HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER
LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS

FLUCELVAX
Intégration de l'extension d'indication chez l'enfant à partir de 6 mois dans la stratégie antigrippale

Validé par le Collège le 4 décembre 2025

Descriptif de la publication

Titre	**FLUCELVAX** Intégration de l'extension d'indication chez l'enfant à partir de 6 mois dans la stratégie antigrippale
Méthode de travail	AVIVAC
Objectif(s)	Évaluer la pertinence d'intégrer FLUCELVAX dans la stratégie vaccinale antigrippale chez l'enfant à partir de 6 mois, suite à l'extension de son indication
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Laboratoire VIFOR FRANCE
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Pauline BARDIN (Cheffe de projet scientifique, SESPEV) & Claire BANTO (Interne en pharmacie hospitalière, SESPEV)
Auteurs	Pauline BARDIN (Cheffe de projet scientifique, SESPEV), Claire BANTO (Interne en pharmacie hospitalière, SESPEV), Roland ANDRIANASOLO (Chef de projet SESPEV), Andrea LASSERRE (Cheffe de Service, SESPEV)
Recherche documentaire	Marina RENNESSON (Documentaliste), Sylvie LASCOLS (Assistante documentaliste)
Validation	4 décembre 2025
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – décembre 2025

Sommaire

Introduction 6

1. Informations générales sur le vaccin 8

1.1. Caractéristiques du vaccin 8

1.1.1. Classification 8

1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin 8

1.1.3. Conservation 8

1.2. Autorisation de mise sur le marché 8

1.2.1. Historique 8

1.2.2. Indications 9

1.2.3. Posologie et schéma vaccinal 9

1.2.4. Contre-indications 9

1.2.5. Précautions d'emploi 9

1.2.6. Co-administration 10

2. Présentation des données disponibles 11

2.1. Études réalisées dans le cadre du développement clinique du vaccin FLUCELVAX 11

2.2. Immunogénicité 11

2.2.1. Étude de phase I/II 11

2.2.2. Études de phase III 16

2.3. Efficacité vaccinale 24

2.4. Tolérance 28

2.4.1. Études de phase I/II : étude V58P16 28

2.4.2. Étude de phase III : V130_10 28

2.4.3. Étude de phase III : V130_14 30

2.4.3.1. EI sollicités survenant dans les 7 jours 30

2.4.3.2. EI non sollicités survenant dans les 28 jours 32

2.4.3.3. EI graves (EIG) 33

2.4.3.4. EI ayant entraîné l'arrêt de l'étude 34

2.4.3.5. Décès 34

2.4.4. Données de tolérance post-commercialisation – PGR / PSUR 34

2.5. Études en cours et à venir 34

2.6. Données manquantes 35

2.7. Recommandations internationales 35

Conclusion 36

Table des annexes 37

Remerciements 39

Références bibliographiques 40

Abréviations et acronymes 42

Table des tableaux

Tableau 1 : Composition qualitative et quantitative du vaccin FLUCELVAX 8

Tableau 2 : Historique des AMM du vaccin FLUCELVAX 8

Tableau 3 : Schéma vaccinal tel que présenté dans le RCP 9

Tableau 4 : Étude V58P16 – Répartition des sujets analysés selon le schéma de l'étude – *all enrolled set* 12

Tableau 5 : Étude V58P16 – Données démographiques de la population – *all enrolled set* 12

Tableau 6 : Critères CHMP chez l'adulte utilisés dans l'étude V58P16 en l'absence de critères CHMP spécifiques aux populations pédiatriques 14

Tableau 7 : Étude V58P16 – Critères CBER pour l'évaluation immunologique d'un vaccin administré à une population pédiatrique, d'après l'étude V58P16 14

Tableau 8 : Étude V58P16 – MGT en HI (IC à 95 %), ratios des MGT à J1 et à J50 et ratios des groupes de vaccins chez les sujets de 6 à < 48 mois – *population per protocol* 15

Tableau 9 : Étude V58P16 – Pourcentage de sujets présentant une séroconversion ou une augmentation significative des titres en HI à J50 et différence entre les groupes de vaccins – *population per protocol* 15

Tableau 10 : Étude V130_14 – Données démographiques et caractéristiques de base chez les sujets âgés de 6 à 47 mois – selon la randomisation – Efficacité *FAS* 18

Tableau 11 : Étude V130_14 – Aperçu des ensembles d'efficacité et d'immunogénicité analysés - tels que randomisés 19

Tableau 12 : Étude V130_14 – MGT, RMG et TSC avant et après la vaccination chez des sujets âgés de 6 à 47 mois (données du test HI) – Randomisés – Immunogénicité *FAS* 20

Tableau 13 : Étude V130_14 – MGT, RMG et SCR avant et après la vaccination chez des sujets âgés de 6 à 47 mois (données du test MN) – Randomisés – Immunogénicité *FAS* 22

Tableau 14 : Étude V130_14 – Nombre de sujets présentant une première infection grippale confirmée par RT-PCR, nombre de sujets présentant une première infection grippale confirmée par culture (souche appariée, souche non appariée et toute souche) et efficacité absolue du vaccin, globale et par souche, chez les sujets âgés de 6 à 47 mois – selon la randomisation – Efficacité *FAS* 26

Tableau 15 : Étude V130_10 – Effets indésirables graves signalés entre J1 – J180 post dernière vaccination – ensemble d'analyse complet 30

Tableau 16 : Étude V130_14 – Nombre de patients (%) ayant rapporté des EI sollicités 30 min et entre J1 – J7 post-vaccination – population de tolérance sollicité 32

Tableau 18 : Recommandations internationales de vaccination contre la grippe saisonnière 35

Introduction

En France, la vaccination contre la grippe saisonnière s'effectue dans le cadre de la campagne de vaccination dont les dates sont fixées par le ministère de la Santé, des Familles, de l'Autonomie et des Personnes handicapées, et varient selon les territoires. La campagne de vaccination antigrippale pour la France métropolitaine, les départements-régions d'outre-mer des Amériques (Martinique, Guadeloupe, Guyane) et celle de l'hémisphère Nord démarrent en octobre. Mayotte est également incluse dans l'hémisphère Nord avec une campagne de vaccination initiée précocement, au mois de septembre. La campagne de vaccination antigrippale pour La Réunion est calquée sur celle de l'hémisphère Sud et est initiée au mois d'avril (1).

Pour rappel, les virus grippaux, appartenant à la famille des *Orthomyxoviridae*, sont caractérisés par un génome segmenté composé d'acide ribonucléique simple brin. Ils sont classés selon quatre types distincts en fonction des principales caractéristiques antigéniques : A, B, C et D. Les virus touchant principalement l'humain sont ceux de la grippe A, qui infectent plusieurs espèces mammifères et aviaires (impliqués dans la grippe saisonnière et la grippe pandémique) et ceux de la grippe B, qui infectent quasi-exclusivement l'humain (impliqués exclusivement dans la grippe saisonnière). Les virus de la grippe C provoquent une maladie généralement bénigne.

- L'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA) des virus, permettent de classer les virus de type A en sous-type, notés HxNy. Les sous-types ayant causé des pandémies par le passé incluent les virus grippaux A/ H1N1, H2N2, H3N2 et H1N1pdm09. Les virus H3N2 et H1N1pdm09 continuent d'être responsables d'épidémies comme virus saisonniers.
- Parmi les virus de type B, on distingue la lignée B/Yamagata et la lignée B/Victoria.

Tous les variants sont susceptibles d'être touchés par une dérive antigénique, entraînant une accumulation de mutations antigéniques mineures, modifiant alors des séquences d'acides aminés sur les principaux sites antigéniques de le HA et de la NA. Les nouveaux variants sont moins susceptibles d'être neutralisés par les anticorps contre une souche précédemment en circulation, produits par l'organisme par suite d'une infection ou à une vaccination. Il est donc nécessaire de disposer de nouveaux vaccins conférant une protection contre les nouvelles souches en circulation et de proposer une vaccination annuelle.

- Durant une saison grippale donnée, seul un ou deux sous-types des virus grippaux A circulent chez l'humain. Les virus grippaux A peuvent acquérir des modifications génétiques rapides, donnant lieu à ce qu'on appelle une « variation antigénique majeure ».
- En général, une à deux souches de virus grippaux circulent en même temps dans une région/pays donné. Cependant, différents sous-types A (H1, H3) et différentes lignées de virus B peuvent prédominer dans différentes zones géographiques au cours d'une même saison.

À la suite des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2024 (2, 3), l'*European Medicines Agency* (EMA) préconise que la souche grippale de la lignée B/Yamagata soit retirée des vaccins contre la grippe, idéalement pour la saison grippale 2024/2025, pour cause de non-détection de circulation de cette souche du virus depuis mars 2020 (4) et que cette transition soit achevée pour la saison 2025/2026. Les vaccins antigrippaux : INFLUVAC, FLUENZ, VAXIGRIP, EFLUELDA, FLUAD, FLUCELVAX et FLUARIX sont désormais disponibles sous forme trivalente (5-11).

La vaccination antigrippale saisonnière est recommandée chaque année aux personnes âgées de 65 ans et plus, aux personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, aux soignants et aux enfants à partir de l'âge de 6 mois présentant des facteurs de risque de forme grave. Les nourrissons sans comorbidité d'au moins 24 mois peuvent également bénéficier de la vaccination, avec les vaccins antigrippaux indiqués pour cette classe d'âge (1).

Entre 2011/2012 et 2021/2022, dix épidémies de grippe ont été recensées (aucune en 2020/2021 en raison de la pandémie de Covid-19). En moyenne, chaque saison grippale entraînait plus d'un million de consultations, 20 000 hospitalisations et 9 000 décès sur environ dix semaines[1]. L'impact varie selon l'âge. Lors de la saison de 2024/2025, l'estimation de la surmortalité toutes causes, extrapolée à l'échelle nationale pendant les 12 semaines de l'épidémie, était de près de 17 600 décès (valeur comparable aux saisons 2022/2023 et 2017/2018). Parmi les 4 925 décès liés à la grippe déclarés par certificat électronique durant cette saison grippale, 0,5 % concernaient des enfants âgés de moins de 15 ans. Les enfants de moins de 2 ans représentent 9 % des consultations en médecine de ville et 14 % des passages aux urgences, tandis que les 2 – 5 ans comptent pour 19 % des consultations et 23 % des passages aux urgences, et les 6 – 14 ans pour 15 % dans les deux contextes. Par ailleurs, 8 % des décès liés à la grippe en réanimation concernent les enfants de moins de 2 ans, contre 10 % pour les 2 – 14 ans (12).

FLUCELVAX du laboratoire VIFOR France, est un vaccin antigrippal trivalent, ayant reçu une première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), le 15 novembre 2024, pour la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans (13). Le 10 avril 2025, **FLUCELVAX a reçu une extension d'indication chez l'enfant à partir de 6 mois (14).** D'après le laboratoire, **la population d'enfants âgés de 6 à 23 mois à risque, à vacciner, serait de l'ordre de 290 000 chaque année.**

De précédents travaux de la HAS ont permis d'établir la stratégie vaccinale pour les enfants à partir de 2 ans (10, 12). Le calendrier vaccinal dans sa version d'octobre 2025 précise que FLUCELVAX est indiqué chez les sujets à partir de 2 ans (1).

L'objectif de cet avis est **d'évaluer la pertinence d'intégrer FLUCELVAX dans la stratégie vaccinale antigrippale chez l'enfant à partir de 6 mois, suite à l'extension de son indication.**

[1] Les mesures de contrôle sans précédent mises en place durant les premières vagues de la pandémie de Covid-19 ont très fortement limité la circulation des virus grippaux.

1. Informations générales sur le vaccin

Les informations présentées ci-dessous sont celles issues du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du vaccin FLUCELVAX (13).

1.1. Caractéristiques du vaccin

1.1.1. Classification

FLUCELVAX est un **vaccin antigrippal inactivé** à antigènes de surface, HA et NA, **préparé à partir de virus propagés dans des lignées cellulaires de mammifères** (cellules rénales canines Madin Darby MDCK) adaptées pour croître librement en suspension dans un milieu de culture.

La composition de FLUCELVAX est **conforme aux recommandations de l'OMS (15) et à la recommandation de l'Union Européenne (UE) (16) pour la saison 2025/2026** (Tableau 1).

Tableau 1 : Composition qualitative et quantitative du vaccin FLUCELVAX

Souche	Souches analogues	Quantité en HA (en µg)
A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09	A/Georgia/12/2022, CVR-167	15
A/District of Columbia/27/2023 (H3N2)	A/Victoria/800/2024, CVR-289	15
B/Austria.1359417/2021	B/Singapore/WUH4618/2021, de type sauvage	15

1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin

FLUCELVAX se présente sous forme de suspension injectable en seringue préremplie.

1.1.3. Conservation

FLUCELVAX se conserve au réfrigérateur entre 2 à 8°C, et ne doit pas être congelé. La seringue préremplie doit être conservée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. La durée de conservation est d'un an.

1.2. Autorisation de mise sur le marché

1.2.1. Historique

FLUCELVAX (également appelé OPTAFLU) a déjà reçu par le passé des AMM pour une version de vaccin contre la grippe, sous forme quadrivalente (QIV) et trivalente (TIV) (Tableau 2) (10).

Tableau 2 : Historique des AMM du vaccin FLUCELVAX

QIV/TIV	Composition pour une dose de 0,5 mL		Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation
OPTAFLU, vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, injectable (TIV)	15 µg HA / souche	2 souches A + 1 souche B	01/06/2007	Archivée* (05/06/2017)
FLUCELVAX TETRA, vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, injectable (QIV)	15 µg HA / souche	2 souches A + 2 souches B	12/12/2018	**Active**
FLUCELVAX, vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, injectable (TIV)	15 µg HA / souche	2 souches A + 1 souche B	15/11/2024	Active

*L'AMM d'un médicament est dite « archivée » notamment dans les situations suivantes : i) le titulaire n'a pas demandé son renouvellement, ii) le médicament n'a jamais été ou n'est plus commercialisé depuis au moins trois ans (sauf exceptions)[2]. Cette situation est généralement liée à des raisons commerciales, non à des problèmes de santé publique, et est définitive.

[2] Autorisation d'AMM archivée - Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles

1.2.2. Indications

Le 15 novembre 2024, FLUCELVAX a obtenu une première AMM *via* une procédure centralisée pour la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans (13).

Le 10 avril 2025, FLUCELVAX a obtenu une extension d'indication et **est désormais indiqué pour la prévention de la grippe chez l'adulte et le nourrisson à partir de 6 mois (14)**.

1.2.3. Posologie et schéma vaccinal

Le schéma vaccinal de FLUCELVAX est indiqué dans le Tableau 3. La sécurité et l'efficacité de FLUCELVAX chez les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Tableau 3 : Schéma vaccinal tel que présenté dans le RCP

Tranche d'âge	Dose	Calendrier
6 mois à < 9 ans	Une ou deux* doses de 0,5 mL	Si 2 doses, au moins 4 semaines d'intervalle
9 ans et plus	Une dose de 0,5 mL	/

*Les enfants de moins de 9 ans n'ayant jamais encore été vaccinés contre la grippe doivent recevoir 2 doses de vaccin.

1.2.4. Contre-indications

FLUCELVAX est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients suivants : chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de magnésium hexahydraté, phosphate disodique dihydraté, phosphate monopotassique, eau pour préparation ; ou à d'éventuelles traces de résidus tels que la β-propiolactone, le bromure de cétyltriméthylammonium et le polysorbate 80.

1.2.5. Précautions d'emploi

Hypersensibilité et anaphylaxie : Il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance afin de traiter les rares cas de réaction anaphylactique survenant après l'administration du vaccin.

Maladie concomitante : La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile jusqu'à disparition de la fièvre.

Thrombopénie et troubles de la coagulation : Comme avec tous les vaccins injectables, FLUCELVAX doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation, car des saignements peuvent survenir suite à une administration intramusculaire.

Réactions liées à l'anxiété : Une syncope (évanouissement) peut survenir à la suite de toute vaccination, voire même avant, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Celle-ci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques, tels qu'une perturbation visuelle temporaire, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Patients immunodéprimés : La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression congénitale ou acquise peut être insuffisante pour prévenir la grippe.

Limites de l'efficacité du vaccin : Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être induite chez tous les sujets vaccinés.

1.2.6. Co-administration

Sur la base de l'expérience clinique, FLUCELVAX peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Les vaccins doivent être administrés à des sites d'injection distincts et de préférence dans des membres différents. Il convient de noter que les effets indésirables peuvent être majorés en cas d'administration concomitante.

2. Présentation des données disponibles

2.1. Études réalisées dans le cadre du développement clinique du vaccin FLUCELVAX

Les études réalisées dans le cadre du développement clinique du vaccin FLUCELVAX chez les nourrissons âgés de 6 à moins de 24 mois sont les suivantes :

- **Étude de phase I/II**
  - **V58P16[3] :** étude randomisée, multicentrique, en simple aveugle, conduite à l'échelle internationale (États-Unis, Finlande, Philippine, Thaïlande) du 20 décembre 2013 au 8 décembre 2014, évaluant l'immunogénicité et la tolérance de FLUCELVAX *versus* un vaccin trivalent produit sur œuf chez des nourrissons âgés de 6 à moins de 48 mois.
- **Études de phase III**
  - **V130_10 (17) :** étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, de non-infériorité, conduite aux États-Unis durant la saison grippale de 2019/2020, évaluant l'immunogénicité et la tolérance de FLUCELVAX TETRA *versus* un comparateur grippal AFLURIA TETRA chez des nourrissons âgés de 6 à moins de 48 mois ;
  - **V130_14[4] :** étude randomisée, multicentrique, avec observateur en aveugle, conduite dans quinze pays (Bangladesh, Bulgarie, République Tchèque, Estonie, Honduras, Lettonie, Malaisie, Nouvelle-Zélande, Pakistan, Philippines, Pologne, Roumanie, Afrique du Sud, Thaïlande, Ukraine) du 13 mai 2019 au 13 février 2024 évaluant l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance de FLUCELVAX TETRA *versus* un comparateur non grippal (vaccin conjugué polysaccharidique contre *Neisseria meningitidis* du sérogroupe C, NEISVAC®, PFIZER) chez des nourrissons âgés de 6 à moins de 48 mois. L'étude a été menée pendant 5 saisons grippales dans 75 centres répartis dans 15 pays, pendant les saisons grippales 2019 et 2023 dans l'hémisphère Sud (HS), et 2019/2020, 2020/2021 et 2022/2023 dans l'hémisphère Nord (HN).

2.2. Immunogénicité

2.2.1. Étude de phase I/II

V58P16 est une étude randomisée, multicentrique en simple aveugle, conduite à l'échelle internationale (États-Unis, Finlande, Thaïlande et Philippines) évaluant l'immunogénicité de différentes doses de FLUCELVAX chez des nourrissons âgés de 6 à 48 mois *versus* le vaccin FLUZONE (également appelé EFLUELDA en France et dans cet avis ; produit sur œufs). Les sujets étudiés ont reçu deux injections au cours de l'étude, la première à J1 et la seconde à J29. Les sujets ont été aléatoirement répartis (1:1:1:1) en quatre groupes correspondants chacun à une dose de vaccin (Tableau 4) et leurs caractéristiques sont disponibles dans les Tableau 4 et Tableau 5.

[3] https://clinicaltrials.gov/study/NCT02035696
[4] https://clinicaltrials.gov/study/NCT03932682

Tableau 4 : Étude V58P16 – Répartition des sujets analysés selon le schéma de l'étude – *all enrolled set*

Âge	TIVc Haute dose[a]	TIVc Dose complète[b]	TIVc Demi-dose[c]	TIVe[d]
6 à < 24 mois	88	83	83	82
24 à < 36 mois	42	42	42	41
36 à < 48 mois	44	41	42	41

TIVc : FLUCELVAX, vaccin produit sur culture cellulaire ; TIVe : EFLUELDA, vaccin produit sur œuf.
[a] : 67,5 µg d'HA par vaccination, soit 0,75 mL de TIVc à J1 et J29.
[b] : 45 µg d'HA par vaccination, soit 0,5 mL de TIVc à J1 et J29.
[c] : 22,5 µg d'HA par vaccination, soit 0,25 mL de TIVc à J1 et J29.
[d] : Pour les sujets de 6 à < 36 mois, une injection de 0,25 mL de TIVe à J1 et J29. Pour les sujets de 36 à < 48 mois, une injection de 0,5 mL de TIVe à J1 et J29.

Tableau 5 : Étude V58P16 – Données démographiques de la population – *all enrolled set*

	TIVc Haute dose	TIVc Dose complète	TIVc Demi-dose	TIVe*	Total
Âge (mois)					
Moyenne	25,3	25,0	25,6	25,3	25,3
Médiane	23,0	23,5	24,0	23,5	23,0
Écart-type	11,5	11,5	11,5	11,9	11,6
Minimum	6	6	6	6	6
Maximum	46	47	47	46	47
Sexe (n (%))					
Fille	84 (48 %)	82 (49 %)	77 (46 %)	87 (53 %)	330 (49 %)
Garçon	90 (52 %)	84 (51 %)	90 (54 %)	77 (47 %)	341 (51 %)
Pays d'enrôlement					
Finlande	0	0	0	1	1
Philippine	87	87	85	86	345
Thaïlande	74	72	73	72	291
USA	13	7	9	5	34

* Les doses de TIVe administrées étaient de 7,5 µg chez les enfants de 6 à < 36 mois et de 15 µg chez les enfants de 36 à < 48 mois.

La période de vaccination durant laquelle les deux vaccinations ont eu lieu, avec trois visites cliniques et quatre appels, s'est déroulée de J1 à J50, et celle de suivi durant laquelle a été programmée une visite clinique et cinq appels de suivi, s'est déroulée de J51 à J209.

Les vaccins de l'étude avaient les compositions suivantes :

- FLUCELVAX : 15 µg de chacune des souches suivantes A/H1N1 Brisbane/2010 CC, A/H3N2 Texas/2012, and B Massachusetts/2012 CC. Cette composition de vaccin était recommandée pour la saison 2013/2014 dans l'HN.
- EFLUELDA : 7,5 µg (pour les nourrissons âgés de 6 à moins de 36 mois) ou 15 µg (pour ceux âgés de 36 à moins de 48 mois) de chacune des souches suivantes A/H1N1 Brisbane/2010 CC, A/H3N2 Texas/2012, and B Massachusetts/2012 CC.

Les **critères d'inclusion** étaient les suivants :

- Sujet en bonne santé, fille ou garçon, âgé de 6 à moins de 48 mois au moment du recrutement, n'ayant jamais été vacciné précédemment par un vaccin antigrippal ;
- Parent(s) ou responsable(s) légal(aux) ayant donné leur consentement informé par écrit après que la nature de l'étude ait été expliquée selon les exigences de régulations locales ;
- Sujet en bonne santé selon les antécédents médicaux, les résultats de l'examen physique et le jugement clinique de l'investigateur ;
- Sujet capable de compléter toutes les procédures ;
- Sujet et ses parents ou responsables légaux disponibles pour toutes les visites cliniques planifiées lors de l'étude.

Pour participer à l'étude, les sujets devaient ne correspondre à aucun des **critères d'exclusion** suivants :

- Parents ou responsables légaux n'ayant pas pu comprendre et suivre les procédures requises pour la durée de l'étude et n'ayant pas pu déléguer cette tâche à une personne désignée ;
- Enfant dans l'entourage d'un des professionnels de recherche de l'étude ;
- Altération connue ou suspectée du système immunitaire (prise récente de traitement immunomodulateur tel qu'une corticothérapie long court, chimiothérapie anticancéreuse, immunostimulants, immunoglobuline parentérale ou infection par le VIH) ;
- Antécédent de grippe confirmée en laboratoire dans les 6 mois précédant la première visite ou de maladie aigüe et/ou fièvre (≥ 38°C) dans les 3 jours précédant la vaccination ;
- Antécédent de convulsion non fébrile ;
- Prise d'analgésique ou d'antipyrétique dans les 24 h précédant la première vaccination ;
- Pathologie qui, selon l'investigateur, pourrait interférer avec les résultats de l'étude ou qui pourrait mettre en danger l'individu en cas de participation à l'étude ;
- Antécédent de réaction anaphylactique et/ou réaction allergique sévère à l'un des composants des vaccins à l'étude ;
- Antécédent de syndrome de Guillain-Barré ;
- Antécédent de trouble de la coagulation considéré comme contre-indication à une injection intramusculaire ;
- Antécédent ou suspicion de troubles du développement (naissance prématurée ou faible poids de naissance) ;
- Participation à une autre étude clinique dans les quatre semaines précédant la première visite ou intention de participer à une autre étude clinique durant la période de l'étude.

Un retrait de l'étude pouvait se produire pour les cas suivants : souhait des parents/responsables légaux de retirer l'enfant de l'étude ; décès ; perte de vue ; raison administrative ; déviation du protocole.

Les critères de jugement de cette étude ont été :

- **Critère de jugement principal** : Sélectionner une dose optimale de FLUCELVAX pour les sujets pédiatriques âgés de 6 à moins de 48 mois selon l'*Overall Desirability Index* (ODI). Cet indicateur utilise la fonction de désirabilité définie par Harrington (1965) et par Derringer & Such (1980). Une fonction objective de désirabilité pour l'optimisation multiple est basée sur la moyenne géométrique des réponses transformées (ou la moyenne du logarithme naturel des désirabilités).

L'ODI est défini comme la moyenne pondérée des indices individuels suivant les paramètres clés d'immunogénicité et de sécurité TIVc *vs* TIVe : 1) Ratios des MGT entre chaque groupe ; 2) Différences en pourcentage de sujets ayant atteint la séroconversion (SC) selon les titres en HI dans chaque groupe ; 3) Différences en pourcentage de sujets rapportant des effets indésirables sollicités locaux sévères dans chaque groupe dans les 3 jours suivant toute vaccination ; 4) Différences en pourcentage de sujets rapportant des effets indésirables sollicités systémiques sévères dans chaque groupe dans les 3 jours suivant toute vaccination. Les réponses anticorps ont été évaluées à J1 et J50 (MGT, SC). Les effets indésirables sollicités ont été évalués durant les 7 jours suivant chaque vaccination mais le *scoring desirability index* était basé sur l'occurrence des effets indésirables graves dans les 3 jours suivant toute vaccination.

- **Objectif secondaire principal** : évaluer chaque dose de vaccin selon les critères d'immunogénicité du *Center for Biologics Evaluation, and Research* (CBER) en termes d'inhibition de l'hémagglutinine (HI) chez les enfants de 6 à moins de 48 mois.
- **Objectifs secondaires** :
  - Évaluer chaque dose de vaccin selon les critères d'immunogénicité du CHMP en termes de HI chez les enfants de 6 à moins de 48 mois ;
  - Évaluer chaque dose de vaccin selon les critères d'immunogénicité du CBER en termes de HI chez les enfants de 6 à moins de 48 mois ;
  - Réaliser des comparaisons par paires de tous les groupes de doses de vaccin selon les taux de MGT, les pourcentages de sujets atteignant la séroconversion ;
  - Évaluer la réponse des anticorps pour chaque groupe de doses de vaccins selon la mesure de la microneutralisation après la seconde vaccination.

Tableau 6 : Critères CHMP chez l'adulte utilisés dans l'étude V58P16 en l'absence de critères CHMP spécifiques aux populations pédiatriques

Critère	Valeur
Pourcentage de sujets atteignant la SC ou augmentation significative en termes de titres en HI	> 40 %
Ratio des moyennes géométriques (RMG)	> 2,5
Pourcentage de sujets atteignant des titres en HI ≥ 1:40	> 70 %

Tableau 7 : Étude V58P16 – Critères CBER pour l'évaluation immunologique d'un vaccin administré à une population pédiatrique, d'après l'étude V58P16

	Valeur pour la population pédiatrique (< 18 ans)
Critères pour l'évaluation immunologique générale	
Borne basse de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % pour les titres en HI ≥ 40	≥ 70 %
Borne basse de l'IC à 95 % pour la SC	≥ 40 %
Critères pour l'évaluation de non-infériorité immunologique	
Borne basse de l'IC à 95 % pour le ratio des MGT	≥ 0,67
Borne basse de l'IC à 95 % pour la différence entre les taux de SC	≥ -10 %

L'immunogénicité est évaluée selon les critères du CHMP et du CBER dont les données sont présentées dans les Tableau 8 et Tableau 9.

Tableau 8 : Étude V58P16 – MGT en HI (IC à 95 %), ratios des MGT à J1 et à J50 et ratios des groupes de vaccins chez les sujets de 6 à < 48 mois – *population per protocol*

	MGT				Ratio des groupes de vaccins		
	Haute dose TIVc N = 156 n [IC à 95 %]	Dose complète TIVc N = 145 n [IC à 95 %]	Demi-Dose TIVc N = 142 n [IC à 95 %]	TIVe N = 149 n [IC à 95 %]	Haute dose / TIVe	Dose complète / TIVe	Demi-dose / TIVe
	H1N1 : A/Brisbane/10/2010						
J1	18 [9,01 ; 35]	23 [11 ; 47]	19 [9,22 ; 38]	18 [8,93 ; 36]	0,99 [0,65 ; 1,52]	1,28 [0,83 ; 1,97]	1,05 [0,68 ; 1,61]
J50	198 [96 ; 406]	189 [89 ; 402]	162 [76 ; 344]	95 [45 ; 198]	2,09 [1,33 ; 3,26]	2 [1,27 ; 3,15]	1,71 [1,09 ; 2,7]
J50 / J1	11 [6,18 ; 20]	8,25 [4,48 ; 15]	8,62 [4,68 ; 16]	5,27 [2,9 ; 9,59]	2,1 [1,46 ; 3,02]	1,56 [1,08 ; 2,26]	1,64 [1,13 ; 2,37]
	H3N2 : A/Texas/50/2012						
J1	20 [9,54 ; 40]	15 [7,25 ; 32]	21 [9,83 ; 44]	27 [13 ; 57]	0,72 [0,46 ; 1,12]	0,56 [0,36 ; 0,88]	0,76 [0,48 ; 1,2]
J50	284 [179 ; 449]	231 [143 ; 374]	197 [122 ; 318]	471 [294 ; 743]	0,6 [0,45 ; 0,8]	0,49 [0,37 ; 0,66]	0,42 [0,31 ; 0,56]
J50 / J1	15 [8,79 ; 24]	15 [8,92 ; 26]	9,49 [5,61 ; 16]	17 [10 ; 29]	0,84 [0,62 ; 1,15]	0,87 [0,64 ; 1,2]	0,55 [0,4 ; 0,76]
	Yamagata : B/Massachusetts/2/2012						
J1	5,74 [5,03 ; 6,56]	5,5 [4,79 ; 6,32]	5,42 [4,72 ; 6,23]	5,78 [5,05 ; 6,62]	0,99 [0,91 ; 1,08]	0,95 [0,88 ; 1,03]	0,94 [0,86 ; 1,02]
J50	33 [21 ; 50]	27 [17 ; 42]	24 [15 ; 38]	42 [27 ; 65]	0,79 [0,6 ; 1,03]	0,64 [0,49 ; 0,84]	0,58 [0,44 ; 0,76]
J50 / J1	5,7 [3,74 ; 8,69]	4,85 [3,13 ; 7,54]	4,45 [2,87 ; 6,91]	7,21 [4,69 ; 11]	0,79 [0,61 ; 1,03]	0,67 [0,52 ; 0,88]	0,62 [0,47 ; 0,81]

n : valeur ; IC à 95 % : Intervalle de Confiance à 95 % ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres ; J50 / J1 : rapport des MGT entre J1 et J50 de l'étude ; TIVc : FLUCELVAX ; TIVe : EFLUELDA ; Dose / TIVe : ratio des MGT entre la dose considérée et EFLUELDA

Tableau 9 : Étude V58P16 – Pourcentage de sujets présentant une séroconversion ou une augmentation significative des titres en HI à J50 et différence entre les groupes de vaccins – *population per protocol*

Souche	Séroconversion ou augmentation significative % [IC à 95%]				Différence entre les groupes de vaccins % [IC à 95 %]		
	Haute dose TIVc	Dose complète TIVc	Demi-dose TIVc	TIVe	Haute dose – TIVe	Dose complète – TIVe	Demi-dose – TIVe
H1N1 : A/Brisbane/10/2010	83 [77 ; 89]	82 [75 ; 88]	80 [72 ; 86]	74 [66 ; 81]	10 [0 ; 18,8]	8 [-1,3 ; 17,7]	6 [-4 ; 15,4]
H3N2 : A/Texas/50/2012	94 [89 ; 97]	90 [84 ; 95]	87 [81 ; 92]	93 [87 ; 96]	2 [-4,2 ; 7,7]	-2 [-9,1 ; 4,3]	-5 [-12,6 ; 1,7]
Yamagata : B/Massachusetts/2/2012	69 [61 ; 76]	70 [61 ; 77]	63 [54 ; 71]	80 [73 ; 86]	-11 [-20,9 ; -1,4]	-10 [-20,1 ; 0]	-17 [-27,3 ; -6,8]

La séroconversion est définie comme : sujets à J1 avec titre en HI < 10, et titre ≥ 40 après vaccination ou sujets avec un titre en HI ≥ 10 avec une augmentation d'au moins 4 fois le titre après vaccination.

En l'absence de différences significatives entre les groupes sur le plan immunologique, selon les critères CBER, l'indice global de désirabilité (ODI*)* n'a pas permis d'identifier une dose optimale de FLUCELVAX pour les enfants âgés de 6 mois à moins de 48 mois. Par ailleurs, l'étude ne comportait pas de stratification par âge des données, information qui aurait permis la comparaison entre les différents groupes d'âge.

2.2.2. Études de phase III

L'immunogénicité du vaccin FLUCELVAX TETRA a été évaluée dans deux études de phase III : V130_10 et V130_14.

Étude V130_10 : L'objectif de cette étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, menée dans 47 centres aux États-Unis, était d'évaluer l'immunogénicité de FLUCELVAX TETRA (QIVc) *versus* un comparateur grippal autorisé aux États-Unis (AFLURIA TETRA, nommé Comparateur QIV) chez les enfants âgés de 6 à moins de 48 mois.

Au total 2 414 sujets ont été recrutés. Parmi eux 2 402 ont reçu un vaccin à l'étude, dont 1 597 dans le groupe QIVc et 805 dans le groupe comparateur QIV (randomisation 2:1). Parmi les 1 597 sujets du groupe QIVc, 882 ont reçu une seule dose de vaccin et 715 deux doses de vaccin. Au total, 77 sujets qui devaient recevoir 2 doses de vaccin n'ont pas reçu la 2ème dose.

Les vaccins à l'étude avaient les compositions suivantes :

- FLUCELVAX QIVc : A/Idaho/07/2018; A/Indiana/08/2018 ; B/Singapore/INFTT-16-0610/2016 ; B/Iowa/06/2017
- Comparateur QIV : A/Brisbane/02/2018 ; A/Kansas/14/2017 (X-327) ; B/Phuket/3073/2013 (BVR-1B) ; B/Maryland/15/2016

Dans le groupe QIVc, la médiane d'âge était de 28,2 mois et de 28,1 mois dans le groupe comparateur QIV. La population étudiée était composée à 49 % de filles et 51 % de garçons.

Les **critères d'inclusion** dans l'étude étaient les suivants :

- Individu en bonne santé générale, âgé de 6 à 47 mois au moment du consentement éclairé donné à l'écrit par les parents ou responsables légaux ;
- Individu pouvant participer à l'intégralité de l'étude, y compris la période de suivi.

Pour participer à l'étude, les sujets devaient ne correspondre à aucun des **critères d'exclusion** suivants :

- Sujet faisant partie de l'entourage de l'un des professionnels engagés dans l'étude ;
- Maladie aiguë fébrile ;
- Antécédent de toute forme de réaction anaphylactique ou réaction sévère aux vaccins ou autre dispositif médical utilisé lors de l'administration ;
- Antécédent de vaccination contre la grippe dans les 6 mois précédant l'étude ;
- Antécédent de toute autre vaccination dans les 14 jours précédents (vaccins inactivés) ou 28 jours précédents (vaccins vivants) ou prévision d'une autre vaccination dans les 28 jours suivant l'étude en cours ;
- Contre-indication à l'utilisation de la voie intra-musculaire (troubles de la coagulation ou traitement par anticoagulant dans les 3 semaines précédant la vaccination) ;
- Antécédent connu de syndrome de Guillain-Barré ou autres maladies démyélinisantes (encéphalomyélite, myélite transverse) ;

- Dysfonctionnement du système immunitaire : antécédent ou suspicion de maladie du système immunitaire, prise de traitements pouvant moduler le système immunitaire (corticothérapie long cours dans les 90 jours précédant l'étude, chimiothérapie anticancéreuse antinéoplasique, radiothérapie, immunoglobulines dans les 180 jours précédant l'étude) ;
- Administration d'un médicament d'essai clinique dans les 30 jours précédant l'étude ou intention de participer à un autre essai clinique durant l'étude ;
- Toute autre pathologie, à la discrétion de l'investigateur, qui pourrait interférer avec les résultats de l'étude ou qui pourrait augmenter le risque du sujet.

L'objectif principal de l'étude V130_10 en termes d'immunogénicité était de démontrer la non-infériorité de QIVc *versus* Comparateur QIV. Les critères de jugement considérés ont été : MGT, pourcentage de sujets ayant atteints la séroconversion définie comme des titres en HI ou microneutralisation (MN) pré-vaccination < 1:10 avec des titres post-vaccination ≥ 1:40 ou avec des titres en HI ou MN pré-vaccination ≥ 1:10 et une augmentation d'au moins 4 fois cette valeur en post-vaccination.

Tableau 10 : Étude V130_10 – MGT et taux de séroconversion des sujets étudiés à J29 (sujets précédemment vaccinés) ou J57 (sujets non vaccinés précédemment), *per protocol analysis set*

	QIVc	Comparateur QIV	Ratio des groupes	Différence des groupes
A/H1N1				
N	**1 092**	**575**	-	-
MGT (n [IC 95 %])	78,0 [70,75 ; 86,03]	57,3 [50,76 ; 64,63]	0,73 [0,65 ; 0,84]	-
SCR (% [IC 95 %])	58,24 [55,25 ; 61,19]	46,78 [42,64 ; 50,96]	-	-11,46 [-16,45 ; -6,42]
A/H3N2				
N	**1 078**	**572**	-	-
MGT (n [IC 95 %]	23,1 [21,21 ; 25,12]	23,9 [21,57 ; 26,57]	1,04 [0,93 ; 1,16]	
SCR (% [IC 95%])	27,64 [24,99 ; 30,42]	30,77 [27,01 ; 34,73]	-	3,13 [-1,44 ; 7,81]
B/Yamagata				
N	**1 092**	**575**	-	-
MGT (n [IC 95 %]	35,6 [32,93 ; 38,58]	26,0 [23,54 ; 28,63]	0,73 [0,66 ; 0,81]	-
SCR (% [IC 95%])	46,52 [43,53 ; 49,53]	31,65 [27,87 ; 35,63]	-	-14,87 [-19,61 ; -9,98]
B/Victoria				
N	**1 092**	**575**	-	-
MGT (n [IC 95 %]	22,4 [20,70 ; 24,19]	19,6 [17,81 ; 21,58]	0,88 [0,79 ; 0,97]	-
SCR (% [IC 95%])	30,31 [27,60 ; 33,13]	24,35 [20,89 ; 28,07]	-	-5,96 [-10,33 ; -1,44]

SCR : taux de séroconversion ; Les MGT et les SCR ont été mesurées par le taux de HI pour les souches A/H1N1, B/Yamagata et B/Victoria et par le taux de MN pour la souche A/H3N2, en utilisant des *cell-derived target viruses* ; Critère de succès : pour les MGT, la borne supérieure de l'IC à 95 % pour le ratio des groupes (MGT QIVc / MGT comparateur QIV) ne devait pas dépasser 1,5. Pour les SCR, la borne supérieure de l'IC à 95 % pour la différence des groupes (SCR QIVc – SCR comparateur QIV) ne devait pas dépasser 10 %.

> Les critères de succès énoncés dans l'étude V130_10 ont été remplis pour chacune des souches du vaccin QIVc. Il est possible de conclure à la non-infériorité du FLUCELVAX TETRA par rapport au comparateur QIV pour les 4 souches étudiées selon les différents critères de succès considérés par les auteurs.

Étude V130_14 : L'objectif de cette étude randomisée, multicentrique, avec observateur en aveugle, conduite dans 15 pays (75 centres) était d'évaluer l'immunogénicité (objectif secondaire) de FLUCELVAX TETRA *versus* un comparateur non grippal (vaccin conjugué polysaccharidique contre *Neisseria meningitidis* du sérogroupe C, NEISVAC®, PFIZER) chez des nourrissons âgés de 6 à moins de 48 mois.

Au total, 5 723 sujets âgés de 6 à 47 mois ont été recrutés dans l'étude V130_14 et randomisés dans un ratio 1:1 pour recevoir FLUCELVAX QIVc ou le comparateur vaccinal (Comparateur QIV). Parmi ces 5 723 sujets étudiés, 5 697 ont reçu un vaccin à l'étude, dont 2 856 dans le groupe FLUCELVAX QIVc et 2 841 dans le groupe Comparateur QIV. Sur les 2 856 sujets ayant reçu le FLUCELVAX QIVc, 2 761 ont reçu deux doses de FLUCELVAX QIVc compte tenu de leurs antécédents de vaccination contre la grippe.

La randomisation a été stratifiée selon l'âge, avec une répartition prévue d'au moins 30 % des sujets âgés de 6 à 23 mois et d'au moins 30 % des sujets âgés de 24 à 47 mois. Les sujets recrutés ont également été stratifiés selon leurs antécédents de vaccination contre la grippe (« déjà vaccinés » et « jamais vaccinés ») afin de permettre l'attribution du nombre approprié de doses du vaccin à l'étude.

L'étude a été menée pendant 5 saisons grippales dans 75 centres répartis dans 15 pays, pendant les saisons grippales 2019 et 2023 dans l'HS, et 2019/2020, 2020/2021 et 2022/2023 dans l'HN.

Les sujets du groupe FLUCELVAX QIVc ont reçu une dose intramusculaire (IM) de 0,5 mL (1 ou 2 doses, selon leurs antécédents de vaccination contre la grippe). Les sujets du groupe vacciné avec le Comparateur QIV ont reçu une dose IM de 0,5 mL du vaccin de comparaison non grippal, à savoir le vaccin conjugué polysaccharidique contre le méningocoque du groupe C : MenC (NeisVac-C). Pour les sujets du groupe vacciné avec le Comparateur qui n'avaient pas été vaccinés auparavant, la deuxième dose du vaccin à l'étude pendant la période de traitement était une dose intramusculaire (IM) de 0,5 mL de solution saline injectable.

Dans l'ensemble, seuls 1,9 % des sujets avaient déjà été vaccinés contre la grippe (et devaient donc recevoir une seule dose du vaccin à l'étude) et 98,1 % des sujets n'avaient jamais été vaccinés contre la grippe (et devaient donc recevoir deux doses du vaccin à l'étude).

Tableau 10 : Étude V130_14 – Données démographiques et caractéristiques de base chez les sujets âgés de 6 à 47 mois – selon la randomisation – Efficacité *FAS*

	FLUCELVAX QIVc N = 2 856	Comparateur QIV N = 2 835	Total N = 5 691
Âge			
N	2 856	2 835	5 691
Moyenne (écart-type)	25,8 (11,9)	26,0 (11,9)	25,9 (11,9)
Âge par groupe (n (%))			
6 – 23 mois	1 266 (44,3)	1 249 (44,1)	2 515 (44,2)
24 – 47 mois	1 590 (55,7)	1 586 (55,9)	3 176 (55,8)
Sexe (n (%))			
Filles	1 417 (49,6)	1 321 (46,6)	2 738 (48,1)
Garçons	1 439 (50,4)	1 514 (53,4)	2 953 (51,9)
Précédemment vacciné contre la grippe (n (%))			
Oui	48 (1,7)	62 (2,2)	110 (1,9)

Non	2 808 (98,3)	2 773 (97,8)	5 581 (98,1)
Saisons			
1	344 (12,0)	347 (12,2)	691 (12,1)
2	495 (17,3)	484 (17,1)	979 (17,2)
3	523 (18,3)	518 (18,3)	1 041 (18,3)
4	496 (17,4)	501 (17,7)	997 (17,5)
5	998 (34,9)	985 (34,7)	1 983 (34,8)
Pays			
Afrique du Sud	376 (13,2)	373 (13,2)	749 (13,2)
Bangladesh	101 (3,5)	99 (3,5)	200 (3,5)
Bulgarie	130 (4,6)	135 (4,8)	265 (4,7)
République Tchèque	41 (1,4)	38 (1,3)	79 (1,4)
Estonie	625 (21,9)	620 (21,9)	1 245 (21,9)
Honduras	147 (5,1)	149 (5,3)	296 (5,2)
Lettonie	3 (0,1)	2 (0,1)	5 (0,1)
Malaisie	31 (1,1)	34 (1,2)	65 (1,1)
Nouvelle Zélande	7 (0,2)	7 (0,2)	14 (0,2)
Pakistan	279 (9,8)	280 (9,9)	559 (9,8)
Philippines	608 (21,3)	601 (21,2)	1 209 (21,2)
Pologne	215 (7,5)	215 (7,6)	430 (7,6)
Roumanie	38 (1,3)	33 (1,2)	71 (13,2)
Thaïlande	72 (2,5)	69 (2,4)	141 (2,5)
Ukraine	183 (6,4)	180 (6,3)	363 (6,4)

Source : Section 5.3.5.1, V130_14 CSR, Tableau 10-7.
Tel que randomisé : selon le vaccin qu'un sujet devait recevoir, qui peut être différent du vaccin qu'il a effectivement reçu.

Tableau 11 : Étude V130_14 – Aperçu des ensembles d'efficacité et d'immunogénicité analysés - tels que randomisés

	FLUCELVAX QIVc **N = 2 860** **n (%)**	**Comparateur QIV** **N = 2 863** **n (%)**	**Total** **N = 5723** **n (%)**
Population recrutée	2 860 (100)	2 863 (100)	5 723 (100)
Population randomisée	2 857 (99,9)	2 840 (99,2)	5 697 (99,5)
Efficacité FAS	2 856 (99,9)	2 835 (99,0)	5 691 (99,4)
Efficacité PPS	2 573 (90,0)	2 531 (88,4)	5 104 (89,2)
Population d'immunogénicité	536	529	1 065
Immunogénicité FAS	525 (97,9)	524 (99,1)	1 049 (98,5)
Immunogénicité PPS	496 (92,5)	498 (94,1)	994 (93,3)

Source : Section 5.3.5.1, V130_14 CSR, Tableau 10-3.
FAS = ensemble complet d'analyses ; PPS = ensemble conforme au protocole
Tel que randomisé : selon le vaccin qu'un sujet était censé recevoir, qui peut être différent du vaccin qu'il a effectivement reçu.

Cette étude visait à évaluer la réponse immunitaire à FLUCELVAX QIVc à chaque saison d'étude. Des échantillons de sérum ont été prélevés avant et 4 semaines après la dernière vaccination chez un sous-groupe de sujets âgés de 6 à 47 mois dans chaque groupe vacciné de l'étude.

Au total, 1 049 sujets ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter (FAS) de l'immunogénicité (220 dans la saison 1, 218 dans la saison 2, 223 dans la saison 3, 172 dans la saison 4 et 216 dans la saison 5). La réponse immunitaire à chacune des 4 souches vaccinales de FLUCELVAX QIVc sélectionnées pour la saison a été évaluée à l'aide des critères d'évaluation suivants : MGT avant et après la vaccination ; Rapport Moyen Géométrique (RMG) ; et taux de séroconversion (TSC).

L'immunogénicité a été évaluée à J1 (avant la vaccination) et à J29 (sujets déjà vaccinés recevant une dose unique du vaccin à l'étude) ou J57 (sujets non vaccinés auparavant recevant deux doses du vaccin à l'étude) pour les quatre souches du vaccin antigrippal, à l'aide des tests HI et MN validés pour la saison. Les souches vaccinales pour FLUCELVAX QIVc peuvent changer d'une saison à l'autre, en fonction des recommandations de l'OMS concernant les souches pour la saison grippale donnée. Les résultats d'immunogénicité sont donc présentés par saison, même si une souche vaccinale spécifique n'a pas changé entre les saisons.

Tableau 12 : Étude V130_14 – MGT, RMG et TSC avant et après la vaccination chez des sujets âgés de 6 à 47 mois (données du test HI) – Randomisés – Immunogénicité *FAS*

	Saison 1		Saison 2		Saison 3		Saison 4		Saison 5	
	QIVc	Comp	QIVc	Comp	QIVc	Comp	QIVc	Comp	QIVc	Comp
	N ou % [IC à 95 %]		N ou % [IC à 95 %]		N ou % |IC à 95 %]		N ou % [IC à 95 %]		N ou % [IC à 95 %]	
A/H1N1										
N	**112**	**108**	**107**	**111**	**111**	**112**	**87**	**85**	**108**	**108**
J1 HI MGT	40,06 [21,4 1 ; 74,97]	44,28 [24,19 ; 81,07]	22,99 [9,52 ; 55,49]	27,50 [11,60 ; 65,18]	10,15 [4,45 ; 23,13]	8,72 [3,87 ; 19,60]	57,83 [34,41 ; 97,19]	58,00 [34,81 ; 96,64]	13,60 [1,97 ; 93,97]	13,94 [1,95 ; 99,61]
J29/J57 HI MGT	126,39 [68,37 ; 233,66]	60,33 [33,32 ; 109,21]	60,77 [33,77 ; 109,38]	11,24 [6,32 ; 20,02]	49,38 [22,92 ; 106,39]	5,45 [2,56 ; 11,58]	149,01 [96,96 ; 229,01]	81,71 [53,55 ; 124,68]	362,71 [74,42 ; 1767,89]	60,84 [12,14 ; 304,84]
Titre HI RMG	3,36 [1,69 ; 6,66]	1,53 [0,79 ; 2,95]	3,71 [2,04 ; 6,73]	0,67 [0,37 ; 1,20]	6,28 [2,91 ; 13,56]	0,70 [0,33 ; 1,50]	2,59 [1,51 ; 4,45]	1,42 [0,83 ; 2,41]	19,20 [3,61 ; 102,12]	3,20 [0,58 ; 17,52]
Titre TSC HI (%)	45,54 [36,10 ; 55,22]	12,04 [6,57 ; 19,70]	57,01 [47,08 ; 66,54]	3,60 [0,99 ; 8,97]	68,47 [58,96 ; 76,96]	2,68 [0,56 ; 7,63]	29,89 [20,54 ; 40,65]	4,71 [1,30 ; 11,61]	75,00 [65,75 ; 82,83]	12,96 [7,27 ; 20,79]
A/H3N2										
N	**NA**	**NA**	**107**	**111**	**NA**	**NA**	**87**	**85**	**108**	**108**
J1 HI MGT	NA	NA	12,21 [5,59 ; 26,70]	14,14 [6,57 ; 30,41]	NA	NA	46,38 [21,09 ; 101,98]	35,62 [16,41 ; 77,30]	82,67 [19,98 ; 342,16]	120,80 [28,47 ; 512,58]
J29/J57 HI MGT	NA	NA	95,36 [43,91 ; 207,07]	8,79 [4,11 ; 18,77]	NA	NA	67,88 [36,64 ; 125,77]	38,85 [21,22 ; 71,10]	440,30 [127,04 ; 1 526,08]	57,87 [16,29 ; 205,63]
Titre HI RMG	NA	NA	7,43 [2,95 ; 18,75]	0,62 [0,25 ; 1,54]	NA	NA	1,81 [0,86 ; 3,81]	1,19 [0,57 ; 2,48]	7,14 [1,81 ; 28,16]	0,80 [0,20 ; 3,24]

Titre TSC HI (%)	NA	NA	70,09 [60,48 ; 78,56]	6,31 [2,57 ; 12,56]	NA	NA	44,83 [34,15 ; 55,87]	28,24 [19,00 ; 39,04]	84,26 [76,00 ; 90,55]	15,74 [9,45 ; 24,00]
B/Yamagata										
N	**112**	**108**	**107**	**111**	**111**	**111**	**87**	**85**	**108**	**108**
J1 HI MGT	11,66 [8,26 ; 16,46]	11,53 [8,27 ; 16,09]	9,87 [6,86 ; 14,22]	8,22 [5,75 ; 11,75]	7,65 [4,25 ; 13,79]	7,54 [4,19 ; 13,57]	8,96 [6,78 ; 11,84]	9,49 [7,22 ; 12,48]	7,30 [4,19 ; 12,73]	7,35 [4,18 ; 12,95]
J29/J57 HI MGT	18,94 [13,07 ; 27,46]	6,90 [4,82 ; 9,87]	23,65 [14,04 ; 39,85]	13,57 [8,17 ; 22,53]	13,85 [6,91 ; 27,77]	5,26 [2,63 ; 10,53]	13,80 [8,95 ; 21,28]	4,70 [3,06 ; 7,22]	53,72 [20,85 ; 138,40]	8,04 [3,07 ; 21,06]
Titre HI RMG	2,52 [1,75 ; 3,63]	0,92 [0,65 ; 1,31]	3,38 [2,02 ; 5,67]	1,96 [1,18 ; 3,25]	1,95 [0,91 ; 4,15]	0,75 [0,35 ; 1,59]	2,03 [1,32 ; 3,13]	0,68 [0,44 ; 1,04]	8,04 [3,12 ; 20,72]	1,20 [0,46 ; 3,15]
Titre TSC HI (%)	37,50 [28,53 ; 47,15]	3,70 [1,02 ; 9,21]	24,30 [16,53 ; 33,54]	6,31 [2,57 ; 12,56]	23,42 [15,91 ; 32,41]	0,90 [0,02 ; 4,92]	29,89 [20,54 ; 40,65]	1,18 [0,03 ; 6,38]	66,67 [56,95 ; 75,45]	3,70 [1,02 ; 9,21]
B/Victoria										
N	**112**	**108**	**107**	**111**	**111**	**112**	**87**	**85**	**108**	**108**
J1 HI MGT	7,40 [5,35 ; 10,24]	8,36 [6,11 ; 11,43]	9,37 [7,46 ; 11,76]	9,31 [7,45 ; 11,63]	8,34 [5,40 ; 12,90]	9,39 [6,12 ; 14,42]	5,82 [5,18 ; 6,53]	6,08 [5,42 ; 6,82]	7,84 [1,38 ; 44,61]	5,92 [1,01 ; 34,73]
J29/J57 HI MGT	14,97 [10,42 ; 21,49]	7,01 [4,94 ; 9,95]	16,84 [11,32 ; 25,07]	8,82 [5,97 ; 13,02]	9,54 [5,60 ; 16,25]	4,88 [2,89 ; 8,26]	23,92 [13,98 ; 40,92]	4,67 [2,73 ; 7,97]	539,53 [158,62 ; 1 835,19]	45,34 [13,01 ; 157,93]
Titre HI RMG	2,01 [1,37 ; 2,96]	0,90 [0,62 ; 1,30]	1,79 [1,15 ; 2,79]	0,94 [0,61 ; 1,46]	1,43 [0,83 ; 2,44]	0,71 [0,42 ; 1,21]	4,44 [2,62 ; 7,55]	0,85 [0,51 ; 1,43]	32,55 [8,85 ; 119,71]	2,95 [0,78 ; 11,09]
Titre TSC HI (%)	24,11 [16,53 ; 33,10]	2,78 [0,58 ; 7,90]	13,08 [7,34 ; 20,98]	0,90 [0,02 ; 4,92]	9,91 [5,05 ; 17,04]	0 [NE ; NE]	42,53 [31,99 ; 53,59]	3,53 [0,73 ; 9,97]	80,56 [71,83 ; 87,54]	8,33 [3,88 ; 15,23]

Source : Section 5.3.5.1, V130_14 CSR, Tableau 11-6.
QIVc = FLUCELVAX QIVc ; Comp = Comparateur QIV de l'étude ; IC = intervalle de confiance ; FAS = ensemble complet d'analyses ; RMG = rapport des moyennes géométriques ; MGT = titre moyen géométrique ; HI = inhibition de l'hémagglutination ; NA = non applicable (en raison de l'absence d'agglutination de A/H3N2 dans le test HI) ; NE = non estimable ; HN = hémisphère nord ; QIVc = vaccin antigrippal quadrivalent à sous-unités cellulaires ; TSC = taux de séroconversion ; HS = hémisphère sud. Saison 1 = HS 2019 ; Saison 2 = HN 2019/2020 ; Saison 3 = HN 2020/2021 ; Saison 4 = HN 2022/2023 ; Saison 5 = HS 2023.

Les souches A/H3N2 des saisons 1 et 3 n'ont pas agglutiné les globules rouges dans le test HI, dû à des changements évolutifs récents dans les acides aminés des protéines de surface HA et NA de ce virus, entraînant une diminution de la capacité de l'HA à agglutiner les globules rouges cibles dans le test HI. Pour les saisons 1 et 3, le test de microneutralisation (MN) est considéré comme le test d'immunogénicité principal.

FLUCELVAX QIVc était immunogène tout au long des saisons, provoquant des réponses HI très variables avec des RMG compris entre 2,59 et 19,20 (A/H1N1), 1,81 et 7,43 (A/H3N2), 1,95 et 8,04 (B/Yamagata) et 1,43 et 32,55 (B/Victoria). Les taux de séroconversion étaient également variables, plus élevés pour les souches A (A/H1N1 : 29,89 – 75 % ; A/H3N2 : 44,83 – 84,26 %) que pour les souches B (B/Yamagata : 23,42 – 66,67 % ; B/Victoria : 9,91 – 80,56 %).

Pour les saisons 2 et 3, les résultats montrent une faible immunogénicité pour la souche B/Victoria : les RMG étaient de 1,79 et 1,43 (avec un IC à 95 % chevauchant celui du vaccin comparateur), et la séroconversion n'a atteint respectivement que 13,08 % et 9,91 %.

Tableau 13 : Étude V130_14 – MGT, RMG et SCR avant et après la vaccination chez des sujets âgés de 6 à 47 mois (données du test MN) – Randomisés – Immunogénicité *FAS*

Saison	Saison 1		Saison 2		Saison 3		Saison 4		Saison 5	
	QIVc	Comp	QIVc	Comp	QIVc	Comp	QIVc	Comp	QIVc	Comp
	(n ou %) [IC à 95 %]		(n ou %) [IC à 95 %]		(n ou %) [IC à 95 %]		(n ou %) [IC à 95 %]		(n ou %) [IC à 95 %]	
N	N = 112	N = 108	N = 107	N = 111	N = 111	N = 112	N= 87	N = 85	N = 108	N = 108
A/H1N1										
MGT/MN J1	22,06 [9,53 ; 51,07]	31,10 [13,83 ; 69,92]	57,54 [18,79 ; 176,16]	55,89 [18,69 ; 167,19]	61,40 [16,51 ; 228,37]	43,43 [11,93 ; 158,11]	32,15 [19,17 ; 53,90]	35,32 [21,25 ; 58,71]	113,94 [36,64 ; 354,34]	115,49 [36,41 ; 366,35]
MGT/MN J29/57	329,08 [196,16 ; 552,06]	36,24 [21,97 ; 59,79]	473,15 [247,69 ; 903,85]	66,69 [35,39 ; 125,71]	459,87 [157,55 ; 1342,41]	19,32 [6,76 ; 55,21]	86,91 [58,51 ; 129,11]	46,51 [31,53 ; 68,60]	352,09 [110,01 ; 1126,90]	86,61 [26,51 ; 282,92]
RMG/MN	16,16 [9,52 ; 27,45]	1,70 [1,02 ; 2,83]	8,12 [4,19 ; 15,75]	1,15 [0,60 ; 2,20]	17,55 [5,72 ; 53,86]	0,81 [0,27 ; 2,44]	2,37 [1,54 ; 3,67]	1,23 [0,80 ; 1,88]	3,47 [1,07 ; 11,24]	0,85 [0,26 ; 2,81]
TSC/MN [%]	73,21 [64,02 ; 81,14]	2,78 [0,58 ; 7,90]	74,77 [65,45 ; 82,67]	4,50 [1,48 ; 10,20]	87,39 [79,74 ; 92,93]	4,46 [1,47 ; 10,11]	32,18 [22,56 ; 43,06]	7,06 [2,63 ; 14,73]	68,52 [58,88 ; 77,12]	15,74 [9,45 ; 24,00]
A/H3N2										
MGT/MN J1	6,92 [4,91 ; 9,76]	6,29 [4,51 ; 8,76]	4,96 [4,19 ; 5,88]	4,80 [4,07 ; 5,67]	7,02 [3,18 ; 15,51]	8,33 [3,82 ; 18,16]	17,70 [10,34 ; 30,31]	15,77 [9,29 ; 26,76]	26,08 [7,79 ; 87,37]	25,98 [7,59 ; 88,87]
MGT/MN J29/57	27,55 [18,70 ; 40,58]	10,95 [7,52 ; 15,94]	12,04 [7,60 ; 19,08]	5,31 [3,38 ; 8,34]	57,93 [28,43 ; 118,06]	10,49 [5,21 ; 21,09]	35,99 [18,52 ; 69,94]	14,78 [7,70 ; 28,34]	139,97 [41,52 ; 471,84]	30,22 [8,78 ; 104,08]
RMG/MN	3,28 [2,23 ; 4,84]	1,32 [0,91 ; 1,92]	2,14 [1,35 ; 3,40]	0,93 [0,59 ; 1,46]	5,92 [2,79 ; 12,56]	1,01 [0,48 ; 2,13]	2,74 [1,39 ; 5,38]	1,16 [0,60 ; 2,26]	4,40 [1,30 ; 14,88]	0,95 [0,27 ; 3,28]
TSC/MN [%]	38,39 [29,36 ; 48,06]	4,63 [1,52 ; 10,47]	20,56 [13,36 ; 29,46]	1,80 [0,22 ; 6,36]	57,66 [47,92 ; 66,98]	1,79 [0,22 ; 6,30]	33,33 [23,58 ; 44,25]	10,59 [4,96 ; 19,15]	71,30 [61,80 ; 79,59]	15,74 [9,45 ; 24,00]
B/Yamagata										
MGT/MN J1	76,91 [53,50 ; 110,55]	66,14 [46,60 ; 93,87]	65,25 [35,87 ; 118,70]	60,03 [33,41 ; 107,86]	15,33 [7,73 ; 30,41]	15,26 [7,78 ; 29,93]	53,41 [32,42 ; 88,00]	54,11 [33,12 ; 88,41]	51,81 [23,27 ; 115,35]	45,20 [20,02 ; 102,06]
MGT/MN J29/57	278,89 [202,31 ; 384,46]	88,67 [65,06 ; 120,84]	283,42 [183,07 ; 438, 79]	126,59 [82,43 ; 194,41]	55,17 [27,19 ; 111,92]	19,24 [9,59 ; 38,59]	84,60 [55,74 ; 128,38]	52,11 [34,57 ; 78,55]	169,24 [75,01 ; 381,86]	49,34 [21,58 ; 112,85]
RMG/MN	3,93 [2,81 ; 5,49]	1,30 [0,94 ; 1,79]	3,05 [1,95 ; 4,75]	1,38 [0,89 ; 2,13]	3,15 [1,47 ; 6,71]	1,10 [0,52 ; 2,32]	1,82 [1,15 ; 2,88]	1,11 [0,71 ; 1,75]	3,81 [1,56 ; 9,33]	1,19 [0,48 ; 2,95]

TSC/MN [%]	46,43 [36,95 ; 56,10]	0,93 [0,02 ; 5,05]	30,84 [22,27 ; 40,50]	3,60 [0,99 ; 8,97]	36,94 [27,97 ; 46,62]	4,46 [1,47 ; 10,11]	19,54 [11,81 ; 29,43]	4,71 [1,30 ; 11,61]	54,63 [44,76 ; 64,24]	7,41 [3,25 ; 14,07]
B/Victoria										
MGT/MN J1	6,07 [4,82 ; 7,65]	6,64 [5,31 ; 8,30]	4,99 [4,16 ; 5,99]	5,18 [4,33 ; 6,18]	9,09 [4,80 ; 17,24]	10,71 [5,71 ; 20,09]	8,79 [6,40 ; 12,07]	7,72 [5,66 ; 10,55]	15,97 [2,53 ; 100,98]	12,20 [1,87 ; 79,68]
MGT/MN J29/57	14,23 [10,95 ; 18,51]	7,00 [5,44 ; 9,02]	5,29 [4,03 ; 6,92]	5,26 [4,04 ; 6,85]	26,81 [14,06 ; 51,12]	9,65 [5,12 ; 18,20]	121,02 [59,56 ; 245,87]	5,99 [2,99 ; 11,97]	938,65 [230,67 ; 3819,51]	39,32 [9,41 ; 164,32]
RMG/MN	2,17 [1,67 ; 2,82]	1,07 [0,83 ; 1,37]	1,04 [0,77 ; 1,40]	1,01 [0,75 ; 1,35]	2,74 [1,37 ; 5,47]	0,92 [0,47 ; 1,83]	16,90 [8,36 ; 34,19]	0,86 [0,43 ; 1,72]	31,51 [7,19 ; 138,05]	1,42 [0,31 ; 6,37]
TSC/MN [%]	20,54 [13,49 ; 29,20]	0,93 [0,02 ; 5,05]	0,93 [0,02 ; 5,10]	2,70 [0,56 ; 7,70]	25,23 [17,46 ; 34,35]	0,89 [0,02 ; 4,87]	87,36 [78,50 ; 93,52]	7,06 [2,63 ; 14,73]	94,44 [88,30 ; 97,93]	9,26 [4,53 ; 16,37]

Source : Section 5.3.5.1, V130_14 CSR, Tableau 11-7.
QIVc = FLUCELVAX QIVc ; Comp = Comparateur QIV ; FAS = ensemble complet d'analyses ; RMG = rapport des moyennes géométriques ; MGT = titre moyen géométrique ; IC = intervalle de confiance ; MN = microneutralisation ; n = valeur observée ; N = effectif du groupe étudié ; HN = hémisphère nord ; QIVc = vaccin antigrippal quadrivalent à sous-unités cellulaires ; TSC = taux de séroconversion ; HS = hémisphère sud. Saison 1 = HS 2019 ; Saison 2 = HN 2019/2020 ; Saison 3 = HN 2020/2021 ; Saison 4 = HN 2022/2023 ; Saison 5 = HS 2023.

FLUCELVAX QIVc a suscité une réponse en anticorps neutralisants pour les quatre souches au cours des cinq saisons, à l'exception de la souche B/Victoria pendant la saison 2, où aucune augmentation des titres d'anticorps n'a été détectée (RMG : 1,04) et où il n'y a pas eu de séroconversion (0,93 %). Cette souche et cette saison ont également présenté une faible immunogénicité en termes d'anticorps HI. Au cours de cette saison et de la saison précédente, un manque d'efficacité a été observé pour la souche B/Victoria. Une faible immunogénicité et un manque d'efficacité apparent ont été constatés pour la souche B/Victoria au cours des saisons 1 et 2. Selon le titulaire de l'AMM, cette étude n'était pas conçue pour évaluer le lien entre l'ampleur des réponses immunitaires et la prévention de la grippe. L'objectif du sous-ensemble d'immunogénicité était d'évaluer, pour chaque saison, les preuves d'une réponse immunitaire au vaccin FLUCELVAX QIVc. Comme observé, les réponses anticorps HI et MN à la souche vaccinale B/Victoria étaient moins immunogènes au cours des saisons 1 et 2 que lors des saisons suivantes. L'inadéquation entre la souche vaccinale B/Victoria et le virus en circulation au cours des saisons 1 et 2 complique la capacité à établir une association entre l'immunogénicité et l'efficacité. À l'exception de la saison 2, la réponse des anticorps MN était très variable d'une saison à l'autre, avec un RMG compris entre 2,37 – 17,55 (A/H1N1), 2,14 – 5,92 (A/H3N2), 1,82 – 3,93 (B/Yamagata) et 2,17 – 31,51 (B/Victoria).

Les taux de séroconversion étaient également variables et se situaient dans une fourchette de 32,18 – 87,39 % (A/H1N1), 20,56 – 71,30 % (A/H3N2), 19,54 – 54,63 % (B/Yamagata) et 20,54 – 94,44 % (B/Victoria).

Les analyses des sous-groupes relatives à l'immunogénicité n'étaient pas suffisamment puissantes pour permettre de tester des hypothèses. Par conséquent, les résultats descriptifs dans les sous-groupes comportant un petit échantillon ou peu de cas de grippe doivent être interprétés avec prudence.

Des réponses immunitaires ont été observées tant dans le sous-groupe des enfants âgés de 6 à 23 mois que dans celui des enfants âgés de 24 à 47 mois, les MGT observées au jour 29/57 étant supérieures aux MGT observées au jour 1 pour les 4 souches vaccinales. Les MGT aux jours 29/57 dans le sous-groupe d'âge de 24 à 47 mois étaient similaires ou supérieures à celles du sous-groupe d'âge de 6 à 23 mois au cours de chacune des 5 saisons grippales, telles qu'évaluées par les tests HI et MN.

> Dans l'étude V130_14, les RMG HI et MN dans le sous-groupe des 24 à 47 mois d'âge se sont révélées, en général, similaires ou supérieures à celles du sous-groupe des 6 à 23 mois d'âge pour les 4 souches vaccinales au cours de chaque saison étudiée.
>
> Les résultats de ces trois études confirment la capacité de FLUCELVAX QIVc à induire une réponse immunitaire chez les nourrissons âgés de 6 à moins de 24 mois, tout en soulignant l'importance d'une surveillance continue des performances immunogènes selon les souches en circulation et les saisons grippales.

2.3. Efficacité vaccinale

Étude V130_14 : L'objectif de cette étude randomisée, multicentrique, avec observateur en aveugle, conduite dans quinze pays, était d'évaluer l'efficacité (objectif principal) de FLUCELVAX TETRA *versus* un comparateur non grippal (vaccin conjugué polysaccharidique contre *Neisseria meningitidis* du sérogroupe C, NEISVAC®, PFIZER) chez des nourrissons âgés de 6 à moins de 48 mois.

L'âge moyen (écart-type) de la population étudiée dans la population d'efficacité FAS était de 25,9 (11,9) mois, avec une fourchette allant de 6 à 47 mois, ce qui correspondait à la population étudiée prévue. La répartition prévue par âge d'au moins 30 % des sujets dans chaque sous-groupe d'âge a été atteinte : 44,2 % des sujets étaient âgés de 23 mois ou moins et 55,8 % des sujets étaient âgés de 24 mois ou plus.

L'objectif principal d'efficacité était de **démontrer l'efficacité absolue du vaccin FLUCELVAX QIVc par rapport à un comparateur** pour prévenir au moins l'un des événements suivants :

- Maladie confirmée par RT-PCR causée par tout virus de la grippe de type A et/ou de type B, indépendamment de la compatibilité antigénique ;
- Maladie confirmée par culture causée par des souches de virus grippaux antigéniquement compatibles avec les souches grippales sélectionnées pour le vaccin contre la grippe saisonnière.

Les **objectifs secondaires d'efficacité** ont évalué FLUCELVAX QIVc par rapport à un vaccin comparateur non antigrippal, comme suit :

- Prévention des maladies confirmées par culture causées par des souches virales grippales antigéniquement différentes des souches grippales sélectionnées pour le vaccin saisonnier ;
- Prévention des maladies confirmées par culture causées par tout virus de type A et/ou type B ;
- Prévention des maladies modérées à graves confirmées par RT-PCR causées par tout virus grippal de type A et/ou de type B.

Dans l'efficacité FAS, le **nombre de cas de grippe confirmés par RT-PCR dus à tout virus de type A et/ou B, indépendamment de la correspondance antigénique avec la souche vaccinale,** était de 104 (3,64) dans le groupe FLUCELVAX QIVc et de 173 (6,10) dans le groupe comparateur.

Pour ce critère d'évaluation, **l'efficacité relative (aVE) de FLUCELVAX QIVc par rapport au comparateur chez les sujets âgés de 6 à 47 mois était de 41,26 % (IC à 97,98 % [21,55 ; 56,02])**. Le critère de réussite préétabli pour démontrer l'efficacité de ce critère d'évaluation principal a été atteint, car la limite inférieure de l'IC à 97,98 % bilatéral était supérieure à 0 %.

Le **nombre de cas de grippe confirmés par culture dus au virus de la grippe de type A et/ou de type B antigéniquement apparié à la souche vaccinale** était de 44 (1,54) dans le groupe FLUCELVAX QIVc et de 82 (2,89) dans le groupe comparateur. Pour ce critère d'évaluation, **l'aVE de FLUCELVAX QIVc par rapport au comparateur chez les sujets âgés de 6 à 47 mois était de 46,90 % (IC à 97,5 % [19,19 ; 65,11]).** Le critère de réussite préétabli pour démontrer l'efficacité de ce critère d'évaluation principal a été atteint, car la limite inférieure de l'IC à 97,5 % bilatéral était supérieure à 0 %.

Les résultats des analyses primaires d'efficacité dans l'efficacité *per protocol set* (PPS) étaient cohérents avec les résultats dans l'efficacité FAS. Dans l'efficacité PPS, **l'aVE pour la première occurrence confirmée par RT-PCR de la grippe, indépendamment de la correspondance antigénique avec la souche vaccinale, était de 43,96 % (IC à 97,98 % [24,17 ; 58,59]** sur la base de 256 cas observés) et **l'aVE pour la première occurrence confirmée par culture de la grippe due à une souche vaccinale antigéniquement appariée était de 47,56 % (IC à 97,5 % [18,56 ; 66,23]** sur la base de 115 cas observés).

> FLUCELVAX QIVc démontre une **efficacité significative** chez les jeunes enfants, y compris ceux âgés de **6 à 23 mois**, pour prévenir les infections grippales confirmées, avec une protection renforcée contre les souches antigéniquement compatibles.

Concernant les objectifs secondaires évalués dans la population d'efficacité FAS, la **première occurrence de grippe confirmée par culture due à des souches virales antigéniquement différentes des souches vaccinales (c'est-à-dire des souches non appariées), l'efficacité vaccinale observée pour FLUCELVAX QIVc par rapport au comparateur chez les sujets âgés de 6 à 47 mois était de 54,49 % (IC à 95 % [22,55 ; 73,26]** sur la base de 63 cas observés, FLUCELVAX QIVc : 20 (0,7) et comparateur : 43 (1,52)).

Pour **la première occurrence de grippe confirmée par culture due à tout virus de type A et/ou de type B, indépendamment de la compatibilité antigénique avec les souches vaccinales, l'efficacité vaccinale ajustée observée pour FLUCELVAX QIVc par rapport au comparateur chez les sujets âgés de 6 à 47 mois était de 50,67 % (IC à 95 % [32,83 ; 63,77]** sur la base de 182 cas observés, FLUCELVAX QIVc : 61 (2,14) et comparateur : 121 (4,27)).

Pour la **première occurrence d'une grippe modérée à sévère confirmée par RT-PCR due à tout virus de type A et/ou B, indépendamment de la correspondance antigénique avec la souche vaccinale, il y a eu 0 cas dans le groupe FLUCELVAX QIVc et 9 cas dans le groupe comparateur** (5 cas d'otites moyennes aiguës confirmées par un médecin et 4 cas de maladies des voies respiratoires inférieures confirmées par un médecin). L'estimation ponctuelle de l'aVE pour la grippe modérée à sévère confirmée par RT-PCR chez les sujets âgés de 6 à 47 mois était de 100 % ; cependant, les chiffres étaient trop faibles pour tirer une conclusion définitive.

L'efficacité de la première occurrence confirmée par RT-PCR de la grippe (due à tout virus de type A ou B, indépendamment de la correspondance antigénique avec la souche vaccinale) a été analysée par souche virale (c'est-à-dire A/H1N1, A/H3N2, B/Yamagata et B/Victoria) (Tableau 14).

Certains isolats cliniques n'ont fourni qu'un résultat confirmé par RT-PCR pour le type A ou le type B et n'ont pas permis d'obtenir un résultat pour le sous-type dans les tests de sous-type RT-PCR.

Tableau 14 : Étude V130_14 – Nombre de sujets présentant une première infection grippale confirmée par RT-PCR, nombre de sujets présentant une première infection grippale confirmée par culture (souche appariée, souche non appariée et toute souche) et efficacité absolue du vaccin, globale et par souche, chez les sujets âgés de 6 à 47 mois – selon la randomisation – Efficacité *FAS*

	FLUCELVAX QIVc N = 2 856	Comparateur QIV N = 2 835	aVE[a] [IC][b]
Grippe confirmée par RT-PCR			
Tout souche – Nombre de cas (taux d'attaque) [c]	104 (3,64)	173 (6,10)	41,26 [21,55 ; 56,02]
Type A[d]	79 (2,77)	141 (4,97)	45,17 [23,92 ; 60,48]
A/H1N1	25 (0,88)	56 (1,98)	55,91 [22,85 ; 74,81]
A/H3N2	34 (1,19)	67 (2,36)	50,53 [19,19 ; 69,72]
Type B[d]	31 (1,09)	42 (1,48)	26,36 [-27,84 ; 97,59]
B/Yamagata	1 (0,04)	3 (0,11)	64,66 (-419,33 ; 97,59]
B/Victoria	24 (0,84)	34 (1,20)	30,16 [-29,92 ; 62,45]
Grippe confirmée en culture			
Souche appariée – Nombre de cas (taux d'attaque)[e]	44 (1,54)	82 (2,89)	46,90 [19,19 ; 65,11]
A/H1N1	21 (0,74)	40 (1,41)	47,69 [4,19 ; 71,44]
A/H3N2	20 (0,70)	29 (1,02)	31,13 (-32,35 ; 64,16]
B/Yamagata	0	1 (0,04)	100 [NE ; 100]
B/Victoria	3 (0,11)	13 (0,46)	77,26 [4,39 ; 94,59]
Souche non identifiée – Nombre de cas (taux d'attaque)	20 (0,70)	43 (1,52)	54,49 [22,55 ; 73,26]
A/H1N1	4 (0,14)	7 (0,25)	43,44 [-93,27 ; 83,45]
A/H3N2	4 (0,14)	15 (0,53)	73,90 [21,30 ; 91,35]
B/Yamagata	1 (0,04)	0	NE [NE ; 100]
B/Victoria	10 (0,35)	17 (0,60)	41,29 [-28,34 ; 73,15]
Tout souche – Nombre de cas (taux d'attaque)	61 (2,14)	121 (4,27)	50,67 [32,83 ; 63,77]
A/H1N1	25 (0,88)	47 (1,66)	47,16 [14,08 ; 67,50]
A/H3N2	24 (0,84)	44 (1,55)	46,13 [11,30 ; 67,28]
B/Yamagata	1 (0,04)	1 (0,04)	-5,48 [-1 601,53 ; 93,46]
B/Victoria	13 (0,46)	29 (1,02)	56,04 [15,34 ; 77,17]

Source : Section 5.3.5.1, V130_14 CSR, Tableau 11-5.
aVE = efficacité absolue du vaccin ; IC = intervalle de confiance ; FAS = ensemble complet d'analyse ; QIVc = vaccin antigrippal quadrivalent à sous-unités cellulaires ; NE = non estimable ; RT-PCR = réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse.
[a] Efficacité vaccinale ajustée, estimée à partir d'un modèle de risque proportionnel de Cox pour la période comprise entre >14 jours après la dernière vaccination de l'étude et l'apparition de la première occurrence de grippe confirmée par RT-PCR (ou de grippe confirmée par culture et antigéniquement compatible avec la souche vaccinale), avec le groupe vacciné comme effet principal, en ajustant pour le groupe d'âge, le statut vaccinal antérieur, le pays et la saison comme effets aléatoires. Il convient de noter que le groupe d'âge provient de la stratification prévue.
[b] IC à 97,98 % fourni pour l'aVE pour le critère d'évaluation principal de la grippe confirmée par RT-PCR (toute souche, type A, type B et souches individuelles) ; IC à 97,5 % fourni pour l'aVE pour le critère d'évaluation principal de la grippe confirmée par culture (souche appariée et souches individuelles) ; IC à 95 % fourni pour l'aVE pour les critères d'évaluation secondaires de

l'efficacité de la grippe confirmée par culture (souche non appariée et souches individuelles ; toute souche et souches individuelles).
[c] Grippe confirmée par RT-PCR, due à tout virus de type A et/ou de type B, indépendamment de la correspondance antigénique avec les souches grippales sélectionnées pour le vaccin contre la grippe saisonnière, survenant plus de 14 jours après la dernière vaccination pendant la période de traitement jusqu'à la fin de la saison grippale, en association avec des symptômes de syndrome grippal définis par le protocole.
[d] Certaines souches de type A et de type B n'ont pas pu être identifiées par sous-typage PCR ou évaluation de la lignée, respectivement, et sont incluses dans les catégories de type A et de type B, respectivement.
[e] Grippe confirmée par culture, due à un virus de type A et/ou de type B antigéniquement compatible avec les souches grippales sélectionnées pour le vaccin contre la grippe saisonnière, survenant plus de 14 jours après la dernière vaccination pendant la période de traitement jusqu'à la fin de la saison grippale, en association avec des symptômes de syndrome grippal définis dans le protocole.
Remarques :
- Tel que randomisé : selon le vaccin qu'un sujet devait recevoir, qui peut être différent du vaccin qu'il a réellement reçu.
- Première culture confirmée de grippe/souche appariée : dans le groupe vacciné avec le vaccin de comparaison, 1 sujet présentait une première culture confirmée de grippe classée comme co-infection par A/H1N1 (souche appariée) et B/Yamagata (souche appariée) ; ce sujet a été inclus dans les sous-catégories A/H1N1 et B/Yamagata, et n'a été compté qu'une seule fois dans la catégorie globale des souches appariées.
- Première culture confirmée comme grippe/souche non identifiée : dans le groupe QIVc, 1 sujet a présenté une première occurrence de grippe confirmée par RT-PCR classée comme A/H3N2, qui n'a pas été confirmée par culture, et a été coinfecté par une grippe confirmée par RT-PCR classée comme virus de type B, qui a été confirmée par culture comme grippe non appariée à la fois à B/Yamagata et B/Victoria ; ce sujet a été compté uniquement dans la catégorie globale Souche non appariée et dans aucune des sous-catégories de souches individuelles. Dans le groupe vacciné avec le vaccin de comparaison, deux sujets ont présenté une première infection grippale confirmée par RT-PCR et classée comme virus de type A, sous-type indéterminé, qui a été confirmée par culture comme grippe non appariée à la fois à A/H1N1 et A/H3N2, et deux sujets ont présenté une co-infection avec une première occurrence confirmée par culture de la grippe classée comme A/H3N2 (souche appariée) et une première occurrence confirmée par RT-PCR de la grippe classée comme virus de type B, lignée indéterminée, qui a été confirmée par culture comme une grippe non appariée aux souches B/Victoria et B/Yamagata. Ces quatre sujets ont été comptabilisés dans la catégorie globale des souches non appariées uniquement, et non dans l'une des sous-catégories de souches individuelles.
- Première occurrence confirmée par culture de la grippe/toute souche : trois sujets du groupe QIVc et trois sujets du groupe du vaccin de comparaison ont présenté une première occurrence confirmée par culture de la grippe qui était une co-infection par des souches grippales appariées et non appariées ; chacun de ces sujets n'a été compté qu'une seule fois dans la catégorie globale « toute souche ». Il y avait 1 sujet supplémentaire dans le groupe vacciné avec le vaccin de comparaison qui présentait une première occurrence confirmée par culture de la grippe (souche non appariée), suivie d'une première occurrence confirmée par culture de la grippe (souche appariée). Seul le premier événement a été compté dans la catégorie globale « Toute souche ».

Dans l'ensemble, il y a eu plus de cas de grippe de type A que de type B confirmés par RT-PCR, et les estimations ponctuelles de l'efficacité vaccinale pour les sous-types de type A, A/H1N1 et A/H3N2, se sont avérées plus élevées que pour le sous-type B/Victoria. Seuls 4 cas de B/Yamagata ont été détectés au cours des 5 saisons étudiées, tous provenant de la saison HS 2019.

Tous les cas confirmés par RT-PCR n'ont pas pu être suffisamment propagés dans des cultures de cellules rénales canines Madin-Darby (MDCK) pour permettre une caractérisation antigénique. L'efficacité observée pour les cas confirmés par culture lors de la première apparition, pour toutes les souches (correspondant ou non à la souche vaccinale) par souche virale, était similaire pour les sous-types A et B/Victoria, avec une EV de 47,16 % (IC à 95 % [14,08 ; 67,50]) pour la souche A/H1N1, 46,13 % (IC à 95 % [11,30 ; 67,28]) pour la souche A/H3N2, 56,04 % (IC à 95 % [15,34 ; 77,17]) pour la souche B/Victoria et celle de la souche B/Yamagata n'a pas pu être estimée. Pour les premiers cas confirmés par culture pour la souche appariée, l'estimation ponctuelle la plus élevée de l'efficacité vaccinale a été observée pour B/Victoria, tandis que pour les premiers cas confirmés par culture pour la souche non appariée, l'estimation ponctuelle la plus élevée a été observée pour A/H3N2 ; cependant, les IC à 95 % étaient larges étant donné le nombre plus faible de cas observés pour les analyses par souche individuelle.

Les estimations ponctuelles de l'aVE pour FLUCELVAX QIVc par rapport au comparateur ont varié au cours des cinq saisons de l'étude pour la grippe confirmée par RT-PCR (toute souche) et la grippe confirmée par culture (souche appariée, souche non appariée, toute souche), car le nombre et la répartition des cas variaient selon la saison. La surveillance des cas de grippe a été réduite pour la saison 2 (HN 2019/2020), en raison de la déclaration par l'OMS d'une pandémie de SARS-CoV-2 en mars 2020.

Pour la saison 3 (HN 2020/2021), un total de 5 cas de grippe a été observé et l'aVE de FLUCELVAX QIVc par rapport au comparateur n'a pas pu être déterminée.

La saison 4 (HN 2022/2023) de l'étude a été menée lorsque la surveillance mondiale a indiqué un retour de l'activité grippale, bien qu'elle n'ait pas atteint les niveaux prépandémiques. Des estimations ponctuelles robustes de l'aVE de FLUCELVAX QIVc par rapport au comparateur ont été observées au cours des saisons 4 et 5 pour la grippe confirmée par RT-PCR due à n'importe quelle souche (saison 4 : 54,54 % (IC à 95 % [2,74 ; 78,75]), saison 5 : 61,69 % (IC à 95 % [36,46 ; 76,91])), la grippe confirmée par culture due à des souches appariées (saison 4 : 66,79 % (IC à 95 % [-3,53 ; 89,35]), saison 5 : 58,15 % (IC à 95 % [23,31 ; 77,16])) et grippe confirmée par culture due à n'importe quelle souche (saison 4 : 65,03 % (IC à 95 % [10,81 ; 86,29]), saison 5 : 66,90 % (IC à 95 % [40,49 ; 81,59])).

> FLUCELVAX QIVc montre une efficacité constante, chez les enfants âgés de 6 à 23 mois, pour prévenir la grippe, y compris contre des souches non appariées et lors de saisons post-pandémiques. En offrant une protection croisée, il pourrait contribuer à réduire les formes modérées à sévères, bien que les données soient encore très limitées.

2.4. Tolérance

2.4.1. Études de phase I/II : étude V58P16

L'objectif de cette étude randomisée, multicentrique, en simple aveugle, conduite à l'échelle internationale (États-Unis, Finlande, Philippine, Thaïlande) était d'évaluer la tolérance de FLUCELVAX *versus* un vaccin trivalent produit sur œuf chez des nourrissons âgés de 6 à moins de 48 mois.

Sur les 671 sujets inclus tous ont reçu au moins une dose de vaccin à J1 (FLUCELVAX TIVc dose élevée : 174, TIVc dose complète : 166, TIVc demi-dose : 167 et Comparateur TIVe : 164). Tous les sujets ont été inclus dans les analyses globales de sécurité et les analyses de sécurité non sollicitées, ainsi que dans les analyses de sécurité sollicitées (30 min, 30 min – J7). Trois sujets du groupe TIVe et un sujet du groupe TIVc dose complète, ont été exclus des analyses de sécurité sollicitées (6 h – J3, J4 – J7 et 6 h – J7), car ils n'ont fourni aucune donnée de sécurité sollicitée après la vaccination. Huit sujets n'ont pas reçu la deuxième vaccination à J29 et n'ont donc pas été pris en compte pour les analyses des ensembles de données suivants après la vaccination 2 (6 h – J3, J4 – J7 et 6 h – J7).

> Les profils d'EI étaient similaires entre les vaccins FLUCELVAX TIVc et Comparateur TIVe, sans tendance observée de la dose sur la fréquence ou la gravité des EI chez les nourrissons âgés de 6 à moins de 48 mois de cette étude conduite à l'internationale (États-Unis, Finlande, Philippine, Thaïlande). La majorité des EI étaient légers à modérés, transitoires, et les événements graves étaient rares et non liés aux vaccins.

2.4.2. Étude de phase III : V130_10

L'objectif de cette étude randomisée, multicentrique, en aveugle, contrôlée par comparateur, menée pendant la saison grippal 2019/2020 dans 47 sites aux États-Unis, était d'évaluer la tolérance de FLUCELVAX TETRA (QIVc) *vs* un comparateur grippal (AFLURIA TETRA : Comparateur) chez des nourrissons âgés de 6 à 47 mois (17).

Au total, 2 414 nourrissons ont été enrôlés pour l'étude. Parmi eux, sur 2 402 nourrissons 1 597 ont reçu le QIVc et 805 ont reçu le Comparateur selon un rapport 2:1 pour recevoir le QIVc ou le Comparateur de manière randomisée, et ont reçu une ou deux doses du vaccin, selon leurs antécédents de vaccination antigrippal. L'innocuité a été évaluée pendant 180 jours après la dernière dose de vaccin administrée.

Les taux d'EI sollicités (QIVc : 63,7 % *vs* Comparateur : 65,9 %) et non sollicités (QIVc : 26,2 % *vs* Comparateur : 25,7 %) étaient similaires entre les deux groupes vaccinaux. La majorité des EI sollicités étaient d'intensité légère à modérée.

Les EI locaux et systémiques les plus fréquents (≥ 10 %) étaient une **douleur au site d'injection** (28 %), **une irritabilité** (28 %), **une somnolence** (27 %), **un érythème au site d'injection** (26 %), **une diarrhée** (18 %), **un changement des habitudes alimentaires** (17 %), **une induration au site d'injection** (17 %) et **une ecchymose au site d'injection** (11 %). Chez les enfants ayant reçu deux doses, les taux d'EI locaux et systémiques sollicités étaient généralement similaires ou inférieurs après la deuxième dose par rapport à la première dose. Une fièvre (≥ 38°C) a été signalée chez 6,8 % et 6,9 % des sujets des groupes QIVc et Comparateur, respectivement, avec une température ≥ 40°C signalée chez < 1 % des sujets des deux groupes.

Les EI non sollicités les plus fréquemment signalés pendant la période de traitement pour les deux groupes vaccinés étaient une infection des voies respiratoires supérieures et une pyrexie. Les EI non sollicités évalués comme au moins possiblement liés au vaccin à l'étude étaient similaires (QIVc : 4,4 % *vs* Comparateur : 4,5 %), et les ecchymoses et l'irritabilité au site d'injection étant les événements les plus fréquents.

Au moins un EI nécessitant une prise en charge médicale a été signalé (QIVc : 10,8 % *vs* Comparateur : 9,3 %). Les EI conduisant à l'apparition d'une maladie chronique étaient similaires (QIVc : 1,4 % *vs* Comparateur : 1,6 %), avec plus d'un sujet signalant de l'asthme (0,2 %), une allergie saisonnière (0,1 %), une otite (0,1 %) et une dermatite atopique (0,1 %) dans le groupe QIVc, et un souffle cardiaque (0,2 %) dans le groupe Comparateur.

Des EIG ont été signalés chez moins de 1 % des sujets de chaque groupe vacciné, et aucun n'a été évalué comme étant lié à la vaccination à l'étude. Un sujet âgé de 22 mois du groupe QIVc sans antécédent médical pertinent a présenté un EIG pendant la période de l'intervalle, à savoir de nouvelles crises d'épilepsie 17 jours après la vaccination (PSUR – 16/03/2019 au 15/03/2020). Ces examens (physique, scanner, électrocardiogramme) étaient normaux. Une IRM et un électroencéphalogramme ont été demandés lors d'une consultation externe avec un neurologue. L'EIG a été considéré comme non lié au vaccin de l'étude et le sujet a été retiré de l'étude.

Deux sujets du groupe QIVc ont présenté des EIG d'issue fatale non liée au vaccin : un sujet a reçu un diagnostic d'encéphalopathie adénovirale 27 jours après l'administration de la deuxième dose de QIVc (le sujet n'a pas fourni ou n'était pas disponible pour une évaluation de sécurité post-vaccinale non sollicitée ou l'a effectuée en dehors du délai spécifié par le protocole), et un sujet est décédé des suites de blessures subies lors d'un accident de la circulation.

> Aucun EIG, EI ayant entraîné un retrait du vaccin, ni décès considéré comme lié à FLUCELVAX (QIVc) ou au Comparateur. Aucun signal d'alerte de sécurité n'a été observé dans cette étude menée auprès d'enfants âgés de 6 à 47 mois. FLUCELVAX TETRA est bien toléré, avec un profil similaire au comparateur grippal QIV de cette étude autorisée aux États-Unis.

Tableau 15 : Étude V130_10 – Effets indésirables graves signalés entre J1 – J180 post dernière vaccination – ensemble d'analyse complet

Terme préféré	Comparateur N = 805, n (%)	QIVc N = 1 597, n (%)
Tout EIG[a]	7 (0,9)	15 (0,9)
Constipation	1 (0,1)	0
Volvulus	0	1 (0,1)
Bronchiolite	3 (0,4)	1 (0,1)
Pneumonie	0	3 (0,2)
Infection à rhinovirus	1 (0,1)	1 (0,1)
Abcès de la paupière	0	1 (0,1)
Encéphalite adénovirale	0	1 (0,1)
Infection à entérovirus	0	1 (0,1)
Infection à métapneumovirus	1 (0,1)	0
Pneumonie bactérienne	0	1 (0,1)
Bronchiolite à VRS	0	1 (0,1)
Infection à VRS	0	1 (0,1)
Accident de la route	0	1 (0,1)
Déshydratation	1 (0,1)	1 (0,1)
Ligamentite	0	1 (0,1)
Crise épileptique	0	2 (0,1)
Insensibilité aux stimuli	1 (0,1)	0
Asthme	1 (0,1)	2 (0,1)
Insuffisance respiratoire aiguë	0	1 (0,1)

VRS : Virus Respiratoire Syncitial
[a] Aucun des EIG n'a été évalué comme étant lié à la vaccination.

2.4.3. Étude de phase III : V130_14

L'objectif de cette étude randomisée, multicentrique, avec observateur en aveugle, conduite dans quinze pays, était d'évaluer la tolérance (objectif secondaire) de FLUCELVAX TETRA *versus* un comparateur non grippal (vaccin conjugué polysaccharidique contre *Neisseria meningitidis* du sérogroupe C, NEISVAC®, PFIZER) chez des nourrissons âgés de 6 à moins de 48 mois. Au total, 5 697 sujets ont reçu au moins une dose du vaccin à l'étude, dont 2 857 sujets le QIVc et 2 840 sujets le vaccin comparateur (NeisVac-C).

2.4.3.1. EI sollicités survenant dans les 7 jours

Trente minutes après la vaccination, les EI sollicités étaient similaires entre les groupes QIVc (20,8 %) et Comparateur (20,1 %) (Tableau 16). Durant les 7 jours suivant la vaccination, 55,8 % des sujets du groupe QIVc ont rapporté au moins un EI sollicité, contre 60,8 % du groupe Comparateur.

Les EI locaux étaient moins fréquents dans le groupe QIVc (32,3 %) que dans le groupe Comparateur (40,4 %), tandis que les EI systémiques étaient comparables entre les deux groupes (40,9 % contre 42,5 %). L'utilisation d'analgésiques ou d'antipyrétiques pour prévenir ou traiter la douleur ou la fièvre était similaire (QIVc : 14,5 %, Comparateur : 15,0 %).

Dans le groupe QIVc, les fréquences des EI locaux sont restées constantes entre la première et la deuxième dose (23,9 % et 23,1 %), tandis que les EI systémiques étaient plus fréquents après la première dose (30,9 %) qu'après la seconde (23,6 %). À l'inverse, dans le groupe Comparateur, les EI étaient nettement plus fréquents après la première vaccination (vaccin MenC) que la seconde (placebo), tant pour les réactions locales (36,6 % *vs* 20,3 %) que systémiques (32,6 % *vs* 23,3 %).

Concernant les EI locaux sollicités, la sensibilité était la réaction la plus fréquente dans le groupe QIVc (22,3 %), tandis que l'érythème prédominait dans le groupe Comparateur (27,3 %). L'érythème et de l'induration étaient moins fréquents dans le groupe QIVc que dans le Comparateur (respectivement 19,7 % *vs* 27,3 % et 14,0 % *vs* 24,2 %). Les taux d'ecchymoses (9,3 % *vs* 10,6 %) et de sensibilité (22,3 % *vs* 25,7 %) étaient proches entre les deux groupes. La majorité des EI locaux étaient d'intensité légère à modérée, avec des cas graves inférieurs à 0,5 % (excepté la sensibilité sévère : 1,0 % pour QIVc et 1,2 % pour le Comparateur). Ces EI disparaissaient généralement en trois jours.

Pour les EI systémiques sollicités, les fréquences étaient similaires entre les groupes et d'intensité légère ou modérée. L'incidence de chaque effet indésirable systémique grave sollicité dans le groupe QIVc était inférieure à 1 %, à l'exception de l'irritabilité (1,2 %) après la première dose. L'irritabilité était l'EI le plus rapporté dans les deux groupes (QIVc : 21,2 % ; Comparateur : 23,0 %), suivie par la somnolence (17,3 %), les changements d'habitudes alimentaires (15,7 %), les diarrhées/selles molles (13,2 %) et les vomissements (6,6 %) dans le groupe QIVc. Ces EI étaient plus fréquents après la première vaccination que la deuxième. Les cas graves étaient < 2 % dans les deux groupes. Une fièvre (≥ 38°C) a été signalée par 10,9 % des participants dans le groupe QIVc après n'importe quelle dose. Une fièvre élevée (≥ 40 °C) a été signalée par 0,1 % des participants (4 participants après la dose 1 et 2 participants après la dose 2). La plupart des EI systémiques duraient également trois jours ou moins.

Le pourcentage des EI locaux sollicités après une vaccination était plus faible dans le groupe QIVc que dans le groupe Comparateur, aussi bien chez les enfants de 6 à 23 mois (31,8 % *vs* 43,3 %) que chez ceux de 24 à 47 mois (32,6 % *vs* 38,2 %). Dans le groupe QIVc, cette incidence restait stable entre les deux tranches d'âge, alors que dans le groupe Comparateur, elle était plus élevée chez les plus jeunes.

Le pourcentage des EI systémiques sollicités étaient similaires entre les deux groupes QIVc et Comparateur, dans les deux tranches d'âge : 45,1 % *vs* 49,0 % chez les 6 à 23 mois, et 37,5 % *vs* 37,3 % chez les 24 à 47 mois. Cependant, dans les deux groupes, ces effets étaient plus fréquents chez les enfants de 6 à 23 mois que chez les plus âgés.

Dans le groupe QIVc, les symptômes les plus souvent rapportés chez les plus jeunes (6 – 23 mois) étaient l'irritabilité, la somnolence et les selles molles/diarrhée. Les changements d'habitudes alimentaires, vomissements/régurgitations et frissons étaient rapportés à des fréquences similaires dans les deux tranches d'âge. Dans le groupe Comparateur, la plupart des EI systémiques étaient également plus fréquents chez les 6 – 23 mois, sauf les frissons, qui ne suivaient pas cette tendance. Il n'a été observé aucune différence notable dans les taux de fièvre entre les sous-groupes d'âge, quel que soit le vaccin reçu.

Tableau 16 : Étude V130_14 – Nombre de patients (%) ayant rapporté des EI sollicités 30 min et entre J1 – J7 post-vaccination – population de tolérance sollicité

EI sollicités	Après toute vaccination		Post 1ère vaccination		Post 2nde vaccination	
	QIVc N = 2 856 n (%)	Comparateur N = 2 841 n (%)	QIVc N = 2 856 n (%)	Comparateur N = 2 841 n (%)	QIVc N = 2 762 n (%)	Comparateur N = 2 720 n (%)
30 minutes post-vaccination						
Tous	595 (20,8)	571 (20,1)	463 (16,2)	428 (15,1)	373 (13,5)	368 (13,5)
Locaux	575 (20,1)	558 (19,6)	443 (15,5)	413 (14,5)	361 (13,1)	357 (13,1)
Systémiques	169 (5,9)	173 (6,1)	142 (5,0)	129 (4,5)	94 (3,4)	108 (4,0)
Utilisation d'analgésiques / antipyrétiques	1 (< 0,1)	5 (0,2)	1 (< 0,1)	3 (0,1)	0	2 (0,1)
J1 – J7 post-vaccination	**N = 2 813 n (%)**	**N = 2 790 n (%)**	**N = 2 810 n (%)**	**N = 2 787 n (%)**	**N = 2 752 n (%)**	**N = 2 712 n (%)**
Tous	1 570 (55,8)	1 697 (60,8)	1 249 (44,4)	1 481 (53,1)	1 029 (37,4)	962 (35,5)
Locaux	908 (32,3)	1128 (40,4)	672 (23,9)	1 021 (36,6)	635 (23,1)	551 (20,3)
Systémiques	1 150 (40,9)	1 185 (42,5)	868 (30,9)	916 (32,9)	650 (23,6)	633 (23,3)
Utilisation d'analgésiques / antipyrétiques	407 (14,5)	418 (15,0)	247 (8,8)	264 (9,5)	200 (7,3)	197 (7,3)

2.4.3.2. EI non sollicités survenant dans les 28 jours

Au cours de la période de traitement, des proportions similaires de sujets ont signalé dans les groupes QIVc et Comparateur, des EI non sollicités (42,5 % et 45,4 %, respectivement) et des EI ayant nécessité une prise en charge médicale (26,7 % et 28,4 %, respectivement). Au moins un EI non sollicité a été rapporté par les deux groupes (QIVc : 57,4 %, Comparateur : 60,0 %).

Les EI non sollicités liés au vaccin étaient peu fréquents (QIVc : 4,2 %, Comparateur : 3,7 %). La proportion de sujets évalués comme présentant des EI non sollicités associés était globalement faible et il n'y avait pas de différence notable entre les groupes QIVc et Comparateur (0,7 % et 0,6 respectivement).

Les EI non sollicités les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes étaient des infections des voies respiratoires supérieures (QIVc : 12,1 % ; Comparateur : 13,3 %), suivies de la rhinite (QIVc : 8,0 %, Comparateur : 8,4 %). La majorité étaient d'intensité légère ou modérée dans les groupes. À l'exception de l'infection des voies respiratoires supérieures, aucun autre EI n'a dépassé 10 % d'incidence, et la fréquence des différents effets rapportés restait globalement similaire entre les deux groupes.

Aucun écart majeur n'a été constaté entre les deux groupes, à l'exception de deux effets pour lesquels un léger déséquilibre a été observé : la gastro-entérite (QIVc : 0,6 % ; Comparateur : 0,2 %) et la diarrhée (QIVc : 0,5 % ; Comparateur : 0,1 %). En conséquence, il a été décidé d'ajouter la diarrhée à la section 4.8 du Résumé des caractéristiques du produit (RCP), considérant qu'elle peut également couvrir les cas de gastro-entérite.

Parmi les sujets ayant présenté une infection de type grippal (ILI), le pourcentage de ceux ayant eu recours à une consultation médicale dans les 30 jours suivant l'apparition des symptômes était de 28,9 % dans le groupe QIVc et de 32,6 % dans le groupe Comparateur.

Les taux d'EI non sollicités étaient comparables entre les groupes QIVc et Comparateur : 59,6 % *vs* 62,3 % chez les 6 à 23 mois, et 55,6 % *vs* 58,2 % chez les 24 à 47 mois. Ces taux ne variaient pas significativement selon l'âge dans chacun des groupes.

Les EI non sollicités liés au vaccin étaient également similaires entre les groupes QIVc et Comparateur : 4,3 % *vs* 4,5 % chez les 6 – 23 mois, et 4,2 % *vs* 3,0 % chez les 24 – 47 mois.

2.4.3.3. EI graves (EIG)

Au total, 184 EIG ont été signalés par 148 sujets : 64 sujets (2,2 %) dans le groupe QIVc et 84 sujets (3,0 %) dans le groupe Comparateur.

Par SOC, les événements les plus fréquemment signalés étaient les infections et infestations dans les deux groupes (QIVc : 1,9 % ; Comparateur : 2,5 %). Par PT, les EIG les plus fréquemment signalés étaient la pneumonie (QIVc : 0,5 % ; Comparateur : 0,8 %) et la gastro-entérite (QIVc : 0,3 % ; Comparateur : 0,4 %) dans les deux groupes vaccinés.

Un EIG de pneumonie modérée chez un sujet recevant le comparateur a été évalué comme possiblement lié au vaccin de l'étude par l'investigateur uniquement en raison de son association temporelle avec la réception de la deuxième dose du vaccin, mais a été considéré comme non lié par le promoteur, car le tableau clinique et les résultats diagnostiques du sujet étaient compatibles avec un diagnostic de pneumonie communautaire, et la réponse au traitement antibiotique confirmait une étiologie bactérienne. Aucun autre EIG n'a été évalué comme étant lié au vaccin à l'étude pendant toute la durée de l'étude.

Des convulsions fébriles ont été signalées comme EIG (QIVc : 5, Comparateur : 3), et jugés non liés au vaccin de l'étude par l'investigateur et le promoteur, une maladie intercurrente ayant été signalée comme cause alternative. Deux EIG de convulsions fébriles (un dans chaque groupe) ont été associés temporellement au vaccin à l'étude (dans les 7 jours), et attribués à des infections concomitantes par l'investigateur (QIVc : abcès dentaire, Comparateur : infection des voies respiratoires supérieures).

Des cas d'apparition d'une nouvelle maladie chronique ont été signalés chez moins de 1 % des sujets dans les deux groupes vaccinés.

Les EIG étaient plus fréquents entre les groupes QIVc et Comparateur, dans le sous-groupe des 6 – 23 mois (2,7 % *vs* 4,2 %) que chez les 24 – 47 mois (1,9 % *vs* 2,0 %). Le pourcentage de sujets ayant signalé des EIG était plus élevé dans le sous-groupe âgé de 6 à 23 mois que dans le sous-groupe âgé de 24 à 47 mois. Étant donné que les EIG les plus fréquemment signalés relevaient de la catégorie SOC « infections et infestations » et qu'aucun de ces EIG n'a été jugé lié au vaccin, on s'attend à ce que l'incidence soit plus élevée dans le sous-groupe plus jeune en raison de sa vulnérabilité liée à l'âge.

2.4.3.4. EI ayant entraîné l'arrêt de l'étude

Trois sujets du groupe Comparateur ont présenté un EI ayant entraîné leur retrait de l'étude avant l'administration de la deuxième dose du vaccin à l'étude.

2.4.3.5. Décès

Au cours de l'étude, trois décès ont été signalés, dont aucun n'a été jugé lié au vaccin à l'étude :

- QIVc : un nourrisson âgé de 6 à 23 mois, a présenté un EIG consistant en une lésion crânio-cérébrale ayant entraîné le décès.
- Comparateur :
  - Un nourrisson âgé de 6 à 23 mois, a présenté un EIG de gastro-entérite sévère avec issue fatale,
  - Un nourrisson âgé de 24 à 47 mois, a présenté un EIG de dysfonctionnement ventriculaire, suivi d'un EIG d'arrêt cardio-respiratoire avec issue fatale.

> FLUCELVAX QIVc est bien toléré et présente un profil de réactogénicité chez les nourrissons âgés de 6 à 23 mois, similaire à celui observé chez les 24 à 47 mois. La majorité des EI étaient légers ou modérés et ont disparu quelques jours après la vaccination.

2.4.4. Données de tolérance post-commercialisation – PGR / PSUR

Le dernier rapport périodique de sécurité (PSUR #18) sur le TIVc, enregistré dans 33 pays à travers le monde, avant l'arrêt de sa commercialisation, daté du 26 avril 2017, couvre la période du 16 mars 2016 au 15 mars 2017. Sur la base des données post-commercialisation présentées dans le rapport et de l'expérience cumulée jusqu'au moment du verrouillage des données, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié et le profil bénéfice-risque restait inchangé et favorable.

Le dernier PSUR (#6) sur le QIVc, couvrant la période du 16 mars 2023 au 15 mars 2024, n'a révélé aucun problème de sécurité. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié pour le QIVc lors de la surveillance de la sécurité dans les essais cliniques et après la mise sur le marché chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. L'expérience acquise à ce jour avec le TIVc et le QIVc est conforme au profil de sécurité et de tolérance favorable démontré dans le programme de développement clinique du TIVc et du QIVc.

Il n'y a pas de risques importants identifiés, de risques potentiels identifiés et d'information manquantes pour FLUCELVAX TIVc et QIVc d'après le Plan de Gestion des Risques (PGR) dans sa version 4.0 (18).

Le dernier PSUSA contenant les données de FLUCELVAX QIV et TIV du 16 mars 2024 au 15 mars 2025, et validé par le PRAC le 2 octobre 2025, présente qu'il n'y a aucun signal de sécurité identifié.

Le rapport bénéfice/risque global de FLUCELVAX est positif.

> Les données de sécurité et l'expérience post-commercialisation ne soulèvent aucun problème de sécurité cliniquement pertinent d'après les PSUR.

2.5. Études en cours et à venir

Le laboratoire n'a fourni aucune étude en cours et à venir.

2.6. Données manquantes

- Aucune étude n'a inclus des enfants avec des comorbidités, alors que cette population serait la cible de notre vaccination d'après le calendrier vaccinal, dans sa version mise à jour en octobre 2025 ;
- Concernant l'immunogénicité, les études ne vont pas au-delà de 28 jours (après une dose) et 57 jours (après 2 doses de vaccin). Des données à 6 mois auraient permis d'évaluer la persistance de la réponse immunitaire ;
- Aucune donnée de tolérance, chez les enfants qui devraient se vacciner de façon itérative, n'est disponible ;
- Absence de données d'efficacité en vie réelle.

2.7. Recommandations internationales

Tableau 17 : Recommandations internationales de vaccination contre la grippe saisonnière

Pays	Indication	Recommandation	Précisions
Canada	Enfants de 6 à 47 mois	Comité consultatif national de l'immunisation, 2025 (19)	Pas de précision sur l'état de comorbidité de la population.
États-Unis	Enfants de 6 mois à 23 mois	*Advisory Committee on Immunization Practices*, 2025 (20)	Pas de précision sur l'état de comorbidité de la population.
Royaume-Uni	Enfants de 6 à 23 mois **à risque**	*Department of Health and Social Care*, 2025 (21)	**Le JCVI recommande en priorité les vaccins inactivés conçus sur culture cellulaire chez cette population** (comme FLUCELVAX). Le JCVI signale l'intérêt de maximiser la sécurité pour les enfants allergiques à l'œuf.
Allemagne	Sujets à partir de 6 mois présentant un **risque accru en raison d'une pathologie sous-jacente**	*Robert Koch Institute*, 2025 (22)	La recommandation ne cite pas spécifiquement FLUCELVAX.
Italie	Sujets à partir de 6 mois	*Ministero della Salute*, 2025 (23)	L'Italie recommande la vaccination des enfants à partir de 6 mois (pas de précision sur l'état de comorbidité).
Belgique	Sujets à partir de 6 mois immunodéprimés ou comorbides	Conseil supérieur de la santé, 2025 (24)	Pas de recommandation car FLUCELVAX non commercialisé.
Espagne	Sujets **sains** à partir de 6 mois	*Ministerio de Sanidad*, 2022 (25)	La première recommandation citée date de 2022 et s'intéressait à la vaccination des enfants sains. Parmi les vaccins considérés, il y a le FLUCELVAX TETRA.
		Ministerio de Sanidad, 2025 (26)	La seconde recommandation concerne la saison 2025/2026. Elle intègre les enfants à partir de 6 mois dans une catégorie dite « de risque accru de complications ou de maladie grave en cas d'infection » par la grippe.

Conclusion

Cet avis a pour objectif d'évaluer la pertinence d'intégrer FLUCELVAX dans la stratégie vaccinale antigrippale chez l'enfant à partir de 6 mois, suite à l'extension de son indication.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- Le calendrier des vaccinations dans sa version actualisée d'octobre 2025 précisant que la vaccination contre la grippe est recommandée chez les enfants à risque entre 6 et 23 mois ;
- Les caractéristiques du vaccin développé dans une culture cellulaire sans impliquer des protéines d'œuf ;
- Les précédentes conclusions de la CTV concernant le passage de FLUCELVAX de sa forme quadrivalente (FLUCELVAX TETRA) à sa forme trivalente à partir de l'âge de deux ans ;
- Les données d'immunogénicité présentées dans les études V58P16, V130_10 et V130_14 ; qui confirment la capacité de FLUCELVAX QIVc à induire une réponse immunitaire chez les jeunes enfants ;
- Les données d'efficacité présentées dans l'étude V130_14 qui montrent que FLUCELVAX QIVc a une efficacité constante, chez les enfants âgés de 6 à moins de 23 mois, pour prévenir la grippe, y compris contre des souches non appariées et lors de saisons postpandémiques. En offrant une protection croisée, il pourrait contribuer à réduire les formes modérées à sévères, bien que les données soient encore très limitées ;
- Le profil de tolérance présenté dans les études V58P16, V130_10, V130_14, conforme à celui décrit dans le RCP, ainsi que les données post-commercialisation présentées dans les différents PSUR fournis ne soulevant aucun problème de sécurité cliniquement pertinent ;
- Les données manquantes listées précédemment ;
- Les recommandations internationales montrant que le vaccin FLUCELVAX est utilisé et recommandé dans d'autres pays chez les 6 à 23 mois.

La HAS considère que l'intégration de FLUCELVAX dans la stratégie de vaccination antigrippale actuelle est possible chez l'enfant âgé d'au moins 6 mois, à savoir les enfants de 6 à 23 mois présentant des facteurs de risque d'une grippe sévère dont la liste est précisée dans le calendrier des vaccinations dans sa version actualisée d'octobre 2025.

À ce jour, la HAS ne se prononce pas sur une recommandation préférentielle, en raison de l'absence de données comparatives suffisantes avec les vaccins produits sur œufs.

La HAS précise néanmoins que cet avis pourra être actualisé en fonction de l'évolution du contexte épidémique, des connaissances scientifiques et, en particulier, de la disponibilité d'études se focalisant sur la population à risque de développer une forme sévère de grippe.

Table des annexes

Annexe 1. V58P16 : Détails des effets indésirables constatés durant la période d'étude

Annexe 1. V58P16 : Détails des effets indésirables constatés durant la période d'étude

Les pourcentages de sujets ayant signalé des effets indésirables (EI) sollicités étaient similaires dans les groupes vaccinés par le vaccin TIVc à dose élevée (62 %), dose complète (59 %) et demi-dose (62 %), comparés à 55 % dans le groupe TIVe. Dans tous les groupes, les EI systémiques (41 – 45 %) étaient plus fréquents que les EI locaux (34 – 37 %).

Parmi les EI sollicités locaux, la sensibilité au point d'injection était la plus fréquente (25 – 29 % selon les doses TIVc, 28 % pour TIVe), suivie de l'érythème (11 – 15 % selon les doses TIVc, 11 % pour TIVe). Tous les autres EI locaux sollicités ont été rapportés chez 8 % des sujets, tous groupes confondus. Les EI locaux étaient principalement légers à modérés, avec quelques cas de sensibilité sévère (TIVc dose élevée : 1 %, dose complète : 3 %, demi-dose : 1 %), tous résolus au 7ème jour.

Les EI sollicités systémiques les plus rapportés étaient la diarrhée (17 – 19 % selon les doses TIVc, 21 % pour TIVe) et les changements des habitudes alimentaires (17 – 21 % selon les doses TIVc, 18 % pour TIVe). Les EI systémiques graves sollicités étaient rares (≤ 2 %). La majorité des EI systémiques sollicités étaient d'intensité légère à modérée. Des cas isolés de fièvre élevée (40 °C) ont été signalés (TIVc dose complète : 1, TIVe : 1).

Concernant les EI non sollicités, les pourcentages de sujets concernés étaient 59 %, 64 % et 54 % dans les groupes TIVc (dose élevée, complète, demi-dose), contre 57 % pour TIVe. Les EI non sollicités possiblement/probablement liés au vaccin tels qu'évalués par l'investigateur, représentaient 22 – 26 % selon les groupes TIVc, contre 21 % pour TIVe.

Les catégories principales d'EI non sollicités étaient les infections et infestations (43 % dans tous les groupes TIVc, 39 % pour TIVe), suivies des troubles généraux et anomalies au site d'administration (16 – 29 % pour TIVc, 26 % pour TIVe). Les infections des voies respiratoires supérieures (27 – 32 % selon la dose TIVc, 25 % pour TIVe) et les syndromes grippaux (11 – 23 %) étaient les EI non sollicités les plus fréquents. Le SOC le plus fréquemment touché était « Infections et infestations » (14 – 17 % selon la dose de TIVc,13 % pour TIVe) suivi par « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » (5 – 10 % selon la dose de TIVc, 8 % pour TIVe).

Les consultations médicales liées aux EI non sollicités étaient fréquentes (53 – 63 % pour TIVc, 59 % pour TIVe), principalement pour des infections et infestations (48 – 53 % selon les doses TIVc, 52 % pour TIVe). Un cas de maladie chronique nouvelle (asthme bronchique) a été noté dans chaque groupe (TIVc dose complète, demi-dose et TIVe).

Les EI graves (EIG) ont été rapportés chez 2 – 6 % des sujets des groupes TIVc et 4 % dans le groupe TIVe dont aucun n'a été attribué aux vaccins. Tous les sujets s'étaient remis des EIG au moment de la fin de l'étude, à l'exception d'un sujet souffrant d'une hernie inguinale qui n'était pas résolue. Aucun décès n'a été signalé dans cette étude.

Remerciements

La HAS tient à remercier les deux rapporteurs de cet avis Marie MURA et Sidney SEBBAN (membres de la Commission Technique des Vaccinations).

Références bibliographiques

1. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2025. Paris: Ministère de la santé et de l'accès aux soins; 2025. https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal

2. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season. Geneva: WHO; 2024. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-northern-hemisphere-recommendation-2024-2025/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season.pdf

3. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season. Geneva: WHO; 2023. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-southern-hemisphere-recommendation-2024/202309_recommendation.pdf

4. European Medicines Agency. EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2024. https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-recommendations-2024-2025-seasonal-flu-vaccine-composition

5. Haute Autorité de Santé. Vaccin antigrippal INFLUVAC. Transition du vaccin antigrippal INFLUVAC, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3574059/fr/transition-du-vaccin-antigrippal-influvac-de-sa-forme-quadriva-lente-a-une-forme-trivalente-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-avis

6. Haute Autorité de Santé. Vaccin antigrippal FLUENZ. Transition du vaccin antigrippal FLUENZ, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3574073/fr/transition-du-vaccin-antigrippal-fluenz-de-sa-forme-quadriva-lente-a-une-forme-trivalente-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-avis

7. Haute Autorité de Santé. Vaccin antigrippal VAXIGRIP. Transition du vaccin antigrippal VAXIGRIP, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3590218/fr/vaccin-antigrippal-vaxigrip-transition-du-vaccin-antigrippal-vaxigrip-a-une-forme-trivalente-contre-la-grippe-saisonniere-avis

8. Haute Autorité de Santé. Vaccin antigrippal EFLUELDA. Transition du vaccin antigrippal EFLUELDA, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3590204/fr/vaccin-efluelda-transition-du-vaccin-antigrippal-eflueda-a-une-forme-trivalente-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere

9. Haute Autorité de Santé. Vaccin antigrippal FLUAD. Transition du vaccin antigrippal FLUAD, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3590174/fr/vaccin-antigrippal-fluad-transition-du-vaccin-antigrippal-a-une-forme-trivalente-contre-la-grippe-saisonniere

10. Haute Autorité de Santé. Vaccin antigrippal FLUCELVAX. Transition du vaccin antigrippal FLUCELVAX, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3590224/fr/vaccin-antigrippal-flucelvax-transition-du-vaccin-antigrippal-a-une-forme-trivalente-contre-la-grippe-saisonniere-avis

11. Haute Autorité de Santé. Vaccin antigrippal FLUARIX. Transition du vaccin antigrippal FLUARIX, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3637344/fr/vaccin-antigrippal-fluarix-transition-du-vaccin-antigrippal-fluarix-de-sa-forme-quadrivalente-a-une-forme-trivalente-contre-la-grippe-saisonniere

12. Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Evaluation de la pertinence de l'extension de la vaccination chez les enfants sans comorbidité. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3411104/fr/revision-de-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-vaccination-chez-les-enfants-sans-comorbidite-argumentaire

13. Agence européenne des médicaments. Flucelvax suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin antigrippal inactivé (antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2024. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/flucelvax-epar-product-information_fr.pdf

14. European Medicines Agency. Flucelvax. Influenza vaccine (surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures). Assessment report. Amsterdam: EMA; 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/flucelvax-h-c-006532-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf

15. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2025-2026 northern hemisphere influenza season. Geneva: WHO; 2025. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-northern-hemisphere-recommendation-2025-2026/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2025-2026-northern-hemisphere-influenza-season.pdf

16. European Medicines Agency. EU recommendations for 2025/2026 seasonal flu vaccine composition [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2025. https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-recommendations-2025-2026-seasonal-flu-vaccine-composition

17. Essink BJ, Heeringa M, Jeanfreau RJ, Finn D, Matassa V, Edelman J*, et al.* Safety and immunogenicity of cell-based quadrivalent influenza vaccine: a randomized trial. Pediatrics 2022;150(5):e2022057509. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2022-057509

18. European Medicines Agency. EU Risk Management Plan (EU RMP) for Trivalent and Quadrivalent Influenza Vaccine (surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures) (Flucelvax® and Flucelvax® Tetra). Version 4.0. Amsterdam: EMA; 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/flucelvax-epar-risk-management-plan_en.pdf

19. Comité consultatif national de l'immunisation. Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2025-2026. Ottawa: CCNI; 2025. https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-seasonal-influenza-vaccines-2025-2026/comite-consultatif-national-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-saison-2025-2026.pdf

20. Advisory Committee on Immunization Practices, Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Reed C, Dugan VG*, et al.* Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2025-26 influenza season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2025;74(32):500-7. https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7432a2

21. Department of Health and Social Care. JCVI statement on influenza vaccines for 2026 to 2027. Updated 12 november 2025. London: DHSC; 2025. https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccines-2026-to-2027-jcvi-advice-16-july-2025/jcvi-statement-on-influenza-vaccines-for-2026-to-2027

22. Robert Koch Institute. Recommendations by the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute – 2025. Epidemiol Bull 2025;(4).

23. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2025-2026. Roma: Ministero della Salute; 2025. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2025&codLeg=107011&parte=1%20&serie=null

24. Conseil supérieur de la santé. Vaccination contre la grippe saisonnière : saison hivernale 2025 - 2026. Avis n° 9879. Bruxelles: CSS; 2025. https://www.hgr-css.be/file/download/1cb3ea13-c4b6-4780-b0ed-1d6a16692971/qywv90nobKSRLG1Us24JnLbxwzBYX2dlSJgw5h7KI3d.pdf

25. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe en población infantil de 6 a 59 meses. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2022. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe_PoblacionInfantil.pdf

26. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Temporada 2025-2026, España. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2025. https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/gripe_covid19/docs/recomendacionesVacunacionGripe_2025_2026.pdf

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
aVE	Efficacité relative
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CHMP	Committee for Medical Products for Human Use
CSR	Clinical Study Report
EI	Effet Indésirable
EIG	EI Grave
EMA	Agence européenne du médicament
FAS	Full Analysis Set
HA	Hémagglutinine
HAS	Haute Autorité de santé
HI	Inhibition de l'HA
HN	Hémisphère Nord
HS	Hémisphère Sud
IC	Intervalle de Confiance
IM	Intramusculaire
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MGT	Moyenne Géométrique des Titres
MN	Microneutralisation
NA	Neuraminidase
NE	Non Estimable
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PPS	Per Protocol Set
QIV	Quadrivalent
QIVc	QIV produit sur cultures cellulaires
QIVe	QIV produit sur œufs
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMG	Rapport Moyen Géométrique
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SC	Séroconversion
SOC	System Organ Class
SpF	Santé publique France
TIV	Trivalent
TIVc	TIV produit sur cultures cellulaires
TIVe	TIV produit sur œufs
TSC	Taux de SC
UE	Union Européenne
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

© Haute Autorité de santé – décembre 2025