

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Trumenba^{MD}

Vaccin contre le méningocoque du groupe B
[Lipoprotéine recombinante bivalente (rLP2086)]

Suspension pour injection

Agent d'immunisation active pour la prévention de la méningococcie

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

M.D. de Wyeth
Pfizer Canada SRI, licencié
© Pfizer Canada SRI 2019

Date d'approbation initiale :
5 octobre 2017

Date de révision :
24 mai 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 220373

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
CONSERVATION ET STABILITÉ	13
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ÉTUDES CLINIQUES	14
TOXICOLOGIE	21
RÉFÉRENCES	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	24

Trumenba^{MD}

Vaccin contre le méningocoque du groupe B
[Lipoprotéine recombinante bivalente (rLP2086)]

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes posologiques / Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection intramusculaire	Suspension pour injection 1 dose (0,5 mL) contient : rLP2086 de la sous-famille A de <i>Neisseria meningitidis</i> du séro groupe B, 60 mcg rLP2086 de la sous-famille B de <i>Neisseria meningitidis</i> du séro groupe B, 60 mcg	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

Trumenba est un vaccin bivalent qui consiste en deux antigènes purifiés de *Neisseria meningitidis* du séro groupe B, soit une lipoprotéine recombinante 2086 (rLP2086) de chacune des deux sous-familles (A et B) de la protéine de liaison au facteur H (fHBP). Ces antigènes sont les variantes A05 (sous-famille A) et B01 (sous-famille B) de la fHBP.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Trumenba est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 10 à 25 ans afin de prévenir la méningococcie invasive causée par *Neisseria meningitidis* du séro groupe B.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à ce vaccin, à l'un de ses ingrédients ou à l'une des composantes de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

Réaction allergique sévère (p. ex., anaphylaxie) à une dose antérieure de Trumenba ou à un ingrédient de ce vaccin.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme pour tout vaccin injectable, une surveillance et un traitement médical approprié doivent toujours être disponibles au cas où une réaction anaphylactique, si rare soit-elle, se produirait après la vaccination.

Comme c'est le cas pour d'autres vaccins injectables, une syncope (évanouissement) peut survenir lors de l'administration de Trumenba. Les mesures nécessaires doivent être prises pour éviter les blessures en cas d'évanouissement.

Ne pas injecter par voie intraveineuse, intradermique ou sous-cutanée.

Comme c'est le cas pour tous les vaccins, il se peut que Trumenba ne protège pas toutes les personnes vaccinées.

Système hématopoïétique

Comme tel est le cas avec tout vaccin injecté par voie intramusculaire, Trumenba doit être administré avec prudence aux personnes atteintes de thrombocytopénie ou d'un trouble de la coagulation et aux personnes sous anticoagulant, à moins que les bienfaits éventuels du vaccin ne l'emportent clairement sur les risques de son administration.

Système immunitaire

On ne dispose d'aucune donnée sur les sujets immunodéprimés, y compris ceux qui reçoivent un traitement immunosuppresseur.

Les personnes qui présentent certaines déficiences du complément et celles qui reçoivent un traitement qui inhibe l'activation du complément terminal (par exemple l'éculizumab) courent un risque accru d'infections invasives causées par *Neisseria meningitidis* du sérotype B, et ce, même si elles produisent des anticorps après avoir été vaccinées par Trumenba.

Fonction sexuelle/reproduction

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets sur la fertilité humaine.

Les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité chez les femelles (voir TOXICOLOGIE). Le pouvoir d'altération de la fertilité de Trumenba chez les mâles n'a pas fait l'objet d'études.

Populations particulières

Femmes enceintes :

On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration de Trumenba chez la femme enceinte.

Les études sur la reproduction effectuées sur des lapines avec des doses de Trumenba équivalentes à la plus forte dose administrée à des humains n'ont révélé aucune altération de la fertilité, ni d'anomalie chez les fœtus causées par Trumenba. Comme les études sur la reproduction chez l'animal ne sont pas toujours fiables pour prédire la réponse chez l'humain,

Trumenba devrait être administré aux femmes enceintes seulement si les bienfaits éventuels l'emportent clairement sur les risques.

Femmes qui allaitent :

On ignore si Trumenba est excrété dans le lait maternel chez l'humain.

Trumenba ne doit être utilisé durant l'allaitement que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

Enfants (< 10 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de Trumenba n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 10 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Trumenba n'a pas été étudié chez les adultes de plus de 65 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans le cadre d'études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés sur demande ont été la douleur au point d'injection, la fatigue, les céphalées et la douleur musculaire (voir tableaux 1 et 2). Des nausées ont été signalées chez jusqu'à 22 % des sujets ayant pris part aux études de premières phases. Dans la plupart des cas, les réactions locales et générales étaient d'intensité légère ou modérée et se sont résorbées en 1 à 3 jours après l'administration du vaccin. C'est après l'administration de la première dose que la fréquence des effets indésirables mentionnés sur demande était la plus élevée, peu importe le calendrier de vaccination. Les fréquences des effets indésirables mentionnés sur demande après les doses subséquentes étaient similaires.

Dans l'ensemble, les données sur les effets indésirables segmentés en fonction de l'âge, du sexe ou de la race étaient comparables à ceux notés dans la population générale.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité de Trumenba a été évaluée dans le cadre de 11 études cliniques terminées (voir ÉTUDES CLINIQUES, tableau 3) menées auprès de 20 803 sujets au total; 15 294 de ces sujets avaient reçu au moins une dose de Trumenba (n'importe quelle dose ou n'importe quel schéma vaccinal) administrée seule ou en concomitance avec un vaccin homologué, et 5509 témoins avaient reçu soit une solution saline seulement, un vaccin homologué seulement ou une solution saline administrée en concomitance avec un vaccin homologué. L'ensemble principal de données sur l'innocuité comprend des données provenant de huit études comparatives menées auprès de

sujets ayant reçu au moins une dose de Trumenba à 120 mcg administrée seule ou en concomitance avec un vaccin homologué selon un calendrier d'administration à 0, 2 et 6 mois (n = 13 284) ou un vaccin témoin (n = 5509).

L'évaluation de l'innocuité dans les études cliniques comprenait une évaluation : (1) des réactions générales et locales mentionnées sur demande et de l'utilisation de médicaments antipyrétiques après chaque vaccination notée dans un journal électronique par le sujet ou le parent/tuteur du sujet; et (2) des effets indésirables signalés spontanément, y compris les effets indésirables graves, tout au long de l'étude (du jour de la vaccination jusqu'à 1 mois ou 6 mois après l'administration du dernier vaccin, selon l'étude et le paramètre d'innocuité).

Réactions locales et générales mentionnées sur demande

Les tableaux 1 et 2 présentent les pourcentages de sujets ayant signalé sur demande des réactions locales (tableau 1) ou générales (tableau 2), peu importe le lien de causalité, dans les 7 jours suivant l'administration de chaque dose de Trumenba ou du témoin (vaccin contre le virus de l'hépatite A [VHA]/solution saline ou solution saline) dans le cadre des études déterminantes de phase III 1009 et 1016, qui comportaient toutes deux des patients canadiens.

L'étude 1009 était un essai multicentrique mondial de phase III, comparatif avec vaccin actif, mené avec répartition aléatoire et mise à l'insu de l'observateur, durant lequel 2693 sujets âgés de 10 à 18 ans ont reçu au moins une dose de Trumenba selon un calendrier d'administration à 0, 2 et 6 mois. Un groupe témoin a reçu le vaccin contre le VHA à 0 et 6 mois et une solution saline à 2 mois. Les sujets ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir un des trois lots de Trumenba ou le vaccin contre le VHA et la solution saline.

L'étude 1016 était un essai multicentrique mondial de phase III, comparatif avec placebo, mené avec répartition aléatoire et mise à l'insu de l'observateur, durant lequel 2471 sujets âgés de 18 à 25 ans ont reçu au moins une dose de Trumenba ou une solution saline selon un calendrier d'administration à 0, 2 et 6 mois.

Tableau 1 : Pourcentage de sujets de 10 à 18 ans (étude 1009) et de 18 à 25 ans (étude 1016) ayant mentionné sur demande des réactions locales dans les 7 jours suivant chaque vaccination

Réaction locale	Étude 1009						Étude 1016					
	Trumenba ^a			VHA/solution saline ^a			Trumenba ^a			Solution saline ^a		
	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 1	Dose 2	Dose 3
	N = 2681	N = 2545	N = 2421	N = 890	N = 843	N = 821	N = 2425	N = 2076	N = 1823	N = 798	N = 706	N = 624
Douleur ^b												
Total ^c	86,7	77,7	76,0	47,0	15,2	34,0	84,2	79,3	80,4	11,8	7,8	6,7
Légère	41,1	39,4	34,1	36,5	12,3	23,8	42,3	42,2	36,1	10,7	6,8	6,4
Modérée	40,7	33,2	36,5	9,9	2,7	9,9	37,1	32,7	38,9	1,1	1,0	0,3
Sévère	5,0	5,1	5,4	0,6	0,1	0,4	4,8	4,4	5,3	0,0	0,0	0,0
Rougeur ^d												
Total ^c	16,2	12,5	13,9	1,3	0,6	1,1	13,8	11,8	17,1	0,6	0,3	0,2
Légère	5,6	5,2	4,9	1,2	0,6	1,0	5,8	4,6	6,2	0,5	0,1	0,2
Modérée	8,8	6,1	6,8	0,1	0,0	0,1	7,1	6,3	8,6	0,0	0,0	0,0
Sévère	1,9	1,1	2,2	0,0	0,0	0,0	0,9	0,9	2,3	0,1	0,1	0,0
Œdème ^d												
Total ^c	18,0	13,9	15,4	2,2	0,6	0,9	15,5	14,0	16,6	0,6	0,4	0,3
Léger	8,5	6,3	7,9	1,8	0,5	0,7	8,5	7,7	8,8	0,3	0,3	0,0
Modéré	8,8	7,3	6,8	0,4	0,1	0,1	6,8	6,0	7,2	0,3	0,1	0,3
Sévère	0,7	0,2	0,7	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	0,5	0,1	0,0	0,0

^a Trumenba, le vaccin contre le virus de l'hépatite A (VHA)/solution saline et la solution saline ont été administrés à 0, 2 et 6 mois.

^b Intensité légère : ne nuit pas aux activités; modérée : nuit aux activités; sévère : empêche la réalisation des activités quotidiennes.

^c « Total » est défini comme la fréquence cumulative des sujets ayant signalé une réaction d'intensité « légère », « modérée » ou « sévère » dans les 7 jours suivant la vaccination.

^d Intensité légère : 2,5 à 5,0 cm; modérée : 5,5 à 10,0 cm; sévère : > 10,0 cm.

Tableau 2 : Pourcentage de sujets de 10 à 18 ans (étude 1009) et de 18 à 25 ans (étude 1016) ayant mentionné sur demande des réactions générales et l'utilisation de médicaments antipyrétiques dans les 7 jours suivant chaque vaccination

Réaction générale	Étude 1009						Étude 1016					
	Trumenba ^a			VHA/solution saline ^a			Trumenba ^a			Solution saline ^a		
	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 1	Dose 2	Dose 3
	N = 2681	N = 2545	N = 2421	N = 890	N = 843	N = 821	N = 2425	N = 2076	N = 1823	N = 798	N = 706	N = 624
Fièvre (≥ 38 °C) ^{b,c}												
≥ 38,0 °C	6,4	2,0	2,7	1,9	1,5	2,3	2,4	1,2	2,0	0,6	1,0	0,6
38,0° à 38,5 °C	4,0	1,2	1,8	1,3	0,7	1,3	1,6	0,7	1,4	0,4	0,6	0,5
38,5° à 39,0 °C	1,9	0,7	0,6	0,3	0,7	0,4	0,7	0,4	0,4	0,0	0,3	0,2
39,0° à ≤ 40,0 °C	0,5	0,1	0,3	0,2	0,1	0,5	0,0	0,1	0,1	0,3	0,1	0,0
> 40,0 °C	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
Vomissements ^d												
Total ^e	3,7	2,2	1,7	1,9	1,4	2,2	2,6	2,1	2,0	2,1	1,6	1,4
Légers	2,8	1,7	1,4	1,7	1,1	1,7	2,2	1,6	1,8	2,1	1,3	1,1
Modérés	0,9	0,4	0,3	0,2	0,4	0,5	0,4	0,5	0,2	0,0	0,3	0,3
Sévères	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Diarrhée ^f												
Total ^e	10,6	7,6	7,7	12,1	9,1	7,6	12,7	8,6	7,5	11,8	8,1	6,9
Légère	9,1	6,2	6,4	10,9	7,6	6,2	10,2	6,4	6,1	9,8	4,7	5,3
Modérée	0,3	1,3	1,0	1,1	1,2	1,1	2,4	1,7	1,2	1,9	2,8	1,3
Sévère	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,2	0,2	0,5	0,2	0,1	0,6	0,3
Céphalées ^g												
Total ^e	51,8	37,8	35,4	37,2	28,1	24,8	43,9	33,1	32,5	36,2	24,9	21,6
Légères	28,7	20,2	18,9	24,0	15,7	13,5	24,3	18,4	17,6	22,1	13,6	12,5
Modérées	21,0	16,0	15,2	12,5	10,9	10,4	17,9	13,3	13,3	13,5	10,1	8,3
Sévères	2,2	1,7	1,3	0,7	1,5	1,0	1,6	1,4	1,6	0,6	1,3	0,8
Fatigue ^g												
Total ^e	54,0	38,3	35,9	40,3	26,3	24,4	50,9	39,2	39,3	39,8	27,3	24,5
Légère	27,8	20,6	18,4	23,5	13,2	13,5	25,4	20,6	18,9	23,2	13,9	13,1
Modérée	23,2	15,8	15,2	15,2	11,7	10,0	22,1	16,4	18,8	15,8	11,5	9,6
Sévère	3,0	1,9	2,3	1,7	1,4	0,9	3,4	2,2	1,6	0,9	2,0	1,8
Frissons ^g												
Total ^e	25,3	16,0	13,1	17,2	10,3	8,3	18,1	12,4	12,6	9,8	8,5	6,4
Légers	16,2	10,6	8,7	13,3	8,1	6,5	12,0	8,1	7,7	8,1	6,9	4,3
Modérés	8,0	4,8	3,8	3,5	1,8	1,7	4,9	3,5	4,2	1,6	1,6	2,1
Sévères	1,2	0,6	0,5	0,4	0,5	0,1	1,1	0,8	0,8	0,0	0,0	0,0
Douleur musculaire ^g (autre que la douleur musculaire au point d'injection)												
Total ^e	24,4	17,8	17,6	19,2	10,3	11,1	25,9	15,6	16,9	14,5	8,5	7,5
Légère	13,2	8,7	9,5	13,5	5,2	6,6	13,0	7,6	8,9	9,6	5,8	4,5
Modérée	10,1	7,9	7,2	5,4	4,5	4,3	11,3	7,1	6,8	4,4	2,3	2,9
Sévère	1,2	1,2	0,8	0,3	0,6	0,2	1,6	0,8	1,2	0,5	0,4	0,2
Douleur articulaire ^g												
Total ^e	21,9	16,7	16,0	13,6	9,1	8,9	19,6	15,1	12,6	10,9	6,5	5,3
Légère	11,8	8,4	8,9	8,3	5,0	5,5	10,3	8,1	6,6	6,9	3,7	2,9
Modérée	8,7	7,5	5,9	4,6	3,4	3,0	7,9	6,2	5,4	3,5	2,5	2,4
Sévère	1,4	0,8	1,2	0,7	0,7	0,4	1,4	0,9	0,6	0,5	0,3	0,0
Utilisation d'un antipyrétique												
	20,7	13,6	12,7	10,4	8,9	6,8	13,4	12,3	12,8	8,9	7,6	6,6

Tableau 2 : Pourcentage de sujets de 10 à 18 ans (étude 1009) et de 18 à 25 ans (étude 1016) ayant mentionné sur demande des réactions générales et l'utilisation de médicaments antipyrétiques dans les 7 jours suivant chaque vaccination

Réaction générale	Étude 1009						Étude 1016					
	Trumenba ^a			VHA/solution saline ^a			Trumenba ^a			Solution saline ^a		
	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 1	Dose 2	Dose 3
	N = 2681	N = 2545	N = 2421	N = 890	N = 843	N = 821	N = 2425	N = 2076	N = 1823	N = 798	N = 706	N = 624

^a Trumenba, le vaccin contre le virus de l'hépatite A (VHA)/solution saline et la solution saline ont été administrés à 0, 2 et 6 mois.

^b Étude 1009 – fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$) : N = 2679, 2540 et 2414 pour Trumenba aux doses 1, 2 et 3, respectivement; N = 890, 840 et 819 pour le vaccin contre le VHA/solution saline aux doses 1, 2 et 3, respectivement.

^c Étude 1016 – fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$) : N = 2415, 2067 et 1814 pour Trumenba aux doses 1, 2 et 3, respectivement; N = 796, 705 et 621 pour la solution saline aux doses 1, 2 et 3, respectivement.

^d Intensité légère : 1 ou 2 fois en 24 heures; modérée : > 2 fois en 24 heures; sévère : nécessite une hydratation par voie intraveineuse.

^e « Total » est défini comme la fréquence cumulative des sujets ayant signalé une réaction d'intensité « légère », « modérée » ou « sévère » dans les 7 jours suivant la vaccination.

^f Intensité légère : 2 ou 3 selles molles en 24 heures; modérée : 4 ou 5 selles molles en 24 heures; sévère : 6 selles molles ou plus en 24 heures.

^g Intensité légère : ne nuit pas aux activités; modérée : nuit aux activités; sévère : empêche la réalisation des activités quotidiennes.

L'étude 1042¹ était une étude d'innocuité et d'immunogénicité de phase II qui a été menée auprès d'employés d'un laboratoire de microbiologie aux États-Unis (n = 13; âge de 24 à 62 ans; 8 sujets âgés de > 40 ans) qui ont reçu Trumenba à 120 mcg selon un calendrier d'administration à 0, 2 et 6 mois. Aucune nouvelle préoccupation relative à l'innocuité n'a été soulevée dans ce petit groupe de sujets.

Effets indésirables

Globalement, dans les huit études comparatives (décrites précédemment), des effets indésirables survenus dans les 30 jours suivant l'administration de n'importe quelle dose ont été signalés chez 30,95 % des sujets qui recevaient Trumenba (n = 13 284) et 28,37 % des sujets du groupe témoin (n = 5509). Les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence d'au moins 2 % et qui ont été observés plus souvent chez les sujets qui recevaient Trumenba que chez les sujets du groupe témoin ont été la douleur au point d'injection (6,84 % vs 3,59 %), les céphalées (3,78 % vs 3,47 %) et la fièvre (2,61 % vs 1,43 %).

Effets indésirables graves

Dans les huit études comparatives, des effets indésirables graves ont été signalés par 1,6 % et 1,9 % des sujets qui ont reçu au moins une dose de Trumenba ou du témoin, respectivement.

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables qui suivent sont considérés comme des effets indésirables de Trumenba et ont fait l'objet de rapports de postcommercialisation. Comme ils ont été relevés dans le cadre de déclarations spontanées d'effets indésirables, leur fréquence est inconnue.

Troubles du système immunitaire : réaction allergique

Troubles du système nerveux : syncope (évanouissement)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Trumenba peut être administré en même temps que n'importe lequel des vaccins suivants : VPH4 (vaccin quadrivalent contre le virus du papillome humain); MnACYW (vaccin conjugué contre le méningocoque des sérogroupes A, C, Y, W); et dcaT (vaccin adsorbé contenant l'anatoxine tétanique, une dose réduite d'anatoxine diphtérique et un vaccin anticoquelucheux acellulaire) (voir ESSAIS CLINIQUES).

Ne pas mélanger Trumenba avec un autre vaccin ou produit dans la même seringue.

Interactions du médicament sur le mode de vie

Trumenba n'a qu'une faible incidence sinon aucune sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines. Cependant, certains des effets mentionnés dans la section EFFETS INDÉSIRABLES peuvent influencer temporairement sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Calendrier standard de vaccination systématique : 2 doses (0,5 mL chacune) administrées à 0 et 6 mois.

Calendrier pour les personnes chez qui le risque de méningococcie invasive est accru : 2 doses (0,5 mL chacune) administrées à au moins 1 mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose au moins 4 mois après la deuxième dose.

Administration

Ce vaccin est réservé à la voie intramusculaire. Le point d'injection privilégié est le muscle deltoïde au haut du bras.

Il faut agiter le vaccin vigoureusement pour obtenir une suspension blanche homogène. Ne pas utiliser le vaccin s'il ne se remet pas en suspension.

Le vaccin doit faire l'objet, avant son administration, d'une inspection visuelle pour s'assurer de l'absence de particules et de tout changement de couleur. Si l'on observe la présence de particules ou d'une couleur anormale, ne pas utiliser le produit.

Si deux vaccins ou plus sont administrés au même moment, ils doivent l'être au moyen de seringues différentes à des points d'injection distincts.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'interchangeabilité de Trumenba et d'autres vaccins contre le méningocoque du groupe B pour compléter la série de vaccination.

SURDOSAGE

On possède peu de données sur le surdosage. Une surdose de Trumenba est peu probable à cause de sa présentation dans une seringue préremplie.

En cas de surdosage, la surveillance des fonctions vitales et un traitement des symptômes, dans la mesure du possible, sont recommandés.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La protection contre la méningococcie invasive s'effectue par l'intermédiaire d'anticorps sériques bactéricides dirigés contre des antigènes de surface bactériens. Les anticorps bactériens agissent de concert avec le complément humain pour tuer le méningocoque. Ce processus est mesuré in vitro au moyen d'un dosage des anticorps sériques bactéricides utilisant le sérum humain comme source de complément (hSBA). Seule une réponse positive au hSBA est acceptée comme corrélat de protection contre la méningococcie².

La protéine de liaison au facteur H (fHBP) est un antigène exposé à la surface du méningocoque exprimé par > 95 % des souches du sérotype B. Le facteur H est une glycoprotéine soluble présente dans le sang humain qui régule la voie alterne du complément et empêche le complément d'endommager les cellules humaines³. La fHBP méningococcique se lie au facteur H humain pour empêcher l'activation du complément et permet ainsi aux bactéries d'échapper aux mécanismes de défense immunitaire de l'hôte^{4,5}. Les variantes de la fHBP méningococcique sont réparties en deux sous-familles distinctes sur le plan immunologique (sous-familles A et B).

Trumenba est un vaccin bivalent composé de deux protéines de liaison au facteur H lipidées recombinantes, soit une de la sous-famille A et une de la sous-famille B. La protéine lipidée (qui est la forme naturelle de la fHBP) stimule la production d'anticorps capables de tuer les souches de méningocoque du sérotype B (MnB) exprimant des fHBP hétérologues par rapport à celles présentes dans le vaccin, alors que les variantes non lipidées sont incapables d'entraîner la formation d'anticorps bactéricides à large réactivité croisée. Chaque antigène fHBP de Trumenba entraîne une réponse de protection croisée contre les souches du sérotype B exprimant diverses variantes de la fHBP de la même sous-famille³. Trumenba prévient la méningococcie du sérotype B en stimulant la formation d'anticorps bactéricides offrant une large protection contre diverses variantes de fHBP exprimées par les souches du sérotype B^{3,6}. Les anticorps bactéricides produits après la vaccination par Trumenba peuvent également empêcher le facteur H de se lier à la fHBP et ainsi rendre les bactéries plus susceptibles d'être tuées par le complément⁵.

Épidémiologie

La méningococcie invasive est causée par la bactérie *Neisseria meningitidis* à Gram négatif. Parmi les 12 sérotypes connus de *N. meningitidis*, les sérotypes B, C, W et Y sont les plus

souvent signalés au Canada⁷. Bien que des personnes en santé (en particulier les adolescents et les jeunes adultes) puissent être des porteurs asymptomatiques de *N. meningitidis*, la méningococcie invasive peut évoluer rapidement. La méningococcie invasive se présente généralement sous la forme d'une méningite et/ou d'une septicémie et elle peut avoir des conséquences graves, le taux de mortalité y étant associé allant de 5,3 à 10,7 %. Environ 19 % des personnes qui survivent à la maladie en gardent des séquelles à long terme^{8,9,10}.

Avant 2001, la méningococcie du sérotype C était la plus prévalente au Canada; elle représentait environ 40 % des cas de méningococcie invasive. Depuis le lancement des programmes de vaccination systématique conjuguée contre le méningocoque du sérotype C, de 2001 à 2005 dans toutes les provinces, une diminution importante des cas de méningococcie du sérotype C a été notée, et le sérotype B est devenu le sérotype causant le plus souvent la méningococcie au Canada. Au cours des dernières années (2006-2011), le sérotype B a causé de 50 à 62 % de tous les cas de méningococcie invasive, ce qui correspond à un taux d'incidence de 0,33 cas par 100 000 personnes^{7,10}. Une épidémie prolongée de méningococcie du sérotype B a été observée au Québec¹¹.

Selon la distribution en fonction de l'âge des cas de méningococcie invasive du sérotype B rapportés dans le Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire (SCSMDO), 37 % des 669 cas signalés entre 2006 et 2011 sont survenus chez des enfants de moins de cinq ans, environ 28 %, chez des personnes de 10 à 24 ans et environ 28 %, chez des personnes de 25 ans et plus. L'âge médian des personnes au moment où elles ont contracté une méningococcie invasive du sérotype B (2009-2011) était de 16 ans⁷.

Le génotype des souches de méningocoque invasif du sérotype B prélevées au Canada (2006-2012; n = 258) dans le cadre du Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT), y compris des marqueurs épidémiologiques courants comme le complexe clonal (CC) et le type de variante de fHBP, a été déterminé¹². Tous les isolats examinés contenaient le gène codant pour la fHBP; environ 38 % des souches exprimant la fHBP appartenaient à la sous-famille A et environ 62 %, à la sous-famille B. Comme on l'avait observé dans d'autres pays, la distribution des souches canadiennes exprimant les sous-familles A et B différait en fonction de l'âge des patients. Comparativement à ce qui a été noté chez les adolescents et les jeunes adultes, nettement plus de méningococcies survenues chez les nourrissons de < 1 an et les patients de ≥ 65 ans étaient attribuables à des isolats du sérotype B exprimant des variantes de fHBP de la sous-famille A. De plus, les souches de méningocoques prélevées chez des patients porteurs exprimaient de manière prédominante des variantes de fHBP de la sous-famille A¹³. Au total, 50 différentes variantes de fHBP ont été identifiées dans la collection de souches de MnB du programme IMPACT; cependant, 80 % des isolats exprimaient l'une des dix variantes de fHBP les plus courantes suivantes : B44, A22, B16, B09, A19, A05, A20, A12, B03, B24 (en ordre de prévalence décroissante). Le profil de CC des isolats canadiens de MnB invasif de 2006 à 2012 était largement composé de CC269 et de CC41/44, lesquels représentaient environ 39 % et 29 % de la collection totale, respectivement. À la différence des méningococcies survenues dans les autres provinces, les cas observés durant l'épidémie québécoise étaient associés à une prédominance des souches de CC269 du sérotype B¹¹, dont la majorité exprimaient la variante B44 de la fHBP.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Conserver les seringues au réfrigérateur à l'horizontale (à plat sur une tablette) pour que le temps de remise en suspension soit réduit au minimum.

Ne pas congeler. Jeter le vaccin s'il a gelé.

Trumenba s'est avéré stable pendant 4 jours à des températures atteignant 25 °C. Des expositions répétées à une température variant de 8 °C à 25 °C sont acceptables, pourvu que leur durée totale ne dépasse pas 4 jours (96 heures). De telles conditions ne sont pas recommandées pour l'expédition et l'entreposage du produit, mais ces données peuvent faciliter la prise de décision en cas d'écarts de température temporaires.

PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Éliminer le produit inutilisé et les déchets conformément aux exigences locales.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Trumenba est une suspension liquide stérile pour injection intramusculaire présentée dans une seringue unidose préremplie.

Chaque dose du vaccin (0,5 mL) contient :

rLP2086 de la sous-famille A de <i>Neisseria meningitidis</i> du sérotype B	60 microgrammes
---	-----------------

rLP2086 de la sous-famille B de <i>Neisseria meningitidis</i> du sérotype B	60 microgrammes
---	-----------------

Le vaccin contient également les excipients suivants : phosphate d'aluminium, histidine, polysorbate 80, chlorure de sodium et eau pour injection.

Trumenba est offert en boîtes de 1 seringue unidose préremplie ou de 10 seringues unidoses préremplies, sans aiguilles. Le capuchon et le piston de caoutchouc de la seringue préremplie ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Trumenba contient deux variantes de la protéine de liaison au facteur H (fHBP) lipidée recombinante (rLP2086) de *Neisseria meningitidis* du séro groupe B, soit une fHBP de la sous-famille A et une fHBP de la sous-famille B (A05 et B01, respectivement).

Caractéristiques du produit

Les protéines rLP2086 (sous-familles A et B) sont produites individuellement par *Escherichia coli*. Les souches de production croissent dans un milieu de culture pour fermentation défini jusqu'à l'obtention d'une densité précise. Les protéines recombinantes sont extraites des souches de production et purifiées au moyen d'une série d'étapes de chromatographie sur colonne. Du polysorbate 80 est ajouté aux substances médicamenteuses et est présent dans le produit médicamenteux final.

Trumenba est une suspension blanche, homogène et stérile, pour injection intramusculaire offerte dans une seringue unidose préremplie ayant une teneur de 60 mcg de rLP2086 de la sous-famille A et de 60 mcg de rLP2086 de la sous-famille B (concentration de protéine totale de 120 mcg) par dose de 0,5 mL.

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie

L'immunogénicité et le profil d'innocuité de Trumenba sont fondés sur les données de 11 essais cliniques terminés qui ont été menés auprès de 20 803 sujets. Les données démographiques et la méthodologie des principaux essais cliniques sont présentées au tableau 3.

Tableau 3 : Données démographiques et méthodologie

N° de l'étude	Objectif de l'étude	Méthodologie de l'étude	Vaccin de l'étude/ schéma posologique	Nombre de sujets répartis au hasard	Âge moyen (tranche)	Sexe (%)
Études déterminantes de phase III						
B1971009	Constance des lots, innocuité, tolérabilité et immunogénicité du vaccin bivalent rLP2086 chez des sujets sains âgés de ≥ 10 ans à < 19 ans	Étude de phase III multicentrique comparative avec vaccin actif, répartition aléatoire et mise à l'insu de l'observateur	Vaccin bivalent rLP2086 : 120 mcg; lot 1, lot 2, lot 3; 0, 2 et 6 mois Groupe témoin VHA; 0 et 6 mois; solution saline à 2 mois pour maintenir l'insu	Vaccin bivalent rLP2086 : Lot 1 : n = 1509 Lot 2 : n = 600 Lot 3 : n = 589 Groupe témoin : n = 898	13,9 (10-19)	M : 51,5 F : 48,5
B1971016	Innocuité, tolérabilité et immunogénicité du vaccin bivalent rLP2086 chez de jeunes adultes sains âgés de ≥ 18 ans à < 26 ans	Étude de phase III multicentrique comparative avec placebo, répartition aléatoire et mise à l'insu de l'observateur	Groupe 1 : Vaccin bivalent rLP2086 : 120 mcg; 0, 2 et 6 mois Groupe 2 : Solution saline; 0, 2 et 6 mois	Groupe 1 : n = 2480 Groupe 2 : n = 824	21,5 (18-25)	M : 41,3 F : 58,7
B1971014 ¹⁴	Innocuité et tolérabilité du vaccin bivalent rLP2086 chez des sujets sains âgés de ≥ 10 ans à < 26 ans	Étude de phase III multicentrique comparative avec vaccin actif, répartition aléatoire et mise à l'insu de l'observateur	Groupe 1 : Vaccin bivalent rLP2086 : 120 mcg; 0, 2 et 6 mois Groupe 2 : VHA à 0 et 6 mois; solution saline à 2 mois	Groupe 1 : n = 3804 Groupe 2 : n = 1908	17,4 (10-25)	M : 48,2 F : 51,8
Étude de phase II visant à évaluer divers calendriers de 2 ou 3 doses						
B1971012 ¹⁵	Innocuité et immunogénicité de divers calendriers de 2 ou 3 doses du vaccin bivalent rLP2086	Étude de phase II multicentrique, comparative avec placebo menée à simple insu avec répartition aléatoire	Vaccin bivalent rLP2086 : 120 mcg Groupe 1 : 0, 1 et 6 mois Groupe 2 : 0, 2 et 6 mois Groupe 3 : 0 et 6 mois Groupe 4 : 0 et 2 mois Groupe 5 : 0 et 4 mois	Groupe 1 : n = 427 Groupe 2 : n = 430 Groupe 3 : n = 427 Groupe 4 : n = 286 Groupe 5 : n = 143	14,4 (11-18)	M : 49,2 F : 50,8
Étude de phase II sur les vaccins concomitants						
B1971011 ¹⁶	Immunogénicité du vaccin contre le VPH administré en concomitance avec le vaccin bivalent rLP2086; innocuité, tolérabilité et immunogénicité du vaccin bivalent rLP2086	Étude de phase II multicentrique, comparative avec vaccin actif, mise à l'insu de l'observateur et répartition aléatoire	Groupe 1 : Vaccin bivalent rLP2086 120 mcg; + VPH; 0, 2 et 6 mois Groupe 2 : Vaccin bivalent rLP2086 120 mcg; + solution saline; 0, 2 et 6 mois Groupe 3 : Solution saline + VPH; 0, 2 et 6 mois	Groupe 1 : n = 999 Groupe 2 : n = 998 Groupe 3 : n = 502	13,6 (11-17)	M : 66,5 F : 33,5

Tableau 3 : Données démographiques et méthodologie

N° de l'étude	Objectif de l'étude	Méthodologie de l'étude	Vaccin de l'étude/ schéma posologique	Nombre de sujets répartis au hasard	Âge moyen (tranche)	Sexe (%)
B1971015 ¹⁷	Innocuité, tolérabilité et immunogénicité du vaccin bivalent rLP2086 utilisé en concomitance avec les vaccins MCV4 et dcaT	Étude de phase II multicentrique, comparative avec vaccin actif, mise à l'insu de l'observateur et répartition aléatoire	<p>Groupe 1 : Vaccin bivalent rLP2086 120 mcg; 0, 2 et 6 mois MCV4 : 0 mois dcaT : 0 mois</p> <p>Groupe 2 : Solution saline; 0, 2 et 6 mois MCV4 : 0 mois dcaT : 0 mois</p> <p>Groupe 3 : Vaccin bivalent rLP2086 : 120 µg; 0, 2 et 6 mois Solution saline, 2 vaccins : 0 mois MCV4 : 7 mois dcaT : 7 mois</p>	<p>Groupe 1 : n = 888</p> <p>Groupe 2 : n = 878</p> <p>Groupe 3 : n = 882</p>	10,6 (10-12)	M : 51,0 F : 49,0

Abréviations : dcaT = vaccin contre la diphtérie (faible dose), la coqueluche (acellulaire; faible dose) et le tétanos; F = sexe féminin; M = sexe masculin; MCV4 = vaccin quadrivalent conjugué polysaccharidique contre le méningocoque; vaccin bivalent rLP2086 = vaccin bivalent constitué de la lipoprotéine 2086 recombinante; VHA = vaccin contre le virus de l'hépatite A; VPH = vaccin contre le virus du papillome humain

Résultats des études

Efficacité clinique

L'efficacité de Trumenba n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. L'efficacité du vaccin a été déduite à partir de la démonstration selon laquelle le vaccin stimule la production d'anticorps sériques bactéricides contre quatre souches-tests de méningocoques du séro-groupe B (voir la sous-section Immunogénicité ci-dessous). Les quatre souches-tests expriment des variantes de la fHBP de deux sous-familles (A et B); lorsqu'elles sont combinées, elles sont représentatives des souches prévalentes causant la maladie invasive au Canada¹², aux États-Unis et en Europe. Les études ont évalué les proportions de sujets chez qui le titre hSBA avait au moins quadruplé par rapport au départ pour chacune des quatre souches ainsi que la proportion de sujets chez qui le titre était supérieur ou égal à 1:8 (3 souches) ou à 1:16 (1 souche) pour les quatre souches combinées (réponse composite).

Immunogénicité

L'immunogénicité de Trumenba après l'administration des trois vaccins a été évaluée chez des personnes de 10 à 25 ans dans le cadre des études 1009 et 1016 et après l'administration de deux ou trois vaccins chez des personnes de 11 à 18 ans dans le cadre de l'étude 1012.

L'étude 1009 était une étude multicentrique de phase III, comparative avec vaccin actif, menée avec répartition aléatoire et mise à l'insu de l'observateur, dans le cadre de laquelle des sujets âgés de 10 à 18 ans ont reçu un des trois lots (groupes 1, 2 et 3) de Trumenba ou du vaccin de comparaison actif (vaccin contre le virus de l'hépatite A [VHA]/solution saline). L'étude visait à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité, ainsi qu'à démontrer la faisabilité de production (constance) de trois lots de Trumenba administrés selon un calendrier à 0, 2 et 6 mois. Les réponses hSBA observées après l'administration de la troisième dose dans le groupe 1 sont

présentées dans le tableau 4.

L'étude 1016 était une étude multicentrique de phase III, comparative avec placebo, menée avec répartition aléatoire et mise à l'insu de l'observateur, dans la cadre de laquelle des sujets de 18 à 25 ans ont été répartis dans deux groupes selon un rapport 3:1 (groupe 1:groupe 2). Le groupe 1 a reçu Trumenba aux mois 0, 2 et 6. Le groupe 2 a reçu une solution saline aux mois 0, 2 et 6. Les réponses hSBA observées après l'administration de la troisième dose dans le groupe 1 sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Pourcentage de sujets âgés de 10 à 25 ans affichant un titre hSBA \geq 4 fois le titre initial et une réponse composite pour les 4 souches principales après l'administration de Trumenba selon un calendrier d'administration à 0, 2 et 6 mois (études 1009 et 1016)^{a,b,c,d}

Variante de fHBP ^e		Étude 1009		Étude 1016	
		Âge : de 10 à 18 ans		Âge : de 18 à 25 ans	
		N	% (IC à 95 %) ^f	N	% (IC à 95 %) ^f
Titre hSBA \geq 4 fois le titre initial					
PMB80 (A22)	Dose 3	1225	83,2 (81,0, 85,2)	1695	80,5 (78,6, 82,4)
PMB2001 (A56)	Dose 3	1128	90,2 (88,4, 91,9)	1642	90,0 (88,4, 91,4)
PMB2948 (B24)	Dose 3	1235	79,8 (77,4, 82,0)	1675	79,3 (77,3, 81,2)
PMB2707 (B44)	Dose 3	1203	85,9 (83,8, 87,8)	1696	79,6 (77,6, 81,5)
Réponse hSBA composite^g					
	Avant la dose 1	1088	1,1 (0,6, 1,9)	1612	7,3 (6,0, 8,6)
	Dose 3	1170	83,5 (81,3, 85,6)	1664	84,9 (83,1, 86,6)

Abréviations : fHBP = protéine de liaison au facteur H; hSBA = dosage des anticorps sériques bactéricides utilisant le sérum humain comme source de complément; LIQ = limite inférieure de quantification; SD = seuil de détection

Remarque : LIQ = 1:16 pour A22; 1:8 pour A56, B24 et B44.

Remarque : L'augmentation par un facteur de 4 est définie ainsi : (1) Chez les sujets ayant un titre hSBA initial inférieur au SD (titre hSBA < 1:4), la réponse est définie comme un titre hSBA \geq 1:16 ou la LIQ (valeur la plus élevée des deux). (2) Chez les sujets ayant un titre hSBA \geq SD et < LIQ, la réponse est définie comme un titre hSBA \geq 4 fois la LIQ. (3) Chez les sujets ayant un titre hSBA initial \geq LIQ, la réponse est définie comme un titre hSBA \geq 4 fois le titre initial.

Remarque : Ces études ont satisfait aux critères prédéfinis d'évaluation de la réponse hSBA (augmentation des titres par un facteur de 4 pour chaque souche principale et titre supérieur à la LIQ pour les 4 souches principales).

a Population évaluable sur le plan de l'immunogénicité.

b Étude 1009 = NCT01830855 et étude 1016 = NCT01352845.

c Étude 1009 : groupe 1 (0, 2 et 6 mois).

d Étude 1016 : groupe 1 (0, 2 et 6 mois).

e Pour la troisième dose, le sérum a été obtenu environ un mois après la vaccination.

f L'intervalle de confiance (IC) bilatéral exact (méthode de Clopper-Pearson) se fonde sur la proportion de sujets observée.

g Réponse composite = hSBA \geq LIQ pour les quatre souches principales de méningocoque du séro-groupe B.

Dans le cadre des études 1009 et 1016, la proportion des sujets ayant obtenu un titre hSBA défini après l'administration de trois doses de Trumenba, selon un calendrier d'administration à 0, 2 et 6 mois, a été évaluée en comparaison avec un panel de dix souches représentatives additionnelles qui exprimaient chacune une variante de fHBP différente (tableau 5).

Tableau 5 : Pourcentage de sujets âgés de 10 à 25 ans affichant un titre hSBA \geq LIQ contre 10 souches additionnelles (études 1009 et 1016)^{a,b}

Variante de fHBP ^c	Étude 1009		Étude 1016	
	(âge : de 10 à 18 ans) (0, 2 et 6 mois)		(âge : de 18 à 25 ans) (0, 2 et 6 mois)	
	N	% (IC à 95 %) ^d	N	% (IC à 95 %) ^d
LIQ = titre hSBA de 1:8				
PMB3040 (A07)				
Avant la dose 1	269	43,1 (37,1, 49,3)	274	55,8 (49,7, 61,8)
Dose 3	280	96,4 (93,5, 98,3)	277	95,7 (92,6, 97,7)
PMB1672 (A15)				
Avant la dose 1	270	20,7 (16,1, 26,1)	279	37,3 (31,6, 43,2)
Dose 3	266	87,2 (82,6, 91,0)	279	91,8 (87,9, 94,7)
PMB3175 (A29)				
Avant la dose 1	269	17,5 (13,1, 22,5)	280	31,1 (25,7, 36,9)
Dose 3	278	98,6 (96,4, 99,6)	283	99,3 (97,5, 99,9)
PMB1256 (B03)				
Avant la dose 1	280	4,3 (2,2, 7,4)	277	11,2 (7,7, 15,5)
Dose 3	279	92,5 (88,7, 95,3)	273	86,4 (81,8, 90,3)
PMB866 (B09)				
Avant la dose 1	277	15,2 (11,2, 19,9)	277	23,5 (18,6, 28,9)
Dose 3	276	86,2 (81,6, 90,1)	274	77,0 (71,6, 81,9)
PMB431 (B15)				
Avant la dose 1	275	28,7 (23,5, 34,5)	274	43,8 (37,8, 49,9)
Dose 3	281	98,2 (95,9, 99,4)	276	96,7 (93,9, 98,5)
PMB648 (B16)				
Avant la dose 1	276	7,6 (4,8, 11,4)	270	21,9 (17,1, 27,3)
Dose 3	278	81,7 (76,6, 86,0)	273	78,0 (72,6, 82,8)
LIQ = titre hSBA de 1:16				
PMB3010 (A06)				
Avant la dose 1	277	9,4 (6,2, 13,5)	275	16,0 (11,9, 20,9)
Dose 3	280	95,7 (92,6, 97,8)	275	92,0 (88,1, 94,9)
PMB824 (A12)				
Avant la dose 1	280	3,9 (2,0, 6,9)	278	5,0 (2,8, 8,3)
Dose 3	277	75,1 (69,6, 80,1)	275	71,3 (65,5, 76,5)
PMB1989 (A19)				
Avant la dose 1	274	11,3 (7,8, 15,7)	278	28,8 (23,5, 34,5)
Dose 3	275	92,7 (89,0, 95,5)	284	95,8 (92,7, 97,8)

Abréviations : fHBP = protéine de liaison au facteur H; hSBA = dosage des anticorps sériques bactéricides utilisant le sérum humain comme source de complément; LIQ = limite inférieure de quantification

Remarque : LIQ = 1:16 pour A06, A12 et A19; 1:8 pour A07, A15, A29, B03, B09, B15 et B16.

a La population évaluable sur le plan de l'immunogénicité a été utilisée pour l'évaluation à la dose 3.

b Étude 1009 = NCT01830855 et étude 1016 = NCT01352845.

c Pour la troisième dose, le sérum a été obtenu environ un mois après la vaccination.

d L'intervalle de confiance (IC) bilatéral exact (méthode de Clopper-Pearson) se fonde sur la proportion de sujets observée.

Les quatre souches-tests principales et les dix souches-tests secondaires de méningocoque B évaluées dans le cadre des études de phase III 1016 et 1009 exprimaient des variantes de fHBP hétérologues par rapport aux antigènes vaccinaux et pertinentes sur le plan épidémiologique au Canada, aux États-Unis et en Europe.

Dans le cadre de l'étude 1012¹⁵, Trumenba a été administré selon les calendriers suivants : groupe 1 (0, 1 et 6 mois), groupe 2 (0, 2 et 6 mois) et groupe 3 (0 et 6 mois). Les réponses hSBA observées après la deuxième dose dans les groupes 1, 2 et 3, ainsi qu'après la troisième dose dans les groupes 1 et 2 sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Réponse immunitaire chez les personnes de 11 à 18 ans ayant reçu Trumenba selon des calendriers de vaccination à 2 ou à 3 doses (étude 1012)^{a,b}

Variante de fHBP ^f	Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3	
	Calendrier à 3 doses (0, 1 et 6 mois) ^c		Calendrier à 3 doses (0, 2 et 6 mois) ^d		Calendrier à 2 doses (0 et 6 mois) ^e	
	%		%		%	
	(IC à 95 %) ^g		(IC à 95 %) ^g		(IC à 95 %) ^g	
PMB80 (A22)						
	% de sujets dont les titres hSBA ont augmenté par un facteur ≥ 4					
Dose 2	58,8	72,5	82,3			
	(51,4, 66,0)	(66,4, 78,0)	(76,3, 87,3)			
Dose 3	77,6	87,7	--			
	(70,9, 83,4)	(81,6, 92,3)				
PMB2001 (A56)						
	% de sujets dont les titres hSBA ont augmenté par un facteur ≥ 4					
Dose 2	87,8	90,7	90,1			
	(82,2, 92,2)	(86,2, 94,1)	(85,1, 93,8)			
Dose 3	91,2	93,8	--			
	(86,1, 94,9)	(88,8, 97,0)				
PMB2948 (B24)						
	% de sujets dont les titres hSBA ont augmenté par un facteur ≥ 4					
Dose 2	51,1	54,2	64,5			
	(43,6, 58,5)	(47,7, 60,7)	(57,4, 71,1)			
Dose 3	74,1	78,3	--			
	(67,1, 80,2)	(71,1, 84,4)				
PMB2707 (B44)						
	% de sujets dont les titres hSBA ont augmenté par un facteur ≥ 4					
Dose 2	48,1	53,4	66,0			
	(40,7, 55,6)	(46,8, 59,9)	(58,9, 72,6)			
Dose 3	80,9	78,6	--			
	(74,5, 86,2)	(71,4, 84,7)				
Réponse composite^{f,h}						
Avant la dose 1	4,6	2,2	1,5			
	(2,0, 8,8)	(0,7, 5,0)	(0,3, 4,4)			
Dose 2	52,0	52,0	72,9			
	(44,3, 59,7)	(45,3, 58,6)	(65,9, 79,1)			
Dose 3	80,3	81,8	--			
	(73,7, 85,9)	(74,9, 87,4)				

Abréviations : fHBP = protéine de liaison au facteur H; hSBA = dosage des anticorps sériques bactéricides utilisant le sérum humain comme source de complément; LIQ = limite inférieure de quantification

Remarque : LIQ = 1:16 pour PMB80 (A22) et 1:8 pour PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) et PMB2707 (B44).

Remarque : L'augmentation par un facteur de 4 est définie ainsi : (1) Chez les sujets ayant un titre hSBA initial < 1:4, la réponse est définie comme un titre hSBA $\geq 1:16$. (2) Chez les sujets ayant un titre hSBA $\geq 1:4$, la réponse est définie comme un titre hSBA ≥ 4 fois la LIQ ou ≥ 4 fois le titre initial (valeur la plus élevée des deux).

a Populations évaluables ayant respecté le calendrier de vaccination. Les données sur la dose 2 comprennent les sujets ayant reçu deux doses, qu'ils aient reçu ou non une troisième dose.

b NCT01299480.

c Groupe 1 (0, 1 et 6 mois). Les dénominateurs allaient de 173 à 187 après la dose 2 et de 178 à 188 après la dose 3, selon la souche.

d Groupe 2 (0, 2 et 6 mois). Les dénominateurs allaient de 229 à 240 après la dose 2 et de 159 à 162 après la dose 3, selon la souche.

e Groupe 3 (0 et 6 mois). Les dénominateurs allaient de 188 à 203 après la dose 2.

f Pour les deuxième et troisième doses, le sérum a été obtenu environ un mois après la vaccination.

g L'intervalle de confiance (IC) bilatéral exact (méthode de Clopper-Pearson) se fonde sur la proportion de sujets observée.

h Réponse composite = hSBA \geq LIQ pour les quatre souches principales de méningocoque B combinées.

Administration de vaccins en concomitance

Dans le cadre de l'étude 1011¹⁶, l'immunogénicité de Trumenba administré en concomitance avec le vaccin quadrivalent contre le virus du papillome humain (VPH4) a été évaluée chez des adolescents de 11 à < 18 ans. Les réponses immunitaires ont été mesurées au moyen d'une comparaison entre les moyennes géométriques des titres (MGT) pour chaque type de virus du papillome humain (VPH) un mois après l'administration de la troisième dose du VPH4 et entre les MGT hSBA au moyen de deux souches-tests de méningocoque du séro groupe B [variantes A22 et B24] un mois après l'administration de la troisième dose de Trumenba. Le critère de non-infériorité pour les comparaisons des rapports de MGT (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % bilatéral du rapport des MGT > 0,67) a été rempli pour trois types de VPH (6, 11 et 16) et les souches de méningocoque du séro groupe B. Pour le VPH-18, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le rapport des MGT était de 0,62 un mois après l'administration de la troisième dose du VPH4. Un mois après l'administration de la dose 3 du VPH4, une proportion ≥ 99 % de sujets ont présenté une séroconversion pour les quatre antigènes du VPH tant dans le groupe solution saline + VPH4 que dans le groupe Trumenba + VPH4.

Dans le cadre de l'étude 1015¹⁷, l'immunogénicité de Trumenba administré en concomitance avec le vaccin polysaccharidique antiméningococcique quadrivalent conjugué (MCV4) et le vaccin dcaT a été évaluée chez des jeunes de 10 à < 13 ans. Les réponses immunitaires ont été mesurées au moyen d'une comparaison entre les MGT pour chacun des dix antigènes des vaccins MCV4 et dcaT un mois après l'administration de la première dose, et entre les MGT hSBA au moyen de deux souches de méningocoque du séro groupe B [variantes A22 et B24] un mois après l'administration de la troisième dose de Trumenba. Le critère relatif à la marge de non-infériorité (facteur de 1,5) a été rempli pour tous les antigènes des vaccins MCV4 et dcaT.

TOXICOLOGIE

Les données issues des études non cliniques sont résumées au tableau 7.

Tableau 7 : Études de toxicologie non cliniques

Type d'étude et espèce étudiée	Calendrier d'administration des doses de rLP2086 ^a (mcg)	Résultats
Dose unique^b et doses multiples		
Étude de toxicité de la dose initiale ^c d'un schéma de 5 cycles (1 dose/2 semaines) administrée par voie IM à des lapins	0 (solution saline), 0 (témoins sous véhicule), 100, 400 Jours 1, 15, 29, 43 et 57	Le vaccin bivalent rLP2086 a été bien toléré et n'a pas entraîné d'effets indésirables pour aucun des paramètres mesurés.
Étude de toxicité de doses multiples ^d d'un schéma de 5 cycles (1 dose/2 semaines) administrées par voie IM à des lapins	0 (solution saline), 0 (témoins sous véhicule), 400 Jours 1, 15, 29, 43 et 57	Le vaccin bivalent rLP2086 a été bien toléré et n'a pas entraîné d'effets indésirables pour aucun des paramètres mesurés.
Toxicité pour la reproduction et le développement		
Étude de toxicité de la dose initiale ^c administrée par voie IM sur la fertilité et le développement des lapins	0 (solution saline), 0 (témoins sous véhicule), 200 Jours 17 et 4 avant l'accouplement, et jours de gestation 10 et 24	Le vaccin bivalent rLP2086 a été bien toléré et n'a pas eu d'effet sur la fertilité ou le développement embryofœtal.
Étude de toxicité de doses multiples ^d administrées par voie IM sur la fertilité et le développement des lapins	0 (solution saline), 0 (témoins sous véhicule), 200 Jours 17 et 4 avant l'accouplement, et jours de gestation 10 et 24	Le vaccin bivalent rLP2086 a été bien toléré et n'a pas eu d'effet sur la fertilité ou le développement embryofœtal.

^a Quantité totale de protéines rLP2086 des sous-familles A et B selon un rapport 1:1.

^b La toxicité de la dose unique a été évaluée au moyen de données recueillies après l'administration de la première dose aux lapins dans le cadre des études de toxicité de doses multiples.

^c Études menées au moyen de la préparation initiale du vaccin bivalent rLP2086.

^d Études menées au moyen de la préparation finale du vaccin bivalent rLP2086.

RÉFÉRENCES

1. Reiner D, Bhuyan P, Eiden J, *et al.* Immunogenicity, safety, and tolerability of the meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in adult laboratory workers. *Vaccine* 2016;34:809-13.
2. Holst J, Feiring B, Fuglesang JE, *et al.* Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccines against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. *Vaccine* 2003;21(7-8):734-7.
3. McNeil LK, Zagursky RJ, Lin SL, *et al.* Role of factor H binding protein in *Neisseria meningitidis* virulence and its potential as a vaccine candidate to broadly protect against meningococcal disease. *Microbiol Mol Biol Rev* 2013;77(2):234-52.
4. McNeil LK, Murphy E, Zhao XJ, *et al.* Detection of LP2086 on the cell surface of *Neisseria meningitidis* and its accessibility in the presence of serogroup B capsular polysaccharide. *Vaccine* 2009;27(25-26):3417-21.
5. Zlotnick GW, Jones TR, Liberator P, *et al.* The discovery and development of a novel vaccine to protect against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11(1):5-13.
6. Jiang HQ, Hoiseth SK, Harris SL, *et al.* Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine* 2010;28:6086-93.
7. Relevé des maladies transmissibles au Canada (2014). Surveillance accrue des méningocoques invasives au Canada, 2006-2011. 1^{er} mai 2014;40(9).
8. Bettinger JA, Deeks SL, Halperin SA, *et al.* Controlling serogroup B invasive meningococcal disease: the Canadian perspective. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(5):505-17.
9. Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, *et al.* The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e20-e25.
10. Agence de la santé publique du Canada. La méningocoque invasive. <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/meningococcal/professionals-professionnels-fra.php>.
11. Zhou J, Lefebvre B, Deng S, *et al.* Invasive serogroup B *Neisseria meningitidis* in Quebec, Canada, 2003 to 2010: persistence of the ST-269 clone since it first emerged in 2003. *J Clin Microbiol* 2012;50(5):1545-51.
12. Canadian Immunization Monitoring Program Active (IMPACT). Comparative Analysis of Canadian *Neisseria meningitidis* Serogroup B (MnB) Isolates. International Pathogenic *Neisseria* Conference 2014.

13. Anderson SA, Hao L, Jiang Q, *et al.* Potential impact of the bivalent rLP2806 vaccine on *Neisseria meningitidis* carriage and invasive serogroup B disease. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(3):471-9.
14. Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, *et al.* A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. *Vaccine* 2016;34(12):1465-71.
15. Vesikari T, Ostergaard L, Diez-Domingo J, *et al.* Meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine elicits broad and robust serum bactericidal responses in healthy adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc* Juin 2016;5(2):152-60. Publication électronique le 4 août 2015. Accessible au <https://doi.org/10.1093/jpids/piv039>.
16. Senders S, Bhuyan P, Jiang Q, *et al.* Immunogenicity, tolerability, and safety in adolescents of bivalent rLP2086, a meningococcal serogroup B vaccine, coadministered with quadrivalent human papilloma virus Vaccine. *Ped Infect Dis J* 2016;35(5):548-54.
17. Muse D, Christensen S, Bhuyan P, *et al.* A phase 2, randomized, active-controlled, observer-blinded study to assess the immunogenicity, tolerability, and safety of bivalent rLP2086, a meningococcal serogroup B vaccine, coadministered with tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccine and serogroup A, C, Y and W-135 meningococcal conjugate vaccine in healthy US adolescents. *Ped Infect Dis J* 11 mars 2016 [Publication en ligne avant impression].

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Trumenba^{MD}

Vaccin contre le méningocoque du groupe B
[Lipoprotéine recombinante bivalente (rLP2086)]

Lisez attentivement ce qui suit avant de recevoir ou avant que votre enfant reçoive **Trumenba**. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce vaccin. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Trumenba** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Trumenba?

Trumenba est un vaccin qui sert à prévenir la méningococcie invasive causée par la bactérie *Neisseria meningitidis* du sérotype B chez les personnes âgées de 10 à 25 ans. La méningococcie invasive du groupe B (aussi appelée *méningite B*) est une infection bactérienne grave et menaçant parfois la vie, qui peut causer une méningite (inflammation de l'enveloppe du cerveau et de la moelle épinière) et une sepsie (empoisonnement du sang). La méningite B peut se transmettre d'une personne à une autre lors de contacts étroits (p. ex., toux ou baisers) ou prolongés, en particulier entre les personnes vivant sous le même toit.

Comment Trumenba agit-il?

Trumenba cible une protéine qui se trouve dans plus de 95 % des bactéries causant la méningite B. Il agit en aidant le corps à fabriquer des anticorps (défenses naturelles du corps), qui le protègent contre cette maladie. Ces anticorps tuent les bactéries qui causent la méningite B. Si une personne vaccinée entre en contact avec des bactéries causant la maladie, son corps est généralement prêt à les détruire.

Quels sont les ingrédients de Trumenba?

Ingrédients médicinaux : 1 dose (0,5 mL) contient les substances actives suivantes :

Lipoprotéine recombinante (rLP2086) de la sous-famille A de *Neisseria meningitidis* du sérotype B : 60 microgrammes

Lipoprotéine recombinante (rLP2086) de la sous-famille B de *Neisseria meningitidis* du sérotype B : 60 microgrammes

Ingrédients non médicinaux : phosphate d'aluminium, histidine, polysorbate 80, chlorure de sodium et eau pour injection

Sous quelles formes se présente Trumenba?

Suspension blanche pour injection, fournie en seringues préremplies unidoses

Trumenba ne doit pas être utilisé si :

- Vous ou votre enfant êtes allergique à la substance active ou à tout autre ingrédient de ce vaccin.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du vaccin, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir ou avant que votre enfant reçoive Trumenba. Informez-le de tous vos problèmes de santé ou maladies, ou de ceux de votre enfant, notamment :

- Problèmes survenus après l'administration d'une dose de Trumenba, comme une réaction allergique ou des difficultés à respirer;
- Problèmes qui peuvent empêcher votre sang de coaguler adéquatement;
- Système immunitaire affaibli qui peut vous empêcher ou empêcher votre enfant de tirer tous les bienfaits possibles de Trumenba, p. ex., en raison de déficits en complément ou de la prise de médicaments qui suppriment la fonction immunitaire (comme l'éculizumab).
- Vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir, ou vous allaitez. Demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de recevoir Trumenba. Il se peut que votre professionnel de la santé vous recommande tout de même de recevoir Trumenba si vous courez le risque de contracter une méningococcie.

En réaction à une injection à l'aiguille, un évanouissement, une sensation de faiblesse et d'autres réactions liées au stress peuvent survenir. Si vous ou votre enfant avez déjà eu ce genre de réaction, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

Trumenba a peu d'influence ou aucune influence sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines. Cependant, certains des effets mentionnés dans la section « **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Trumenba?** » peuvent influencer temporairement sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

Autres mises en garde

Comme c'est le cas pour tous les vaccins, il se peut que Trumenba ne protège pas entièrement toutes les personnes qui le reçoivent.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous ou votre enfant prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Trumenba :

Si vous ou votre enfant prenez des médicaments ou recevez des traitements qui perturbent votre système immunitaire (comme la radiothérapie, l'éculizumab, des stéroïdes ou certains types de chimiothérapies contre le cancer), vous ou votre enfant pourriez ne pas retirer tous les bienfaits possibles de Trumenba ou demeurer exposés à un risque accru d'infection par des méningocoques du groupe B, malgré la formation d'anticorps après la vaccination par Trumenba.

Trumenba peut être administré en même temps que n'importe lequel des vaccins suivants : VPH4 (vaccin quadrivalent contre le virus du papillome humain); MnACYW (vaccin conjugué contre le méningocoque des sérogroupes A, C, Y, W); et dcaT (vaccin adsorbé contenant

l'anatoxine tétanique, une dose réduite d'anatoxine diphtérique et un vaccin anticoquelucheux acellulaire).

Si on administre Trumenba en même temps qu'un autre vaccin, il faut toujours utiliser une seringue différente et injecter les vaccins à des endroits différents.

Comment Trumenba est-il administré?

Trumenba (0,5 mL) vous sera administré ou sera administré à votre enfant par un professionnel de la santé (médecin, infirmière ou pharmacien). Il sera injecté dans un muscle du haut du bras.

Il est important de suivre les directives du professionnel de la santé pour que vous ou votre enfant receviez toutes les doses nécessaires.

Dose habituelle

Calendrier de vaccination systématique

Vous ou votre enfant recevrez 2 injections du vaccin. La deuxième injection est administrée 6 mois après la première.

Calendrier de vaccination pour les personnes qui courent un risque accru de méningococcie invasive

Vous ou votre enfant recevrez 2 injections du vaccin à intervalle d'au moins 1 mois. Une troisième injection sera administrée au moins 4 mois après la deuxième injection.

Surdose

Une surdose de Trumenba est peu probable à cause de sa présentation dans une seringue préremplie unidose.

Si vous pensez que vous ou votre enfant avez reçu une trop grande quantité de Trumenba, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de retourner voir votre professionnel de la santé pour que vous ou votre enfant receviez la dose suivante au moment qui était prévu, demandez conseil à votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Trumenba?

Comme tous les vaccins, Trumenba peut causer des effets secondaires, mais les patients n'en ont pas tous. Après avoir reçu Trumenba, vous ou votre enfant pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous.

Vous ou votre enfant pourriez présenter les effets secondaires suivants après avoir reçu Trumenba.

Effets indésirables très fréquents (qui risquent de se produire chez plus de 1 personne sur 10) :

- Maux de tête

- Nausées
- Diarrhée
- Douleur musculaire, douleur articulaire
- Rougeur, enflure et douleur au point d'injection
- Frissons
- Fatigue

Effets indésirables fréquents (qui risquent de se produire chez plus de 1 personne sur 100) :

- Vomissements
- Fièvre ≥ 38 °C

Les effets indésirables qui ont été signalés dans le cadre de l'utilisation commerciale de Trumenba comprennent :

- des réactions allergiques;
- l'évanouissement.

Si vous ou votre enfant présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés du vaccin

À l'intention du grand public :

Si vous croyez avoir subi un effet secondaire grave ou inattendu après l'administration du vaccin, veuillez demander à votre professionnel de la santé de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et de le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire.

À l'intention des professionnels de la santé

Si un patient souffre d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire.

Si vous avez des questions ou éprouvez des difficultés à communiquer avec votre unité locale de services de santé, veuillez communiquer directement avec la Section de la sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-844-0018
- par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-844-5931
- par courriel : caefi@phac-aspc.gc.ca

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de communiquer avec l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne prodigue pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Conserver les seringues au réfrigérateur à l'horizontale (à plat sur une tablette).

Ne pas congeler. Jeter le vaccin s'il a gelé.

Ne pas utiliser ce vaccin après la date de péremption (celle-ci est inscrite sur l'étiquette et l'emballage après la mention « EXP »). La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Trumenba :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](#), sur le site du fabricant à www.pfizer.ca, ou encore, en composant le 1-800-463-6001 (Information pharmaceutique de Pfizer).

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 24 mai 2019