1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trumenba suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient :

fHbp de la sous-famille A[1,2,3] de *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B	60 microgrammes
fHbp de la sous-famille B[1,2,3] de *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B	60 microgrammes

[1] Lipoprotéine recombinante fHbp (protéine de liaison du facteur H)
[2] Produite dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant
[3] Adsorbée sur du phosphate d'aluminium (0,25 milligramme d'aluminium par dose)

Excipients à effet notoire

Trumenba contient 0,018 mg de polysorbate 80 par dose de 0,5 ml, ce qui équivaut à 0,035 mg/ml de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.
Suspension liquide blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trumenba est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B.

Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur la réponse immunitaire contre les souches spécifiques de sérogroupe B.

Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Schémas de primovaccination
2 doses : (de 0,5 ml chacune) administrées à 6 mois d'intervalle (voir rubrique 5.1).

3 doses : 2 doses (de 0,5 ml chacune) administrées à au moins 1 mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose administrée au moins 4 mois après la deuxième dose (voir rubrique 5.1).

Dose de rappel
Une dose de rappel devrait être envisagée à la suite de chacun des deux schémas posologiques chez les sujets présentant un risque continu d'infection invasive à méningocoque (voir rubrique 5.1).

Autre population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Trumenba chez les enfants âgés de moins de 10 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles chez les nourrissons sont décrites à la rubrique 4.8 et celles disponibles chez les enfants âgés de 1 à 9 ans sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 ; cependant, aucune recommandation posologique ne peut être donnée car les données sont limitées.

Trumenba ne doit pas être utilisé chez les nourrissons âgés de 2 à 6 mois en raison de préoccupations liées à la sécurité (voir rubrique 4.8).

Mode d'administration

Par injection intramusculaire uniquement. Le site d'injection préférentiel est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Pour les instructions concernant la manipulation du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'interchangeabilité de Trumenba avec d'autres vaccins méningococciques de sérogroupe B pour compléter le schéma vaccinal.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Hypersensibilité

Un traitement médical approprié et une surveillance adéquate doivent toujours être disponibles en cas de réaction anaphylactique consécutive à l'administration du vaccin.

Syncope

Comme avec d'autres vaccins injectables, une syncope (évanouissement) liée à l'administration de Trumenba peut survenir. Des procédures doivent être instaurées afin d'éviter d'éventuelles blessures lors de l'évanouissement.

Maladie aiguë concomitante

La vaccination doit être reportée chez des sujets souffrant d'une maladie fébrile sévère aiguë. Toutefois, la présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

Injections intramusculaires

Trumenba ne doit pas être administré par voie intraveineuse, intradermique ou sous-cutanée.

Trumenba ne doit pas être administré aux sujets présentant une thrombocytopénie ou tout autre trouble de la coagulation qui constituerait une contre-indication à une injection par voie intramusculaire, à moins que le bénéfice potentiel ne soit clairement supérieur aux risques inhérents à l'administration.

Immunocompétence altérée

Les sujets immunodéprimés, y compris les sujets traités par immunosuppresseurs, peuvent présenter une réponse immunitaire diminuée à Trumenba. Des données d'immunogénicité sont disponibles chez les personnes présentant un déficit en complément ou des dysfonctionnements de la rate (voir rubrique 5.1).

Les personnes présentant un déficit familial en complément (par exemple, C5 ou C3) et les personnes recevant des traitements inhibant l'activation terminale du complément (par exemple, l'éculizumab) ont un risque accru de maladie invasive due à *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B, même si elles développent des anticorps après la vaccination avec Trumenba.

Protection contre les infections à méningocoque

Comme pour tout vaccin, la vaccination avec Trumenba peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés.

Limites des essais cliniques

Les données concernant l'utilisation de Trumenba chez les sujets âgés de 40 à 65 ans sont limitées et il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de Trumenba chez les sujets de plus de 65 ans.

Excipients

Ce vaccin contient du polysorbate 80 (voir rubrique 2). Le polysorbate 80 peut provoquer des réactions d'hypersensibilité.

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose. Les personnes suivant un régime hyposodé peuvent être informées que ce vaccin est essentiellement sans sodium.

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

Trumenba peut être administré de manière concomitante avec les vaccins suivants : Vaccin combiné contenant l'anatoxine tétanique, une dose réduite d'anatoxine diphtérique, un vaccin coquelucheux acellulaire et un vaccin poliomyélitique inactivé (dTCa-VPI), vaccin quadrivalent contre le papillomavirus humain (HPV4), vaccin méningococcique conjugué des sérogroupes A, C, W et Y (MenACWY) et vaccin adsorbé contenant l'anatoxine tétanique, une dose réduite d'anatoxine diphtérique et un vaccin coquelucheux acellulaire (dTca).

En cas d'administration concomitante avec d'autres vaccins, Trumenba doit être administré dans un site d'injection distinct.
Trumenba ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Trumenba chez la femme enceinte. Le risque potentiel pour les femmes enceintes est inconnu. Néanmoins, la vaccination ne doit pas être écartée en présence d'un risque manifeste d'exposition à une infection méningococcique.
Les études de reproduction effectuées chez les lapines n'ont démontré aucun signe d'altération de la fertilité ou de fœtotoxicité liée à l'administration de Trumenba.

Allaitement

On ne sait pas si Trumenba est excrété dans le lait maternel. Trumenba doit être utilisé durant l'allaitement seulement si les avantages possibles l'emportent sur les risques potentiels.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité des femelles (voir rubrique 5.3).

Trumenba n'a pas fait l'objet d'une évaluation de l'altération de la fertilité chez les mâles.

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

Trumenba n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, certains des effets mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent affecter temporairement la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité présenté repose sur l'analyse d'environ 17 000 sujets (âgés de 1 an et plus) ayant été vaccinés avec au moins une dose de Trumenba au cours des études cliniques terminées. Chez plus de 16 000 sujets âgés de 10 ans et plus, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les suivants : céphalées, diarrhée, nausées, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fatigue, frissons, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection.

Les effets indésirables consécutifs à la vaccination de rappel chez 301 sujets âgés de 15 à 23 ans ont été similaires aux effets indésirables observés dans le cadre du schéma de primovaccination par Trumenba, environ 4 ans plus tôt.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques chez les sujets âgés de 10 ans et plus sont listés par ordre décroissant de fréquence et de gravité :

Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections du système immunitaire
Fréquence indéterminée : réactions allergiques*

Affections du système nerveux
Très fréquent : céphalées

Affections gastro-intestinales
Très fréquent : diarrhée ; nausées
Fréquent : vomissements

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Très fréquent : douleurs musculaires (myalgies) ; douleurs articulaires (arthralgies)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : frissons ; fatigue ; rougeur (érythème) ; gonflement (induration) et douleur au site d'injection
Fréquent : fièvre ≥ 38 °C (pyrexie)

* Rapporté lors de l'expérience post-commercialisation. Cet effet indésirable étant issu de rapports spontanés, la fréquence de survenue de cet effet n'a pas pu être déterminée, elle est donc considérée comme « indéterminée ».

Population pédiatrique âgée de moins de 10 ans

Enfants/nourrissons
Dans une étude portant sur 294 enfants âgés de 2 à 9 ans, les effets indésirables suivants sont apparus à la fréquence « très fréquent » (≥ 1/10) : céphalées, diarrhée, vomissements, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fièvre, fatigue, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection. La fièvre (≥ 38 °C) a été rapportée chez 24,5 % des sujets.

Dans une étude portant sur 220 nourrissons âgés de 1 à moins de 2 ans, les effets indésirables suivants sont apparus à la fréquence « très fréquent » (≥ 1/10) : somnolence, irritabilité (agitation), perte ou diminution de l'appétit, fièvre, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection. La fièvre (≥ 38 °C) a été rapportée chez 37,3 % des sujets.

Dans les études cliniques, la fièvre (≥ 38 °C) est apparue plus fréquemment à mesure que l'âge du sujet diminuait. La fièvre a suivi un schéma prévisible après la vaccination : elle est apparue dans les 2 à 4 jours, a duré 1 jour et a été de sévérité légère à modérée. Le taux et la sévérité de la fièvre ont eu tendance à diminuer avec les vaccinations ultérieures par Trumenba.

Vaccination de rappel chez les enfants
Les effets indésirables consécutifs à la vaccination de rappel chez 147 sujets âgés de 3 à 5 ans ont été similaires aux effets indésirables observés dans le cadre du schéma de primovaccination par Trumenba, environ 2 ans plus tôt.

Nourrissons âgés de moins de 1 an
Dans une étude portant sur 115 nourrissons âgés de 2 mois et 48 nourrissons âgés de 6 mois ayant reçu Trumenba ou un vaccin méningococcique recombinant expérimental contenant Trumenba co-administré avec des vaccins autorisés pour ce groupe d'âge, les effets indésirables suivants sont apparus à la fréquence « très fréquent » (≥ 1/10) : somnolence, irritabilité (agitation), perte ou diminution de l'appétit, fièvre, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection.

La fièvre (≥ 38 °C) a été rapportée chez 74 % des sujets, dont 69 % (33 sur 48) des sujets âgés de 6 mois et 76 % (87 sur 115) des sujets âgés de 2 mois. L'apparition d'une fièvre supérieure à 38,9 ˚C-40,0 ˚C était très fréquente (12,0 à 25,0 %) dans les deux groupes d'âge, malgré l'utilisation de paracétamol. Le taux et la sévérité de la fièvre n'ont pas diminué avec la deuxième vaccination chez les nourrissons les plus jeunes.

L'étude a pris fin car deux nourrissons âgés de 2 mois ont développé de la fièvre (39,3 °C et 39 °C, respectivement) après la première vaccination qui, malgré l'utilisation d'antipyrétiques, a nécessité une prise en charge médicale et des investigations comprenant une ponction lombaire. L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) a révélé une pléocytose sans résultats positifs au test microbiologique chez 1 nourrisson. Les deux cas ont été traités comme des infections présumées. Les symptômes ont été résolus chez les deux nourrissons. Les données post-commercialisation ont mis en évidence 3 autres cas de fièvre chez des nourrissons âgés de 1 à 3 mois, ayant nécessité une attention médicale et des investigations comprenant une ponction lombaire, le lendemain de l'administration de Trumenba. L'analyse du LCR n'a révélé aucune pléocytose dans 2 cas et a révélé une pléocytose sans résultats positifs au test microbiologique dans le dernier cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be - Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'expérience concernant le surdosage est limitée. En cas de surdosage, le contrôle des fonctions vitales et un traitement symptomatique éventuel sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, Code ATC : J07AH09

Mécanisme d'action

Trumenba est un vaccin composé de deux variants de la lipoprotéine recombinante fHbp (protéine de liaison du facteur H). Le fHbp se trouve à la surface des bactéries méningococciques et facilite l'échappement immunitaire des bactéries de l'hôte. Les variants de fHbp se divisent en deux sous-familles immunologiquement distinctes, la sous-famille A et la sous-famille B, et plus de 96 % des isolats méningococciques de sérogroupe B en Europe expriment des variants de fHbp de l'une ou l'autre sous-famille à la surface des bactéries.

L'immunisation par Trumenba, qui contient un variant de fHbp de la sous-famille A et un variant de fHbp de la sous-famille B, est destinée à stimuler la production d'anticorps bactéricides capables de reconnaître le fHbp exprimée par les méningocoques. L'étude portant sur l'Expression de l'Antigène Méningococcique de Surface (MEASURE – Meningococcal Antigen Surface Expression) a été développée afin d'établir un rapport entre le niveau d'expression du fHbp de surface et la destruction des souches méningococciques de sérogroupe B dans les tests d'activité sérique bactéricide en présence de complément humain (hSBA). L'analyse de plus de 2 150 isolats de souches invasives de méningocoques de sérogroupe B différents collectés entre 2000 et 2014 dans 7 pays européens, aux États-Unis et au Canada a démontré que plus de 91 % de tous les isolats méningococciques de sérogroupe B exprimaient des niveaux de fHbp suffisants pour être sensibles à la destruction bactéricide par les anticorps induits par le vaccin.

Efficacité clinique

L'efficacité de Trumenba n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. L'efficacité du vaccin a été déduite en démontrant l'induction de réponses en anticorps sériques bactéricides vis-à-vis de quatre souches test de méningocoque de sérogroupe B (voir rubrique Immunogénicité). Les quatre souches test expriment des variants de fHbp représentant les deux sous-familles (A et B) et, prises ensemble, elles sont représentatives des souches de méningocoque de sérogroupe B responsables des maladies invasives.

Immunogénicité

La protection contre l'infection invasive méningococcique est conférée par les anticorps bactéricides sériques contre les antigènes bactériens de surface. Les anticorps bactéricides agissent de concert avec le complément humain pour détruire les méningocoques. Ce procédé est mesuré *in vitro* par l'étude de l'hSBA pour le méningocoque de sérogroupe B. Un titre hSBA ≥ 1:4 est supposé assurer une protection contre l'infection à méningocoque. Au cours d'une analyse d'immunogénicité effectuée avec Trumenba, un seuil de titre hSBA plus conservateur ≥ 1:8 ou 1:16 a été appliqué, selon la souche hSBA.

La couverture vaccinale a été étudiée à l'aide des quatre souches de référence de méningocoque de sérogroupe B : deux exprimant le fHbp de la sous-famille A (variants A22 et A56) et deux exprimant le fHbp de la sous-famille B (variants B24 et B44).

Afin de soutenir et d'élargir l'étendue de la couverture vaccinale, 10 autres souches test de méningocoque de sérogroupe B ont été utilisées, dont six expriment le fHbp de la sous-famille A (variants A06, A07, A12, A15, A19 et A29) et quatre expriment le fHbp de la sous-famille B (variants B03, B09, B15 et B16).

Immunogénicité chez les sujets âgés de 10 ans et plus
L'immunogénicité de Trumenba décrite dans cette rubrique comprend les résultats d'études cliniques de Phase II et de Phase III :

- selon le schéma vaccinal à 2 doses (0 et 6 mois) chez des sujets âgés de 10 à 25 ans aux États-Unis et en Europe (étude B1971057) ;
- selon le schéma vaccinal à 3 doses (0, 2 et 6 mois) chez des sujets âgés de 10 à 25 ans dans le monde entier (études B1971009 et B1971016) ; et
- selon les schémas vaccinaux à 2 doses (0 et 6 mois) et à 3 doses (0, 1-2 et 6 mois) chez des sujets âgés de 11 à 18 ans en Europe (étude B1971012).

L'étude B1971057 est un essai de Phase III, multicentrique, randomisé, contrôlé contre comparateur actif, en simple aveugle, au cours duquel des sujets âgés de 10 à 25 ans ont reçu Trumenba aux Mois 0 et 6 (co-administré avec MenACWY-CRM pour la première dose) ou un vaccin méningococcique pentavalent expérimental aux Mois 0 et 6. Au total, 1 057 sujets ont reçu Trumenba et 543 sujets ont reçu le contrôle expérimental. Les titres hSBA pour les souches de référence sont présentés dans le tableau 1. Le tableau 2 présente les titres hSBA contre les 10 autres souches testées qui soutiennent et élargissent l'étendue de la couverture vaccinale démontrée par les 4 souches de référence.

Tableau 1 : Titres hSBA chez les sujets âgés de 10 à 25 ans ayant reçu Trumenba selon le schéma vaccinal à 0 et 6 mois pour les souches de référence 1 mois après la 2nde dose (étude B1971057)

	Multiplication par un facteur ≥ 4(1)		Titre ≥ 1:8(2)		MGT(3)	Composite(4)			
						Avant la 1re dose		Après la 2nde dose	
Souche	N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)
A22	827	73,8 (70,6 ; 76,7)	852	91,0 (88,8 ; 92,8)	49,3 (46,2 ; 52,6)	799	1,8 (1,0 ; 2,9)	814	74,3 (71,2 ; 77,3)
A56	823	95,0 (93,3 ; 96,4)	854	99,4 (98,6 ; 99,8)	139,5 (130,6 ; 149,1)				
B24	835	67,4 (64,1 ; 70,6)	842	79,3 (76,4 ; 82,0)	21,2 (19,6 ; 22,9)				
B44	850	86,4 (83,9 ; 88,6)	853	94,5 (92,7 ; 95,9)	37,8 (35,1 ; 40,8)				

Abréviations : MGT = moyenne géométrique des titres ; hSBA = étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain.
(1) Une multiplication par un facteur ≥ 4 est définie comme suit : (i) un titre hSBA ≥ 1:16 pour les sujets présentant un titre hSBA initial < 1:4. (ii) Quatre fois le seuil de 1:8 ou 1:16 ou quatre fois le titre hSBA initial, selon le plus élevé des deux, pour les sujets présentant un titre hSBA initial ≥ 1:4.
(2) Toutes les souches ont utilisé un seuil de titre de 1:8, sauf A22 dont le seuil était de 1:16.
(3) N pour la MGT est le même que celui présenté dans la colonne précédente titre ≥ 1:8 ou 1:16.
(4) Proportion de sujets présentant un titre hSBA composite ≥ 1:8 ou 1:16 pour les quatre souches de référence.

Tableau 2 : Titres hSBA chez les sujets âgés de 10 à 25 ans ayant reçu Trumenba selon le schéma vaccinal de 0 et 6 mois pour des souches supplémentaires 1 mois après la 2e dose (étude B1971057)

	N	% titre ≥ 1:8(1)	**IC à** 95 %
A06	159	89,3	83,4 ; 93,6
A07	157	96,8	92,7 ; 99,0
A12	157	83,4	76,7 ; 88,9
A15	165	89,1	83,3 ; 93,4
A19	167	90,4	84,9 ; 94,4
A29	166	95,2	90,7 ; 97,9
B03	164	74,4	67,0 ; 80,9
B09	166	71,1	63,6 ; 77,8
B15	167	85,0	78,7 ; 90,1
B16	164	77,4	70,3 ; 83,6

Abréviations : hSBA = étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain.
(1) Toutes les souches ont utilisé un seuil de titre de 1:8, sauf A06, A12 et A19 dont le seuil était de 1:16.

L'étude B1971009 était un essai de Phase III, multicentrique, randomisé, contrôlé contre comparateur actif, en simple aveugle (observateur) au cours duquel les sujets âgés de 10 à 18 ans ont reçu l'un des trois lots de Trumenba ou le comparateur actif vaccin contre le virus de l'hépatite A (VHA)/solution saline (témoin). Au total, 2 693 sujets ont reçu au moins 1 dose de Trumenba et 897 sujets ont reçu au moins 1 dose de vaccin contre le VHA/solution saline. L'étude a permis d'évaluer la sécurité, la tolérance, l'immunogénicité et la démonstration de la reproductibilité de fabrication de 3 lots de Trumenba administrés selon un schéma vaccinal de 0, 2 et 6 mois. Les titres hSBA pour les souches de référence observées après la troisième dose du lot 1 et du témoin sont présentés dans le tableau 3. Les résultats provenant des lots 2 et 3 ne sont pas présentés, car seules 2

souches représentatives faisaient l'objet d'une évaluation. Les résultats observés pour les lots 2 et 3 étaient semblables à ceux observés pour le lot 1.

L'étude B1971016 était un essai de Phase III, multicentrique, randomisé, contrôlé contre placebo, en simple aveugle (observateur) au cours duquel les sujets âgés de 18 à 25 ans ont été répartis pour recevoir soit Trumenba aux Mois 0, 2 et 6, soit la solution saline aux Mois 0, 2 et 6 selon un ratio de 3:1. Au total, 2 471 sujets ont reçu Trumenba et 822 sujets ont reçu la solution saline. Les titres hSBA pour les souches de référence observées après la troisième dose sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Titres hSBA chez des sujets âgés de 10 à 25 ans 1 mois après la 3e dose de Trumenba ou du comparateur selon le schéma vaccinal de 0, 2 et 6 mois pour les souches de référence (étude B1971009 et étude B1971016)

		Étude B1971009 (de 10 à 18 ans)				Étude B1971016 (de 18 à 25 ans)			
		Trumenba		VHA/solution saline		Trumenba		Solution saline	
Souche		**N**	**% ou MGT (IC à 95 %)**	N	**% ou MGT (IC à 95 %)**	**N**	**% ou MGT (IC à 95 %)**	**N**	**% ou MGT (IC à 95 %)**
A22	**Multiplication par un facteur ≥ 4(1)**	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)
	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)
	MGT hSBA	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)
A56	**Multiplication par un facteur ≥ 4(1)**	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)
	hSBA ≥ 1:8	1229	99,5 (98,9 ; 99,8)	363	27,5 (23,0 ; 32,5)	1708	99,4 (98,9 ; 99,7)	552	34,2 (30,3 ; 38,4)
	MGT hSBA	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)
B24	**Multiplication par un facteur ≥ 4(1)**	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)
	hSBA ≥ 1:8	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)
	MGT hSBA	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)
B44	**Multiplication par un facteur ≥ 4(1)**	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)
	hSBA ≥ 1:8	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)
	MGT hSBA	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)
Composite(2)									
Avant la 1re vaccination		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)
Après la 3e dose		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)

Abréviations : MGT = moyenne géométrique des titres ; hSBA = étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain ; VHA = vaccin contre le virus de l'hépatite A.
(1) Une multiplication par un facteur ≥ 4 est définie comme suit : (i) un titre hSBA ≥ 1:16 pour les sujets présentant un titre hSBA initial < 1:4. (ii) Quatre fois le seuil de 1:8 ou 1:16 ou quatre fois le titre hSBA initial, selon le plus élevé des deux, pour les sujets présentant un titre hSBA initial ≥ 1:4.
(2) Proportion de sujets présentant un titre hSBA composite ≥ 1:8 ou 1:16 pour les quatre souches de référence combinées.

Au cours des études B1971009 et B1971016, la proportion des sujets ayant atteint un titre hSBA ≥ 1:8 (variants A07, A15, A29, B03, B09, B15, B16) ou 1:16 (variants A06, A12, A19) contre les 10 souches test supplémentaires après 3 doses de Trumenba, administrées selon un schéma vaccinal de 0, 2 et 6 mois, a été déterminée. Dans les deux études, la majorité des sujets, allant de 71,3 % à 99,3 % pour les 6 souches fHbp de la sous-famille A et de 77,0 % à 98,2 % pour les 4 souches fHbp de la sous-famille B, ont atteint un titre hSBA ≥ 1:8 ou 16, en cohérence avec les résultats observés avec les 4 souches de référence.

Dans l'étude B1971012, une étude de Phase II menée chez des sujets âgés de 11 à 18 ans en Europe, les titres hSBA après la fin de deux schémas vaccinaux en 3 doses (0, 1 et 6 mois et 0, 2 et 6 mois) et d'un schéma vaccinal en 2 doses (0 et 6 mois) ont été déterminés contre les 4 souches de référence. Un mois après la troisième dose, des réponses immunitaires robustes et larges similaires ont été observées pour les deux schémas vaccinaux en 3 doses, avec 86,1 % à 99,4 % des sujets ayant atteint des titres hSBA ≥ 1:8 ou 16 et 74,6 % à 94,2 % ayant eu une multiplication par un facteur 4 du titre hSBA. Un mois après la fin du schéma vaccinal en 2 doses (0 et 6 mois), 77,5 % à 98,4 % des sujets ont atteint des titres hSBA ≥ 1:8 ou 16 et 65,5 % à 90,4 % ont eu une multiplication par un facteur 4 du titre hSBA.

L'étude B1971033 était une étude de suivi, en ouvert, menée chez des sujets précédemment inclus dans une étude principale, notamment l'étude B1971012. Les sujets ont participé à des visites sur plus de 4 ans pour effectuer des prises de sang et ont reçu une dose de rappel de Trumenba environ 4 ans après une primovaccination de 2 ou 3 doses de Trumenba. Les titres hSBA 4 ans après la primovaccination et 26 mois après la dose de rappel pour les sujets inclus dans les Groupe 1 (0, 1 et 6 mois), Groupe 2 (0, 2 et 6 mois) et Groupe 3 (0 et 6 mois) de l'étude principale B1971012 sont présentés dans le tableau 4. Une réponse de rappel mesurée en hSBA a été observée à 1 mois suivant l'administration d'une dose de Trumenba environ 4 ans après une primovaccination de 2 doses (Groupe 3) ou de 3 doses (Groupes 1 et 2).

Tableau 4 : Titres hSBA chez des sujets âgés de 11 à 18 ans ayant reçu Trumenba selon le schéma vaccinal de 0, 1, 6 mois ; 0, 2 et 6 mois ; et 0 et 6 mois et une dose de rappel 4 ans après la fin de la primovaccination (étude B1971033).

			Groupes vaccinés de l'étude principale B1971012 (selon la randomisation)								
			0, 1 et 6 mois			0, 2 et 6 mois			0 et 6 mois		
Souche	Temps d'évaluation		N	% ≥ 1:8[1] (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	N	% ≥ 1:8[1] (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	N	% ≥ 1:8[1] (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)
A22	Après la primovaccination	Mois 1	59	89,8 (79,2 ; 96,2)	53,0 (40,4 ; 69,6)	57	91,2 (80,7 ; 97,1)	59,5 (45,5 ; 77,8)	61	98,4 (91,2 ; 100,0)	55,8 (46,2 ; 67,4)
		Mois 12	99	41,4 (31,6 ; 51,8)	14,9 (12,6 ; 17,7)	111	45,0 (35,6 ; 54,8)	15,8 (13,4 ; 18,6)	113	36,3 (27,4 ; 45,9)	15,6 (13,0 ; 18,8)
		Mois 48	59	49,2 (35,9 ; 62,5)	16,6 (13,0 ; 21,1)	57	56,1 (42,4 ; 69,3)	20,7 (15,6 ; 27,4)	61	55,7 (42,4 ; 68,5)	16,6 (13,4 ; 20,5)
	Après la dose de rappel	Mois 1	59	100,0 (93,9 ; 100,0)	126,5 (102,7 ; 155,8)	58	100,0 (93,8 ; 100,0)	176,7 (137,8 ; 226,7)	60	96,7 (88,5 ; 99,6)	142,0 (102,9 ; 196,1)
		Mois 12	58	74,1 (61,0 ; 84,7)	33,6 (24,5 ; 46,1)	54	77,8 (64,4 ; 88,0)	44,1 (31,2 ; 62,4)	60	80,0 (67,7 ; 89,2)	31,6 (23,5 ; 42,5)
		Mois 26	0	NE[2]	NE[2]	34	73,5 (55,6 ; 87,1)	34,7 (23,0 ; 52,4)	42	61,9 (45,6 ; 76,4)	27,1 (18,6 ; 39,6)
A56	Après la primovaccination	Mois 1	58	100,0 (93,8 ; 100,0)	158,7 (121,5 ; 207,3)	57	98,2 (90,6 ; 100,0)	191,2 (145,8 ; 250,8)	62	98,4 (91,3 ; 100,0)	143,1 (109,6 ; 187,0)
		Mois 12	98	73,5 (63,6 ; 81,9)	25,7 (19,4 ; 34,0)	109	76,1 (67,0 ; 83,8)	27,3 (21,0 ; 35,4)	106	60,4 (50,4 ; 69,7)	18,5 (13,8 ; 24,7)
		Mois 48	53	43,4 (29,8 ; 57,7)	10,7 (7,4 ; 15,3)	55	56,4 (42,3 ; 69,7)	15,0 (10,2 ; 22,2)	62	43,5 (31,0 ; 56,7)	10,8 (7,6 ; 15,3)
	Après la dose de rappel	Mois 1	57	100,0 (93,7 ; 100,0)	359,8 (278,7 ; 464,7)	56	100,0 (93,6 ; 100,0)	414,8 (298,8 ; 575,9)	62	98,4 (91,3 ; 100,0)	313,1 (221,3 ; 442,8)

		Mois 12	55	90,9 (80,0 ; 97,0)	47,3 (34,3 ; 65,3)	55	89,1 (77,8 ; 95,9)	64,0 (42,6 ; 96,2)	59	81,4 (69,1 ; 90,3)	41,0 (26,7 ; 62,7)
		Mois 26	0	NE[2]	NE[2]	29	82,8 (64,2 ; 94,2)	37,8 (21,3 ; 67,2)	40	57,5 (40,9 ; 73,0)	16,0 (9,9 ; 25,8)
B24	Après la primovaccination	Mois 1	59	88,1 (77,1 ; 95,1)	25,6 (19,7 ; 33,3)	58	91,4 (81,0 ; 97,1)	30,5 (23,8 ; 39,1)	60	85,0 (73,4 ; 92,9)	29,2 (21,5 ; 39,6)
		Mois 12	98	40,8 (31,0 ; 51,2)	9,7 (7,5 ; 12,4)	108	49,1 (39,3 ; 58,9)	11,5 (9,0 ; 14,6)	103	36,9 (27,6 ; 47,0)	8,4 (6,7 ; 10,6)
		Mois 48	59	40,7 (28,1 ; 54,3)	10,7 (7,6 ; 15,1)	57	49,1 (35,6 ; 62,7)	11,4 (8,2 ; 15,9)	62	40,3 (28,1 ; 53,6)	8,9 (6,8 ; 11,8)
	Après la dose de rappel	Mois 1	58	100,0 (93,8 ; 100,0)	94,9 (74,6 ; 120,9)	57	100,0 (93,7 ; 100,0)	101,6 (83,1 ; 124,2)	62	96,8 (88,8 ; 99,6)	79,1 (60,6 ; 103,5)
		Mois 12	58	65,5 (51,9 ; 77,5)	21,1 (14,2 ; 31,3)	54	74,1 (60,3 ; 85,0)	25,7 (17,7 ; 37,5)	62	77,4 (65,0 ; 87,1)	22,4 (16,4 ; 30,5)
		Mois 26	0	NE[2]	NE[2]	33	78,8 (61,1 ; 91,0)	24,4 (16,1 ; 36,8)	42	59,5 (43,3 ; 74,4)	14,5 (9,9 ; 21,3)
B44	Après la primovaccination	Mois 1	58	86,2 (74,6 ; 93,9)	46,3 (31,7 ; 67,8)	57	89,5 (78,5 ; 96,0)	50,2 (35,3 ; 71,3)	60	81,7 (69,6 ; 90,5)	35,5 (24,5 ; 51,4)
		Mois 12	100	24,0 (16,0 ; 33,6)	6,4 (5,2 ; 7,8)	111	22,5 (15,1 ; 31,4)	6,0 (5,1 ; 7,2)	115	16,5 (10,3 ; 24,6)	5,6 (4,8 ; 6,5)
		Mois 48	57	36,8 (24,4 ; 50,7)	8,3 (6,3 ; 11,0)	57	35,1 (22,9 ; 48,9)	7,6 (5,8 ; 10,0)	62	12,9 (5,7 ; 23,9)	4,6 (4,1 ; 5,1)
	Après la dose de rappel	Mois 1	59	100,0 (93,9 ; 100,0)	137,3 (100,3 ; 188,0)	58	100,0 (93,8 ; 100,0)	135,9 (108,0 ; 171,0)	61	93,4 (84,1 ; 98,2)	74,2 (51,6 ; 106,8)
		Mois 12	56	75,0 (61,6 ; 85,6)	23,2 (16,2 ; 33,2)	53	81,1 (68,0 ; 90,6)	24,3 (17,8 ; 33,3)	61	59,0 (45,7 ; 71,4)	13,3 (9,7 ; 18,3)
		Mois 26	0	NE[2]	NE[2]	33	66,7 (48,2 ; 82,0)	16,0 (10,4 ; 24,7)	43	62,8 (46,7 ; 77,0)	13,6 (9,8 ; 18,9)
Composite[3]											
	Après la primovaccination	Mois 1	57	80,7 (68,1 ; 90,0)	NE	55	87,3 (75,5 ; 94,7)	NE	57	77,2 (64,2 ; 87,3)	NE
		Mois 12	55	10,9 (4,1 ; 22,2)	NE	51	13,7 (5,7 ; 26,3)	NE	49	20,4 (10,2 ; 34,3)	NE
		Mois 48	51	19,6 (9,8 ; 33,1)	NE	53	30,2 (18,3 ; 44,3)	NE	61	9,8 (3,7 ; 20,2)	NE
	Après la dose de rappel	Mois 1	56	100 (93,6 ; 100,0)	NE	55	100,0 (93,5 ; 100,0)	NE	59	91,5 (81,3 ; 97,2)	NE
		Mois 12	53	52,8 (38,6 ; 66,7)	NE	48	64,6 (49,5 ; 77,8)	NE	57	61,4 (47,6 ; 74,0)	NE

		Mois 26	0	NE(2)	NE	27	48,1 (28,7 ; 68,1)	NE	36	44,4 (27,9 ; 61,9)	NE

Abréviations : hSBA = étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain ; NE = non évalué ; MGT = moyenne géométrique des titres.
(1) Toutes les souches ont utilisé un seuil de titre de 1:8, sauf A22 dont le seuil était de 1:16.
(2) Les sujets n'ont pas fait l'objet d'un suivi au-delà de 12 mois après la dose de rappel.
(3) Proportion de sujets présentant un titre hSBA composite ≥ 1:8 ou 1:16 pour les quatre souches de référence combinées.
Les échantillons de sérum ont été analysés simultanément dans le cadre de la même campagne sérologique pour tous les temps d'évaluation, à l'exception du temps d'évaluation de 12 mois après la dose de primovaccination pour lequel les résultats proviennent de l'analyse intermédiaire.

Immunogénicité chez les populations particulières

Personnes âgées de 10 ans et plus présentant un déficit en complément ou un dysfonctionnement de la rate
L'étude B1971060 était une étude de phase IV au cours de laquelle 53 participants âgés de 10 ans et plus présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique (N = 51) ou un déficit en complément (N = 2) ont reçu Trumenba aux mois 0 et 6. Les données de sécurité et d'immunogénicité ont été comparées à des données historiques issues de 53 patients-témoins en bonne santé, d'âge et de sexe identiques, ayant reçu Trumenba selon le même schéma. Les proportions de sujets présentant des titres hSBA ≥ 1:8 ou 1:16 par rapport aux 4 souches de référence testées après 2 doses de Trumenba 1 mois après la seconde dose de vaccin sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Titres hSBA chez les sujets immunodéprimés âgés de 10 ans et plus recevant Trumenba selon le schéma vaccinal de 0 et 6 mois pour les souches de référence 1 mois après la 2e dose (étude B1971060), par rapport à la population témoin (étude B1971057)

	Étude B1971060 (sujets immunodéprimés âgés de 10 ans et plus)				**Étude B1971057 (patients-témoins historiques, en bonne santé, d'âge et de sexe identiques)(1)**			
	Avant la 1re vaccination		**1 mois après la 2e dose**		**Avant la 1re vaccination**		**1 mois après la 2e dose**	
Souche	**N**	**% ≥ 1:8(2) (IC à 95 %)**	**N**	**% ≥ 1:8(2) (IC à 95 %)**	**N**	**% ≥ 1:8(2) (IC à 95 %)**	**N**	**% ≥ 1:8(2) (IC à 95 %)**
A22	43	32,6 (19,1 ; 48,5)	44	75,0 (59,7 ; 86,8)	42	31,0 (17,6 ; 47,1)	43	95,3 (84,2 ; 99,4)
A56	43	25,6 (13,5 ; 41,2)	44	90,9 (78,3 ; 97,5)	43	23,3 (11,8 ; 38,6)	44	100,0 (92,0 ; 100,0)
B24	42	2,4 (0,1 ; 12,6)	44	70,5 (54,8 ; 83,2)	43	23,3 (11,8 ; 38,6)	44	81,8 (67,3 ; 91,8)
B44	43	9,3 (2,6 ; 22,1)	43	79,1 (64,0 ; 90,0)	44	11,4 (3,8 ; 24,6)	42	92,9 (80,5 ; 98,5)

Abréviations : hSBA = étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain ; N = nombre de participants présentant des titres hSBA valides et déterminés pour la souche concernée.
(1) La population témoin en bonne santé incluait des sujets âgés de 10 à 25 ans.
(2) Toutes les souches ont utilisé un seuil de titre de 1:8, sauf A22 dont le seuil était de 1:16.

Immunogénicité chez les sujets âgés de 1 à 9 ans

L'immunogénicité de Trumenba (schéma vaccinal de 0, 2 et 6 mois) chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 à 9 ans a été évaluée dans 2 études de Phase II. Un mois après la fin du schéma, 81,4 % à 100 % des sujets ont obtenu un seuil de titre hSBA défini contre les quatre souches de référence de méningocoque (hSBA ≥ 1:16 pour A22 ; ≥ 1:8 pour A56, B24 et B44), contre 0,4 % à 6,5 % initialement.

Les données sur la persistance après la fin de la primovaccination chez les nourrissons âgés de 1 à moins de 2 ans indiquent que 12,4 %, 59,1 %, 10,3 % et 40,4 % des sujets à 6 mois et 3,7 %, 22,8 %, 3,7 % et 12,5 % des sujets à 24 mois après la fin du schéma ont maintenu des titres hSBA ≥ 1:8 ou 1:16 contre les souches de référence A22, A56, B24 et B44, respectivement. Une réponse immunitaire anamnestique a été observée lorsque ces enfants ont reçu une dose de rappel environ 24 mois après la fin de la primovaccination à l'âge de 3 à 5 ans, 92,6 % à 100,0 % obtenant des titres hSBA ≥ 1:8 ou 1:16 contre les 4 souches de référence

Chez les enfants âgés de 2 à 9 ans, 6 mois après la fin du schéma vaccinal, 32,5 %, 82,4 %, 15,5 % et 10,4 % des enfants ont maintenu des titres hSBA ≥ 1:8 ou 1:16 contre les souches de référence respectivement A22, A56, B24 et B44. Il n'existe pas de données sur la persistance au-delà de 6 mois ou sur la dose de rappel dans ce groupe d'âge.

Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation chez les enfants âgés de 1 à 9 ans

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Histidine
Polysorbate 80 (E433)
Eau pour préparations injectables
Pour l'adsorbant, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

Ne pas mélanger Trumenba avec d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue.

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

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)
Les seringues doivent être conservées au réfrigérateur, horizontalement, afin de réduire le temps de redispersion.
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un adaptateur Luer Lock en plastique, d'un bouchon-piston en caoutchouc chlorobutyle et d'un protège-embout en caoutchouc bromobutyle isoprène synthétique avec un capuchon de protection en plastique rigide, avec ou sans aiguille. Le protège-embout et le bouchon-piston de la seringue préremplie ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Boîtes de 1, 5 et 10 seringues préremplies, avec ou sans aiguille.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pendant la conservation, un dépôt blanc et un surnageant clair peuvent être observés dans la seringue préremplie contenant la suspension.

Avant utilisation, la seringue préremplie doit être agitée vigoureusement afin de garantir l'obtention d'une suspension blanche homogène.

Ne pas utiliser le vaccin si le contenu ne peut pas être remis en suspension.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et un changement de coloration avant administration. En présence de particules étrangères et/ou d'un changement de l'aspect physique, ne pas administrer le vaccin.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/17/1187/001
EU/1/17/1187/002
EU/1/17/1187/003
EU/1/17/1187/004
EU/1/17/1187/005
EU/1/17/1187/006

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

Date de première autorisation : 24 mai 2017
Date du dernier renouvellement : 25 avril 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

17/12/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

25L17