



# Sommaire de la déclaration supplémentaire du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) sur les vaccins antigrippaux recombinants

Anabel Gil<sup>1</sup>, Angela Sinilaite<sup>1</sup>, Jesse Papenburg<sup>2,3,4,5</sup> au nom Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)\*

## Résumé

**Contexte :** La technologie des protéines recombinantes est une nouvelle plateforme pour la fabrication de vaccins contre la grippe qui diffère considérablement des technologies existantes à base d'œufs et les cultures de cellules de mammifères. Supemtek™ est le premier et, à ce jour, le seul vaccin antigrippal recombinant quadrivalent (VAR4) dont l'utilisation est autorisée au Canada chez les adultes âgés de 18 ans et plus. L'objectif est d'examiner les données disponibles sur l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle l'immunogénicité et l'innocuité du VAR4, et de résumer la recommandation du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) concernant l'utilisation de Supemtek.

**Méthodes :** Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse sur l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité du VAR4 chez l'adulte ont été réalisées selon une méthodologie spécifiée *a priori* dans un protocole écrit. Le processus du CCNI fondé sur les données probantes a été utilisé pour évaluer les données probantes disponibles et élaborer une recommandation concernant l'utilisation de Supemtek.

**Résultats :** Dix études admissibles ont été incluses dans la synthèse des données probantes. Un essai contrôlé randomisé (ECR) mené chez des adultes âgés de 50 ans et plus a démontré que le VAR4 pouvait potentiellement offrir une meilleure protection contre l'infection par le virus de la grippe A confirmée en laboratoire que les vaccins antigrippaux standards à base d'œufs. Les données tirées de huit ECR évaluant l'immunogénicité et de cinq ECR de même qu'une étude de surveillance post-commercialisation évaluant l'innocuité ont indiqué que Supemtek est une solution sûre, bien tolérée et immunogène aux vaccins antigrippaux conventionnels à base d'œufs pour les adultes.

**Conclusion :** On dispose de données probantes suffisantes pour démontrer l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité non inférieures de Supemtek par rapport à des vaccins comparables, selon des données probantes directes chez les adultes de 18 ans et plus; le CCNI recommande donc que Supemtek soit considéré comme l'un des vaccins contre la grippe saisonnière proposés aux adultes de 18 ans et plus pour leur vaccination annuelle contre la grippe.

**Citation proposée :** Gil A, Sinilaite A, Papenburg J, au nom du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Sommaire de la déclaration supplémentaire du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) sur les vaccins antigrippaux recombinants. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2022;48(9):422-32. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v48i09a02f>

**Mots-clés :** Comité consultatif national de l'immunisation, CCNI, vaccin recombinant, grippe, immunisation

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



## Affiliations

<sup>1</sup> Centre de préparation à l'immunisation, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, ON

<sup>2</sup> Président du groupe de travail sur la grippe du CCNI

<sup>3</sup> Service des maladies infectieuses pédiatriques, Département de pédiatrie, Hôpital de Montréal pour enfants du Centre universitaire de santé McGill, Montréal, QC

<sup>4</sup> Service de microbiologie, Département de médecine de laboratoire clinique, Optilab Montréal, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, QC

<sup>5</sup> Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail, École de santé des populations et de santé mondiale, Université McGill, Montréal, QC

## \*Correspondance :

[naci-ccni@phac-aspc.gc.ca](mailto:naci-ccni@phac-aspc.gc.ca)



## Introduction

La technologie des protéines recombinantes est une plateforme établie de fabrication de vaccins qui a été utilisée pour produire des vaccins approuvés au Canada contre diverses maladies évitables par la vaccination (1). Cette plateforme est une nouvelle méthode de rechange pour la production de vaccins contre la grippe, qui diffère considérablement de la technologie existante basée sur les œufs et les cultures de cellules de mammifères. La production du vaccin antigrippal recombinant (VAR) implique l'expression de l'hémagglutinine recombinante dans une lignée de cellules d'insecte propriétaire à l'aide d'un système de vecteurs d'expression baculovirus (1). Ce processus ne dépend pas de l'approvisionnement en œufs ni de la disponibilité d'un substrat de cellules rénales aviaires ou canines, car il ne nécessite pas la propagation du virus du vaccin candidat dans un œuf ou une cellule de mammifère (2), ce qui permet une mise à l'échelle plus rapide de la production de vaccins en cas d'épidémie, de pandémie ou de pénurie d'œufs. Le processus de fabrication souple et rapide du VAR et la diversification continue des plateformes de vaccins contre la grippe peuvent aider à surmonter les vulnérabilités de l'approvisionnement en vaccins et à améliorer la capacité de production de vaccins pour une réponse rapide aux souches de grippe saisonnière circulantes rapides et émergentes dans un contexte postérieur à la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Les vaccins antigrippaux recombinants peuvent également offrir d'autres avantages liés à la qualité du vaccin par rapport aux plateformes classiques de fabrication de vaccins antigrippaux, notamment une grande pureté du vaccin, une teneur en hémagglutinine trois fois plus élevée que celle des vaccins à dose standard, et un risque réduit d'incompatibilité entre les vaccins et les souches virales en circulation, car il n'est pas soumis aux mutations adaptatives acquises lors de la croissance dans des œufs ou dans des cellules (3–6).

Supemtek™ (Sanofi Pasteur, Ltd.) est le premier et, à ce jour, le seul vaccin antigrippal recombinant quadrivalent (VAR4) homologué au Canada pour être utilisé chez les adultes âgés de 18 ans et plus (1). Le VAR4 (homologué aux États-Unis sous le nom commercial de Flublok® Quadrivalent) repose sur le développement clinique de son prédécesseur trivalent, Flublok (RIV3), un vaccin antigrippal inactivé et recombinant mis au point par Protein Sciences, Inc. (qui opère actuellement sous le nom de Sanofi Pasteur, Ltd.). Les formulations trivalentes et quadrivalentes du VAR ont le même procédé de fabrication; toutefois, la formulation quadrivalente du VAR comprend des protéines provenant de quatre souches du virus de la grippe A (H1N1), A (H3N2), B/lignée Victoria, B/lignée Yamagata) (1,3).

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) n'a jamais formulé de recommandation sur les vaccins antigrippaux recombinants dans quelque population que ce soit; par conséquent, l'objectif de la déclaration supplémentaire du

Comité était d'examiner les données probantes disponibles sur l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité du VAR4, et de fournir aux autorités sanitaires provinciales et territoriales et aux professionnels de la santé des conseils sur son utilisation chez les adultes au Canada. Cet article présente un résumé concis de la recommandation du CCNI sur le VAR4, des renseignements à l'appui et des conclusions de l'examen des données probantes. Des détails complets sont disponibles sur le site Web de l'Agence de la santé publique du Canada dans la *Déclaration supplémentaire du CCNI — Vaccins antigrippaux recombinants* (7).

## Méthodes

Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse sur l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité du VAR4 chez les adultes de 18 ans et plus ont été réalisées. La méthodologie a été spécifiée *a priori* dans un protocole écrit qui comprenait les questions de recherche, la stratégie de recherche, les critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi que l'évaluation de la qualité. Le groupe de travail sur la grippe du CCNI a examiné et approuvé le protocole. Une stratégie de recherche fondée sur l'objectif a été élaborée en consultation avec un bibliothécaire de référence fédéral de la Bibliothèque de la santé de Santé Canada et de l'Agence de la santé publique du Canada. Les recherches ont été limitées aux études de recherche primaires provenant de journaux évalués par des pairs et aux rapports de cas publiés en anglais ou en français. Les données ont été extraites des bases de données électroniques EMBASE, MEDLINE, *Cochrane Central*, Scopus, *ProQuest Public Health* et *ClinicalTrials.gov*. Les essais cliniques enregistrés et la littérature grise des autorités internationales de santé publique et des groupes consultatifs techniques nationaux sur la vaccination ont également été pris en compte. La recherche a porté sur les publications du 1<sup>er</sup> janvier 2000 au 12 janvier 2021, avec une mise à jour au 8 août 2021. Deux examinateurs ont passé en revue de manière indépendante les titres, les résumés et les articles complets admissibles.

Les études ont été incluses si elles répondaient aux critères suivants :

- La population ou sous-population étudiée était composée d'adultes âgés de 18 ans et plus
- L'étude a évalué l'efficacité potentielle et réelle, l'immunogénicité ou l'innocuité du VAR4
- Études de recherche primaires issues de la littérature scientifique évaluée par les pairs
- Rapports de cas et séries de cas



- Essais cliniques enregistrés et littérature grise provenant d'autorités internationales de santé publique (*Australian Technical Advisory Group on Immunisation*; *Centers for Disease Control and Prevention*; *clinicaltrials.gov*; Centre européen de prévention et de contrôle des maladies; Agence européenne des médicaments; *Department of Health Services Research & Policy*; plate-forme d'enregistrement des essais cliniques internationaux; Organisation mondiale de la Santé)
- L'étude a été publiée en anglais ou en français
- L'étude a été publiée en 2000 ou après

Les études ont été exclues si elles répondaient à un ou plusieurs des critères suivants :

- L'étude ne présentait pas de données sur l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité ou l'innocuité du VAR4
- L'étude est effectuée dans une langue autre que l'anglais ou le français
- L'étude est une étude non humaine ou *in vitro*
- L'article n'est pas une étude de recherche primaire
- L'article est un éditorial, une opinion, un commentaire ou un reportage
- L'article est une étude économique, un guide de pratique clinique, une conférence de consensus, un rapport d'évaluation des technologies de la santé
- L'article était une thèse de doctorat, un mémoire de maîtrise ou un résumé de conférence
- L'article est un doublon

Les données ont été extraites des études incluses dans un tableau de données probantes à l'aide d'un modèle d'abstraction de données piloté. La qualité (validité interne) des études incluses a été évaluée à l'aide des outils Cochrane (RoB 2.022 pour les essais randomisés et ROBINS-I23 pour les études non randomisées des interventions). La liste de contrôle du Joanna Briggs Institute a été utilisée pour évaluer les rapports de cas ou les séries de cas. L'extraction des données et l'évaluation de la qualité ont été effectuées par un examinateur et validées indépendamment par un second examinateur.

Les résultats des études incluses ont été résumés de manière narrative et analysés selon le processus du CCNI fondé sur les données probantes afin d'élaborer une nouvelle recommandation. Les résultats des études jugées cliniquement et méthodologiquement similaires ont également été regroupés à l'aide de méta-analyses à effets aléatoires. Des analyses de sous-groupes ont été effectuées par groupe d'âge, souches vaccinales et type de vaccin contre la grippe. Les graphiques en forêt illustrant les résultats des méta-analyses sont présentés à l'**appendice**.

Le cadre GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (8) a été utilisé pour organiser et analyser la qualité de l'ensemble des données probantes parmi les études afin d'élaborer des recommandations. La force et la certitude des données probantes incluses dans les synthèses ont été évaluées par deux examinateurs indépendants en utilisant le système GRADE. L'évaluation GRADE a été réservée aux résultats suivants, jugés critiques pour la prise de décision par le groupe de travail sur la grippe au moyen d'un exercice d'établissement des priorités :

- Événement indésirable sévère (EIS) : Tout événement médical fâcheux qui, quelle que soit la dose, entraîne le décès, nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante, provoque une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, ou met la vie en danger
- Mortalité associée à la grippe confirmée en laboratoire (GCL) : Un décès au cours d'une saison grippale résultant d'une maladie cliniquement compatible dont il a été confirmé qu'elle était due à la grippe par un test de laboratoire approprié (par exemple, une réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse [RT-PCR], une culture virale ou la détection d'antigènes); toutes les grippe (A et B)
- Grippe confirmée en laboratoire (GCL) : Symptômes de grippe avec un diagnostic de laboratoire positif par RT-PCR, culture virale ou détection d'antigènes; toutes les grippe (A et B)
- Événement indésirable (EI) systémique sollicité : Réactions systémiques intentionnellement sollicitées, y compris, mais sans s'y limiter, fièvre, malaise, douleurs musculaires, maux de tête ou perte d'appétit
- Séroprotection : Proportion de sujets obtenant un titre de l'inhibition de l'hémagglutination (IH) d'au moins 1 h 40 après la vaccination
- Séroconversion : Proportion de sujets passant d'un titre IH égal ou inférieur à 1 h 10 avant la vaccination à un titre IH d'au moins 1 h 40 après la vaccination ou obtenant une augmentation d'au moins quatre fois des titres IH
- Rapport de la moyenne géométrique (RMGT) : Rapport entre le titre moyen géométrique post-vaccination du vaccin homologué et le titre moyen géométrique post-vaccination du nouveau vaccin

Le cadre de travail examiné par les pairs et les outils fondés sur des données probantes du CCNI (9) ont également été utilisés pour évaluer les répercussions sur l'éthique, l'équité, la faisabilité et l'acceptabilité (EEFA) de la recommandation concernant l'utilisation de Supemtek (VAR4) pour la prévention de la grippe chez les adultes âgés de 18 ans et plus au Canada.



Après un examen approfondi des données probantes, conformément au processus du CCNI fondé sur des données probantes, le CCNI a approuvé la recommandation.

## Résultats

Au total, 1 082 articles ont été récupérés après avoir supprimé les doubles, dont dix ont été retenus pour l'extraction et l'analyse des données; toutefois, seules trois des dix études ont pu être regroupées dans une méta-analyse. Un essai contrôlé randomisé (ECR) portant sur l'efficacité potentielle du VAR4 a été identifié (10). Huit ECR ont étudié l'immunogénicité du VAR4 (10–17). Six études ont évalué l'innocuité du VAR4, dont cinq ECR (10,13–15,18) et une étude de surveillance post-commercialisation (19). Les études rapportant les résultats critiques liés à l'efficacité du VAR4 n'étaient pas disponibles au moment de cette revue. Notamment, au moment de l'élaboration de la présente déclaration, aucune étude portant sur la vaccination par le VAR4 pendant la grossesse ou l'allaitement n'était disponible. Un diagramme de flux du processus de sélection des études est présenté dans la **figure 1** et les principales caractéristiques des études sont résumées dans le **tableau 1**.

Un aperçu des principaux résultats en matière d'efficacité vaccinale, d'immunogénicité et d'innocuité pour cette revue est fourni ci-dessous. De plus amples détails sont disponibles dans la *Déclaration supplémentaire du CCNI sur les vaccins antigrippaux recombinants* (7).

### Efficacité potentielle du vaccin

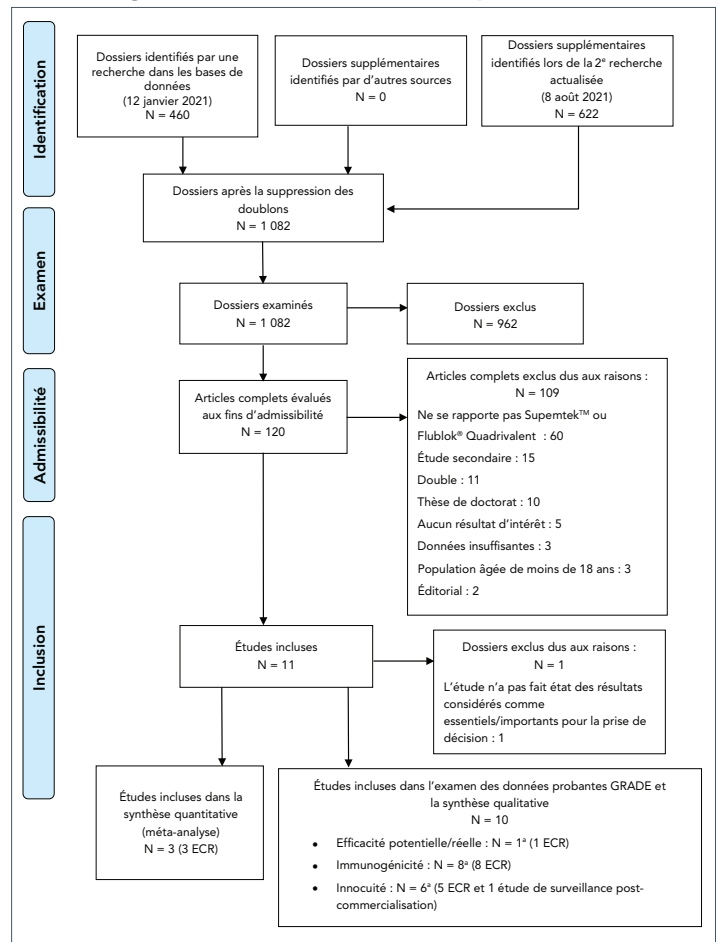
Un ECR a évalué l'efficacité vaccinale relative (EVR) du VAR4 par rapport aux vaccins antigrippaux inactivés quadrivalents à dose standard à base d'œufs (VII4) contre l'infection GCL. L'ECR a été mené chez des adultes âgés de 50 ans et plus pendant la saison grippale 2014–2015 aux États-Unis (10). Les données de cette étude ont démontré que le VAR4 était statistiquement plus efficace que les vaccins antigrippaux VII4 à base d'œufs pour prévenir l'infection GCL de type A, mais pas l'infection GCL de type B chez les personnes âgées.

Dans l'ensemble, les données directes recueillies auprès d'adultes âgés de 50 ans et plus montrent que l'efficacité du VAR4 est non inférieure à celle des comparateurs traditionnels à base d'œufs.

### Immunogénicité

Huit ECR ont fait état de l'immunogénicité du VAR4 par rapport à différents vaccins antigrippaux, notamment VII3-HD, VII3-Adj, VII4-SD et VII4-cc. Deux études portaient sur la saison grippale 2014–2015 (10,15), trois sur la saison grippale 2017–2018 (12,13,16) et trois sur la saison grippale 2018–2019 (11,14,17). Pour tous les résultats d'immunogénicité, la non-

**Figure 1 : Diagramme de flux PRISMA du processus de sélection des études pour l'examen systématique sur l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité de Supemtek™**



Abréviations : ECR, essai contrôlé randomisé; GRADE, *grading of recommendations, assessment, development and evaluation*; PRISMA, *preferred reporting items for systematic review and meta-analyses*

<sup>a</sup> Certaines études entrent dans plus d'une catégorie de résultats

infériorité a été évaluée à l'aide des critères spécifiés par la *Food and Drug Administration* des États-Unis (20), qui sont également utilisés au Canada. Les résultats critiques d'immunogénicité rapportés par ces études comprenaient les taux de séroconversion, les taux de séroprotection et le GMTR.

Huit ECR ont évalué les taux de séroconversion du VAR4 par rapport au VII3-HD, au VII3-Adj, au VII4-SD et au VII4-cc chez des adultes âgés de 18 ans et plus (10–17). Dans quatre (12–14,17) des huit études, les taux de séroprotection étaient similaires dans tous les groupes de vaccins contre toutes les souches de grippe. Les quatre autres études ont rapporté des résultats différents. Dans deux études (10,15), le VAR4 n'a pas atteint le seuil de non-infériorité par rapport au VII4-SD contre la lignée B/Victoria chez les adultes âgés de 18 à 64 ans. De plus, les taux de séroconversion après le VAR4 n'ont pas atteint le seuil de non-infériorité par rapport au VII4-SD contre la grippe A (H1N1) chez



Tableau 1 : Caractéristiques des études sur le VAR4 incluses dans l'examen systématique

Étude	Devis	Population	Intervention/Contrôle	Résultats
Dunkle <i>et al.</i> (10) NCT02285998	ECR Saison grippale 2014–2015	Adultes âgés de 50 ans ou plus	VAR4 (n = 4 498) VII4-SD (n = 4 505)	Efficacité potentielle <ul style="list-style-type: none"> <li>Infection GCL</li> </ul> Immunogénicité <ul style="list-style-type: none"> <li>GMTR 28 jours après la vaccination</li> <li>Taux de séroconversion 28 jours après la vaccination</li> <li>Taux de séroprotection 28 jours après la vaccination</li> </ul> Innocuité <ul style="list-style-type: none"> <li>Signalement des EIS dans les 182 jours (6 mois) suivant la vaccination</li> </ul>
Dawood <i>et al.</i> (17) NCT03722589	ECR Saison grippale 2018–2019	Personnel de santé adulte âgé de 18 à 64 ans	VAR4 (n = 202) VII4-cc (n = 283) VII4-SD Fluarix (n = 120) VII4-SD Fluzone (n = 122)	Immunogénicité <ul style="list-style-type: none"> <li>GMTR 1 mois après la vaccination</li> <li>Taux de séroconversion 1 mois après la vaccination</li> <li>Taux de séroprotection 1 mois après la vaccination</li> </ul>
Belongia <i>et al.</i> (12) NCT02872311	ECR Saison grippale 2017–2018	Adultes âgés de 65 à 74 ans	VAR4 (n = 30) VII3-HD (n = 29) VII3-Adj (n = 30)	Immunogénicité <ul style="list-style-type: none"> <li>Séroconversion 28±5 jours après la vaccination</li> <li>Taux de séroprotection 28±5 jours après la vaccination</li> </ul>
Shinde <i>et al.</i> (14) NCT03658629	ECR Saison grippale 2018–2019	Adultes âgés de 65 ans ou plus	VAR4 (n = 153) VII3-HD (n = 154)	Immunogénicité <ul style="list-style-type: none"> <li>Séroconversion 28, 56 et 182 jours après la vaccination</li> <li>Séroprotection 28, 56 et 182 jours après la vaccination</li> </ul> Innocuité <ul style="list-style-type: none"> <li>EIS 181 jours après la vaccination</li> <li>El systémiques sollicités 6 jours après la vaccination</li> </ul>
Dunkle <i>et al.</i> (15) NCT02290509	ECR Saison grippale 2014–2015	Adultes âgés de 18 à 49 ans ou plus	VAR4 (n = 1 011) VII4-SD (n = 339)	Immunogénicité <ul style="list-style-type: none"> <li>GMTR 28 jours après la vaccination</li> <li>Taux de séroconversion 28 jours après la vaccination</li> </ul> Innocuité <ul style="list-style-type: none"> <li>Signalement des EIS dans les 182 jours (6 mois) suivant la vaccination</li> <li>El systémiques sollicités 7 jours après la vaccination</li> </ul>
Wang <i>et al.</i> (11) NCT03734237	ECR Saison grippale 2018–2019	Adultes âgés de 18 à 83 ans	VAR4 (n = 51) VII4-SD (n = 46) VII4-cc (n = 36)	Immunogénicité <ul style="list-style-type: none"> <li>Séroconversion 21–35 jours après la vaccination</li> </ul>
Cowling <i>et al.</i> (13) NCT03330132	ECR Saison grippale 2017–2018	Adultes vivant dans la communauté et âgés de 65 à 82 ans	VAR4 (n = 355) VII4-SD (n = 508) VII3-Adj (n = 508) VII3-HD (n = 510)	Immunogénicité <ul style="list-style-type: none"> <li>Taux de séroconversion 30 jours après la vaccination</li> </ul> Innocuité <ul style="list-style-type: none"> <li>Signalement des EIS (hospitalisations) tout au long de l'étude</li> </ul>
Cowling <i>et al.</i> (18) NCT03330132	ECR Saison grippale 2017–2018	Adultes vivant dans la communauté et âgés de 65 à 82 ans	VAR4 (n = 355) VII4-SD (n = 508) VII3-Adj (n = 508) VII3-HD (n = 510)	Innocuité <ul style="list-style-type: none"> <li>El systémiques sollicités 1, 3–4, 7–9 et 14–16 jours après la vaccination</li> </ul>
Gouma <i>et al.</i> (16) NCT03068949	ECR Saison grippale 2017–2018	Adultes âgés de 18 à 49 ans	VAR4 (n = 23) VII4-SD (n = 23) VII3-HD (n = 16) VII4-cc (n = 23)	Immunogénicité <ul style="list-style-type: none"> <li>Taux de séroconversion 28 jours après la vaccination</li> </ul>


**Tableau 1 : Caractéristiques des études sur le VAR4 incluses dans l'examen systématique (suite)**

Étude	Devis	Population	Intervention/Contrôle	Résultats
Woo <i>et al.</i> (19)	Surveillance de la sécurité post-commercialisation des cas identifiés par VAERS Saisons grippales 2017–2018, 2018–2019, 2019–2020	Personnes vaccinées avec le VAR4 Du 1 <sup>er</sup> juillet 2017 au 30 juin 2020	Rapports sur les EIS : N = 39 Rapports sur les EI systémiques : N = 300	Innocuité <ul style="list-style-type: none"> <li>EIS après la vaccination</li> <li>EI systémiques identifiés à partir des signalements non sévères après la vaccination</li> </ul>

Abréviations : ECN, numéro national d'essai clinique; ECR, essai contrôlé randomisé; EI, événement indésirable; EIS, événement indésirable sévère; GCL, grippe confirmée en laboratoire; RMGT, rapport de la moyenne géométrique; VII3-Adj, vaccin trivalent inactivé contre l'influenza avec adjuvant; VII3-HD, vaccin trivalent inactivé contre l'influenza à dose élevée; VII4-cc, vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza sur culture cellulaire; VII4-SD, vaccin quadrivalent inactivé contre l'influenza à dose standard; VAR4, vaccin antigrippal recombinant quadrivalent; VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System

les adultes de 64 ans et plus (10). Deux ECR (11,16) n'ont pas rapporté les intervalles de confiance et la non-infériorité n'a pas pu être évaluée. Les estimations de séroconversion regroupées de trois ECR (10,13,14) semblent indiquer que le VAR4 induit des réponses en anticorps similaires à celles du VII4-SD, du VII3-HD et du VII3-Adj chez les adultes de 50 ans et plus (**figure A1**).

Quatre ECR ont examiné les taux de séroprotection du VAR4 par rapport au VII3-HD, au VII3-Adj, au VII4-SD et au VII4-cc chez des adultes âgés de 18 ans et plus (10,12,14,17). Des taux de séroprotection similaires ont été observés parmi les cinq groupes de traitement. Dans toutes ces études, la non-infériorité du vaccin VAR4 a été démontrée pour cinq des sept souches A (H3N2) testées (10,12,14,17). Dans deux des quatre études, le VAR4 a démontré sa non-infériorité pour toutes les souches de grippe (14,17). Dans une étude (12), le VAR4 a démontré des taux de séroprotection plus faibles pour deux des quatre souches de grippe A (H3N2) testées chez des adultes âgés de 65 à 74 ans. Dans l'étude de Dunkle *et al.* (10), la non-infériorité du taux de séroprotection par le VAR4 a été démontrée pour la grippe A (H1N1), A (H3N2) et la lignée B/Yamagata, mais pas pour la lignée B/Victoria chez les adultes âgés de 50 ans et plus.

Trois ECR ont évalué le GMTR du VAR4 par rapport au VII4-SD chez des adultes âgés de 18 ans et plus (10,15,17,21). Dans une étude, le VAR4 a démontré sa non-infériorité pour toutes les souches de grippe (17). Dans les deux autres études (10,15,21), le GMTR contre la grippe A et B/lignée Yamagata étaient comparables dans les deux groupes de vaccins. Cependant, le GMTR contre la lignée B/Victoria pour les receveurs de VII4-SD par rapport aux receveurs de VAR4 n'a pas satisfait aux critères de non-infériorité.

Dans l'ensemble, les données concernant les adultes âgés de 18 ans et plus montrent que l'immunogénicité du VAR4 est non inférieure à celle des vaccins traditionnels à base d'œufs.

### Innocuité

Six études ont fait état de l'innocuité de VAR4 par rapport à VII3-HD, VII3-Adj et VII4-S chez des adultes âgés de 18 ans et plus. Sur les six études, cinq étaient des ECR (10,13–15,18) et

une était une étude de surveillance post-commercialisation (19). Parmi les ECR inclus, deux ont été réalisés pendant la saison grippale 2014–2015 (10,15), deux ont été réalisés pendant la saison grippale 2017–2018 (13,18) et un a été réalisé pendant la saison grippale 2018–2019 (14). L'étude de surveillance post-commercialisation a rapporté les données du système américain *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) du 1<sup>er</sup> juillet 2017 au 30 juin 2020 (19). On disposait de données limitées sur l'innocuité de l'utilisation du VAR4 pendant la grossesse. Les principaux résultats en matière de sécurité rapportés par ces études comprenaient les EI systémiques et les EIS sollicités. Les réactions systémiques étaient transitoires, d'intensité légère à modérée et de fréquence similaire entre le VAR4 et les vaccins comparateurs. Les EIS signalés dans les ECR étaient comparables entre les vaccins étudiés et n'ont pas été considérés comme étant liés au vaccin par les investigateurs. La plupart des EI signalés dans le VAERS n'étaient pas sévères; 39 des 849 rapports d'EI étaient des EIS (19). Les données de deux ECR (10,14) menés chez des adultes âgés de 50 ans et plus recevant les vaccins VAR4, VII3-HD et VII4-SD, ont été regroupées dans une méta-analyse et il n'y avait pas de différence dans la probabilité de subir un EIS entre le VAR4 et les vaccins à base d'œufs comparateurs (**figure A2**).

Dans l'ensemble, les données recueillies chez les adultes âgés de 18 ans et plus montrent que le VAR4 est une solution de rechange sûre et bien tolérée aux vaccins antigrippaux à base d'œufs.

### Discussion

Le VAR4 est considéré comme efficace, immunogène et sûr chez les adultes de 18 ans et plus et présente un profil d'immunogénicité et d'innocuité comparable à celui des vaccins à base d'œufs et de cellules déjà homologués au Canada. Les données probantes d'immunogénicité du VAR4 s'appuient sur le programme de développement clinique du VAR3, qui est un vaccin antigrippal recombinant trivalent homologué aux États-Unis depuis 2013 (22). La technologie recombinante est un procédé de fabrication de vaccins qui diffère considérablement



de la production traditionnelle à base d'œufs et de la technologie basée sur la culture de cellules de mammifères. La technologie recombinante permet d'accélérer les délais de production, d'obtenir un produit d'une grande pureté et d'atténuer le risque de discordance entre les vaccins fabriqués et les souches de grippe en circulation.

Le cadre d'EEFA (9) n'a identifié aucun facteur susceptible de contribuer à l'iniquité ou à des problèmes éthiques liés à la recommandation du VAR4; cependant, les risques et les inconnus potentiels perçus d'une nouvelle plateforme vaccinale contre la grippe pourraient influencer l'acceptation du VAR4 par les gens. En outre, les obstacles qui peuvent restreindre la faisabilité comprennent l'infrastructure de fabrication limitée et le coût de production plus élevé du vaccin antigrippal recombinant par rapport aux vaccins à base d'œufs.

Étant donné la nouveauté des vaccins antigrippaux recombinants, il existe peu d'articles évalués par des pairs sur l'utilisation du VAR4 chez les femmes enceintes (23) et dans d'autres populations vulnérables; toutefois, les données disponibles sur l'utilisation du VAR3 chez les femmes enceintes (24) peuvent être utilisées pour compléter les données probantes sur l'innocuité des vaccins recombinants, car les formulations trivalentes et quadrivalentes du vaccin ont le même procédé de fabrication et des compositions qui se chevauchent.

La vaccination contre la grippe saisonnière reste la meilleure stratégie de prévention de l'infection grippale. Les efforts visant à diversifier le développement et la fabrication de vaccins contre la grippe et la promotion de technologies innovantes sont essentiels pour réduire et prévenir les futures épidémies et pandémies de grippe. Néanmoins, il est nécessaire de disposer d'un corpus de données plus solide, plus complet et plus cohérent sur les vaccins recombinants contre la grippe afin d'évaluer plus précisément l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité du VAR4 par rapport aux autres vaccins contre la grippe saisonnière.

### Limites

Au moment de l'examen, on disposait d'un nombre limité d'études évaluées par des pairs et portant sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle relatives du VAR4 par rapport à d'autres vaccins antigrippaux injectables. L'étude évaluant l'EVE par rapport aux analyses de la GCL identifiées dans cet examen a été réalisée à partir des données d'une seule saison de grippe aux États-Unis et chez les adultes âgés de 50 ans et plus. Comme les saisons grippales varient d'une année à l'autre, l'interprétation des données est limitée et d'autres données sur plusieurs saisons grippales, ainsi qu'une tranche d'âge plus large incluant les adultes de 18 ans et plus, sont nécessaires. En outre, aucune étude portant sur l'efficacité réelle des vaccins contre la GCL n'a été identifiée. De plus, aucune donnée sur l'utilisation du VAR4 pendant la grossesse n'a été incluse dans cette revue. Un corpus de données plus solide, plus complet et

plus cohérent, comprenant des données sur les comorbidités, les femmes enceintes, l'état de santé et d'autres facteurs de confusion potentiels, est nécessaire pour évaluer l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité du VAR4 par rapport aux autres vaccins homologués contre la grippe saisonnière.

### Recommandation du CCNI pour la prise de décision à l'échelle individuelle

**Selon l'examen des données disponibles résumées ci-dessus et de l'évaluation des considérations d'éthique, d'équité, de faisabilité et d'acceptabilité avec le cadre de l'EEFA concernant l'utilisation du VAR4 chez les adultes, le CCNI a formulé la recommandation suivante, qui complète la recommandation générale du CCNI concernant la vaccination contre la grippe, disponible dans la déclaration du CCNI sur la grippe saisonnière (25) :**

**Le CCNI recommande que Supemtek soit considéré comme faisant partie des vaccins contre la grippe saisonnière offerts aux adultes de 18 ans et plus (recommandation discrétionnaire du CCNI)**

- **Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes suffisantes pour recommander la vaccination des adultes de 18 ans et plus avec Supemtek (niveau de données probantes B)**

Les détails complets de cet examen, la justification, les considérations pertinentes et les informations supplémentaires à l'appui de cette recommandation figurent dans la Déclaration supplémentaire du CCNI — *Vaccins antigrippaux recombinants* (7).

### Conclusion

On dispose de données probantes suffisantes pour démontrer l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité non inférieures du VAR4 par rapport à des vaccins comparables, fondées sur des données probantes directes chez les adultes de 18 ans et plus. Le CCNI recommande que le VAR4 soit considéré comme faisant partie des vaccins contre la grippe saisonnière proposés aux adultes de 18 ans et plus pour leur vaccination annuelle contre la grippe. Le CCNI continuera à surveiller les données probantes sur le VAR et à mettre à jour la déclaration supplémentaire au besoin et à mesure que les données sur l'utilisation du VAR4 provenant de plusieurs saisons grippales différentes s'accumulent.

### Déclaration des auteurs

- A. G. — Rédaction, projet original, révision, correction  
A. S. — Rédaction, révision, correction  
J. P. — Révision, correction



La déclaration supplémentaire du CCNI — Vaccins antigrippaux recombinants a été préparée par A. Gil, A. Sinilaite, M. Xi, R. Harrison et J. Papenburg, au nom du groupe de travail du CCNI sur la grippe, et a été approuvée par le CCNI.

## Intérêts concurrents

J. Papenburg fait état de subventions accordées à son institution par MedImmune, Sanofi Pasteur, Merck et AbbVie, et d'honoraires personnels versés par AbbVie, AstraZeneca et Merck, qui n'ont rien à voir avec les travaux soumis.

## Remerciements

### CCNI Membres du groupe de travail sur la grippe :

J. Papenburg (président), P. De Wals, D. Fell, I. Gemmill, R. Harrison, J. Langley, A. McGeer et D. Moore

**Anciens membres :** N. Dayneka, K. Klein, J. McElhaney, D. Kumar et S. Smith

**Représentants de liaison :** L. Grohskopf (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], États-Unis)

**Représentants d'office :** C. Bancej (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [ASPC]), J. Reiter (Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits [DGSPNI], Services aux Autochtones du Canada [SAC]), B. Warshawsky (Bureau du vice-président, Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses [DGPC]) et J. Xiong (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques [DPBTG], Santé Canada [SC])

**Membres du CCNI :** S. Deeks (présidente), R. Harrison (vice-présidente), M. Andrew, J. Bettinger, N. Brousseau, H. Decaluwe, P. De Wals, E. Dubé, V. Dubey, K. Hildebrand, K. Klein, J. Papenburg, A. Pham-Huy, B. Sander, S. Smith et S. Wilson

**Anciens membres :** C. Rotstein

**Représentants de liaison :** L. Bill/M, Nowgesic (Association des infirmières et infirmiers autochtones du Canada), LM. Bucci (Association canadienne de santé publique), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), L. Dupuis (Association des infirmières et infirmiers du Canada), D. Fell (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), S. Funnell (Association des médecins autochtones du Canada), J. Hu/N. Ivers (Collège des médecins de famille du Canada), M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), M. Naus (Comité canadien d'immunisation), A. Ung (Association des pharmaciens du Canada)

**Représentants de droit :** V. Beswick-Escanlar (Défense nationale et Forces armées canadiennes), E. Henry (CIMRI, ASPC), M. Lacroix (Groupe consultatif d'éthique en santé publique, ASPC), C. Lourenco (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques, SC), D. MacDonald (Épidémiologie et surveillance de la COVID-19, ASPC), S. Ogunnaike-Cooke (CIMRI, ASPC), K. Robinson (Direction des produits de santé commercialisés, SC), G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie, ASPC) et T. Wong (Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits, Services aux Autochtones Canada)

Le Comité consultatif national de l'immunisation reconnaît et apprécie la contribution de P. Doyon-Plourde (CIMRI, ASPC), R. Stirling (CIMRI, ASPC), C. Tremblay (CIMRI, ASPC), K. Young (CIMRI, ASPC) M. Tunis (CIMRI, ASPC) et M. Xi (CIMRI, ASPC) à cette déclaration.

## Financement

Le travail du Comité consultatif national de l'immunisation est soutenu par l'Agence de la santé publique du Canada.

## Références

- Sanofi Pasteur Limited. Product monograph: Supemtek™: Quadrivalent Recombinant Influenza Vaccine. Toronto (ON): Sanofi; 2021. [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00059645.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00059645.PDF)
- Centers for Disease Control and Prevention. How Influenza (Flu) Vaccines Are Made. Atlanta (GA): CDC; 2021. <https://www.cdc.gov/flu/prevent/how-fluvaccine-made.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza (Flu): Recombinant Flu Vaccines. Atlanta (GA): CDC; 2021. [https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa\\_flublok-vaccine.htm](https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_flublok-vaccine.htm)
- Barr IG, Donis RO, Katz JM, McCauley JW, Odagiri T, Trusheim H, Trusheim H, Tsai TF, Wentworth DE. Cell culture-derived influenza vaccines in the severe 2017–2018 epidemic season: a step towards improved influenza vaccine effectiveness. *NPJ Vaccines* 2018;3(1):44. DOI
- Arunachalam AB, Post P, Rudin D. Unique features of a recombinant haemagglutinin influenza vaccine that influence vaccine performance. *NPJ Vaccines* 2021;6(1):144. DOI
- Cox MMJ, Hollister JR. FluBlok, a next generation influenza vaccine manufactured in insect cells. *Biologicals* 2009;37(3):182–9. DOI





7. Comité consultatif national de l'immunisation. Une déclaration d'un comité consultatif. Déclaration supplémentaire—Vaccins antigrippaux recombinants. Ottawa (ON) : ASPC; 2022. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/vaccins-antigrippaux-recombinants-declaration-complementaire-guide-canadien-immunisation-vaccination-antigrippale-2022-2023.html>
8. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group. GRADE Handbook. 2013. <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>
9. Ismail SJ, Hardy K, Tunis MC, Young K, Sicard N, Quach C. A framework for the systematic consideration of ethics, equity, feasibility, and acceptability in vaccine program recommendations. *Vaccine* 2020;38(36):5861–76. DOI
10. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, Goldenthal KL, Muse D, Callahan J, Cox MMJ; PSC12 Study Team. Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2017;376(25):2427–36. DOI
11. Wang W, Alvarado-Facundo E, Vassell R, Collins L, Colombo RE, Ganesan A, Geaney C, Hrcir D, Lalani T, Markelz AE, Maves RC, McClenathan B, Mende K, Richard SA, Schofield C, Seshadri S, Spooner C, Utz GC, Warkentien TE, Levine M, Coles CL, Burgess TH, Eichelberger M, Weiss CD. Comparison of A(H3N2) Neutralizing Antibody Responses Elicited by 2018–2019 Season Quadrivalent Influenza Vaccines Derived from Eggs, Cells, and Recombinant Hemagglutinin. *Clin Infect Dis* 2021;73(11):e4312–20. DOI
12. Belongia EA, Levine MZ, Olaiya O, Gross FL, King JP, Flannery B, McLean HQ. Clinical trial to assess immunogenicity of high-dose, adjuvanted, and recombinant influenza vaccines against cell-grown A(H3N2) viruses in adults 65 to 74 years, 2017–2018. *Vaccine* 2020;38(15):3121–8. DOI
13. Cowling BJ, Perera RAPM, Valkenburg SA, Leung NHL, Iuliano AD, Tam YH, Wong JHF, Fang VJ, Li APY, So HC, Ip DKM, Azziz-Baumgartner E, Fry AM, Levine MZ, Gangappa S, Sambhara S, Barr IG, Skowronski DM, Peiris JSM, Thompson MG. Comparative Immunogenicity of Several Enhanced Influenza Vaccine Options for Older Adults: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2020;71(7):1704–14. DOI
14. Shinde V, Cai R, Plested J, Cho I, Fiske J, Pham X, Zhu M, Cloney-Clark S, Wang N, Zhou H, Zhou B, Patel N, Massare MJ, Fix A, Spindler M, Thomas DN, Smith G, Fries L, Glenn GM. Induction of Cross-Reactive Hemagglutination Inhibiting Antibody and Polyfunctional CD4+ T-Cell Responses by a Recombinant Matrix-M–Adjuvanted Hemagglutinin Nanoparticle Influenza Vaccine. *Clin Infect Dis* 2021;73(11):e4278–87. DOI
15. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca PA, Goldenthal KL, Muse D, Cox MMJ. Randomized Comparison of Immunogenicity and Safety of Quadrivalent Recombinant Versus Inactivated Influenza Vaccine in Healthy Adults 18–49 Years of Age. *J Infect Dis* 2017;216(10):1219–26. DOI
16. Gouma S, Zost SJ, Parkhouse K, Branche A, Topham DJ, Cobey S, Hensley SE. Comparison of Human H3N2 Antibody Responses Elicited by Egg-Based, Cell-Based, and Recombinant Protein–Based Influenza Vaccines During the 2017–2018 Season. *Clin Infect Dis* 2020;71(6):1447–53. DOI
17. Dawood FS, Naleway AL, Flannery B, Levine MZ, Murthy K, Sambhara S, Gangappa S, Edwards L, Ball S, Grant L, Belongia E, Bounds K, Cao W, Gross FL, Groom H, Fry AM, Rentz Hunt D, Jeddy Z, Mishina M, Kim SS, Wesley MG, Spencer S, Thompson MG, Gaglani M. Comparison of the Immunogenicity of Cell Culture–Based and Recombinant Quadrivalent Influenza Vaccines to Conventional Egg–Based Quadrivalent Influenza Vaccines Among Healthcare Personnel Aged 18–64 Years: A Randomized Open-Label Trial. *Clin Infect Dis* 2021;73(11):1973–81. DOI
18. Cowling BJ, Thompson MG, Ng TWY, Fang VJ, Perera RAPM, Leung NHL, Chen Y, So HC, Ip DKM, Iuliano AD. Comparative Reactogenicity of Enhanced Influenza Vaccines in Older Adults. *J Infect Dis* 2020;222(8):1383–91. DOI
19. Woo EJ, Moro PL. Postmarketing safety surveillance of quadrivalent recombinant influenza vaccine: Reports to the vaccine adverse event reporting system. *Vaccine* 2021;39(13):1812–7. DOI
20. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. Rockville (MD): FDA; 2007. <https://www.fda.gov/media/73706/download>
21. European Medicines Agency. Assessment Report: Supemtek. Amsterdam (NL): EMA; 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/supemtek-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/supemtek-epar-public-assessment-report_en.pdf)
22. Centers for Disease Control and Prevention. Recombinant Influenza (Flu) Vaccine. Atlanta (GA): CDC; 2022. [https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa\\_flublok-vaccine.htm](https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_flublok-vaccine.htm)

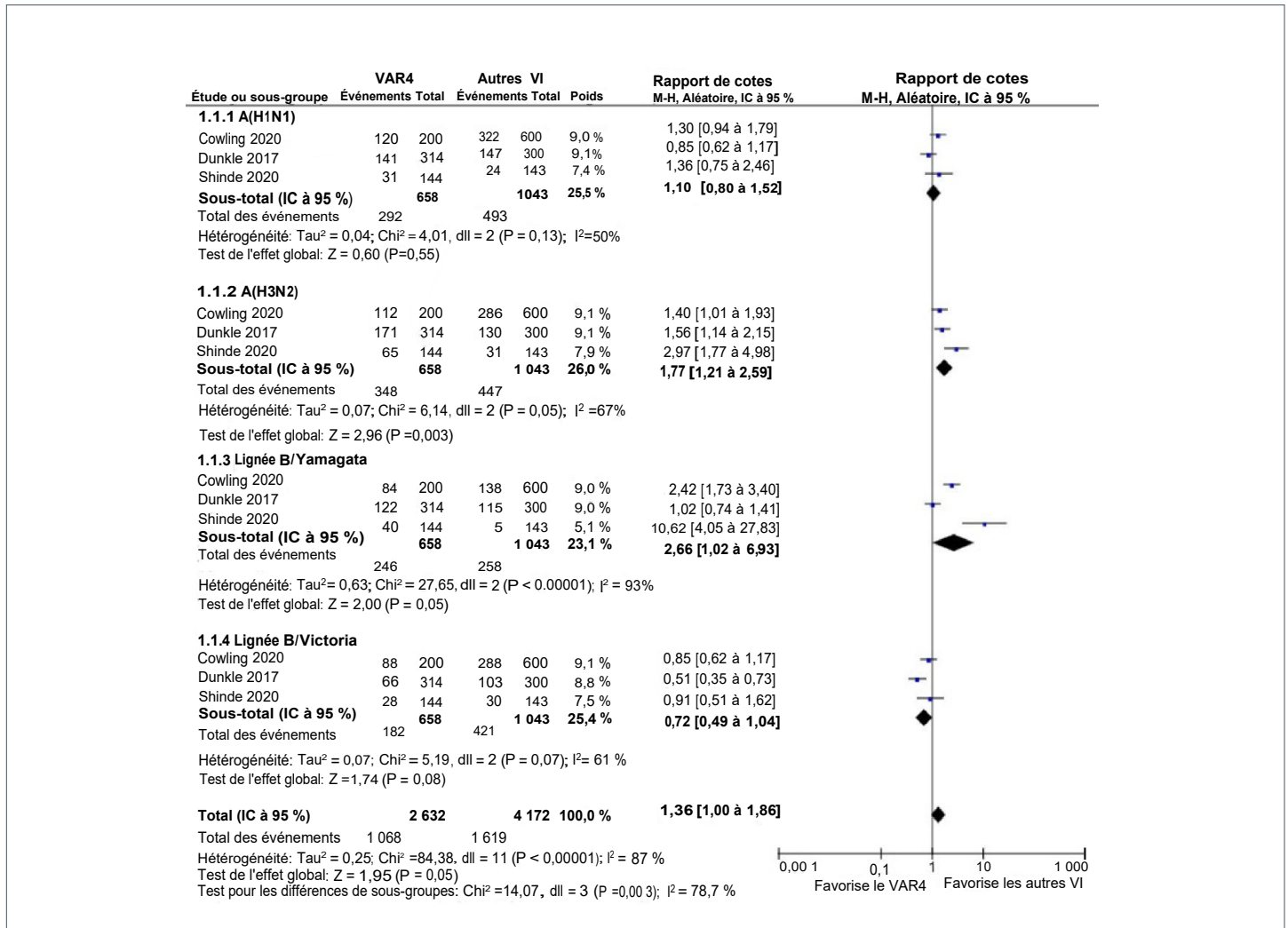


23. Hsiao A, Hansen J, Nunley KV, Lewis N, Selmani A, Inamdar A, Mallett-Moore T, Izikson R, Rudin D, Klein NP. Safety of recombinant quadrivalent influenza vaccine compared to inactivated influenza vaccine in Chinese adults: An observational study. *Vaccine* 2022;40(5):774–9. DOI
24. Hansen J, Goddard K, Timbol J, Zhang L, Lewis N, Dunkle L, Izikson R, Klein NP. Safety of Recombinant Influenza Vaccine Compared to Inactivated Influenza Vaccine in Adults: An Observational Study. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(6):ofaa179. DOI
25. Comité consultatif national de l'immunisation. Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2022–2023. Ottawa (ON) : ASPC; 2022. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2022-2023.html>



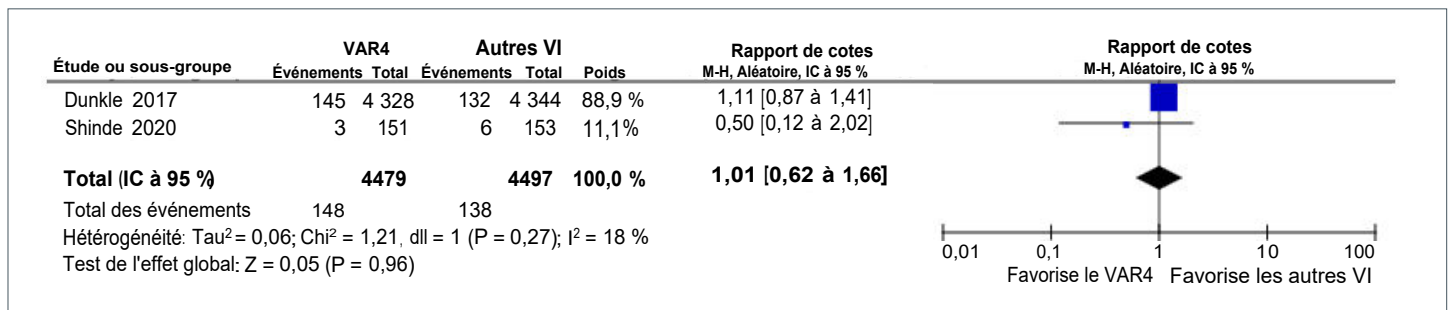
### Appendice

Figure A1 : Probabilité de séroconversion aux jours 28–30 après la vaccination entre les personnes de 50 ans et plus ayant reçu le VAR4 et les autres vaccins contre la grippe saisonnière



Abréviations : IC, intervalle de confiance; VA, vaccin antigrippal; VAR4, vaccin antigrippal recombinant quadrivalent

Figure A2 : Probabilité de subir un événement indésirable sévère dans les 180 jours suivant la vaccination entre les personnes de 50 ans et plus ayant reçu le VAR4 et les autres vaccins contre la grippe saisonnière



Abréviations : IC, intervalle de confiance; VA, vaccin antigrippal; VAR4, vaccin antigrippal recombinant quadrivalent