



R1 02/07/2019

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Produto Biológico.

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A empresa Laboratórios Pfizer Ltda. solicitou registro do produto Trumenba[®] (vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)), suspensão para injeção, na vigência da RDC nº 55/2010.

Cada dose (0,5 mL) contém:

Proteína recombinante de *Neisseria meningitidis* grupo B (MnB rLP2086) subfamília A..... 60 µg

Proteína recombinante de *Neisseria meningitidis* grupo B (MnB rLP2086) subfamília B..... 60 µg

Excipientes: cloreto de sódio, histidina, água para injetáveis, fosfato de alumínio, polissorbato 80.

Apresentações registradas:

SUS INJ CT EST PLAS 01 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML

SUS INJ CT EST PLAS 01 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 01 AGU

1.2. Informações gerais do medicamento

O medicamento é de venda sob prescrição médica e de uso adulto e pediátrico de 10 a 25 anos de idade.

a) Indicações terapêuticas

Trumenba[®] é indicado para imunização ativa de indivíduos de 10 a 25 anos para prevenir doenças invasivas meningocócicas causadas por *Neisseria meningitidis* dos sorogrupos B.

b) Modo de administração e posologia

A dose de Trumenba[®] deve ser determinada considerando-se os riscos da doença invasiva meningocócica B em cada país ou região. O uso dessa vacina deve estar de acordo com as recomendações oficiais.

Posologia

Cronograma padrão para imunização de rotina: duas doses (0,5 ml cada) administradas em 0 e 6 meses. Cronograma para indivíduos em maior risco de doença invasiva meningocócica: duas doses (0,5 ml cada) administradas em intervalo mínimo de um mês, seguidas por uma terceira dose, pelo menos quatro

meses após a segunda dose.

A escolha de cronograma de dosagem pode depender do risco de exposição e da susceptibilidade do paciente à doença meningocócica do sorogrupo B.

Uma dose de reforço deve ser considerada após o regime posológico para indivíduos com risco continuado de doença meningocócica invasiva.

Modo de administração

Somente injeção intramuscular. O local preferido para injeção é o músculo deltoide do braço.

Se mais de uma vacina for administrada ao mesmo tempo, deve-se aplicar em locais separados e em seringas diferentes.

1.3. Locais de fabricação do medicamento

Os locais envolvidos na fabricação do medicamento estão descritos a seguir.

Razão Social	Endereço	País	Responsabilidade
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (BI RCV)	Dr. Boehringer Gasse 5-11 A-1121 - Viena	Áustria	Fabricação do IFA
Pfizer Ireland Pharmaceuticals	Grange Castle Business Park Clondalkin Dublin 22 Irlanda	Irlanda	Fabricação do medicamento
Wyeth Pharmaceuticals Havant	New Lane Havant, Hampshire PO9 2NG	Reino Unido	Embalagem
Laboratórios Pfizer Ltda.	Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5 - Itapevi - SP	Brasil	Importação

Os Certificados de Boas Práticas de Fabricação para a substância ativa e para a linha/ forma farmacêutica do medicamento, emitidos pela Anvisa, estavam válidos no momento da concessão do registro.



2. Dados de tecnologia farmacêutica

2.1. Caracterização, controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo (IFA)

As lipoproteínas das subfamílias A e B da rLP2086 MnB foram altamente caracterizadas. Essas abordagens habilitaram a caracterização detalhada da estrutura primária das subfamílias A e B da rLP2086 MnB, incluindo a sequência de aminoácidos do polipeptídeo e a composição e a estrutura dos lipídios N-terminal, que são os determinantes críticos para a função da vacina. As estruturas de ordem superior, incluindo as estruturas secundárias, terciárias e quaternárias, foram analisadas usando-se uma variedade de métodos biofísicos.

O controle de qualidade do princípio ativo está de acordo com a monografia da Farmacopeia Eur., complementada pelos testes de aparência, endotoxinas, biocarga e pH, que foram objeto de desenvolvimento interno pela empresa.

Os testes, especificações e métodos de controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do princípio ativo.

As verificações dos métodos do princípio ativo foram realizadas pelas empresas fabricantes do medicamento e do produto medicinal e foram consideradas satisfatórias e, portanto, alinhadas aos padrões atuais.

O controle de qualidade do princípio ativo atende as especificações internas para os testes de identidade, antigenicidade relativa *in vitro*, razão molar de polissorbato 80 para proteína, concentração proteica, DNA residual, HCP residual e pureza.

Os testes, especificações e métodos analíticos de controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do princípio ativo.

As validações dos métodos analíticos do princípio ativo foram realizadas pelas empresas fabricantes do produto e foram consideradas satisfatórias e, portanto, alinhadas aos padrões atuais.

O princípio ativo é estável a $-55 \pm 8^{\circ}\text{C}$, segundo os estudos de estabilidade apresentados.

2.2. Processo de fabricação do medicamento e controles em processo

A empresa apresentou dados de produção e controle de qualidade dos lotes, que demonstraram adequadamente a consistência do processo de fabricação.

2.3. Controle de qualidade do produto acabado

O controle de qualidade do produto acabado está de acordo com a monografia da Farmacopeia Eur., complementada pelos testes de endotoxinas, osmolaridade, pirogênio, pH, esterilidade, volume extraível, os quais foram objeto de desenvolvimento interno pela empresa.

O controle de qualidade do medicamento atende às especificações internas para testes de alumínio,



integridade de fechamento do recipiente, identidade, % de potência *in vivo* para cada subfamília, % de antigenicidade relativa *in vitro* para cada subfamília, razão molar polissorbato 80 para proteína, pureza, proteína total para cada subfamília e proteína ligada para cada subfamília.

As verificações e validações dos métodos analíticos do medicamento foram realizadas pelo fabricante do medicamento e foram consideradas satisfatórias e, portanto, alinhadas aos padrões atuais.

Os testes, especificações e métodos de controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do medicamento.

Estabilidade e compatibilidade do medicamento

O produto é embalado em seringas Becton-Dickinson (BD) Hypak® SCF® Luer-Lok® que incluem pontas West 7025/65. As seringas BD são seladas com êmbolos West 4432/50 e incluem protetor de plástico de ponta rígida e haste de êmbolo.

Dados do estudo de estabilidade de longo prazo suportam o prazo de validade do produto de 36 meses entre 2°C e 8°C.

Dados do estudo de fotoestabilidade mostram que o produto em sua embalagem primária é fotoestável. Os resultados indicam que não há alterações significantes em termos de potência, qualidade ou pureza para Trumenba® quando exposto a condições de luz do ICH.

3. Dados de segurança e eficácia

3.1. Mecanismo de ação

A proteção contra doença meningocócica invasiva é mediada por anticorpos bactericidas séricos para antígenos de superfície bacteriana. Os anticorpos bactericidas atuam em conjunto com o complemento humano para matar o meningococo. Este processo é medido *in vitro* por meio de uma análise bactericida sérica usando o complemento humano (hSBA) para o sorogrupo B. Uma resposta positiva em SBA é uma correlação aceita da proteção contra a doença meningocócica.

Trumenba® é uma vacina composta por duas variantes recombinantes lipidadas da proteína de ligação ao fator H (fHBPs) e previne a doença por meningococo do sorogrupo B pela indução de respostas do anticorpo bactericida de amplo espectro contra as cepas epidemiologicamente diversas do sorogrupo B. A fHBP é encontrada na superfície da bactéria meningocócica e é essencial para que as bactérias evitem as defesas imunitárias do hospedeiro. fHBPs são expressas em duas subfamílias imunologicamente distintas, A e B, e >95% de cepas do sorogrupo B manifestam fHBPs de uma dessas subfamílias.

A vacinação com Trumenba®, que contém uma fHBP de cada uma das subfamílias A e B, promove anticorpos bactericidas contra a fHBP encontrada na superfície das cepas do sorogrupo B da *N. meningitidis*.



3.2. Estudos não-clínicos

3.2.1 - Introdução

As vacinas meningocócicas polissacarídicas conjugadas que não são do sorogrupo B foram licenciadas com base na sua capacidade de produzir títulos de anticorpos em ensaios para avaliar a atividade bactericida do soro (SBA) em comparação com cepas meningocócicas únicas que expressam o polissacarídeo capsular (PC) específico do sorogrupo na vacina. No entanto, essa abordagem não pôde ser utilizada para uma vacina baseada na proteína MnB devido às diferenças na sequência-alvo de antígenos observadas entre as diversas cepas, causando IMD por MnB. Como o número de hSBAs (e cepas) que podiam ser acomodados para testes clínicos era limitado, a Pfizer conduziu avaliações epidemiológicas das cepas da doença meningocócica invasiva por MnB para informar a estratégia de seleção das cepas de teste da MnB a serem utilizadas no hSBA, que reflete a diversidade imunologicamente relevante do antígeno vacinal. As cepas primárias e secundárias de teste da MnB foram selecionadas de maneira não tendenciosa para a avaliação de Fase 2/3 da capacidade da vacina candidata de produzir anticorpos bactericidas no soro com ampla proteção contra diversas cepas do sorogrupo B, sem importar o tipo da variante da fHBP expressa. A proteína LP2086 ou proteína de ligação ao fator H (fHBP) foi identificada como candidata a vacina em um extenso programa que também incluiu imunização de camundongos, coelhos e primatas não humanos com frações protéicas de cepas MnB e identificação da resposta bactericida do soro em um ensaio hSBA. Uma combinação de antígenos da rLP2086 da subfamília B e da subfamília A proporcionou uma resposta ampla no ensaio hSBA com dez estirpes MnB após imunização em coelhos.

3.2.2 Farmacologia e epidemiologia

A avaliação da diversidade da fHBP foi inicialmente realizada com o uso de uma coleta de cepas composta por 1.263 isolados da MnB montados em um processo baseado em perspectiva e prevalência em colaboração com laboratórios de referência do Reino Unido, Noruega, República Tcheca, França e EUA. Cepas invasivas adicionais da Alemanha e Espanha foram adicionadas à combinação de cepas da MnB do SBA e juntas compreenderam a combinação estendida de cepas da MnB do SBA.

Foram conduzidos estudos para avaliar a amplitude da proteção da vacina bivalente de rLP2086 com o uso de diversos isolados da MnB ($n = 163$). Os títulos dos anticorpos bactericidas do soro $\geq 1:4$, conforme medido nos hSBAs, estão correlacionados à proteção contra IMD. As combinações de soro de humanos ou espécies pré-clínicas que receberam a vacina bivalente de rLP2086 foram capazes de manter $>85\%$ dessas cepas no hSBA. Os marcadores epidemiológicos, dentre outras características das cepas, foram avaliados em um esforço para identificar fatores que podem prever a suscetibilidade no hSBA. Foi determinado que as cepas que, in vitro, expressavam níveis de fHBP na superfície acima do nível limite foram previsivelmente mortas no hSBA, ao passo que a morte das cepas que expressavam fHBP abaixo do nível limite não podia ser prevista com confiança.

Quatro cepas primárias de teste da MnB foram selecionadas: PMB2948 [B24], PMB2707 [B44], PMB80 [A22] e PMB2001 [A56]. Essas 4 cepas primárias de teste da MnB expressam variantes da fHBP das subfamílias A e B, as quais são heterólogas aos antígenos da vacina bivalente de rLP2086 e são representativas das cepas causadoras de doenças na Europa e nos Estados Unidos. Dez cepas secundárias de teste da MnB, selecionadas de maneira similar à seleção das cepas primárias de teste, foram utilizadas nos hSBAs para fornecer evidência de apoio de que a imunização com a vacina bivalente de rLP2086 induz anticorpos bactericidas protetores do soro contra as cepas da MnB que expressam diversas variantes da fHBP.

Juntas, as quatro cepas de teste primárias e as dez adicionais expressam variantes de fHBP que são heterólogas aos antígenos da vacina e epidemiologicamente relevantes tanto no conjunto estendido de



cepas SBA de MenB como em coleções mais contemporâneas de isolados causadores de doença MnB.

Farmacodinâmica

Não aplicável

Farmacologia de segurança

Não aplicável

Interações medicamentosas farmacodinâmicas

Não aplicável

3.2.3 - Farmacocinética

Não aplicável

3.2.4 Toxicologia

Toxicidade de dose única e doses repetidas

O programa de toxicidade para a vacina bivalente de rLP2086 compreendeu dois estudos de dose repetida (RPT-60511 e RPT-74041) e dois estudos de toxicidade na fertilidade e no desenvolvimento em coelhos (RPT-63113 e RPT-75947). A toxicidade de dose única foi avaliada com o uso dos dados coletados após a administração da primeira dose para coelhos nos estudos com administração de doses repetidas. A administração por via IM de doses de até 400µg da formulação inicial ou final da vacina para coelhos em estudos de toxicidade de dose repetida de 5 ciclos (1 dose/2 semanas) foi bem tolerada e não houve efeitos adversos.

O resultado dos dois estudos de toxicidade de dose repetida indicou que a toxicidade não clínica e os dados de segurança obtidos com a formulação final da vacina bivalente de rLP2086 foram comparáveis aos resultados obtidos com a formulação inicial da vacina bivalente de rLP2086. A análise das amostras de soro coletadas dos coelhos nos estudos de toxicidade de dose repetida e na fertilidade e no desenvolvimento demonstrou que a administração por via IM da vacina bivalente de rLP2086 resultou na geração de anticorpos anti-rLP2086, sendo possível concluir que os coelhos foram uma espécie adequada para ser utilizada na avaliação não clínica da segurança, toxicidade e reprodução da vacina bivalente de rLP2086.

Genotoxicidade e Carcinogenicidade

Não aplicável

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Nos dois estudos de toxicidade na fertilidade e no desenvolvimento em coelhos fêmeas, a administração por via IM de uma dose de 200µg da vacina para fêmeas F0 antes do acasalamento e durante a gestação, não demonstraram nenhum efeito relacionado à vacina sobre a fertilidade ou o desenvolvimento embrionário, incluindo crescimento e desenvolvimento de fetos e filhotes F1.

Estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos nocivos à fertilidade feminina direta ou indiretamente.

Não existem dados sobre a utilização da vacina de Trumenba® em gestantes.

Trumenba® é uma medicação com risco de categoria B na gestação. Este medicamento não deve ser utilizado por gestantes sem orientação médica.

3.2.5 - Discussões e conclusões sobre os estudos não-clínicos

Os dados não-clínicos não revelaram risco especial para humanos com base em estudos convencionais e apoiam adequadamente o pedido de registro da vacina Trumenba®.



3.3. Estudos clínicos

3.3.1 - Introdução

Mais de 23.000 indivíduos participaram dos ensaios clínicos com Trumenba[®] com idades de 10 a ≤ 65 anos. Os dados de imunogenicidade dos estudos clínicos realizados em adolescentes e adultos forneceram evidências de uma forte resposta imune após 2 ou 3 doses de 120 μ g de Trumenba[®] (60 μ g cada de fHBP das subfamílias A e B), administradas isoladamente ou concomitantemente com outras vacinas. A análise de dados de persistência após quatro (4) anos mostrou que as respostas de Trumenba[®] mantiveram-se superiores em relação às observadas na linha de base após a 2^a ou 3^a doses, e também em relação às respostas avaliadas 1 mês após a dose de reforço. Quando avaliados 4 anos após a 2^a ou 3^a doses do esquema primário, os títulos de resposta ultrapassaram as respostas iniciais da série primária, mostrando a capacidade da vacina de indução da memória imunológica. Os dados de segurança dos estudos concluídos, que foram realizados com a formulação final de Trumenba[®], demonstraram que a vacina é segura e bem tolerada quando administrada em uma série de 2 ou 3 doses em adolescentes e adultos. Reações locais e eventos sistêmicos foram geralmente leves ou moderados em gravidade em todas as faixas etárias. Eventos graves foram relativamente pouco frequentes. EAGs foram pouco frequentes e, principalmente, considerados não relacionados à vacina. Pacientes retirados dos estudos devido a EAs foram pouco frequentes.

Os estudos foram planejados para demonstrar que rLP2086 bivalente pode ser coadministrada com vacinas meningocócicas conjugadas:

- Dois estudos de imunogenicidade e segurança de Fase 3 usando 4 cepas primárias e 10 secundárias de teste de MnB (B1971009 e B1971016).
- Um estudo de Fase 3 avaliando apenas a segurança (B1971014).
- Cinco estudos de Fase 2 de imunogenicidade e segurança:
 - Um estudo de Fase 2 que examina várias programações de 2 e 3 doses e suporta a posologia de 2 doses (0, 6 meses) para a vacinação de rotina (B1971012).
 - Três estudos de Fase 2 de vacina concomitante (B1971010 [Repevax¹], B1971011 [Gardasil²] e B1971015 [Menactra³ e Adacel⁴]).
 - Um estudo de Fase 2 em trabalhadores de laboratório (B1971014).
- 3 estudos iniciais (B1971003, B1971004 e B1971005 de Estágio 1 e Estágio 2 [Estágio 2 testaram a persistência da resposta imune até 48 meses após a última vacinação usando as 4 cepas de teste primárias. Durante o teste da Etapa 2, a resposta para os pontos de tempo da Fase 1 também foi medida usando as 4 cepas de teste primárias]).

3.3.2 - Análise Biofarmacêutica

Farmacocinética

¹ Vacina (adsorvida, conteúdo reduzido de antígenos) contra a difteria, tétano, coqueluche (acelular) e poliomielite (inativada).

² Vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante). Registrada na Anvisa pela Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

³ Vacina meningocócica ACWY (conjugada). Registrada pela Sanofi-Aventis

⁴ Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular). Registrada na Anvisa pela Sanofi Pasteur.



Não aplicável

3.3.3 - Análise de Farmacologia Clínica

Farmacologia primária e secundária

Não aplicável

Farmacodinâmica

O efeito do rLP2086 bivalente foi investigado em vários estudos de Fase 1 e Fase 2 medindo os títulos de hSBA para as cepas de teste de MnB específicas e também avaliando os anticorpos de ligação à IgG específicos dos componentes da vacina. Os hSBAs medem a atividade funcional de anticorpos em soros humanos que resultam na morte dependente do complemento das cepas meningocócicas alvo.

O efeito de fatores intrínsecos, como idade, sexo e etnia, sobre a resposta imune de rLP2086 bivalente, foi investigado pela comparação de títulos de hSBA provocados pela vacina nessas subpopulações. Não houve diferença substancial devido a esses fatores intrínsecos na resposta imune de rLP2086 bivalente.

Interações Farmacodinâmicas

Para investigar a interação medicamentosa, foi avaliado o efeito da administração concomitante de outras vacinas com rLP2086 bivalente, para assegurar que as respostas imunes provocadas pelas vacinas concomitantes não interferissem nas respostas imunes de rLP2086 bivalente medidas pelo hSBA. A resposta imune após a administração de rLP2086 bivalente não foi substancialmente afetada pela administração concomitante de outras vacinas (Repevax, Gardasil, Menactra) e a resposta imune da vacina concomitante não foi afetada de forma clinicamente significativa pelo rLP2086 bivalente concomitante.

3.3.4 - Análise da Eficácia Clínica

3.3.4.1 – Introdução

A eficácia da vacina foi inferida por meio da demonstração da indução de respostas dos anticorpos bactericidas séricos para quatro cepas de teste primário do grupo meningocócico B (ver subitem Imunogenicidade). As quatro principais cepas do teste expressam variantes de fHBP representantes das duas subfamílias (A e B) e, quando combinadas, são representativas das principais cepas que causam a doença invasiva na Europa e nos EUA.

Os estudos avaliaram as proporções de indivíduos com uma resposta de concentração de hSBA de, pelo menos, 1:8 ou 1:16 dependendo da cepa de hSBA, além das proporções de indivíduos com aumento de quatro ou mais vezes da concentração de hSBA em comparação a linha de base para cada uma das quatro cepas isoladamente e de forma composta (uma resposta para as quatro cepas de hSBA combinadas).

O resumo dos estudos se encontra na tabela a seguir:



Estudos clínicos usando a formulação final de rLP2086 bivalente.

Número do estudo (país/região)	Fase	Objetivo do estudo	rLP2086 bivalente (dosagem)	Comparador	População do estudo	Grupos do estudo (número de participantes randomizados)	Programação da vacina
Estudos centrais de Fase 3							
B1971009	3	Avaliar a consistência do lote, segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de uma vacina de rLP2086 bivalente do sorogrupo B meningocócico em participantes saudáveis com idades de ≥ 10 a < 19 anos	120 μg	HAV/solução salina	Adolescentes 10 a < 19 anos	Grupo 1-Lote 1 (n=1509) Grupo 2-Lote 2 (n=600) Grupo 3-Lote 3 (n=589) Grupo 4-HAV /solução salina (n = 898)	Grupos 1, 2, 3 rLP2086 bivalente; 120 μg ; 0, 2 e 6 meses Grupo 4 HAV; 0, 6 meses Solução salina 2 meses, para manter o cegamento conforme apropriado
B1971016	3	Avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina rLP2086 bivalente quando administrada em um regime de 3 doses em jovens adultos saudáveis com idades de ≥ 18 a < 26 anos	120 μg	Solução salina	Jovens adultos 18 a < 26 anos	Grupo 1 (n=2480) rLP2086 bivalente Grupo 2 (n=824) Solução salina	Grupo 1 rLP2086 bivalente 120 μg ; 0, 2 e 6 meses Grupo 2 Solução salina; 0, 2 e 6 meses
B1971014 (estudo de segurança, sem análise de imunogenicidade)	3	Avaliar a segurança e tolerabilidade de uma vacina de lipoproteína recombinante bivalente de sorogrupo B de meningocócitos (rLP2086) administrada em participantes saudáveis com idades de ≥ 10 a < 26 anos	120 μg	HAV/solução salina	Adolescentes/adultos saudáveis 10 a < 26 anos	Grupo 1 (n=3804) rLP2086 Grupo 2 (n=1908) HAV/solução salina	Grupo 1 rLP2086 bivalente; 120 μg ; 0, 2 e 6 meses Grupo 2 HAV, 0, 6 meses Solução salina, 2 meses
Estudos Fase 2							
Estudo de Fase 2 com várias programações de 2 e 3 doses							
B1971012 (UE)	2	Avaliar a segurança e a imunogenicidade de rLP2086 bivalente	120 μg	Cada grupo recebeu rLP2086 bivalente. A solução salina foi administrada para manter um único cegamento para várias programações.	Adolescentes 11 a < 19 anos	rLP2086 bivalente Grupo 1: (n=427) Grupo 2: (n=430) Grupo 3: (n=427) Grupo 4: (n=286) Grupo 5: (n=143)	rLP2086 bivalente, 120 μg Grupo 1: 0,1, 6 meses; Grupo 2: 0, 2, 6 meses; Grupo 3: 0, 6 meses; Grupo 4: 0, 2 meses; Grupo 5: 0, 4 meses;



Estudos de dose-resposta/Estudos principais

O Estudo **B1971012** foi um ensaio fase 2, randomizado, controlado por placebo, simples-cego, multicêntrico.

Trumenba[®] foi administrada de acordo com os seguintes cronogramas: Grupo 1 (0, 1 e 6 meses); Grupo 2 (0, 2 e 6 meses); Grupo 3 (0 e 6 meses); Grupo 4 (0 e 2 meses); Grupo 5 (0 e 4 meses).

Desfecho primário de imunogenicidade:

A proporção de indivíduos que obtiveram uma concentração de hSBA $\geq$ o limite inferior de quantificação (LLOQ) para cada uma das 4 cepas MnB do teste principal medidas 1 mês após a 3ª Dose nos Grupos 1 e 2.

Resultados da imunogenicidade

No estudo B1971012, foram avaliados diversos esquemas de vacinação, de duas e três doses. As proporções de participantes na população de imunogenicidade avaliável que alcançaram um título de hSBA $\geq$ LLOQ após três doses da rLP2086 bivalente que seguiram um esquema de 0, 1 e 6 meses (Grupo 1) foram: 91,4% para a cepa PMB80 (A22), 99,4% para a cepa PMB2001 (A56), 89,0% para a cepa PMB2948 (B24) e 88,5% para a cepa PMB2707 (B44). A resposta composta após a programação de 0, 1, 6 foi de 83,1% (Grupo 1). Semelhantemente, no Grupo 2, após o cronograma de 0, 2 e 6 meses; a resposta composta foi de 81,7% (Grupo 2). Os endpoints de imunogenicidade primária foram, portanto, atendidos com altas proporções de participantes atingindo $\geq$ LLOQ 1 mês após a Dose 3 nos Grupos 1 e 2.

Os dados demonstram que as respostas alcançadas após 2 doses de vacina de rLP2086 bivalente são mais altas quando o intervalo entre a primeira e a segunda dose é de 6 meses e é comparável às respostas provocadas por regimes de 3 doses administrados em 0, 1, 6 ou 0, 2, 6 meses. Embora as respostas provocadas pelas programações de 3 doses sejam um pouco mais altas que as ocorridas nas primeiras 2 doses administradas em 0 e 1 mês ou 0 e 2 meses, as respostas após as programações de 3 doses não são substancialmente mais altas que a resposta após uma programação de 2 doses administradas em 0 e 6 meses. Benefícios: Proteção contra a doença meningocócica invasiva do Sorogrupo B (IMD), conforme inferida por respostas imunes contra 4 cepas de teste primárias, seja administrada como uma série de 3 doses (0, 1-2, 6 meses) ou séries de 2 doses (0,6 mês).

O Estudo **B1971009** foi um estudo randomizado, multicêntrico, controlado por substância ativa, observador cego, Fase 3, em que os participantes de 10 a 18 anos de idade receberam um dos três lotes (Grupos 1, 2 e 3) de Trumenba[®] ou controle ativo de vírus da hepatite A (HAV)/vacina de solução salina (Grupo 4). O estudo avaliou a segurança, imunogenicidade, tolerabilidade e demonstração de produtividade de três lotes de Trumenba[®] administrados em um cronograma de 0, 2 e 6 meses.

Os desfechos primários de imunogenicidade foram:

1) A proporção de indivíduos atingindo, pelo menos, um aumento de 4 vezes na concentração de hSBA em relação à linha de base um mês após a terceira vacinação com Trumenba[®] para cada uma



das 4 cepas do teste primário, e a proporção de indivíduos atingindo a resposta composta (concentração de hSBA $\geq$ LLOQ para todas as 4 cepas combinadas do teste primário) 1 mês após a 3ª Dose.

2) Os desfechos para o objetivo de consistência do lote foram GMTs de hSBA para cada uma das 2 cepas do teste primário PMB80 (A22) e o PMB2948 (B24), medidas 1 mês após a 3ª Dose no Grupo 1, Grupo 2 e Grupo 3.

Os desfechos para o objetivo de consistência do lote são:

GMTs de hSBA para cada uma das 2 cepas primárias de teste PMB80 (A22) e PMB2948 (B24) medidas 1 mês após a Dose 3 no Grupo 1, Grupo 2 e Grupo 3. Alcançado se os ICs de 95% bilaterais sobre as razões das GMTs dos hSBA entre quaisquer dois dos três lotes tanto para a cepa PMB80 (A22) como para a cepa PMB2948 (B24) ficassem dentro do intervalo (0,5, 2,0).

Os objetivos de imunogenicidade primária e os de consistência primária do lote foram cumpridos: altas proporções de participantes (83,5% [95%IC: 81,3-85,6]) alcançaram respostas de 4 vezes do hSBA e resposta composta e títulos de hSBA $\geq$ LLOQ após a vacinação com 2 ou 3 doses de rLP2086 bivalente, comparados ao grupo controle [2,8%, 95%IC: 1,4-5,1]). Trumenba® suscitou respostas de proteção imunológica contra um painel diversificado de 4 cepas de teste MnB primário e 10 cepas de teste MnB secundário que coletivamente representam mais de 80% de doença isolada circulando nos EUA e na Europa com base na variante de fHBP expressa, indicando ampla proteção contra doença meningocócica por esse sorogrupo.

Os dados mostrando as respostas imunológicas e de proteção, conforme medido pelo hSBA após as séries de 2 doses, fornecem suporte a um cronograma flexível de 2 e 3 doses. Tanto a imunogenicidade primária como os objetivos de consistência do lote primário foram cumpridos. Altas proporções de indivíduos alcançaram respostas de 4 vezes BSS de hSBA e títulos de hSBA $\geq$ LLOQ após vacinação com 2 ou 3 doses de rLP2086 bivalente. Os dados que mostram respostas imunológicas e protetoras substanciais medidos por hSBA após a série de 2 doses suportam um esquema de 2 e 3 doses flexível.

O **Estudo B1971016** foi um estudo fase 3, randomizado, controlado por placebo, observador cego, multicêntrico. em que os indivíduos de 18 a 25 anos de idade foram divididos em dois grupos, em uma proporção 3:1 (Grupo 1: Grupo 2). O Grupo 1 recebeu Trumenba® nos meses 0, 2 e 6. O Grupo 2 recebeu solução salina nos meses 0, 2 e 6.

Os desfechos primários de imunogenicidade foram:

1) A proporção de indivíduos que atingiram, pelo menos, um aumento de 4 vezes na concentração de hSBA em relação à linha de base 1 mês após a terceira vacinação com Trumenba® para cada uma das 4 cepas do teste primário.

2) A proporção de indivíduos que atingiram a resposta composta (concentração de hSBA $\geq$ LLOQ para todas as 4 cepas combinadas do teste primário), 1 mês após a 3ª Dose.

Desfechos secundários de imunogenicidade selecionados:

1) 4 cepas do teste primário: aumento ≥ 4 vezes na concentração de hSBA e resposta composta após a 2ª Dose; concentrações de hSBA $\geq$ LLOQ e GMTs de hSBA após a 2ª e 3ª doses.



2) 10 cepas do teste secundário: (linha de base e 1 mês após a 3ª dose) proporção de sujeitos com: concentrações de hSBA $\geq$ LLOQ; concentrações de hSBA definidas; GMTs de hSBA.

O principal objetivo de imunogenicidade foi atendido. Altas proporções de indivíduos atingiram 4 vezes o hSBA e as respostas compostas e as concentrações de hSBA $\geq$ LLOQ após a vacinação com 2 ou 3 doses de Trumenba® (84,9% [IC 95%: 83,1, 86,6]). Trumenba® suscitou respostas imunes contra um painel diversificado de 4 cepas do teste MnB primário e 10 cepas do teste MnB secundário, indicativo de ampla proteção contra o agente causador da doença.

O rLP2086 bivalente provocou respostas imunes robustas contra um painel diversificado de 4 cepas de teste de MnB primárias e 10 cepas secundárias, indicando ampla proteção contra os isolados causadores de doença.

Conclusões sobre Eficácia Clínica

No total, 11 ensaios clínicos completos avaliando a formulação final da vacina Trumenba® em 20.803 adolescentes e adultos foram apresentados. Um total de 12.268 sujeitos receberam 3 doses de 120 µg de vacina de Trumenba®. No geral, o conjunto de dados a partir desses ensaios clínicos concluídos demonstra a consistência da resposta imune induzida pela vacina para diversas cepas causadoras da doença MnB.

Resultados parciais de estudo Fase 3 em andamento para a avaliação da persistência da resposta imune e necessidade de dose de reforço (B1971033), demonstraram que a administração de Trumenba® em um cronograma de 2 doses (0 e 6 meses, 0 e 2 meses, ou 0 e 4 meses) ou de 3 doses (0, 1 e 6 meses ou 0, 2 e 6 meses) incita respostas imunes semelhantes por 48 meses após a última dose da série de vacinação primária, conforme medido pela concentração de hSBA $\geq$ LLOQ e GMTs de hSBA. Além disso, a memória imunológica é induzida, como demonstrado por aumentos significativos de concentrações de anticorpos bactericidas em resposta a uma única dose de reforço de Trumenba® administrada 48 meses após uma série primária de 2 ou 3 doses.

3.3.5 - Análise de Segurança Clínica

Eventos adversos

Pelos ensaios clínicos, as reações adversas consideradas muito comuns ($\geq 1/10$) foram cefaleia, diarreia, náusea, dor muscular, dor nas articulações, calafrios, fadiga, vermelhidão, edema e dor no local da injeção. Os eventos adversos comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) foram vômito e febre ≥ 38 C.

Reações alérgicas e síncope foram identificados pós-comercialização. Uma vez que estas reações foram derivadas de notificações espontâneas, a frequência não pode ser determinada.

Óbitos

Não houve óbitos atribuídos à Trumenba® pelos investigadores no programa clínico da vacina.

Segurança em grupos e situações especiais.

População pediátrica: A segurança e a eficácia de Trumenba® estão atualmente sob avaliação em crianças com menos de 10 anos de idade.

Idosos: Trumenba® não foi estudada em adultos com mais de 65 anos de idade.

Interações medicamentosas



Indivíduos que recebem terapia imunossupressora podem apresentar diminuição da resposta imune a Trumenba®.

Trumenba® pode ser administrada simultaneamente com qualquer das seguintes vacinas: vacina difteria, tétano, pertussis acelular e poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) (dTaP-IPV), vacina papilomavírus humano (HPV4), vacina meningocócica A, C, W, Y conjugada (MenACWY) e vacina difteria, tétano, pertussis acelular (Tdap).

Indivíduos com resposta imune prejudicada devido ao uso de terapia imunossupressora (incluindo radiação, corticosteroides, agentes alquilantes, antimetabólitos e agentes citotóxicos) podem não responder totalmente a imunização ativa com Trumenba®.

Uso durante a gravidez e a lactação

Não existem dados sobre a utilização da vacina Trumenba® em gestantes e não se sabe se Trumenba® é excretado no leite humano.

Conclusões sobre Segurança Clínica

Os dados primários apoiando a segurança e a tolerabilidade de Trumenba® são de indivíduos que receberam 120 µg da formulação final de Trumenba® utilizando o esquema vacinal proposto de 0, 2 e 6 meses, quando comparado à vacina de controle, nos 8 estudos randomizados controlados do programa (B1971004, B1971005, B1971009, B1971010, B1971011, B1971014, B1971015, B1971016). Os dados agrupados a partir desses 8 estudos compõem o núcleo do conjunto de dados de segurança, que inclui dados de um total de 13.284 indivíduos que receberam pelo menos 1 vacina de Trumenba® de 120 µg e 5509 sujeitos que receberam pelo menos 1 dose de vacina de controle. Os dados adicionais são de indivíduos que receberam Trumenba® utilizando qualquer esquema de dosagem em 3 estudos não controlados (B1971003, B1971012 e B1971042) e a partir de sujeitos que receberam Trumenba® em doses de 60µg (N=34) ou de 200µg (N=207) em 2 dos primeiros estudos controlados (B1971004 e B1971005). Esses dados, combinados com dados de segurança do núcleo, compreendem o conjunto de dados de segurança, que inclui um total de 15.294 indivíduos que receberam pelo menos 1 vacina de Trumenba® em qualquer dose e usando qualquer cronograma de dosagem; entre estes, 15.053 receberam Trumenba® no nível de dosagem de 120 µg utilizando qualquer cronograma.

A segurança foi avaliada com base nas informações relativas a eventos locais e sistêmicos de reatogenicidade (coletadas por diário eletrônico em todos os estudos, exceto Estudo B1971014), bem como eventos adversos não solicitados. No núcleo do conjunto de dados de segurança, as reações locais e os eventos sistêmicos, em geral, foram relatados em uma maior proporção de indivíduos recebendo 120 µg de Trumenba® em comparação com controle de solução salina. A maioria das reações locais e eventos sistêmicos foram de gravidade leve ou moderada e resolvidos em 1 a 3 dias após a vacinação. A dor no local da injeção foi a reação local mais frequentemente relatada, mas uma percentagem relativamente baixa de indivíduos (0,30%) foi retirada devido a dor no local da injeção nos estudos principais. Fadiga, cefaleia e dor muscular foram as reações sistêmicas mais frequentemente relatadas no grupo de Trumenba® 120 µg e nos grupos de controle. Febre >40,0 °C foi relatada por apenas 2 sujeitos que receberam 120 µg de Trumenba® e por 1 sujeito que recebeu vacina do controle nos estudos principais. Potencialização (piora de reações com doses subsequentes de Trumenba®) de eventos de reatogenicidade não foi observada. Os tipos de EAs não solicitados relatados foram doenças e condições comuns ou esperadas entre indivíduos saudáveis da mesma idade na população em geral.



Os dados de segurança no conjunto de dados de segurança foram consistentes com os resultados observados nos estudos principais. No estudo B1971012, foram observadas apenas diferenças mínimas na frequência e gravidade das reações locais ou sistêmicas entre indivíduos recebendo 120 µg de Trumenba® em vários cronogramas de 2 ou 3 doses durante um período de 6 meses, incluindo grupos recebendo Trumenba® em um cronograma de 0 e 6 meses, e aqueles que receberam Trumenba® em um cronograma de 0, 2 e 6 meses. Além disso, os EAs não solicitados foram relatados em proporções semelhantes de indivíduos em todos os grupos. Os dados de segurança no estudo B1971012 mostraram que a vacina era segura e bem tolerada quando administrada em um cronograma de 0, 6 meses e teve um perfil de segurança semelhante em um esquema de 3 doses. Com base nos dados de segurança, a vacina de Trumenba® demonstrou ser segura e bem tolerada em adolescentes e adultos, acima de 10 anos de idade, quando avaliada por reações locais e sistêmicas, eventos adversos não solicitados, EAs, EAGs, NDCMCs, EAs com assistência médica, condições autoimunes e neuroinflamatórias, avaliações clínicas e laboratoriais e sinais vitais quando administrada em um esquema de 2 doses em 0 e 6 meses ou em um esquema de 3 doses administrado em duas doses, com intervalo de pelo menos 1 mês, seguido por uma terceira dose pelo menos 4 meses após a segunda dose.

Após a análise dos dados de segurança dos estudos clínicos, os eventos de reatogenicidade foram determinados pela Pfizer como reações adversas (EAs para os quais existe uma razão para concluir que a vacina causou os eventos) para Trumenba® e são refletidos como tal na bula do produto.

3.3.6 - Dados pós-comercialização

A exposição cumulativa do paciente a partir da experiência de marketing:

A estimativa mundial de distribuição cumulativa da unidade para Trumenba® desde o seu lançamento até 28 de outubro de 2018 é de, aproximadamente, 2.990.904 doses.

O banco de dados de segurança foi pesquisado para identificar eventos adversos pós-comercialização para pacientes recebendo Trumenba®. Cumulativamente, um total de 332 casos (992 eventos adversos) foi recebido de fontes espontâneas até a data de corte de 28 de abril de 2016.

Os EAs mais frequentemente relatados ($\geq 4\%$ de notificações espontâneas), independentemente do SOC, foram os seguintes: Cefaleia (22,29%), pirexia (19,28%), calafrios (13,55%), dor no local da vacina (13,55%), dor (11,75%), fadiga (10,84%), dor nas extremidades (10,84%), eritema (9,94%), náusea (9,94%), tontura (7,83%), vômitos (7,83%), horário inadequado de administração do medicamento (6,93%), mal-estar (6,63%), mialgia (6,63%), eritema no local da vacinação (6,33%), edema periférico (5,72%), inchaço no local da vacinação (5,72%), curso incompleto da vacinação (5,42%), erro de administração do medicamento (5,12%), medicamento administrado ao paciente de idade inadequada (4,22%), diminuição da amplitude de movimento articular (4,22%), edema (4,22%).

Após a revisão, a análise dos eventos reportados não apresentou quaisquer novos achados de segurança significativos e os eventos adversos mais frequentemente relatados foram eventos de reatogenicidade, consistentes com o perfil de segurança observado em estudos clínicos.

3.3.7 - Conclusões sobre Benefícios e Riscos

Trumenba® fornece uma importante contribuição para atender à necessidade médica de uma vacina com ampla proteção contra a doença invasiva causada por MnB em adolescentes e adultos saudáveis, com 10 anos a 25 anos de idade. Os dados de imunogenicidade de estudos clínicos realizados em



adolescentes e adultos fornecem evidências de uma forte resposta imune após 2 ou 3 doses de 120 µg de Trumenba®. Os dados de segurança dos estudos concluídos demonstram que a vacina é bem tolerada e segura quando administrada em uma série de 2 ou 3 doses em adolescentes e adultos. Eventos de reatogenicidade local e sistêmico após a vacinação foram geralmente leves ou moderados em gravidade, e esses riscos são comunicados no rótulo do produto. Com base nos dados de segurança e imunogenicidade disponíveis para Trumenba® e na avaliação dos riscos no contexto dos benefícios do produto, o perfil geral de risco/benefício de Trumenba® é favorável em indivíduos com 10 a 25 anos de idade.

4. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro de saúde MH nº 1.0216.0260 para o medicamento Trumenba® (vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)) no Diário Oficial nº 19 em 28/01/2019, por meio da Resolução RE nº 230 de 24/01/2019.

A documentação apresentada cumpre as leis pertinentes, incluindo a Lei nº 6.360/1976, Decreto nº 8.077/2013, Lei nº 9.787/1999, Resolução RDC nº 55/2010, entre outras regulamentações relacionadas.

Este parecer foi baseado nas informações submetidas e aprovadas no registro pela Anvisa. Utilize a [Consulta de Produto](#) para verificar informações atualizadas quanto às apresentações, embalagem, local de fabricação, prazo de validade e cuidados de conservação aprovados para o medicamento. A bula mais recente do produto pode ser acessada no [Bulário Eletrônico](#) da Anvisa.