



Contents

- 13 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 30 November – 1 December 2016

Sommaire

- 13 Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 30 novembre - 1^{er} décembre 2016

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 30 November – 1 December 2016

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an independent expert clinical and scientific advisory body, provides WHO with scientifically rigorous advice on vaccine safety issues of potential global importance.¹ GACVS held its 35th meeting in Geneva, Switzerland, on 30 November and 1 December 2016.² The Committee examined 2 generic issues: updates on its operations following a review conducted in 2014, and progress with developing the Vaccine Safety Net. It also reviewed vaccine-specific safety issues concerning typhoid vaccines, yellow fever vaccines and new data examining the relationship between the occurrence of narcolepsy and administration of p2009H1N1 monovalent vaccines.

Vaccine Safety Net

The Vaccine Safety Net (VSN) is a WHO initiative supported by GACVS that recognizes websites providing information on vaccine safety and immunization as meeting quality and content standards. The objective of the VSN is to facilitate access for public health authorities, health professionals and the public to reliable information on vaccine safety via the Internet. There are currently 46 member websites in 11 languages, covering 5 WHO regions. Two sites from the WHO Eastern Mediterranean Region are under review. After more than 10 years of remote collabora-

Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 30 novembre - 1^{er} décembre 2016

Le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS) est un organe consultatif indépendant composé d'experts cliniques et scientifiques qui fournissent à l'OMS des conseils d'une grande rigueur scientifique sur des problèmes de sécurité des vaccins susceptibles d'avoir une portée mondiale.¹ Le GACVS a tenu sa 35^e réunion à Genève (Suisse) les 30 novembre et 1^{er} décembre 2016.² Il a abordé 2 questions génériques, avec une mise à jour sur ses activités suite à une analyse réalisée en 2014 et un aperçu des progrès accomplis dans la mise en place du Réseau pour la sécurité des vaccins. Il a également examiné des questions de sécurité spécifiques, portant sur les vaccins antityphoïdiques, les vaccins anti-amarils et les nouvelles données concernant le lien entre les manifestations de narcolepsie et l'administration des vaccins monovalents contre les virus grippaux p2009H1N1.

Réseau pour la sécurité des vaccins

Le Réseau pour la sécurité des vaccins (VSN) est une initiative de l'OMS, appuyée par le GACVS, qui consiste à reconnaître, parmi les sites Web qui fournissent des informations sur la vaccination et la sécurité des vaccins, ceux qui répondent à des normes de qualité et de contenu. L'objectif du VSN est de faciliter l'accès des autorités de santé publique, des professionnels de la santé et du public à des informations fiables sur la sécurité des vaccins sur Internet. Le réseau compte actuellement 46 sites Web dans 11 langues différentes, couvrant 5 Régions de l'OMS. Deux sites de la Région OMS de la Méditerranée orientale sont

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

01.2017
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See No. 41, 1999, pp. 337–338.

² GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to particular topics. These experts included persons affiliated with: University of Maryland School of Medicine, Baltimore MA, USA; University of Ghana Medical School, Accra, Ghana; US Centers for Disease control and Prevention, Atlanta GA, USA; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy; Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands; Bharat Biotech International, Hyderabad, India.

¹ Voir N° 41, 1999, pp. 337-338.

² Le GACVS a invité d'autres experts à présenter et à analyser les données relatives à des sujets particuliers. Il s'agissait notamment de personnes affiliées aux organismes suivants: Faculté de médecine de l'Université du Maryland, Baltimore MA (États-Unis); Faculté de médecine de l'Université du Ghana, Accra (Ghana); *Centers for Disease control and Prevention*, Atlanta GA (États-Unis); Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome (Italie); Université Erasmus, Rotterdam (Pays-Bas); Bharat Biotech International, Hyderabad (Inde).

tion, VSN members met at WHO headquarters in Geneva on 28–29 November 2016 to review the past decade of their VSN membership, to share their views and experiences and innovations in managing digital communication and vaccine safety information, and to explore new frontiers in the gathering of this information. In addition, members expressed their expectations for the future of the network, presented tools to enhance the cohesiveness, communication and collaboration between members, and planned next steps. A report and outcomes of the meeting were presented to GACVS. The meeting convened 25 representatives of VSN sites, joined by others via videoconference, to conduct a situation analysis and explore new initiatives. A survey of VSN member websites in 2015 revealed strong interest for members to maintain better contact through mechanisms such as a VSN portal, workshops and improved links to WHO.

During the 2-day meeting, participants were presented with a unique project on how to use web analytics to support more effective vaccine safety information on the Internet. There are currently no standards and no evidence supporting such activity or this project. Sharing anonymized data on website analytics (such as number of visitors, what countries they come from, and what information they seek) and analysing the data, may improve the network and help members improve their own sites. While each website is unique, supporting consistency of information across VSN websites can assist global information campaigns such as during world immunization week.

Outcomes of the meeting included strengthened links between members who had exchanged best practices, challenges and new opportunities with advances in web communication. In addition, members reinforced the current VSN mission and objectives and began the process of defining a vision and goals and establishing an advisory group. The new VSN portal will be launched later in January 2017 and members will integrate a newly-approved visual identity icon on their websites, indicating that they have met the revised criteria for quality and content endorsed by GACVS. Most members agreed, in principle, to participate in a web analytics project.

GACVS seeks to improve its communication of vaccine safety information to the public as well as its partners; it welcomes the contribution of the VSN in these efforts and will be following developments closely. In the current overloaded web communication environment, where information competes for attention, easy access to reliable and trustworthy content on immunization is paramount.

en cours d'évaluation. Après plus d'une décennie de collaboration à distance, les membres du VSN se sont réunis au Siège de l'OMS à Genève les 28 et 29 novembre 2016 pour dresser le bilan de leur participation au réseau au cours des 10 dernières années, procéder à un échange de points de vue, d'expériences et d'innovations concernant la gestion de l'information et des communications numériques sur la sécurité des vaccins, explorer de nouvelles perspectives en matière de collecte d'information sur la sécurité des vaccins. D'autre part, les membres ont exprimé leurs attentes quant à l'avenir du réseau, présenté des outils susceptibles d'améliorer la cohésion, la communication et la collaboration entre les membres et planifié les prochaines étapes. Un compte-rendu de cette réunion et de ses résultats a été présenté au GACVS. Vingt-cinq représentants de sites membres du VSN ont participé en personne à cette réunion, avec d'autres membres se joignant aux débats par vidéoconférence, pour échanger leurs perspectives et leurs expériences, mener une analyse de la situation et explorer de nouvelles initiatives. Une enquête menée auprès des sites Web membres du VSN en 2015 a mis en évidence le vif désir des membres d'entretenir des contacts plus étroits entre eux, au moyen de mécanismes tels que des portails et des ateliers, et de renforcer leurs liens avec l'OMS.

Durant cette réunion de 2 jours, les participants ont pris connaissance d'un projet inédit d'utilisation des données d'analyse d'audience Web pour accroître l'efficacité de la communication sur la sécurité des vaccins sur Internet. Il n'existe actuellement aucune norme et aucun élément d'appréciation à l'appui de cette activité et de ce projet. Le partage de données anonymes d'analyse d'audience des sites Web (comme le nombre de visiteurs, les pays d'où ils viennent, le type d'information recherchée, etc.) et l'analyse de ces données pourraient non seulement contribuer à renforcer le réseau, mais aussi aider les membres à améliorer leur site individuel. Bien que chaque site soit différent, la cohérence de l'information entre les sites membres du VSN peut faciliter les campagnes mondiales d'information, notamment durant la semaine mondiale de la vaccination.

Cette réunion a abouti à un renforcement des liens entre les membres du réseau ayant participé à cet échange sur les meilleures pratiques, les difficultés rencontrées et les nouvelles possibilités offertes par les avancées en matière de communication sur Internet. Les membres ont en outre conforté la mission et les objectifs actuels du VSN et ont amorcé le travail de définition de la vision et des buts du réseau, ainsi que l'établissement d'un groupe consultatif. Le nouveau portail du VSN sera mis en ligne en janvier et les membres afficheront une nouvelle icône d'identité visuelle sur leur site Web, indiquant qu'ils satisfont aux critères révisés de qualité et de contenu approuvés par le GACVS. La plupart des membres ont accepté en principe de participer au projet sur les données d'analyse d'audience Web.

Souhaitant améliorer la manière dont il communique les informations relatives à la sécurité des vaccins au public et à ses partenaires, le GACVS se félicite de la contribution apportée par le VSN à ces efforts et suivra de près l'évolution de ce réseau. Dans l'environnement de communication Web actuel, caractérisé par une surcharge d'informations qui se font concurrence pour attirer l'attention du public, il est primordial de garantir un accès aisé à des contenus fiables et crédibles en matière de vaccination.

Update on GACVS operations

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety is mandated to conduct risk-benefit assessment for immunization policies and procedures under consideration by WHO Member States and the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). In 2014, a review was conducted by current and former members of GACVS³ to assess the role of the Committee on immunization policy and its impact on global vaccine safety. The review included a quantitative and qualitative examination of contributions and explored the extent to which GACVS has been influential. Future challenges of GACVS and its mandate were also considered.

The 2014 review documented the productivity and influence of GACVS in supporting global safety efforts, including the publication of more than 100 reports, as well as statements and guidelines issued to inform public policies and respond to safety concerns. Challenges identified included the, often limited, evidence available for scientific assessment, along with difficulties in requesting further research on a specific topic, the need to incorporate review systems, such as GRADE – aimed at assessing intervention effectiveness but not always well suited to post-marketing vaccine safety questions (which usually require consideration of valuable post-licensure data) – and the challenge to support countries with more limited capacity to identify and assess safety signals. Moreover, the confidentiality of some of the evidence presented to GACVS and the need for enhanced transparency of processes presented additional challenges in the reporting of its work. A survey conducted in preparation of the review suggested that the audience of GACVS needs to be better articulated and defined, thus highlighting the need for a defined communications strategy. This is particularly exemplified by safety concerns that have been resolved at the scientific and policy levels, but still require public communication since many stakeholders may not have been sufficiently informed of the available evidence.

In discussing the recommendations, the Committee focused on 3 key areas: i) the need to apply a more formal systematic review methodology to the work of GACVS; ii) the need to direct more attention to the dissemination of GACVS products to the regulators, programme managers and policy-makers of low- and middle-income countries; and iii) the role of GACVS as an advocate and facilitator in bridging gaps in vaccine safety capacity globally.

The Committee discussed key areas for enhancing the review process. These included the mechanisms and resources required to strengthen the evidence-based approach for the work of GACVS, the need to improve

Le point sur les activités du GACVS

Le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins est chargé d'analyser le rapport risque/bénéfice des politiques et procédures de vaccination envisagées par les États Membres de l'OMS et le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE). En 2014, une analyse a été réalisée en collaboration avec les membres actuels et passés du GACVS³ afin de dresser un bilan objectif du rôle joué par le GACVS dans la politique vaccinale et de son incidence dans le domaine de la sécurité des vaccins dans le monde. Cette analyse comprenait un examen quantitatif et qualitatif des contributions du GACVS pour évaluer l'influence qu'il avait exercée. Elle portait également sur les défis que le GACVS devra relever à l'avenir, ainsi que sur son mandat.

Cette analyse de 2014 a montré que le GACVS a apporté une contribution efficace et influente aux efforts déployés à l'échelle mondiale en matière de sécurité, publiant plus de 100 rapports, ainsi que des déclarations et orientations, pour guider l'élaboration des politiques publiques et répondre aux préoccupations liées à la sécurité. L'analyse a également mis en évidence certains écueils, notamment la disponibilité souvent limitée des données nécessaires à une évaluation scientifique; la difficulté à demander la conduite de travaux de recherche supplémentaires sur un sujet particulier; la nécessité d'incorporer des systèmes d'examen comme GRADE, qui visent à évaluer l'efficacité des interventions et ne sont pas toujours adaptés à l'étude de la sécurité des vaccins après la mise sur le marché (une étude qui exige généralement des données cruciales post-homologation); et la difficulté à soutenir les pays ayant des capacités plus limitées d'identification et d'évaluation des signaux de sécurité. En outre, la confidentialité de certaines données transmises au GACVS, conjuguée à la nécessité d'améliorer la transparence des procédures, font qu'il est parfois difficile pour le GACVS de rendre compte de son travail. Une enquête préalable réalisée dans la perspective de cette analyse a indiqué que le public cible du GACVS gagnerait à être plus clairement défini, faisant ressortir la nécessité d'élaborer une stratégie précise de communication. Ce besoin est en particulier illustré par certaines préoccupations liées à la sécurité qui ont pu être résolues aux niveaux scientifique et politique, mais qui exigent encore un effort de communication publique, de nombreuses parties prenantes n'ayant pas toujours été suffisamment informées des données disponibles.

Le Comité a examiné les recommandations formulées dans le rapport, axées sur 3 domaines clés: 1) la nécessité d'appliquer une méthodologie d'examen systématique plus formelle aux travaux du GACVS; 2) l'attention accrue devant être portée à la diffusion des produits du GACVS auprès des autorités réglementaires, des administrateurs de programmes et des décideurs des pays à revenu faible ou intermédiaire; et 3) le rôle de défenseur et de facilitateur devant être joué par le GACVS pour combler les déficits de capacité en matière de sécurité des vaccins à l'échelle mondiale.

Pour améliorer le processus d'examen, plusieurs domaines clés ont été abordés, notamment les mécanismes et les ressources nécessaires pour renforcer l'approche fondée sur des données probantes employée par le GACVS, la nécessité d'améliorer la

³ Asturias EJ, et al. Contributions and challenges for worldwide vaccine safety: The Global Advisory Committee on Vaccine Safety at 15 years. *Vaccine* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.05.018>

³ Asturias EJ, et al. Contributions and challenges for worldwide vaccine safety: The Global Advisory Committee on Vaccine Safety at 15 years. *Vaccine* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.05.018>

the quality of evidence presented to the Committee, and improvements in how the methodology and outcomes can be developed (including increased capacity in low- and middle-income countries), presented and published. Transparency would be enhanced without compromising proprietary information or unpublished work. For example, access to unpublished and confidential reviews performed by regulatory agencies and/or national immunization technical advisory committees (NITAGs), could be requested on a limited basis.

With regard to communications, while meeting reports are published in the *Weekly Epidemiological Record* and made available online, along with statements on the WHO website, there is limited dissemination of the work of GACVS by other means. A mailing list of several thousand members is used; however, two thirds of members are from Europe and the Americas and large audiences from low- and middle-income countries are omitted. The Committee discussed several communication modalities including social media, unknown at the time GACVS was formed.

Finally, GACVS discussed the relationship of its work with the Global Vaccine Safety Initiative (GVSII) which aims to optimize the safety of vaccines through effective use of pharmacovigilance principles and methods, as well as helping to establish more effective safety monitoring in all countries. GACVS is a valuable resource for global vaccine safety and, while GVSII is relatively new, it has become a convening point for low- and middle-income countries and should have greater participation with GACVS. Recommendations included using GVSII to convene Member States to discuss global vaccine safety with GACVS representatives, and to identify priorities at all levels, from local to regional, including facilitating the formation of regional vaccine safety committees and passing urgent and important issues for review by GACVS. Advocacy by GACVS for GVSII activities could also be increased, to include, for example, GVSII helping to address some of the challenges identified by GACVS – GVSII being “closer” to the various players (that include not only countries, but also donor agencies and development partners).

Moving forward, GACVS will continue to explore advanced review methods, examine ways to improve communication of its products, and increase collaboration and capacity-building globally with a focus on low- and middle-income countries.

New data on narcolepsy following the 2009 pandemic influenza vaccine

The Committee was presented with an update of research on the association of adjuvanted p2009H1N1 influenza vaccines and narcolepsy. During the influenza pandemic of 2009, oil-in-water emulsion adjuvants (AS03 and MF59) were used in vaccines to maintain

qualité des données présentées au Comité, et les améliorations à apporter à la manière dont la méthodologie et les résultats sont élaborés (notamment en renforçant les capacités dans les pays à revenu faible ou intermédiaire), présentés et publiés. Cela suppose notamment d'accroître la transparence sans compromettre la confidentialité des informations protégées ou des travaux non encore publiés. Par exemple, seul un accès limité peut être demandé aux analyses non publiées et confidentielles qui ont été réalisées par les organismes de réglementation et/ou les groupes consultatifs techniques nationaux sur la vaccination.

Concernant les communications, bien que des rapports de réunion soient publiés en ligne dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* et mis à disposition sur le site Web de l'OMS, de pair avec des déclarations spécifiques, l'utilisation d'autres moyens de diffusion pour faire connaître le travail du GACVS reste limitée. Il existe une liste de diffusion comptant plusieurs milliers d'adhérents, mais les deux tiers se trouvent en Europe et aux Amériques – ce qui signifie qu'un vaste public dans les pays à revenu faible ou intermédiaire est omis de cette liste. Le Comité s'est intéressé à plusieurs modalités de communication, notamment celles offertes par les médias sociaux, qui n'existaient pas lorsque le GACVS a été établi.

Enfin, le GACVS a étudié la relation entre ses travaux et ceux de l'Initiative mondiale pour la sécurité des vaccins (GVSII), qui vise à optimiser la sécurité des vaccins par une application efficace des principes et des méthodes de pharmacovigilance et à contribuer à l'établissement d'une surveillance efficace de la sécurité dans tous les pays. Le GACVS apporte une contribution précieuse à la sécurité des vaccins à l'échelle mondiale et l'initiative GVSII, bien que relativement récente, est devenue un point de rencontre pour les pays à revenu faible ou intermédiaire et devrait bénéficier d'une plus grande participation au sein du GACVS. À cet égard, il a notamment été recommandé d'utiliser l'initiative GVSII pour réunir les États Membres et leur permettre de débattre des questions de sécurité des vaccins dans le monde avec les représentants du GACVS, d'identifier les priorités à tous les niveaux – de l'échelon local à régional – en facilitant notamment l'établissement de comités régionaux pour la sécurité des vaccins, et de soumettre des questions urgentes et importantes à l'examen du GACVS. Le GACVS pourrait en outre intensifier son action de plaider en faveur de l'initiative GVSII. Par exemple, la GVSII peut contribuer à relever certains des défis identifiés par le GACVS, grâce à sa plus grande proximité avec les différents acteurs, parmi lesquels figurent non seulement les pays, mais aussi les organismes donateurs et les partenaires de développement.

À l'avenir, le GACVS continuera d'explorer des méthodes d'examen plus avancées, de réfléchir aux moyens d'améliorer la communication de ses produits, et d'œuvrer en faveur d'une plus grande collaboration et d'un renforcement des capacités à l'échelle mondiale, en mettant l'accent sur les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Nouvelles données sur la narcolepsie après vaccination contre le virus grippal pandémique de 2009

Le Comité a pris connaissance des dernières études menées sur le lien entre la narcolepsie et les vaccins adjuvés contre le virus grippal p2009H1N1. Durant la pandémie de grippe, des adjuvants d'émulsion d'huile dans l'eau (AS03 et MF59) ont été utilisés pour préserver l'immunogénicité des vaccins lorsque la

immunogenicity when antigen availability was limited and dose sparing was required. As was noted previously by GACVS in the meeting report of December 2015,⁴ there is consistent evidence in Europe of an increased risk of narcolepsy following use of Pandemrix, despite the varying datasets and methods used. New research was presented from a multicountry study sponsored by the United States Centers for Disease Control and Prevention.⁵

The aims of the study were to assess the association of narcolepsy with other adjuvanted vaccines: Arepanrix, an AS03 adjuvanted vaccine used in Canada only, and Focetria, an MF59 adjuvanted vaccine. A small amount of additional data on Pandemrix from the Netherlands was also collected. Adjuvants have been used to produce effective vaccines for the control of many infections, and might be used in future pandemics; hence any evidence to inform their safety profiles is useful. The Committee noted the extensive work required to establish data collection from multiple settings (Canada, Argentina, Taiwan, Netherlands, Spain and Switzerland) to conduct case-control studies as well as to examine time trends in rates of narcolepsy in those and additional settings (Denmark, Sweden and the United Kingdom).

The population-based narcolepsy rates before and after the pandemic were calculated using diagnosed cases from healthcare databases. Provisional analyses suggested little in the way of signals except in Sweden, one of the 2 signalling countries (the other being Finland) where Pandemrix was the only vaccine used and where coverage was high. The recruitment of controls for the case-control studies varied from population-based to hospital-based, depending on the setting, with matching on age, sex and time to cases carried out. Preliminary evidence from the case-control studies was reassuring for Focetria and Arepanrix. For Pandemrix, data were too sparse in this study to draw further conclusions. GACVS is aware that additional data for Pandemrix could be available from several European countries including extended follow-up of published studies that could improve understanding of the association between narcolepsy and Pandemrix. To date, the data presented provide reassurance that, with the exception of the AS03 adjuvanted Pandemrix in several European countries where adolescents and young adults were frequently vaccinated, no other substantial association between the use of p2009H1N1 pandemic virus vaccines and narcolepsy has been identified.

Safety of typhoid vaccines

GACVS was presented with data on the safety of 3 generations of typhoid vaccines, including the live oral

disponibilité des antigènes était limitée et qu'une économie de doses s'imposait. Le GACVS a de nouveau noté l'existence d'indices concordants d'un risque accru de narcolepsie après l'administration du Pandemrix en Europe, malgré la variabilité des ensembles de données et des méthodes employés, comme indiqué dans le rapport de la réunion de décembre 2015 publié dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*.⁴ Durant la réunion de décembre 2016, le Comité a pris connaissance des nouvelles informations issues d'une étude multipays parrainée par les *Centers for Disease Control and Prevention* des États-Unis d'Amérique.⁵

Cette étude visait à évaluer le lien entre la narcolepsie et d'autres vaccins adjuvés: Arepanrix, un vaccin contenant l'adjuvant AS03 utilisé uniquement au Canada, et Focetria, un vaccin contenant l'adjuvant MF59. Quelques données supplémentaires sur le Pandemrix ont également été recueillies en provenance des Pays-Bas. Des adjuvants ont été utilisés dans la préparation de vaccins efficaces contre de nombreuses infections et sont susceptibles d'être employés pour lutter contre des pandémies à l'avenir. Toute information relative à leur profil de sécurité est donc importante. Le Comité a pris la mesure du travail considérable requis pour établir une collecte des données couvrant plusieurs pays (Argentine, Canada, Espagne, Pays-Bas, Suisse et Taïwan) en vue de mener des études cas-témoins et d'examiner l'évolution dans le temps des taux de narcolepsie, dans ces pays et d'autres (Danemark, Royaume-Uni et Suède).

Les taux de narcolepsie dans la population avant et après la pandémie ont été calculés à partir des cas diagnostiqués contenus dans les bases de données des systèmes de santé. Les analyses provisoires n'ont pratiquement pas révélé de signaux, sauf en Suède, l'un des 2 pays ayant notifié des signaux (l'autre étant la Finlande), où le Pandemrix était le seul vaccin utilisé, avec une forte couverture vaccinale. Le recrutement des témoins pour les études cas-témoins a été réalisé soit en population, soit en milieu hospitalier selon le pays, avec un appariement avec les cas selon l'âge, le sexe et le temps. Les résultats préliminaires des études cas-témoins étaient rassurants pour le Focetria et l'Arepanrix. Pour le Pandemrix, les données issues de cette étude étaient trop peu nombreuses pour permettre de tirer de nouvelles conclusions. Le GACVS est conscient que des données supplémentaires sur le Pandemrix pourraient provenir de plusieurs pays européens, notamment dans le cadre d'un suivi prolongé d'études déjà publiées, permettant de mieux comprendre le lien entre la narcolepsie et le Pandemrix. Les données présentées à ce jour rassurent sur le fait qu'à l'exception du Pandemrix avec l'adjuvant AS03, administré à de nombreux adolescents et jeunes adultes dans plusieurs pays européens, aucune autre association notable entre l'utilisation des vaccins contre le virus grippal pandémique p2009H1N1 et la narcolepsie n'a été identifiée.

Innocuité des vaccins antityphoïdiques

Le GACVS a pris connaissance des données relatives à la sécurité de 3 générations de vaccins antityphoïdiques, notamment

⁴ See No. 3, 2016, pp. 21–32.

⁵ The Systematic Observational Method for Narcolepsy and Influenza Immunization Assessment (SOMNIA): a Study to Assess the Risk of Narcolepsy Following Adjuvanted 2009 H1N1 Influenza Vaccines. [In preparation.]

⁴ Voir N° 3, 2016, pp. 21-32.

⁵ The Systematic Observational Method for Narcolepsy and Influenza Immunization Assessment (SOMNIA): a Study to Assess the Risk of Narcolepsy Following Adjuvanted 2009 H1N1 Influenza Vaccines. [En préparation.]

Ty21a vaccine, parenteral Vi polysaccharide, and conjugated Vi polysaccharide vaccines. The Ty21a and Vi polysaccharide vaccines are currently recommended by WHO for programmatic use to control endemic and epidemic disease,⁶ while a review by SAGE for recommendations on the conjugate vaccines is scheduled for 2017.

Ty21a (currently only available as enteric-coated capsules) is recommended in individuals aged ≥ 5 years in a 3-dose (most countries) or a 4-dose regimen (in Canada and the United States); it confers protection in 62% of vaccinees for up to 7 years. The Vi polysaccharide vaccine is recommended for use as a single dose in individuals aged ≥ 2 years and confers protection in the range of $\sim 55\text{--}65\%$ for 2–3 years. Overall, Ty21a and the Vi polysaccharide vaccines are estimated to have been used in several million and several hundred thousand doses respectively over 3 decades. Both vaccines have a good safety profile, with the most common adverse events being fever (both vaccines), erythema and localized pain, and gastrointestinal events (primarily with Ty21a). Other adverse events are generally rare.

The first Vi conjugated vaccine (based on Vi antigen conjugated to a recombinant exoprotein A from *Pseudomonas aeruginosa*, (Vi-rEPA)) was evaluated in randomized control trials of $>11\ 000$ subjects in Viet Nam, and had a safety profile similar to that of the polysaccharide vaccine.^{7,8} This vaccine was not commercialized. However, 2 other conjugated Vi polysaccharide vaccines (with tetanus toxoid as the carrier protein) have been licensed by the national regulatory authority in India.

One product, the Pedatyph vaccine produced by Bio-Med Limited has been evaluated for safety in approximately 2200 subjects (immunogenicity was evaluated in 400 subjects in pre-licensure trials, while effectiveness was evaluated in 1765 subjects in a Phase IV trial). In the available published data, no safety signals have been reported and the most frequent adverse events described are local, non-specific reactions and fever.

More detailed data were presented for Typbar-TCV vaccine (produced by Bharat Biotech International Limited) which has been evaluated for immunogenicity and safety in approximately 1000 subjects pre-licensure.⁹ By the time of the meeting, more than 3 million doses of this conjugate vaccine had been distributed in the private sector. Post-licensure, the vaccine has been eval-

le vaccin vivant oral Ty21a, le vaccin polysidique Vi parentéral et les vaccins polysidiques Vi conjugués. Le vaccin Ty21a et le vaccin polysidique Vi sont actuellement recommandés par l'OMS dans le cadre d'une utilisation programmatique pour lutter contre la forme endémique et épidémique de la maladie.⁶ Il est prévu que le SAGE examine les recommandations relatives aux vaccins conjugués en 2017.

Le Ty21a (actuellement uniquement disponible sous forme de gélules gastrorésistantes) est recommandé chez les sujets de ≥ 5 ans, selon un schéma d'administration à 3 doses (dans la plupart des pays) ou à 4 doses (au Canada et aux États-Unis d'Amérique). Il confère une protection chez 62% des personnes vaccinées, pour une période allant jusqu'à 7 ans. Le vaccin polysidique Vi est recommandé en dose unique chez les individus de ≥ 2 ans et confère une protection de $\sim 55\text{--}65\%$ pendant 2–3 ans. Dans l'ensemble, on estime que plusieurs millions de doses de vaccin Ty21a et plusieurs centaines de milliers de doses de vaccin polysidique Vi ont été administrées au cours des 3 dernières décennies. Les 2 vaccins présentent un bon profil d'innocuité, les manifestations indésirables les plus fréquentes étant la fièvre (pour les 2 vaccins), un érythème ou des douleurs localisées, et des manifestations gastro-intestinales (principalement avec le Ty21a). La survenue d'autres manifestations indésirables est globalement rare.

Le premier vaccin Vi conjugué (contenant l'antigène Vi lié à une exoprotéine A recombinante de *Pseudomonas aeruginosa* (Vi-rEPA)) a été évalué dans le cadre d'essais contrôlés randomisés auprès de $>11\ 000$ sujets au Viet Nam et présente un profil d'innocuité comparable au vaccin polysidique.^{7,8} Ce vaccin n'a pas été commercialisé. Toutefois, 2 autres vaccins polysidiques Vi conjugués (utilisant l'anatoxine tétanique comme protéine porteuse) ont été homologués par l'autorité nationale de réglementation en Inde.

L'innocuité de l'un de ces produits, le vaccin Pedatyph fabriqué par Bio-Med Limited, a été étudiée chez environ 2200 sujets (avec une évaluation de l'immunogénicité chez 400 sujets dans le cadre d'essais avant l'homologation et une évaluation de l'efficacité chez 1765 sujets dans un essai de phase IV). Les données disponibles publiées ne révèlent aucun signal de sécurité et les manifestations indésirables les plus souvent signalées sont des réactions locales non spécifiques et de la fièvre.

Des données plus détaillées ont été communiquées pour le vaccin Typbar-TCV (fabriqué par Bharat Biotech International Limited), dont l'immunogénicité et l'innocuité ont été évaluées auprès d'environ 1000 sujets avant l'homologation.⁹ À la date de cette réunion, plus de 3 millions de doses de ce vaccin conjugué avaient été distribuées dans le secteur privé. Après l'homologation, ce vaccin a été évalué dans le cadre d'une étude de

⁶ See No. 6, 2008, pp. 49–60.

⁷ Lin FYC, Ho VA, Khiem HB, Trach DD, Bay PV et al. The efficacy of a Salmonella Typhi Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Engl J Med* 2001;344:1263–1269.

⁸ Thiem VD, Lin FYC, Canh DG, Son NH, Anh DD et al. The Vi conjugate typhoid vaccine is safe, elicits protective levels of IgG anti-Vi, and is compatible with routine infant vaccines. *Clin. Vaccine Immunol* 2011;18:730–735.

⁹ Mohan VK, Varanasi V, Singh A, Pasetti M, Levine MM et al. Safety and Immunogenicity of a Vi Polysaccharide–Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine (Typbar-TCV) in Healthy Infants, Children, and Adults in Typhoid Endemic Areas: A Multicenter, 2-Cohort, Open-Label, Double-Blind, Randomized Controlled Phase 3 Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61:393–402.

⁶ Voir N° 6, 2008, pp. 49-60.

⁷ Lin FYC, Ho VA, Khiem HB, Trach DD, Bay PV et al. The efficacy of a Salmonella Typhi Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Engl J Med* 2001;344:1263–1269.

⁸ Thiem VD, Lin FYC, Canh DG, Son NH, Anh DD et al. The Vi conjugate typhoid vaccine is safe, elicits protective levels of IgG anti-Vi, and is compatible with routine infant vaccines. *Clin. Vaccine Immunol* 2011;18:730–735.

⁹ Mohan VK, Varanasi V, Singh A, Pasetti M, Levine MM et al. Safety and Immunogenicity of a Vi Polysaccharide–Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine (Typbar-TCV) in Healthy Infants, Children, and Adults in Typhoid Endemic Areas: A Multicenter, 2-Cohort, Open-Label, Double-Blind, Randomized Controlled Phase 3 Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61:393–402.

uated in a study of co-administration with measles containing vaccines (MCV), and in a Phase IV comparator study with the pre-qualified Vi polysaccharide vaccine (with a total of 470 vaccine recipients in the 2 studies). In these pre- and post-licensure studies, the adverse event profile was similar to the specific comparator vaccines in respective age groups; no safety signals were reported. However, safety follow-up was largely passive and data available limited. Data from the co-administration study (of 500 infants in 3 arms receiving Typbar-TCV alone, MCV alone, or both vaccines) showed no demonstrable interference with the immune response to either the Typbar-TCV or MCV. Post-marketing surveillance data, based on approximately 3000 reports received from pediatricians in the private sector in India, showed fever, pain and swelling were reported in approximately 1–10% of vaccinees in any age group; no serious adverse events were reported to the manufacturer. However, the overall reporting rate in this study was low and did not identify serious coincidental events that would have been expected. Based on the data presented, GACVS did not identify any new signals of serious adverse events with any of the existing typhoid vaccines. With regard to the licensed Vi-tetanus toxoid conjugate vaccines, while the safety profile appeared similar to the Vi polysaccharide vaccine, limited safety data were generated.

The Committee reviewed post-marketing safety data for one of the Vi-TT conjugate vaccines and noted limitations to the available data. It therefore recommended conducting further safety monitoring of typhoid conjugate vaccines with the following considerations: i) the need for a stronger post-marketing surveillance was highlighted, particularly in view of the lack of reported coincidental illnesses anticipated in the vaccinated age groups; ii) with large effectiveness studies of conjugate vaccine being planned, it is important that their design ensures robust safety evaluation including any potential safety risks in special population groups (e.g. malnourished children, immunocompromised individuals and, where applicable, pregnant women); iii) further safety evaluations should use the Brighton Collaboration case definitions and actively monitor serious adverse events of interest; iv) where feasible, non-specific effects of vaccination should be analysed.

Yellow fever mass vaccination campaigns using fractional dose

More than 47 countries worldwide are endemic for yellow fever (YF) and regularly experience outbreaks. Yellow fever remains endemic in South America, and East and Central Africa. Recent epidemics have occurred in southern and East Africa, particularly Angola, the southern region of the Democratic Republic of Congo (DRC) and Uganda. In 2016, over 3867 cases, with 369 deaths, were documented in Angola. Mass YF vaccination campaigns have been extensively implemented

coadministration avec les vaccins à valence rougeole (MCV), ainsi que dans une étude de référence de phase IV par comparaison au vaccin polysaccharidique Vi préqualifié (avec un nombre total de 470 personnes vaccinées dans les 2 études). Dans ces études avant et après homologation, le profil des manifestations indésirables était semblable à celui des vaccins de référence dans les tranches d'âge respectives et aucun signal de sécurité n'a été observé. Cependant, le suivi de l'innocuité a été essentiellement passif et les données disponibles sont limitées. Les données de l'étude de coadministration (chez 500 nourrissons répartis dans 3 bras d'étude, recevant respectivement le Typbar-TCV seul, le MCV seul et les 2 vaccins) n'indiquent aucune interférence manifeste avec la réponse immunitaire au Typbar-TCV ou au MCV. Les données de surveillance après la mise sur le marché, fondées sur quelque 3000 rapports communiqués par des pédiatres du secteur privé en Inde, indiquent que l'apparition de fièvre, de douleurs et de tuméfactions est signalée chez environ 1% à 10% des personnes vaccinées, indépendamment de la tranche d'âge, et aucune manifestation indésirable grave n'a été signalée au fabricant. Toutefois, le taux global de notification était faible dans cette étude et aucune des manifestations de coïncidence graves que l'on pourrait escompter n'a été notifiée. Sur la base des données communiquées, le GACVS n'a pas identifié à ce stade de nouveau signal de manifestations indésirables graves pour les vaccins antityphoïdiques existants. S'agissant des vaccins conjugués Vi-anatoxine tétanique homologués, le profil d'innocuité semble comparable à celui du vaccin polysaccharidique Vi, mais les données d'innocuité générées à ce jour sont limitées.

Le Comité a examiné les données d'innocuité recueillies après la mise sur le marché de l'un des vaccins conjugués Vi-anatoxine tétanique et a noté l'insuffisance des données disponibles. Il a donc recommandé de poursuivre la surveillance de la sécurité des vaccins antityphoïdiques conjugués en mettant l'accent sur les points suivants: 1) un renforcement de la surveillance après la mise sur le marché est essentiel, compte tenu en particulier de l'absence de notification des maladies de coïncidence pouvant être escomptées dans les tranches d'âge vaccinées; 2) les grandes études prévues pour examiner l'efficacité des vaccins conjugués doivent être conçues de sorte à permettre une évaluation rigoureuse de l'innocuité, notamment des risques potentiels dans des populations particulières (par exemple, les enfants malnutris, les personnes immunodéprimées et, le cas échéant, les femmes enceintes); 3) les évaluations supplémentaires de la sécurité devraient se fonder sur les définitions de cas établies par la Brighton Collaboration et assurer une surveillance active des manifestations indésirables graves présentant un intérêt particulier; et 4) dans la mesure du possible, les effets non spécifiques de la vaccination devraient être analysés.

Vaccination contre la fièvre jaune – campagne de masse avec des doses fractionnées

La fièvre jaune est endémique dans plus de 47 pays dans le monde, donnant régulièrement lieu à des flambées. Elle demeure endémique en Amérique du Sud, en Afrique orientale et en Afrique centrale. Des épidémies de fièvre jaune sont récemment survenues en Afrique australe et orientale, en particulier en Angola, dans le sud de la République démocratique du Congo (RDC) et en Ouganda. En 2016, plus de 3867 cas, dont 369 mortels, ont été confirmés en laboratoire en Angola. Des campagnes de masse de vaccination antiamarile ont été menées à grande

for disease control; from 2007 to 2012, 12 campaigns have occurred in Africa with over 64 million doses distributed.¹⁰ YF vaccine is highly effective, with a single dose providing life-long protection; the safety profile of YF vaccine is well established. Although serious adverse reactions have been documented (hypersensitivity reactions, viscerotropic and neurotropic disease), these are extremely rare and often occur within defined risk groups.

Transmission of YF in 2016 was explosive, particularly in Angola (4347 suspected cases, with 377 deaths, December 2015–October 2016) and in DRC (2987 cases with 16 deaths, January–October 2016). Mass vaccination campaigns were rapidly implemented in both countries in 2016, with 30 865 375 individuals being vaccinated. Because of a global YF vaccine shortage, SAGE recommended that fractional dosage (1/5th of a dose: 0.1ml) could be used via the subcutaneous or intramuscular route. Of those vaccinated in DRC, about 50% (7.5 million) received a fractional dose. In DRC individuals aged >24 months living in Kinshasa were given a fractional dose, while infants and children aged 9–23 months living in Kinshasa or in those areas bordering Angola received a full dose.

One purpose of the GACVS meeting was to discuss the surveillance on adverse events following immunization (AEFI) in DRC following the mass vaccination campaign, with a focus on those who received fractional dosing in Kinshasa. AEFI surveillance (of serious and non-serious cases) in DRC was based on spontaneous reporting (as promoted during the campaign), on community surveys in targeted health zones reporting AEFIs, and sentinel surveillance from sentinel health-care facilities (on alert for all suspected serious cases) and through YF surveillance. The duration of surveillance for serious AEFI cases was 42 days; the vaccination campaign duration was 10 days. Given the current shortage in vaccine and the eventual need to expand the use of fractionated doses, GACVS urged DRC to conduct a detailed analysis of its AEFI reports. Wherever possible, cases with clinical presentation compatible with YF shortly after vaccination should be investigated in order to verify which virus types are involved.

GACVS strongly recommends use of the standardized tools for data collection, and harmonized tools, such as the WHO causality assessment tool, for country-level analysis of the AEFI surveillance data. This method allows for surveillance data to be aggregated, thus enhancing the sensitivity of surveillance for rare events. A comparison should be examined between those individuals who received a full dose of vaccine and those who received a fractional dose, taking into consideration any compounding factors. ■

échelle pour lutter contre la maladie. De 2007 à 2012, 12 campagnes ont eu lieu en Afrique, avec plus de 64 millions de doses administrées.¹⁰ Le vaccin anti-amaril est très efficace, une dose unique conférant une protection à vie contre la maladie, et son profil d'innocuité est bien établi. Bien que des réactions postvaccinales graves aient été observées (réactions d'hypersensibilité, maladie viscérotrope et neurotrophe), ces dernières sont extrêmement rares et tendent à survenir parmi des groupes à risque bien définis.

L'année 2016 a été marquée par une transmission explosive de la fièvre jaune, en particulier en Angola (4347 cas suspects, dont 377 décès, entre décembre 2015 et octobre 2016) et en RDC (2987 cas, dont 16 décès, de janvier à octobre 2016). En 2016, Des campagnes de vaccination de masse ont été rapidement menées dans ces 2 pays en 2016, couvrant 30 865 375 personnes. En raison d'une pénurie mondiale de vaccin anti-amaril, le SAGE a recommandé l'administration d'une dose fractionnée (1/5^e de la dose normale, soit 0,1 ml) par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Environ 50% (7,5 millions) des personnes vaccinées en RDC se sont vues administrer une dose fractionnée. En RDC, les habitants de Kinshasa âgés de >24 mois ont reçu une dose fractionnée, tandis que les nourrissons et les enfants âgés de 9 à 23 mois vivant à Kinshasa ou dans les zones situées à la frontière avec l'Angola ont reçu une dose complète.

L'objectif du GACVS, lors de cette réunion, était d'étudier les données de surveillance des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) en RDC à l'issue de cette campagne, en s'intéressant plus particulièrement aux personnes ayant reçu une dose fractionnée à Kinshasa. La surveillance des MAPI (graves ou non) en RDC s'est appuyée sur la notification spontanée (encouragée durant la campagne), sur les enquêtes communautaires réalisées dans des zones sanitaires ciblées de notification des MAPI et dans des établissements sentinelles de soins et de surveillance, sur les alertes émises pour tous les cas graves suspects et sur le système de surveillance de la fièvre jaune. La période de surveillance des MAPI graves était de 42 jours pour une campagne de 10 jours. Compte tenu de la pénurie actuelle en vaccins et de la nécessité, à terme, d'étendre l'utilisation des doses fractionnées, le GACVS a vivement encouragé la RDC à effectuer une analyse détaillée de ses notifications de MAPI. Dans la mesure du possible, les cas dont le tableau clinique est compatible avec la fièvre jaune peu après la vaccination devraient faire l'objet d'une enquête pour identifier les types viraux impliqués.

Le GACVS recommande vivement d'utiliser des outils standardisés de collecte des données et de mener une analyse des données de surveillance des MAPI au niveau des pays à l'aide d'outils harmonisés, comme l'outil OMS d'évaluation du lien de causalité. Cette méthode permet une agrégation des données de surveillance et améliore la sensibilité de la surveillance aux manifestations rares. Il faudrait comparer les personnes vaccinées par une dose complète avec celles qui ont reçu une dose fractionnée, en tenant compte des facteurs susceptibles de biaiser cette comparaison. ■

¹⁰ Breugelmans JG et al. Reporting rates in mass campaigns. *Vaccine*, 2013, 31(14): 1819–1829.

¹⁰ Breugelmans JG et al. Reporting rates in mass campaigns. *Vaccine*, 2013, 31(14): 1819–1829.