



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).

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.]