

AVIS DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AVIS N° :	Influenza / 2019 / 160
<small>⌘ (Abréviation du sujet/Année de production/Numéro séquentiel) ⌘</small>	
DATE DE RÉCEPTION DE LA DEMANDE D'AVIS :	7 novembre 2019
DEMANDEUR :	Dr Yves Jalbert
DATE DE PRODUCTION DE L'AVIS :	16 décembre 2019
AVIS DISCUTÉ ET APPROUVÉ PAR LE CIQ LE :	Par courriel entre le 17 et le 19 décembre 2019
RÉDACTEUR(S) :	Rodica Gilca, Gaston De Serres, Nicholas Brousseau
TITRE :	Utilisation du vaccin antigrippal Flucelvax produit sur lignée cellulaire

Mise en contexte

Le 7 novembre 2019, le Dr Yves Jalbert demandait au Comité sur l'immunisation du Québec son avis sur la pertinence d'introduire dans le Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec de nouveaux vaccins antigrippaux dont le vaccin antigrippal Flucelvax produit sur lignée cellulaire.

Recommandations du CIQ

Les données disponibles à ce jour ne démontrent pas une supériorité ni une infériorité du vaccin Flucelvax en comparaison avec d'autres vaccins contre l'influenza; sa réactogénicité (douleur au site d'injection) pourrait être plus élevée. Ce vaccin pourrait être utilisé au Québec. Son utilisation dans le contexte du programme gratuit d'immunisation contre l'influenza du Québec sera à déterminer en fonction d'autres facteurs, entre autres, son prix et sa disponibilité.

Complément d'information

Le vaccin quadrivalent antigrippal produit sur culture cellulaire Flucelvax (FLUCELVAX® QUAD) a été homologué au Canada le 22 novembre 2019 pour utilisation chez les personnes de 9 ans et plus. Contrairement à la technologie traditionnelle des vaccins antigrippaux préparés à partir de virus cultivés sur des œufs embryonnés de poulet, les virus vaccinaux du Flucelvax sont cultivés dans des cellules rénales canines Madin-Darby (MDCK). Cette stratégie a été adoptée pour éviter de dépendre des œufs dont l'approvisionnement est un facteur limitant et aussi pour éviter le risque des mutations nécessaires au virus recombinant à croissance rapide (*high growth reassortant*) pour son adaptation aux œufs de poulet embryonnés. Aux États-Unis, le Flucelvax trivalent a été homologué en novembre 2012 pour les adultes de 18 ans et plus(1). Le Flucelvax quadrivalent a quant à lui été homologué en mai 2016 pour utilisation à partir de 4 ans, même si un des critères immunologiques de séroconversion du Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) n'a pas été respecté pour l'influenza B chez les enfants de 4 à < 9 ans. La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a conclu qu'un bénéfice clinique raisonnablement probable à partir de 4 ans soutenait une approbation accélérée étant donné la disponibilité rapide de ce vaccin suite au processus de fabrication différent par rapport aux vaccins cultivés sur des œufs(2). En Europe, le Flucelvax trivalent a été homologué pour les adultes de ≥ 18 ans en juin 2007; le Flucelvax quadrivalent a été homologué en octobre 2018 pour les personnes de 9 ans et plus en se basant sur une analyse du rapport bénéfice/risque favorable dans ce groupe d'âge. L'homologation en Europe a été conditionnelle à un monitoring serré de l'innocuité de ce vaccin en post-homologation(3).

Les données d'immunogénicité et d'efficacité du vaccin Flucelvax utilisées dans cet avis sont extraites des articles et autres références identifiés dans la revue de littérature faite par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).

Immunogénicité de Flucelvax trivalent

Les études disponibles à ce jour ont montré que l'immunogénicité du Flucelvax trivalent est généralement non inférieure à celle des vaccins produits dans les œufs. Des réponses légèrement plus basses contre l'influenza B ont été observées pour le Flucelvax trivalent en comparaison avec un vaccin trivalent cultivé sur des œufs (Agrippal) chez les adultes de 18-49 ans pendant la saison 2007-2008(4). Cependant, les critères d'immunogénicité du CBER ont été respectés pour tous les types et sous-types de virus de l'influenza. De plus, l'efficacité à prévenir des consultations causées par le virus de l'influenza n'a pas été significativement différente en utilisant le vaccin Flucelvax ou en utilisant le vaccin Agrippal. Il est peu probable que les différences immunologiques notées aient un impact sur l'efficacité du vaccin dans différents sous-groupes de personnes de 18 à 49 ans (par exemple : personnes avec maladies chroniques, femmes enceintes, travailleurs de la santé).

Immunogénicité de Flucelvax quadrivalent

Les réponses immunologiques chez les personnes vaccinées avec le Flucelvax quadrivalent étaient non inférieures à celles observées chez les personnes vaccinées avec le Flucelvax trivalent, à l'exception d'un niveau supérieur d'anticorps contre la lignée de l'influenza B contenue dans Flucelvax quadrivalent non contenue dans le vaccin Flucelvax trivalent(5,6).

Efficacité de Flucelvax trivalent et quadrivalent

Un nombre limité d'études disponibles à ce jour ont montré une efficacité vaccinale (EV) de Flucelvax comparable à celle des autres vaccins contre la grippe. Dans l'essai clinique randomisé multicentrique V58P13 mené aux États-Unis, en Finlande et en Pologne auprès de 11 404 sujets pendant la saison grippale 2007-2008, l'EV du Flucelvax trivalent en comparaison avec un placebo a été évaluée. L'EV contre l'influenza confirmée par culture (souches antigéniquement appariées) chez les personnes de 18-49 ans a été de 83,8 % (limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) unilatéral à 97,5 %, 61,0 %) et de 69,5 % pour toute souche confondue (limite inférieure de l'IC unilatéral à 97,5 %, 55,0 %). L'EV a été de 75,6 % pour le sous-type A/H3N2, 89,3 % pour le sous-type A/H1N1 et 49,9 % pour l'influenza B(7).

Une seconde étude a été menée pendant la saison 2017-2018 auprès de bénéficiaires du programme de surveillance des agents pathogènes respiratoires du ministère de la Défense des États-Unis. En utilisant un devis test-négatif, l'EV de Flucelvax quadrivalent chez les personnes de 6 mois à 94 ans a été comparable pour la plupart des types/sous-types de l'influenza et groupes d'âge examinés (enfants et adultes) à celle de 2 vaccins à virions fragmentés dérivés de l'œuf (Flulaval® Tetra et Fluarix® Quadrivalent). L'EV de Flucelvax quadrivalent à prévenir l'influenza A(H1N1) chez les personnes de moins de 18 ans (56 %, IC à 95 %, 15-77 %) a été plus faible que celle des vaccins comparateurs (88 %, IC à 95 %, 80-93 %)(8). Les limites de cette étude sont les données autorapportées sur la vaccination pour certains participants, certaines imprécisions détectées dans le registre d'immunisation utilisé, la réception non aléatoire de différents types de vaccins, ainsi que l'absence de données sur les maladies chroniques. Ainsi, les différences dans les EV pourraient être en partie expliquées par les différences dans les sous-groupes les ayant reçus, ainsi que par des biais liés à la classification erronée du statut vaccinal.

Dans une cohorte rétrospective aux États-Unis chez les bénéficiaires de Medicare de 65 ans et plus basée sur des données des banques administratives, les auteurs ont estimé l'EV relative de Flucelvax quadrivalent par rapport à plusieurs vaccins produits dans des œufs. Diverses issues ont été étudiées : prévention des consultations à l'urgence et des hospitalisations pour un code diagnostic associé à l'influenza de même que la prévention des consultations associées à la demande d'un test de recherche de l'influenza suivie de la prescription d'oseltamivir(9). L'EV relative (EVr) du Flucelvax quadrivalent était statistiquement plus élevée que celles des vaccins comparateurs, mais l'amélioration était très petite. L'EVr contre les consultations à l'urgence et les hospitalisations pour un code diagnostic associé à l'influenza était de 7,5 à 11 % par

rapport au vaccin quadrivalent (Afluria® Tetra), aux vaccins trivalents (plusieurs vaccins) et au vaccin trivalent adjuvanté (Fluad®). Il n'y avait pas de différence avec le Fluzone® High-Dose. Dans une analyse séparée concernant la protection contre les consultations médicales vraisemblablement dues à l'influenza, le Flucelvax quadrivalent avait une EVr de 5,1 à 11,5 % par rapport au vaccin quadrivalent (Afluria® Tetra), au vaccin trivalent adjuvanté (Fluad®) et au Fluzone® High-Dose, mais il n'y avait pas de différence avec les vaccins trivalents réguliers. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence étant donné l'inconsistance des EVr par rapport aux différents vaccins et contre les différentes issues. Ceci pourrait refléter des biais liés à certaines caractéristiques des sous-groupes de population recevant différents types de vaccins.

Manifestations cliniques inhabituelles (MCI)

En général, la fréquence des MCI rapportées après la réception de Flucelvax était comparable à celles des autres vaccins antigrippaux. Dans certaines études, une plus grande fréquence de douleur au site d'injection a été signalée après la réception de Flucelvax quadrivalent en comparaison avec Flucelvax trivalent chez les adultes de 18 ans et plus(5) et de Flucelvax trivalent en comparaison avec un vaccin trivalent produit dans des œufs chez les adultes de 18 ans et plus(10) et chez les enfants de 9-17 ans(11).

Les données sur ce nouveau vaccin sont encore limitées. À ce jour, il est difficile de se prononcer sur des enjeux particuliers de sécurité ou d'efficacité vaccinale qui pourraient être liés au processus de production différent. Par ailleurs, il n'existe pas à notre connaissance de données sur l'administration de ce vaccin chez les femmes enceintes.

Synthèse

En somme, la révision des données disponibles à ce jour sur le vaccin antigrippal Flucelvax produit sur lignée cellulaire n'a pas mis en évidence sa supériorité ou infériorité en comparaison avec d'autres vaccins contre l'influenza; il pourrait donc être utilisé au Québec. Les données limitées sur l'efficacité vaccinale de Flucelvax ne permettent pas de se prononcer sur son utilisation dans des sous-populations spécifiques.

Références

1. Food and Drug Administration. Flucelvax [On line]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/flucelvax>.
2. Food and Drug Administration. Amendment-Complete Response Adendum Flucelvax, May 2, 2016 [On line]. <https://www.fda.gov/media/98353/download>.
3. European Medicine Agency. Flucelvax Tetra [On line]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/flucelvax-tetra>.
4. Frey S, Vesikari T, Szymczakiewicz-Multanowska A, Lattanzi M, Izu A, Groth N, et al. Clinical efficacy of cell culture–derived and egg-derived inactivated subunit influenza vaccines in healthy adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 Nov 2010;51(9):997-1004.
5. Bart S, Cannon K, Herrington D, Mills R, Forleo-Neto E, Lindert K, et al. Immunogenicity and safety of a cell culture-based quadrivalent influenza vaccine in adults: A Phase III, double-blind, multicenter, randomized, non-inferiority study. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(9):2278-88.
6. Hartvickson R, Cruz M, Ervin J, Brandon D, Forleo-Neto E, Dagnew AF, et al. Non-inferiority of mammalian cell-derived quadrivalent subunit influenza virus vaccines compared to trivalent subunit influenza virus vaccines in healthy children: a phase III randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. Dec 2015;41:65-72.
7. Monographie de FLUCELVAX® QUAD, 22 novembre 2019.
8. DeMarcus L, Shoubaki L, Federinko S. Comparing influenza vaccine effectiveness between cell-derived and egg-derived vaccines, 2017-2018 influenza season. *Vaccine*. 9 July 2019;37(30):4015-21.
9. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018. *J Infect Dis*. 13 Sept 2019;220(8):1255-64.
10. Szymczakiewicz-Multanowska A, Groth N, Bugarini R, Lattanzi M, Casula D, Hilbert A, et al. Safety and immunogenicity of a novel influenza subunit vaccine produced in mammalian cell culture. *J Infect Dis*. 15 Sept 2009;200(6):841-8.
11. Nolan T, Chotpitayasunondh T, Capeding MR, Carson S, Senders SD, Jaehnic P, et al. Safety and tolerability of a cell culture derived trivalent subunit inactivated influenza vaccine administered to healthy children and adolescents: A Phase III, randomized, multicenter, observer-blind study. *Vaccine*. 4 Jan 2016;34(2):230-6.