetos de 10 a 25 años 1 mes después de la tercera dosis de Trumenba [®] o control administrada en un esquema de 0, 2 y 6 meses (Estudio 1009 y Estudio 1016) ^{a,b}									
Cepa de hSBA (variante de fHbp) ^c	Estudio 1009 (10-18 años)				Estudio 1016 (18-25 años)				
	Grupo 1		Grupo 4		Grupo 1		Grupo 2		
	Trumenba [®]		VHA/solución salina		Trumenba [®]		Solución salina		
	N	% (IC del 95%) ^d	N	% (IC del 95%) ^d	N	% (IC del 95%) ^d	N	% (IC del 95%) ^d	
PMB80 (A22)	%hSBA ≥1:16								
		1266	97,8 (96,8;98,5)	749	34,0 (30,7;37,6)	1714	93,5 (92,2;94,6)	577	36,6 (32,6;40,6)
	Aumento ≥4 en los títulos de hSBA (%)								
		1225	83,2 (81,0;85,2)	730	9,6 (7,6;12,0)	1695	80,5 (78,6;82,4)	568	6,3 (4,5;8,7)
	TMG de hSBA								
Antes de la Dosis 1	1238	12,6 (12,1; 13,1)	748	13,4 (12,6; 14,1)	1704	12,8 (12,3; 13,3)	573	13,0 (12,2; 13,9)	
Dosis 3	1266	86,8 (82,3; 91,5)	749	12,6 (12,0; 13,4)	1714	74,3 (70,2; 78,6)	577	13,2 (12,4; 14,1)	
PMB2001 (A56)	%hSBA ≥1:8								
		1229	99,5 (98,9;99,5)	363	27,5 (23,0;32,5)	1708	99,4 (98,9;99,7)	552	34,2 (30,3;38,4)

	Aumento\geq4 en los títulos de hSBA (%)								
	1128	90,2 (88,4;91,9)	337	11,3 (8,1;15,1)	1642	90,0 (88,4;91,4)	533	10,3 (7,9;13,2)	
	TMG de hSBA								
	Antes de la Dosis 1	1135	8,4 (7,8; 9,1)	362	8,3 (7,2; 9,5)	1657	8,8 (8,3; 9,3)	563	9,2 (8,3; 10,3)
	Dosis 3	1229	222,5 (210,1; 235,6)	363	8,8 (7,6; 10,1)	1708	176,7 (167,8; 186,1)	552	9,1 (8,2; 10,1)
PMB2948 (B24)	%hSBA \geq1:8								
		1250	87,1 (85,1;88,9)	762	7,0 (5,3;9,0)	1702	95,1 (93,9;96,0)	573	30,2 (26,5;34,1)
	Aumento\geq4 en los títulos de hSBA (%)								
		1235	79,8 (77,4;82,0)	752	2,7 (1,6;4,1)	1675	79,3 (77,3;81,2)	562	5,5 (3,8;7,7)
	TMG de hSBA								
	Antes de la Dosis 1	1264	4,5 (4,4; 4,6)	758	4,6 (4,4; 4,8)	1696	7,6 (7,3; 8,0)	570	7,6 (7,0; 8,3)
	Dosis 3	1250	24,1 (22,7, 25,5)	762	4,5 (4,4; 4,7)	1702	49,5 (46,8; 52,4)	573	7,2 (6,6; 7,8)
PMB2707 (B44)	%hSBA \geq1:8								
		1210	89,3 (87,4;90,9)	393	5,3 (3,3;8,1)	1703	87,4 (85,8;89,0)	577	11,4 (9,0;14,3)
	Aumento\geq4 en los títulos de hSBA (%)								
		1203	85,9 (83,8;87,8)	391	1,0 (0,3;2,6)	1696	79,6 (77,6;81,5)	573	1,6 (0,7;3,0)
	TMG de hSBA								
	Antes de la Dosis 1	1230	4,3 (4,2; 4,3)	391	4,3 (4,2; 4,5)	1716	4,8 (4,7; 4,9)	578	4,8 (4,6; 5,1)
	Dosis 3	1210	50,9 (47,0; 55,2)	393	4,4 (4,2; 4,6)	1703	47,6 (44,2; 51,3)	577	4,8 (4,6; 5,1)
Respuesta compuesta									
	Antes de dosis 1	1088	1,1 (0,6;1,9)	354	2,0 (0,8;4,0)	1612	7,3 (6,0;8,6)	541	6,1 (4,2;8,5)
	Dosis 3	1170	83,5 (81,3;85,6)	353	2,8 (1,4;5,1)	1664	84,9 (83,1;86,6)	535	7,5 (5,4;10,0)

Abreviaturas: fHbp = proteína de unión al factor H; TMG = media geométrica de los títulos; hSBA=ensayo bactericida en suero con complemento humano; LLOQ = límite inferior de cuantificación; LOD = límite de detección; IC = intervalos de confianza. Nota: El LLOQ es un valor de hSBA=1:16 para PMB80 (A22) y 1:8 para PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) y PMB2707 (B44). Nota: El aumento de 4 veces se define de la siguiente manera: (1) En el caso de los sujetos con un valor de hSBA inicial <1:4 (LOD), una respuesta de 4 veces se definió como un valor de hSBA \geq 1:16. (2) Para sujetos con un título de hSBA inicial \geq LOD y <LLOQ, una respuesta se define como un título de hSBA \geq 4 veces el LLOQ. (3) Para sujetos con un título de hSBA inicial \geq LLOQ, una respuesta se define como un título de hSBA \geq 4 veces el título inicial.

a Población con inmunogenicidad evaluable.
b Estudio 1009=NCT01830855 y Estudio 1016=NCT01352845.
c En el caso de la tercera dosis, el suero se obtuvo aproximadamente 1 mes después de la vacunación.
d Intervalo de confianza bilateral exacto (método de Clopper y Pearson) basado en la proporción observada de sujetos. En el caso de los TMG, los IC se obtienen al potenciar los límites de los IC para la media logarítmica de los títulos de hSBA (en base a la distribución t de Student).
e Respuesta compuesta = hSBA \geq LLOQ para las 4 cepas primarias meningocócicas del grupo B.

En el Estudio 1009 y en el Estudio 1016, la proporción de sujetos que alcanzó un valor del hSBA definido después de las 3 dosis de Trumenba[®], administradas según un cronograma a los 0 meses, 2 meses y 6 meses, se evaluó en comparación con una cohorte de 10 cepas adicionales, cada una de las cuales expresaba una variante diferente de la fHbp (Tabla 5).

Tabla 5. Respuesta inmune en sujetos de 10 a 25 años frente a 10 cepas adicionales 1 mes después de la tercera dosis de Trumenba[®] administrada en un esquema de 0, 2 y 6 meses (Estudio 1009 y Estudio 1016)^{a, b}

	Estudio 1009		Estudio 1016	
	(10 a 18 años)		(18 a 25 años)	
	N	% (IC del 95%) ^d	N	% (IC del 95%) ^d
Cepa de hSBA (variante de fHbp)^c				
	%hSBA\geq1:8			
PMB3040 (A07)	280	96,4 (93,5;98,3)	277	95,7 (92,6;97,7)
PMB1672 (A15)	266	87,2 (82,6;91,0)	279	91,8 (87,9;94,7)
PMB3175 (A29)	278	98,6 (96,4;99,6)	283	99,3 (97,5;99,9)
PMB1256 (B03)	279	92,5 (88,7;95,2)	273	86,4 (81,8;90,3)
PMB866 (B09)	276	86,2 (81,6;90,1)	274	77,0 (71,6;81,9)
PMB431 (B15)	281	98,2 (95,9;99,4)	276	96,7 (93,9;98,5)

PMB648 (B16)	278	81,7 (76,6;86,0)	273	78,0 (72,6;82,8)
%hSBA \geq1:16				
PMB3010 (A06)	280	95,7 (92,6;97,8)	275	92,0 (88,1;94,9)
PMB824 (A12)	277	75,1 (69,6;80,1)	275	71,3 (65,5;76,5)
PMB1989 (A19)	275	92,7 (89,0;95,5)	284	95,8 (92,7;97,8)
Abreviaturas: fHbp = proteína de unión al factor H; hSBA= ensayo de actividad bactericida en suero usando complemento humano; LLOQ = límite inferior de cuantificación; IC = intervalos de confianza. Nota: LLOQ es un título de hSBA=1:16 para A06, A12 y A19; 1:8 para A07, A15, A29, B03, B09, B15 y B16. a Población con inmunogenicidad evaluable. b Estudio 1009=NCT01830855 y Estudio 1016=NCT01352845. c En el caso de la tercera dosis, el suero se obtuvo aproximadamente 1 mes después de la vacunación. d Intervalo de confianza bilateral exacto (Clopper y Pearson) basado en la proporción observada de sujetos.				

En el estudio 1012, se administró Trumenba[®] de acuerdo con los siguientes cronogramas: Grupo 1 (0, 1 y 6 meses); Grupo 2 (0, 2 y 6 meses); Grupo 3 (0 y 6 meses); Grupo 4 (0 y 2 meses); Grupo 5 (0 y 4 meses) (consulte la sección 4.8). Las respuestas al hSBA observadas después de la segunda o tercera dosis para los Grupos 1, 2 y 3 se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Respuestas inmunes entre sujetos de 11 a 18 años a los que se les administró Trumenba[®] después de múltiples cronogramas de 2 y 3 dosis (Estudio 1012)^{a,b}

Cepa de hSBA (variante de fHbp) ^c	Grupo 1 (0, 1 y 6 meses)		Grupo 2 (0, 2 y 6 meses)		Grupo 3 (0 y 6 meses)		
	N	% o TMG (IC del 95%) ^d	N	% o TMG (IC del 95%) ^d	N	% o TMG (IC del 95%) ^d	
	% de hSBA \geq1:16						
PMB80 (A22)	Dosis 2	351	73,5 (68,6; 78,0)	344	88,1 (84,2; 91,3)	369	93,2 (90,2; 95,6)
	Dosis 3	360	91,4 (88,0; 94,1)	357	95,0 (92,1; 97,0)	--	--
	Aumento de \geq4 veces en el título de hSBA (%)						
	Dosis 2	343	55,7 (50,3; 61,0)	336	73,8 (68,8; 78,4)	362	80,7 (76,2; 84,6)
	Dosis 3	351	78,1 (73,4; 82,3)	349	84,0 (79,7; 87,6)	--	--
	TMG de hSBA						
	Antes de la dosis 1	356	11,7 (10,87; 12,58)	352	10,8 (10,10; 11,62)	364	10,8 (10,10; 11,52)
	Dosis 2	351	29,0 (26,0; 32,5)	344	35,6 (32,2; 39,4)	369	50,6 (45,9; 55,8)
	Dosis 3	360	58,4 (52,4; 64,9)	357	58,3 (53,2; 63,9)	--	--
	% de hSBA \geq1:8						
Dosis 2	353	96,6 (94,1; 98,2)	339	97,9 (95,8; 99,2)	370	98,4 (96,5; 99,4)	

Tabla 6: Respuestas inmunes entre sujetos de 11 a 18 años a los que se les administró Trumenba[®] después de múltiples cronogramas de 2 y 3 dosis (Estudio 1012)^{a,b}

Cepa de hSBA (variante de fHbp) ^c	Grupo 1 (0, 1 y 6 meses)		Grupo 2 (0, 2 y 6 meses)		Grupo 3 (0 y 6 meses)		
	N	% o TMG (IC del 95%) ^d	N	% o TMG (IC del 95%) ^d	N	% o TMG (IC del 95%) ^d	
	PMB2001 (A56)	Dosis 3	362 99,4 (98,0; 99,9)	359 98,9 (97,2; 99,7)	--	--	--
Aumento de ≥4 veces en el título de hSBA (%)							
	Dosis 2	338 86,1 (81,9; 89,6)	327 90,5 (86,8; 93,5)	354	90,4 (86,8; 93,3)		
	Dosis 3	347 93,4 (90,2; 95,8)	347 94,2 (91,2; 96,4)	--	--		
TMG de hSBA							
	Antes de la dosis 1	350 6,8 (6,06; 7,64)	348 6,1 (5,54; 6,77)	355	6,7 (6,00; 7,48)		
	Dosis 2	353 77,3 (68,5; 87,1)	339 94,6 (84,6; 105,7)	370	125,6 (112,6; 140,2)		
	Dosis 3	362 152,9 (137,2; 170,5)	359 155,6 (140,4; 172,4)	--	--		
PMB2948 (B24)	% de hSBA ≥1:8						
		Dosis 2	344 62,2 (56,9; 67,4)	337 70,3 (65,1; 75,2)	359	81,1 (76,6; 85,0)	
		Dosis 3	354 89,0 (85,2; 92,0)	354 88,4 (84,6; 91,6)	--	--	
	Aumento de ≥4 veces en el título de hSBA (%)						
		Dosis 2	341 47,2 (41,8; 52,7)	333 54,1 (48,5; 59,5)	357	65,5 (60,4; 70,5)	
		Dosis 3	351 74,6 (69,8; 79,1)	350 75,4 (70,6; 79,8)	--	--	
	TMG de hSBA						
		Antes de la dosis 1	362 5,3 (4,93; 5,75)	356 5,1 (4,77; 5,52)	369	5,0 (4,70; 5,38)	
		Dosis 2	344 13,8 (12,2; 15,6)	337 14,9 (13,20; 16,73)	359	20,6 (18,3; 23,2)	
		Dosis 3	354 29,1 (25,9; 32,7)	354 25,6 (23,0; 28,5)	--	--	
PMB2707 (B44)	% de hSBA ≥1:8						
		Dosis 2	341 54,0 (48,5; 59,3)	331 61,9 (56,5; 67,2)	356	77,5 (72,8; 81,8)	
		Dosis 3	356 88,5 (84,7; 91,6)	352 86,1 (82,0; 89,5)	--	--	
	Aumento de ≥4 veces en el título de hSBA (%)						
		Dosis 2	339 43,4 (38,0; 48,8)	328 55,2 (49,6; 60,6)	355	66,8 (61,6; 71,6)	
		Dosis 3	354 82,2 (77,8; 86,0)	349 81,7 (77,2; 85,6)	--	--	
	TMG de hSBA						
		Antes de la dosis 1	363 4,4 (4,18; 4,54)	357 4,5 (4,24; 4,67)	370	4,5 (4,26; 4,70)	
		Dosis 2	341 13,1 (11,3; 15,1)	331 15,5 (13,5; 17,9)	356	22,5 (19,6; 25,7)	
		Dosis 3	356 40,3 (35,2; 46,1)	352 35,0 (30,6; 39,9)	--	--	
Respuesta compuesta							

Tabla 6: Respuestas inmunes entre sujetos de 11 a 18 años a los que se les administró Trumenba[®] después de múltiples cronogramas de 2 y 3 dosis (Estudio 1012)^{a,b}

Cepa de hSBA (variante de fHbp) ^c	Grupo 1 (0, 1 y 6 meses)		Grupo 2 (0, 2 y 6 meses)		Grupo 3 (0 y 6 meses)	
	N	% o TMG (IC del 95%) ^d	N	% o TMG (IC del 95%) ^d	N	% o TMG (IC del 95%) ^d
	Antes de la dosis 1	339	3,5 (1,8; 6,1)	333	2,4 (1,0; 4,7)	345
Dosis 2	308	45,1 (39,5; 50,9)	311	54,3 (48,6; 60,0)	343	73,5 (68,5; 78,1)
Dosis 3	337	83,1 (78,6; 86,9)	345	81,7 (77,3; 85,7)	--	--

Abreviaturas: fHbp = proteína de unión al factor H; TMG = títulos medios geométricos; hSBA = ensayo bactericida en suero con complemento humano; LLOQ = límite inferior de cuantificación; LOD = límite de detección; IC = intervalos de confianza.

Nota: El LLOQ es un título de hSBA = 1:16 para PMB80 (A22) y 1:8 para PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) y PMB2707 (B44).

Nota: El incremento de 4 veces se define a continuación: (1) Para los sujetos con un título de hSBA inicial <1:4 (LOD), un incremento de 4 veces se definió como un título de hSBA \geq 1:16. (2) Para los sujetos con un título de hSBA inicial \geq LOD y <LLOQ, una respuesta se define como un título de hSBA \geq 4 veces el LLOQ. (3) Para los sujetos con un título de hSBA inicial \geq LLOQ, una respuesta se define como un título de hSBA \geq 4 veces el título inicial.

a Población con inmunogenicidad evaluable.

b NCT01299480.

c Para la segunda y tercera dosis, el suero se obtuvo aproximadamente 1 mes después de la vacunación.

d Intervalo de confianza bilateral exacto (Clopper-Pearson) con base en la proporción de sujetos observada. Para los TMG, los IC se obtienen potenciando los límites de los IC para la media logarítmica de los títulos de hSBA (en base a la distribución t de Student).

e Respuesta compuesta = hSBA \geq LLOQ para las 4 cepas primarias meningocócicas del grupo B.

Administración concomitante de vacunas

En el Estudio B1971010 (Estudio 1010) realizado en Europa, se evaluó la inmunogenicidad de dTPa-IPV (una vacuna combinada de dosis reducida contra difteria, tétanos, tos ferina acelular y virus de poliomiелitis inactivada) administrada de manera concomitante con la primera dosis de Trumenba[®] en adolescentes de 11 años a 18 años. Se demostró la no inferioridad, ya que el límite inferior del IC del 95% bilateral para la diferencia en la proporción de respondedores al tratamiento entre el grupo al que se le administró Trumenba[®] + dTPa-IPV (Grupo 1) y el grupo al que se le administró dTPa-IPV solo (Grupo 2) 1 mes después de la dosis de dTPa-IPV fue superior a -0,10 (-10%) para los 9 antígenos presentes en dTPa-IPV (es decir, el límite inferior más bajo del IC del 95% en la diferencia de proporción fue de -4,7% [toxóide de tos ferina]).

En el Estudio B1971011 (Estudio 1011) realizado en EE. UU., se evaluó la inmunogenicidad de Trumenba[®] administrado de manera concomitante con la vacuna HPV4 en adolescentes de 11 años a 17 años. Se evaluaron las respuestas inmunitarias mediante la comparación con los títulos medios geométricos (TMG) para cada tipo de virus de papiloma humano (HPV) 1 mes después de la tercera vacunación con HPV4 y los TMG de hSBA con dos cepas de prueba meningocócicas del serogrupo B [variantes A22 y B24] 1 mes después de la tercera vacunación con Trumenba[®]. Se cumplió con los criterios de no inferioridad para las comparaciones de la proporción de TMG (límite inferior del IC del 95% bilateral de la proporción de TMG >0,67) en los tres tipos de HPV (6, 11 y 16) y en las cepas meningocócicas del serogrupo B. Para el HPV-18, el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% para la proporción de TMG fue de 0,62 un mes después de la tercera vacunación con HPV4. Un mes después de la Dosis 3 con HPV4, $\geq 99\%$ de los sujetos revelaron seroconversión a los 4 antígenos de HPV, tanto en el grupo al que se le administró solución salina + HPV4 como en el grupo al que se le administró Trumenba[®] + HPV4.

En el Estudio B1971015 (Estudio 1015) realizado en EE. UU., se evaluó la inmunogenicidad de Trumenba[®] administrado de manera concomitante con la vacuna Tdpa y la vacuna antimeningocócica polisacárida (serogrupos A, C, Y y W-135) conjugada con toxoide diftérico (MenACWY), en adolescentes de 10 a 12 años. Las respuestas inmunitarias se evaluaron mediante la comparación con los TMG para cada uno de los 10 antígenos de MenACWY y Tdpa 1 mes después de la primera vacunación. Se cumplió con el criterio para el margen de no inferioridad de incremento de 1,5 veces para todos los antígenos de MenACWY y Tdpa.

Persistencia de la inmunidad y respuesta a la dosis de refuerzo

El estudio B1971033 (Estudio 1033) fue un estudio abierto y de seguimiento en personas previamente incluidas en un ensayo primario, incluyendo el estudio 1012. Las personas asistieron a visitas durante 4 años para la recogida de muestras de sangre y recibieron una única dosis de refuerzo de Trumenba[®] aproximadamente 4 años después de recibir una serie primaria de 2 o 3 dosis de Trumenba[®].

Las respuestas en hSBA, 4 años después de la serie primaria y 26 meses después de la dosis de refuerzo de los sujetos que participaron en el estudio primario 1012, en el Grupo 1 (0, 1 y 6 meses), Grupo 2 (0, 2 y 6 meses) y Grupo 3 (0 y 6 meses) se presentan en las Tablas 7 y 8.

Tabla 7: Persistencia de las respuestas inmunitarias y de refuerzo entre sujetos de 11 a 18 años que recibieron una serie primaria de Trumenba [®] en un esquema de 0, 1 y 6 meses; 0, 2 y 6 meses y 0 y 6 meses, y una dosis de refuerzo 4 años después de la serie primaria (Estudio 1033) ^{a,b}							
Cepa de hSBA (Variante de fHbp) Punto Temporal	Grupo de Vacuna del Estudio Primario 1012 (según lo Aleatorizado)						
	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		
	(0, 1 y 6 Meses)		(0, 2 y 6 Meses)		(0 y 6 Meses)		
	N	% (IC del 95%) ^c	N	% (IC del 95%) ^c	N	% (IC del 95%) ^c	
PMB80 (A22)	% hSBA ≥1:16						
	1 mes después de la última dosis primaria	59	89,8 (79,2; 96,2)	57	91,2 (80,7; 97,1)	61	98,4 (91,2; 100,0)
	12 meses después de la última dosis primaria	99	41,4 (31,6; 51,8)	111	45,0 (35,6; 54,8)	113	36,3 (27,4; 45,9)
	48 meses después de la última dosis primaria	59	49,2 (35,9; 62,5)	57	56,1 (42,4; 69,3)	61	55,7 (42,4; 68,5)
	1 mes después de la dosis de refuerzo	59	100,0 (93,9; 100,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	60	96,7 (88,5; 99,6)
	12 meses después de la dosis de refuerzo	58	74,1 (61,0; 84,7)	54	77,8 (64,4; 88,0)	60	80 (67,7; 89,2)
	26 meses después de la dosis de refuerzo	0	NE	34	73,5 (55,6; 87,1)	42	61,9 (45,6; 76,4)
PMB2001 (A56)	% hSBA ≥1:8						
	1 mes después de la última dosis primaria	58	100,0 (93,8; 100,0)	57	98,2 (90,6; 100,0)	62	98,4 (91,3; 100,0)
	12 meses después de la última dosis primaria	98	73,5 (63,6; 81,9)	109	76,1 (67,0; 83,8)	106	60,4 (50,4; 69,7)
	48 meses después de la última dosis primaria	53	43,4 (29,8; 57,7)	55	56,4 (42,3; 69,7)	62	43,5 (31,0; 56,7)
	1 mes después de la dosis de refuerzo	57	100,0 (93,7; 100,0)	56	100,0 (93,6; 100,0)	62	98,4 (91,3; 100,0)
	12 meses después de la dosis de refuerzo	55	90,9 (80,0; 97,0)	55	89,1 (77,8; 95,9)	59	81,4 (69,1; 90,3)
	26 meses después de la dosis de refuerzo	0	NE	29	82,8 (64,2; 94,2)	40	57,5 (40,9; 73,0)
PMB2948 (B24)	% hSBA ≥1:8						
	1 mes después de la última dosis primaria	59	88,1 (77,1; 95,1)	58	91,4 (81,0; 97,1)	60	85,0 (73,4; 92,9)
	12 meses después de la última dosis primaria	98	40,8 (31,0; 51,2)	108	49,1 (39,3; 58,9)	103	36,9 (27,6; 47,0)
	48 meses después de la última dosis primaria	59	40,7 (28,1; 54,3)	57	49,1 (35,6; 62,7)	62	40,3 (28,1; 53,6)
	1 mes después de la dosis de refuerzo	58	100,0 (93,8; 100,0)	57	100,0 (93,7; 100,0)	62	96,8 (88,8; 99,6)
	12 meses después de la dosis de refuerzo	58	65,5 (51,9; 77,5)	54	74,1 (60,3; 85,0)	62	77,4 (65,0; 87,1)

Tabla 7: Persistencia de las respuestas inmunitarias y de refuerzo entre sujetos de 11 a 18 años que recibieron una serie primaria de Trumenba[®] en un esquema de 0, 1 y 6 meses; 0, 2 y 6 meses y 0 y 6 meses, y una dosis de refuerzo 4 años después de la serie primaria (Estudio 1033)^{a,b}							
Cepa de hSBA (Variante de fHbp) Punto Temporal	Grupo de Vacuna del Estudio Primario 1012 (según lo Aleatorizado)						
	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		
	(0, 1 y 6 Meses)		(0, 2 y 6 Meses)		(0 y 6 Meses)		
	N	% (IC del 95%)^c	N	% (IC del 95%)^c	N	% (IC del 95%)^c	
26 meses después de la dosis de refuerzo	0	NE	33	78,8 (61,1; 91,0)	42	59,5 (43,3; 74,4)	
PMB2707 (B44)	% hSBA \geq1:8						
	1 mes después de la última dosis primaria	58	86,2 (74,6; 93,9)	57	89,5 (78,5; 96,0)	60	81,7 (69,6; 90,5)
	12 meses después de la última dosis primaria	100	24,0 (16,0; 33,6)	111	22,5 (15,1; 31,4)	115	16,5 (10,3; 24,6)
	48 meses después de la última dosis primaria	57	36,8 (24,4; 50,7)	57	35,1 (22,9; 48,9)	62	12,9 (5,7; 23,9)
	1 mes después de la dosis de refuerzo	59	100,0 (93,9; 100,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	61	93,4 (84,1; 98,2)
	12 meses después de la dosis de refuerzo	56	75,0 (61,6; 85,6)	53	81,1 (68,0; 90,6)	61	59,0 (45,7; 71,4)
	26 meses después de la dosis de refuerzo	0	NE	33	66,7 (48,2; 82,0)	43	62,8 (46,7; 77,0)
	Respuesta compuesta^d						
1 mes después de la última dosis primaria	57	80,7 (68,1; 90,0)	55	87,3 (75,5; 94,7)	57	77,2 (64,2; 87,3)	
12 meses después de la última dosis primaria	55	10,9 (4,1; 22,2)	51	13,7 (5,7; 26,3)	49	20,4 (10,2; 34,3)	
48 meses después de la última dosis primaria	51	19,6 (9,8; 33,1)	53	30,2 (18,3; 44,3)	61	9,8 (3,7; 20,2)	
1 mes después de la dosis de refuerzo	56	100,0 (93,6; 100,0)	55	100,0 (93,5; 100,0)	59	91,5 (81,3; 97,2)	
12 meses después de la dosis de refuerzo	53	52,8 (38,6; 66,7)	48	64,6 (49,5; 77,8)	57	61,4 (47,6; 74,0)	
26 meses después de la dosis de refuerzo	0	NE	27	48,1 (28,7; 68,1)	36	44,4 (27,9; 61,9)	
<p>Abreviaturas: fHbp = proteína de unión al factor H; hSBA = ensayo bactericida del suero utilizando complemento humano; LLOQ = límite inferior de cuantificación; IDTm = intención de tratar modificada; NE = no evaluado (no se les realizó un seguimiento a los sujetos posterior a los 12 meses después de la dosis de refuerzo); IC = intervalos de confianza.</p> <p>Nota: El LLOQ es un título de hSBA = 1:16 para PMB80 (A22) y 1:8 para PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) y PMB2707 (B44).</p> <p>Nota: Las muestras de suero fueron analizadas de forma simultánea en la misma campaña de serología en todos los puntos temporales excepto el punto temporal de 12 meses después de la dosis primaria para el cual los resultados son de los análisis intermedios.</p> <p>a Población con inmunogenicidad evaluable con refuerzo. Para los 12 meses después de la dosis primaria, específicamente para registros para % de hSBA \geq1:8 o 1:16, la población de análisis es la población de inmunogenicidad con IDTm de Etapa 1.</p> <p>b NCT01543087.</p> <p>c Intervalo de confianza bilateral exacto (Clopper y Pearson) con base en la proporción de sujetos observada.</p> <p>d Respuesta compuesta = hSBA \geqLLOQ para las 4 cepas primarias meningocócicas del grupo B.</p>							

Tabla 8: Persistencia de las respuestas inmunitarias y de refuerzo (TMG) entre sujetos de 11 a 18 años que recibieron una serie primaria de Trumenba[®] en un esquema de 0, 1 y 6 Meses; 0, 2 y 6 Meses o 0 y 6 Meses, y una dosis de refuerzo 4 años después de la serie primaria (Estudio 1033)^{a,b}							
Cepa de hSBA (Variante de fHbp) Punto Temporal		Grupo de Vacuna del Estudio Primario 1012 (según lo Aleatorizado)					
		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		(0, 1 y 6 Meses)		(0, 2 y 6 Meses)		(0 y 6 Meses)	
		N	TMG (IC del 95%)^c	N	TMG (IC del 95%)^c	N	TMG (IC del 95%)^c
PMB80 (A22)	TMG de hSBA						
	1 mes después de la última dosis primaria	59	53,0 (40,4; 69,6)	57	59,5 (45,5; 77,8)	61	55,8 (46,2; 67,4)
	12 meses después de la última dosis primaria	99	14,9 (12,6; 17,7)	111	15,8 (13,4; 18,6)	113	15,6 (13,0; 18,8)
	48 meses después de la última dosis primaria	59	16,6 (13,0; 21,1)	57	20,7 (15,6; 27,4)	61	16,6 (13,4; 20,5)
	1 mes después de la dosis de refuerzo	59	126,5 (102,7; 155,8)	58	176,7 (137,8; 226,7)	60	142,0 (102,9; 196,1)
	12 meses después de la dosis de refuerzo	58	33,6 (24,5; 46,1)	54	44,1 (31,2; 62,4)	60	31,6 (23,5; 42,5)
	26 meses después de la dosis de refuerzo	0	NE	34	34,7 (23,0; 52,4)	42	27,1 (18,6; 39,6)
PMB2001 (A56)	TMG de hSBA						
	1 mes después de la última dosis primaria	58	158,7 (121,5; 207,3)	57	191,2 (145,8; 250,8)	62	143,1 (109,6; 187,0)
	12 meses después de la última dosis primaria	98	25,7 (19,4; 34,0)	109	27,3 (21,0; 35,4)	106	18,5 (13,8; 24,7)
	48 meses después de la última dosis primaria	53	10,7 (7,4; 15,3)	55	15,0 (10,2; 22,2)	62	10,8 (7,6; 15,3)
	1 mes después de la dosis de refuerzo	57	359,8 (278,7; 464,7)	56	414,8 (298,8; 575,9)	62	313,1 (221,3; 442,8)
	12 meses después de la dosis de refuerzo	55	47,3 (34,3; 65,3)	55	64,0 (42,6; 96,2)	59	41,0 (26,7; 62,7)
	26 meses después de la dosis de refuerzo	0	NE	29	37,8 (21,3; 67,2)	40	16,0 (9,9; 25,8)
PMB2948 (B24)	TMG de hSBA						
	1 mes después de la última dosis primaria	59	25,6 (19,7; 33,3)	58	30,5 (23,8; 39,1)	60	29,2 (21,5; 39,6)
	12 meses después de la última dosis primaria	98	9,7 (7,5; 12,4)	108	11,5 (9,0; 14,6)	103	8,4 (6,7; 10,6)
	48 meses después de la última dosis primaria	59	10,7 (7,6; 15,1)	57	11,4 (8,2; 15,9)	62	8,9 (6,8; 11,8)
	1 mes después de la dosis de refuerzo	58	94,9 (74,6; 120,9)	57	101,6 (83,1; 124,2)	62	79,1 (60,6; 103,5)

Tabla 8: Persistencia de las respuestas inmunitarias y de refuerzo (TMG) entre sujetos de 11 a 18 años que recibieron una serie primaria de Trumenba[®] en un esquema de 0, 1 y 6 Meses; 0, 2 y 6 Meses o 0 y 6 Meses, y una dosis de refuerzo 4 años después de la serie primaria (Estudio 1033)^{a,b}								
Cepa de hSBA (Variante de fHbp) Punto Temporal	Grupo de Vacuna del Estudio Primario 1012 (según lo Aleatorizado)							
	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3			
	(0, 1 y 6 Meses)		(0, 2 y 6 Meses)		(0 y 6 Meses)			
	N	TMG (IC del 95%)^c	N	TMG (IC del 95%)^c	N	TMG (IC del 95%)^c		
12 meses después de la dosis de refuerzo	58	21,1 (14,2; 31,3)	54	25,7 (17,7; 37,5)	62	22,4 (16,4; 30,5)		
26 meses después de la dosis de refuerzo	0	NE	33	24,4 (16,1; 36,8)	42	14,5 (9,9; 21,3)		
PMB2707 (B44)	TMG de hSBA							
	1 mes después de la última dosis primaria	58	46,3 (31,7; 67,8)	57	50,2 (35,3; 71,3)	60	35,5 (24,5; 51,4)	
	12 meses después de la última dosis primaria	100	6,4 (5,2; 7,8)	111	6,0 (5,1; 7,2)	115	5,6 (4,8; 6,5)	
	48 meses después de la última dosis primaria	57	8,3 (6,3; 11,0)	57	7,6 (5,8; 10,0)	62	4,6 (4,1; 5,1)	
	1 mes después de la dosis de refuerzo	59	137,3 (100,3; 188,0)	58	135,9 (108,0; 171,0)	61	74,2 (51,6; 106,8)	
	12 meses después de la dosis de refuerzo	56	23,2 (16,2; 33,2)	53	24,3 (17,8; 33,3)	61	13,3 (9,7; 18,3)	
	26 meses después de la dosis de refuerzo	0	NE	33	16,0 (10,4; 24,7)	43	13,6 (9,8; 18,9)	
	<p>Abreviaturas: fHbp = proteína de unión al factor H; TMG = títulos medios geométricos; hSBA=ensayo de actividad bactericida en suero usando complemento humano; IDTm = intención de tratar modificada; NE = no evaluado (no se les realizó un seguimiento a los sujetos posterior a los 12 meses después de la dosis de refuerzo); IC = intervalos de confianza.</p> <p>Nota: Las muestras de suero fueron analizadas de forma simultánea en la misma campaña de serología en todos los puntos temporales excepto el punto temporal de 12 meses después de la dosis primaria para el cual los resultados son de los análisis intermedios.</p> <p>a Población con inmunogenicidad evaluable con refuerzo. Para los 12 meses después de la dosis primaria, la población de análisis es la población de inmunogenicidad con IDTm de Etapa 1.</p> <p>b NCT01543087.</p> <p>c Los IC se obtienen potenciando los límites de los IC para la media logarítmica de los títulos de hSBA (en base a la distribución t de Student).</p>							

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

No aplicable.

5.3. Datos Preclínicos de Seguridad

Con base en los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetida, tolerancia local y toxicidad del desarrollo y de la reproducción, los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos.

Los estudios de reproducción llevados a cabo en conejos hembra con dosis equivalentes a la dosis más alta administrada a seres humanos no revelaron evidencia de deterioro de la fertilidad de las



hembras ni daños en el feto como consecuencia de la administración de Trumenba[®]. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en seres humanos, se debe administrar esta vacuna durante el embarazo solamente si es necesario. No se ha evaluado Trumenba[®] para determinar el deterioro de la fertilidad en machos.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1. Listado de Excipientes

Cloruro de sodio
Histidina
Agua para inyección
Fosfato de Aluminio (AlPO₄)
Polisorbato 80

6.2. Incompatibilidades

No se debe mezclar Trumenba[®] con otras vacunas o productos en la misma jeringa.

6.3. Periodo de Validez

48 meses entre 2°C y 8°C

6.4. Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Almacene en un refrigerador (2 °C-8 °C).

Las jeringas se deben almacenar en el refrigerador en posición horizontal para minimizar el tiempo de redispersión.

No congelar. Deseche si la vacuna se ha congelado.

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

Estuche de cartón que contiene Jeringa Becton- Dickinson (BD) Hypak[®] SCF[®] Luer-Lok[®] o jeringa Schott SyriQ[®] Luer Lock SRC[®] de vidrio de borosilicato tipo I, adaptador Luer- Lok[®] de policarbonato transparente, cobertura de silicona DC-360, tapa de isopreno y bromobutilo West 7025/65 sin látex; tapón de clorobutilo West 4432/50 siliconado sin látex; las jeringas (BD) tienen sobresello de tapa de plástico rígido de polipropileno (PRTC) y las jeringas Schott incluyen sello de tapa rígida syriQ[®] (SRC); vástago de émbolo de polipropileno y tope (protector de dedos) de polipropileno.

Puede incluir aguja calibre 25G x 5/8 o aguja de 25G x 1 pulgada, Más folleto de información al paciente, todo debidamente sellado y rotulado.



6.6. Precauciones Especiales para la Eliminación y Otro Tipo de Manipulación

La vacuna se debe agitar enérgicamente para garantizar que se obtenga una suspensión blanca homogénea.

No administre la vacuna si no se puede volver a suspender.

Se debe inspeccionar visualmente la vacuna para detectar material particulado y decoloración antes de su administración. El producto no se debe administrar si se detecta material particulado o decoloración.

Se debe eliminar cualquier producto residual o que no se administre de acuerdo con las normas locales.

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 8.0

Para más información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Teléfono: 2-22412035