



**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

14 JULY 2017, 92th YEAR / 14 JUILLET 2017, 92^e ANNÉE

No 28, 2017, 92, 393–404

<http://www.who.int/wer>

Contents

- 393 Meeting of the Global
Advisory Committee
on Vaccine Safety, 7–8 June
2017
- 403 Monthly report on
dracunculiasis cases, January–
May 2017

Sommaire

- 393 Réunion du Comité consultatif
mondial pour la sécurité
des vaccins, 7-8 juin 2017
- 403 Rapport mensuel des cas
de dracunculose, janvier-mai
2017

Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 7–8 June 2017

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 36th meeting in Geneva, Switzerland, on 7–8 June 2017.² The Committee examined 3 vaccine specific safety issues: pharmacovigilance planning for the pilot implementation programme for the anti-malaria vaccine, RTS,S/AS01 (RTS,S) in 3 countries; updates on the safety profiles of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine and human papilloma virus (HPV) vaccine; and the generic issue of development of standards and a template for the review of the safety profile of vaccines during GACVS meetings.

Safety monitoring of the RTS,S vaccine pilot implementation programme

GACVS has followed the development and safety evaluation of RTS,S for the past 8 years. A positive scientific opinion of RTS,S has been issued by the European Medicines Agency under Article 58,³ and in January 2016, WHO recommended further evaluation of the vaccine. WHO's position is based on advice from the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE)

Réunion du Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 7-8 juin 2017

Le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS), un organe consultatif indépendant composé d'experts cliniques et scientifiques, fournit 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 36^e réunion à Genève (Suisse) les 7 et 8 juin 2017.² Il a examiné 3 questions spécifiques relatives à l'innocuité: la planification de la pharmacovigilance pour la mise en œuvre pilote du vaccin antipaludique RTS,S dans 3 pays et les mises à jour des profils d'innocuité du vaccin préparé à partir du bacille Calmette-Guérin (BCG) et du vaccin contre le papillomavirus humain (HPV). Il a aussi examiné une question générique: la mise au point de critères et d'un modèle pour l'examen du profil d'innocuité des vaccins lors des réunions du GACVS.

Suivi de l'innocuité des mises en œuvre pilotes du vaccin RTS,S

Pendant les 8 dernières années, le GACVS a suivi le développement et l'évaluation sur le plan de l'innocuité du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 (RTS,S). Ce vaccin a reçu un avis positif de la part de l'Agence européenne des médicaments au titre de l'article 58³ et, en janvier 2016, l'OMS a préconisé la poursuite de son évaluation. La position de l'Organisation se fonde sur les conseils du Groupe stratégique

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

07.2017

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 Malawi, Blantyre, Malawi; Food and Drugs Authority Ghana and University of Ghana Medical School, Accra, Ghana; Staten Serums Institut, Copenhagen, Denmark; University of Adelaide, Adelaide, Australia; Pharmacy and Poisons Board, Nairobi, Kenya; US Centers for Disease control and Prevention, Atlanta GA, USA; Public Health Metrika, Birmingham, United Kingdom; GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre, Belgium.

³ See http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000157.jsp

¹ Voir N° 41, 1999, pp. 337-338.

² Le GACVS a invité d'autres experts pour présenter et discuter d'éléments relatifs à des sujets particuliers. Ces experts étaient notamment affiliés aux entités suivantes: University of Malawi, Blantyre (Malawi); Food and Drugs Authority et University of Ghana Medical School, Accra (Ghana); Institut des Sérums, Copenhague (Danemark); University of Adelaide, Adelaide (Australie); Pharmacy and Poisons Board, Nairobi (Kenya); Centers for Disease control and Prevention des États-Unis d'Amérique, Atlanta GA (États-Unis d'Amérique); Public Health Metrika, Birmingham (Royaume-Uni); GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre (Belgique).

³ Voir http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000157.jsp

on Immunization and the Malaria Policy Advisory Committee (MPAC). A series of pilot implementation programmes has been proposed to address several gaps in knowledge before considering introduction of the vaccine at wider country level. These gaps include the extent to which the protection demonstrated in children in the Phase III⁴ trial, carried out by the manufacturer GlaxoSmithKline (GSK), can be replicated in the context of routine health systems, particularly in view of the need for a 4-dose schedule that requires additional immunization visits; to assess if there is an impact on all-cause mortality, and whether the excess number of cases of meningitis and cerebral malaria identified during the Phase III trial are causally related to RTS,S/AS01 vaccination.⁵

Ghana, Kenya and Malawi are the 3 pilot implementation countries. Pilot programmes will be conducted in selected areas of moderate to high malaria transmission. Introduction of the vaccine will be through the national Expanded Programmes on Immunization (EPI) in each country, with some districts/counties randomized to receive the vaccine at the beginning of the programme, while others will not begin using the vaccine, allowing comparison of the impact and safety outcomes of interest. Within each country, regulatory approval for pilot introduction will be required prior to vaccine use. GACVS received updates on the draft design of the pilot programmes from WHO, the risk management plan from GSK, the state of routine vaccine pharmacovigilance from experts in the pilot countries, the proposed safety data flow, and the proposal to set up a Programme Safety Committee.

GACVS noted the substantial and continuing disease burden of malaria and the potential impact of the vaccine. The safety of RTS,S will be monitored both through a strengthened routine pharmacovigilance system operating across the entire pilot implementation programme area, and by a specific surveillance system established in sentinel hospitals covering part of the area. The meningitis and cerebral malaria signals previously identified⁶ will be specifically evaluated through systematic, prospective, quality-assured paediatric inpatient surveillance at 8 sentinel hospitals in each country (4 in clusters receiving RTS,S and 4 in control clusters) which will also enable identification and evaluation of other potential safety signals. In addition, the manufacturer will be conducting a Phase IV study in 4 additional hospitals in each country. The Phase IV study, in contrast to the pilot implementation studies, will include follow-up of individuals using a cohort study design. Across the entire pilot area, safety monitoring will include spontaneous reporting of adverse events following immunization (AEFIs) as well as active surveillance (detection, investigation and ascertainment of immuni-

consultatif d'experts (SAGE) de la vaccination et du Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique (MPAC). Une série de mises en œuvre pilotes a été proposée pour répondre à plusieurs lacunes dans les connaissances avant d'envisager l'introduction plus large du vaccin à l'échelle d'un pays. On ignore notamment dans quelle mesure la protection mise en évidence chez les enfants dans l'essai de phase III⁴ peut être reproduite dans le cadre des systèmes de santé classiques, compte tenu, en particulier, de la nécessité d'un calendrier vaccinal en 4 doses, imposant des visites de vaccination supplémentaires; si la vaccination a un impact sur la mortalité toutes causes confondues et si les excès de cas de méningite et de paludisme cérébral repérés pendant cet essai de phase III ont un lien de causalité avec la vaccination par le RTS,S/AS01.⁵

Les mises en œuvre pilotes seront organisées dans les 3 pays suivants: Ghana, Kenya et Malawi. Les programmes pilotes seront menés dans des zones choisies où la transmission du paludisme est modérée à forte. Le vaccin sera introduit dans chacun des pays par le Programme élargi de vaccination (PEV) national, certains districts ou comtés étant sélectionnés aléatoirement pour recevoir le vaccin au début du programme, tandis que d'autres ne débiteront pas son utilisation, pour permettre la comparaison de l'impact et de l'innocuité. Dans chaque pays, l'introduction pilote devra avoir été approuvée sur le plan réglementaire avant toute utilisation du vaccin. Le GACVS a reçu des mises à jour des projets de mise en œuvre de programmes pilotes de la part de l'OMS, le plan de gestion des risques fourni par GSK, les points sur la situation de la pharmacovigilance systématique pour le vaccin de la part des experts dans les pays pilotes, le flux de données d'innocuité proposées et la proposition de mettre en place un comité de sécurité programmatique.

Le GACVS a pris note de l'énormité de la charge de morbidité générée en continu par le paludisme. L'innocuité du vaccin RTS,S sera suivie par un système de pharmacovigilance systématique renforcé, opérant sur l'ensemble de la zone de mise en œuvre pilote, et par un système de surveillance spécifique, établi dans des hôpitaux sentinelles et couvrant une partie de la zone. Les signaux précédemment identifiés concernant la méningite et le paludisme cérébral⁶ feront l'objet d'une évaluation spécifique par le biais d'une surveillance pédiatrique ambulatoire, prospective et systématique, de qualité garantie, exercée dans 8 hôpitaux sentinelles dans chaque pays (4 dans les grappes recevant le vaccin et 4 dans les grappes témoins), qui permettra également l'identification et l'évaluation d'autres signaux de sécurité potentiels. En outre, le fabricant mènera une étude de phase IV dans 4 autres hôpitaux dans chaque pays. A la différence des études de mise en œuvre pilote, cette étude comprendra un suivi des individus par le biais d'une étude de type cohorte. Dans l'ensemble de la zone pilote, le suivi de l'innocuité fera notamment appel à la notification spontanée des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI), ainsi qu'à la surveillance active (détection, investigation et vérification du statut vaccinal de tous les cas détectés par le système de santé

⁴ RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(9988):31–45.

⁵ See No. 4, 2016, pp. 33–52.

⁶ See No. 3, 2016, pp. 24–26.

⁴ RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(9988):31–45.

⁵ Voir N° 4, 2016, pp. 33–52.

⁶ Voir N° 3, 2016, pp. 24–26.

zation status of all cases in the corresponding age group detected by the health-care system) for adverse events of special interest (AESIs). While both Ghana and Kenya are members of the WHO programme for international drug monitoring,⁷ Malawi is currently an associate member. GACVS recommended that Malawi receives support to become a full member of the WHO programme.

To strengthen routine pharmacovigilance ahead of the pilot introduction, GACVS recommended that countries be supported with training and logistics. The Committee also discussed criteria for pharmacovigilance readiness. The criteria retained included: a minimum level of 10 annual AEFI reports per 100 000 surviving infants in pilot areas; functional AEFI committees that meet regularly; trained and resourced AEFI investigation teams; safety communication plans to be evaluated and tested; and each country to have an identified person in post within the EPI programme to oversee AEFI reporting and training, and ensure that they are, and remain, optimal. Each pilot country has also consulted, or will be consulting, experts to identify which AESI would be of interest and could practically be assessed by active surveillance. These are events that have been observed with the use of other vaccines, or that reflect theoretical concerns with RTS,S use. GACVS recommended that the list be of a practical size and be the same for all countries with agreed case definitions and procedures for investigation. These AESIs should be assessed as part of the pilot programme with monitoring starting prior to RTS,S introduction to establish a baseline and will be limited to the duration of the pilot programme. Regarding spontaneous AEFI reporting, active AESI surveillance should be in place 6 months prior to the first vaccine administration, also to establish baselines.

In addition, GACVS recommended between-country co-ordination to ensure comparability of AEFI data, and the standardization of causality assessment tools and training materials, including material used within the pilot programmes and by GSK's Phase IV programme. GACVS agreed that the establishment of a Programme Safety Committee, with membership from pilot and other countries, would enhance this coordination. This Committee would provide an overall evaluation of RTS,S safety and advise on pharmacovigilance capacity in pilot countries; it would also provide GACVS with updates from the pilot programme and prepare the report that would summarize safety data at completion. In the longer term the Programme Safety Committee could be transformed to become a vaccine safety committee for the WHO African Region.

GACVS also reviewed the proposed flow of safety data and recommended that the secretariat of the Malaria Vaccine Implementation Programme maintain a joint

dans la tranche d'âge correspondante) pour tous les événements indésirables présentant un intérêt particulier. Le Ghana et le Kenya sont membres du Programme OMS de pharmacovigilance internationale,⁷ tandis que le Malawi en est actuellement membre associé. Le GACVS a recommandé d'accorder à ce dernier un soutien pour qu'il devienne membre à part entière du programme.

Pour renforcer la pharmacovigilance systématique en amont de l'introduction pilote, le GACVS a préconisé une assistance aux pays sur le plan de la formation et de la logistique. Le comité a discuté des critères permettant d'évaluer si la pharmacovigilance était suffisamment prête avant l'introduction pilote. Parmi les critères retenus figuraient un nombre annuel minimum de 10 notifications de MAPI pour 100 000 nourrissons survivants dans la zone pilote, des comités MAPI opérationnels se réunissant régulièrement, des équipes d'investigation des MAPI formées et disposant des moyens nécessaires, des plans de communication sur la sécurité évalués et testés et une personne identifiée dans chaque pays et en poste au sein du PEV pour superviser la notification des MAPI et la formation à leur identification et garantir que celles-ci restent optimales. Chaque pays de mise en œuvre pilote a aussi consulté ou consultera des experts pour déterminer quels événements indésirables présentant un intérêt particulier seront à retenir et pourront être évalués de manière pratique par la surveillance active. Ces événements seront ceux déjà observés avec d'autres vaccins ou ceux reflétant des inquiétudes théoriques à propos du vaccin RTS,S. Le GACVS a recommandé que la liste ne soit pas trop longue et la même pour tous les pays, avec des définitions de cas et des procédures d'investigation convenues. Ces événements pouvant présenter un intérêt particulier devront être évalués dans le cadre du programme pilote, avec un suivi débutant avant l'introduction du RTS,S pour établir une référence et limité à la durée du programme pilote. Comme la notification spontanée des MAPI, la surveillance active de ces événements devra être en place 6 mois avant la première administration du vaccin pour déterminer des niveaux de référence.

En outre, le GACVS a préconisé une coordination entre les pays pour garantir la comparabilité des données relatives aux MAPI et la standardisation des outils d'évaluation des liens de causalité et du matériel de formation, y compris celui utilisé dans les études pilotes et par le Programme de phase IV de GSK. Le GACVS a reconnu que la mise en place d'un comité de sécurité pour ce programme, comprenant des membres des pays de mise en œuvre pilote ou ayant d'autres affiliations, renforcerait cette coordination. Ce comité devrait fournir une évaluation globale de l'innocuité du vaccin RTS,S, ainsi que des conseils à propos des capacités de pharmacovigilance des pays de mise en œuvre pilote. Il devrait aussi fournir au GACVS des mises à jour du projet pilote et préparer le rapport qui résumera les données d'innocuité une fois l'étude pilote achevée. À plus long terme, ce comité pourrait devenir un comité de sécurité vaccinale pour la Région africaine.

Le GACVS a aussi examiné le flux de données d'innocuité proposé. Il est suggéré que le secrétariat du Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique conserve un jeu de données

⁷ Voir http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/National_PV_Centres_Map/en/

⁷ Voir http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/National_PV_Centres_Map/en/

dataset of AEFI for review by the Programme Safety Committee. GACVS acknowledged the need for each country to be regularly informed about progress with safety monitoring in other pilot sites including information exchange between each country and the manufacturer. This will be essential to ensure proper information about safety monitoring during Phase IV studies as well as to meet the regulatory requirements of the risk management plan. A pharmacovigilance plan will be prepared jointly with the 3 pilot countries.

As an expert committee, GACVS will continue to provide advice and support to the pilot countries and to the planned Programme Safety Committee. Specifically, it will assist with the interpretation and communication of safety questions and maintain a subcommittee with which the Programme Safety Committee can communicate. A current, or former, GACVS member will also be nominated to ensure proper liaison with the Programme Safety Committee. At its meeting in December 2017, GACVS will review progress with pharmacovigilance readiness ahead of the start of the pilot programmes and provide further advice on the way forward.

Safety update of BCG vaccine

GACVS reviewed the safety profile of BCG vaccines in preparation for an updated WHO position paper on BCG vaccines, and safety information sheet.⁸ Although the current global BCG vaccine supply is limited to only 3 prequalified manufacturers, the vaccine has been shown to be consistently protective against infant tuberculous meningitis and miliary tuberculosis, and remains an important tool for the prevention of tuberculosis. BCG vaccination has been part of immunization programmes since the 1960s and part of EPI programmes since 1974. While being shown to be effective in infants, evidence for BCG protection against pulmonary tuberculosis in older children and adults is more variable, ranging from 0% to 80%, and tends to be higher in individuals with no detectable prior exposure to mycobacterial infection or environmental mycobacteria. For this reason, the policy of BCG vaccination varies, particularly in low burden countries, with some countries electing not to administer it routinely. The currently available WHO BCG vaccine position paper was published in 2004.⁹ Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection were published separately in 2007.¹⁰ The BCG position paper will be updated following a SAGE review of evidence currently scheduled for October 2017.

commun sur les MAPI pour examen par le comité de sécurité du programme. Il a reconnu la nécessité pour chaque pays d'être régulièrement informé des progrès du suivi de l'innocuité sur d'autres sites pilotes et également des échanges d'informations entre chacun des pays et le fabricant. Ces données seront essentielles pour assurer une information correcte à propos du suivi de l'innocuité pendant les études de phase IV et pour répondre aux exigences réglementaires du plan de gestion des risques. Un plan de pharmacovigilance sera élaboré conjointement avec les 3 pays de mise en œuvre pilote.

En tant que comité d'experts, le GACVS continue de prodiguer des conseils et un soutien à ces pays et sera bientôt établi en tant que comité de sécurité du programme. Il apportera notamment une assistance concernant l'interprétation et la communication des questions ayant trait à l'innocuité et maintiendra un sous-comité, avec lequel le Comité de sécurité du programme pourra communiquer. Un des membres actuels ou un ancien membre du GACVS sera aussi nommé pour assurer une liaison appropriée avec le Comité de sécurité du programme. Lors de sa réunion de décembre 2017, le GACVS examinera les progrès accomplis dans la préparation de la pharmacovigilance en amont des mises en œuvre pilote et délivrera d'autres conseils sur la marche à suivre.

Le point sur l'innocuité des vaccins BCG

Le GACVS a examiné le profil d'innocuité des vaccins BCG dans le cadre de la préparation d'une note de synthèse actualisée sur les vaccins BCG et d'une fiche d'information sur les fréquences des réactions postvaccinales de l'OMS.⁸ Actuellement, l'approvisionnement mondial en vaccins BCG repose sur 3 fabricants préqualifiés seulement. Néanmoins, malgré certaines limitations, ces vaccins restent un outil important pour prévenir la tuberculose car il a été démontré qu'ils offraient une protection systématique contre la méningite tuberculeuse du nourrisson et la tuberculose miliaire. Ils ont fait longtemps partie des programmes de vaccination menés depuis les années 1960 et des programmes PEV mis en œuvre à partir de 1974. Bien que ces vaccins soient efficaces chez les nourrissons, les taux de protection qu'ils procurent contre la tuberculose pulmonaire aux enfants plus âgés et aux adultes sont plus irréguliers, variant de 0 à 80%, et tendent à être plus élevés chez les individus sans exposition antérieure détectable à une infection mycobactérienne ou à une mycobactérie environnementale. De ce fait, les politiques relatives à la vaccination avec des vaccins BCG sont variables, en particulier dans les pays fortement touchés par la tuberculose, certains de ces pays choisissant de ne pas administrer du tout ces vaccins dans le cadre de la vaccination systématique. La note de synthèse de l'OMS actuellement disponible sur ces vaccins a été publiée en 2004.⁹ Des lignes directrices révisées relatives à la vaccination par le BCG des nourrissons exposés au risque d'infection par le VIH ont été publiées séparément en 2007.¹⁰ La note de synthèse de l'OMS sur les vaccins BCG sera actualisée après un examen par le SAGE des éléments disponibles, actuellement programmé en octobre 2017.

⁸ See http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/BCG_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1

⁹ See No. 4, 2004, pp. 27–38.

¹⁰ See No. 21, 2007, pp. 193–196.

⁸ Voir http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/BCG_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1

⁹ Voir N° 4, 2004, pp. 27–38.

¹⁰ Voir N° 21, 2007, pp. 193–196.

BCG has a well-established safety profile. Usually, a correct administration – intradermally on the upper arm (deltoid) – results in a local reaction consisting of a small pustule followed by a small scar. When administered subcutaneously, lymphadenitis can occur, with rare instances of suppuration and fistulae formation. Other severe reactions include injection site abscesses or severe ulcerations; regional adverse reactions such as ipsilateral regional lymph node enlargement; and rare episodes of distant disease, particularly in the skin, gut or bones. Osteitis or osteomyelitis may be detected, sometimes after 12 months following vaccination. Disseminated BCG disease having high case fatality is rare and is associated almost entirely with HIV and primary immune deficiency syndromes. BCG immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) and eye problems including uveitis, optic neuritis and lupus vulgaris are also among the recognized adverse reactions to the vaccine.

The reactogenicity of BCG vaccine is influenced by the BCG strain, age at administration, immune status and revaccination. Most of the available data are obtained through passive surveillance methods, which could underestimate the actual number of AEFIs. The switching of BCG vaccine strains and manufacturing processes have occasionally been associated with increased reports of AEFIs.

The Committee noted that the live vaccine requires culture from controlled seed strains and comparison with reference standards regarding the number of culturable units per dose and laboratory tests of immunogenicity, lack of virulence and skin reactogenicity. However, the manufacturing process of this live vaccine, and not just vaccine strain differences, has been reported to affect reactogenicity and notifications of local and regional adenitis.¹¹

A new systematic review of the published literature on safety is currently underway. Preliminary findings note mostly case reports of local reactions such as lupus vulgaris, adenitis, granuloma and other skin lesions. Case reports are also available on distal or disseminated adverse events such as osteomyelitis, meningitis, military tuberculosis and disseminated BCG. These case studies have a high risk of bias. Retrospective cohort studies are available that will be used to provide observed rates for some of the most frequent, known BCG reactions.

The review also identified limitations in the characterization of the safety profile of BCG vaccines. Data on strain-specific reactogenicity or on variations in reactogenicity within the same manufacturing process are fairly limited. New information will also be sought on reactogenicity rates and adverse events in newborns

Les vaccins BCG ont un profil d'innocuité bien établi. En général, une administration correcte – par voie intradermique dans la partie supérieure du bras (deltoïde) – entraîne une réaction locale qui consiste en une petite pustule donnant par la suite une cicatrice de faible ampleur. Lorsque ces vaccins sont administrés par voie sous-cutanée, une lymphadénite peut apparaître, avec dans de rares cas, une suppuration et la formation de fistules. Parmi les autres réactions graves possibles, on peut mentionner des abcès ou des ulcérations sévères au point d'injection, des réactions secondaires régionales comme le gonflement d'un ganglion lymphatique régional ipsilatéral, et de rares épisodes de maladie distante, affectant notamment la peau, les intestins ou les os. On détecte parfois une ostéite ou une ostéomyélite jusqu'à 12 mois après la vaccination. La tuberculose disséminée induite par le BCG accompagnée d'une forte létalité est rare et se rencontre presque uniquement en association avec le VIH et un syndrome d'immunodéficience sévère. Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) associé au BCG et certains problèmes oculaires comme des uvéites, des névrites optiques ou un lupus vulgaris font aussi partie des réactions indésirables reconnues au vaccin.

La réactogénicité des vaccins BCG dépend de la souche vaccinale, de l'âge du bénéficiaire lors de l'administration ainsi que de ses statuts immunitaire et vaccinal. La plupart des données dont on dispose à ce sujet ont été fournies par des méthodes de surveillance passive, qui sont susceptibles de sous-estimer le nombre réel de MAPI. Les changements de souche de BCG ou de processus de fabrication ont occasionnellement été associés à un accroissement des notifications de MAPI.

Le Comité a noté que le vaccin vivant devait être cultivé à partir de souches ensemencées contrôlées et faire l'objet de comparaisons avec des étalons de référence pour ce qui concerne le nombre d'unités cultivables par dose et les déterminations en laboratoire de l'immunogénicité, du manque de virulence et de la réactogénicité cutanée. Néanmoins, il a été signalé qu'outre les différences de souche vaccinale, le processus de préparation du vaccin vivant pouvait avoir une influence sur la réactogénicité et les notifications d'adénite locale ou régionale.¹¹

Une nouvelle revue systématique de la littérature publiée sur l'innocuité de ces vaccins est actuellement en cours. Les résultats préliminaires relèvent principalement des rapports de cas de réactions locales telles que lupus vulgaris, adénite, granulome et autres lésions cutanées. On dispose aussi de rapports de cas concernant des événements indésirables distaux ou disséminés tels que: ostéomyélite, méningite, tuberculose miliaire ou maladie disséminée induite par le BCG. Ces études de cas ont une forte probabilité d'être biaisées. On dispose aussi d'études rétrospectives de cohortes qui seront utilisées pour déterminer les taux observés de certaines des réactions connues au BCG parmi les plus fréquentes.

La revue a aussi identifié des restrictions dans les possibilités de caractérisation du profil d'innocuité des vaccins BCG. Les données relatives à la réactogénicité en fonction de la souche ou aux variations de ce paramètre lorsque le procédé de fabrication est fixé sont assez limitées. On s'efforcera aussi d'obtenir de nouvelles informations sur les taux de réactogénicité et sur

¹¹ WHO Expert Committee on Biological Standards 2011. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of BCG vaccines, Annex. Available at: http://www.who.int/biologicals/BCG_DB_HK_23_April_2012.pdf, accessed June 2017.

¹¹ WHO Expert Committee on Biological Standards 2011. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of BCG vaccines, Annex. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/biologicals/BCG_DB_HK_23_April_2012.pdf, consulté en juin 2017.

compared to the late neonatal period and post neonatal period in HIV and non-HIV affected infants to help inform any changes in the advice on use of BCG vaccine and schedules in Member States.

Safety update of HPV vaccines

Since licensure in 2006, over 270 million doses of HPV vaccines have been distributed. GACVS first reviewed the safety data in 2007,¹² and subsequently in 2008,¹³ 2009,¹⁴ 2013,¹⁵ 2014¹⁶ and 2015.¹⁷ Early on, the Committee was presented signals related to anaphylaxis and syncope. The risk of anaphylaxis has been characterized as approximately 1.7 cases per million doses, and syncope was established as a common anxiety or stress-related reaction to the injection. No other adverse reactions have been identified and GACVS considers HPV vaccines to be extremely safe.

Further safety data have been generated recently from Denmark, the United Kingdom and the United States of America and a comprehensive literature review has been conducted, prompting GACVS to review these new findings. Among the new data were studies looking at Guillain-Barré syndrome (GBS). The Committee has already assessed GBS as a signal and noted discrepant findings. Epidemiological studies assessing the risk of GBS following HPV vaccination have been published¹⁸ including population cohort studies from Denmark and Sweden.¹⁹ In 2017, in response to an online publication from France suggesting an increased risk,²⁰ a large self-controlled case-series study from the UK was conducted, based on a population where 10.4 million doses were administered. This most recent study found no significant increased risk for GBS after any dose of vaccine, in any of several risk periods assessed or for either vaccine brand.²¹ In addition, GBS was specifically selected as an outcome in studies from the US using the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) and the Vaccine Safety Datalink (VSD). GACVS was presented with new data from VAERS following 60 million distributed doses, and the VSD data with over 2.7 million doses administered until the end of 2015. No

les événements indésirables affectant les nouveau-nés par comparaison avec la période néonatale tardive et avec la période postnatale chez les nourrissons infectés ou non par le VIH, en vue d'étayer toute modification éventuelle des conseils pour l'utilisation des vaccins BCG et des calendriers de vaccination des États Membres.

Le point sur l'innocuité des vaccins contre le HPV

Depuis l'homologation du vaccin contre le HPV en 2006, plus de 270 millions de doses de ce vaccin ont été distribuées. Le GACVS a, une première fois, examiné les données d'innocuité en 2007,¹² puis en 2008,¹³ 2009,¹⁴ 2013,¹⁵ 2014¹⁶ et 2015.¹⁷ A un stade précoce, on a présenté au Comité des signaux concernant l'anaphylaxie et la syncope. Le risque d'anaphylaxie a été caractérisé comme étant approximativement de 1,7 cas par million de dose et la syncope a été reconnue comme une réaction courante à l'injection, associée au stress ou à l'anxiété. Aucune autre réaction indésirable n'a été identifiée et le GACVS a considéré le vaccin anti-HPV comme extrêmement sûr.

En outre, des données d'innocuité ont été récemment générées par le Danemark, le Royaume-Uni et les États-Unis d'Amérique et une revue complète de la littérature a été menée, ce qui a incité le GACVS à examiner les nouveaux résultats. Parmi les nouvelles données, figurent des études étudiant le syndrome de Guillain-Barré (SGB). Le comité a déjà évalué le SGB en tant que signal et pris note de résultats contradictoires. Des études épidémiologiques évaluant le risque de SGB suite à une vaccination contre le HPV ont été publiées,¹⁸ parmi lesquelles des études de cohorte en populations réalisées au Danemark et en Suède.¹⁹ En 2017, en réponse à une publication française en ligne suggérant un risque accru,²⁰ une étude autocontrôlée de grande ampleur portant sur une série de cas a été menée au Royaume-Uni parmi une population à laquelle 10,4 millions de doses avaient été administrées. Cette étude la plus récente n'a relevé aucune augmentation significative du risque de SGB après une dose vaccinale quelconque, dans aucune des multiples périodes à risque évaluées ou pour aucune marque commerciale de vaccin.²¹ De même, le SGB a été spécifiquement sélectionné en tant que critère de jugement dans des études effectuées aux États-Unis d'Amérique en utilisant le système Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) et le Vaccine Safety Datalink (VSD). Il a été présenté au GACVS de nouvelles données émises par le VAERS suite à l'administration de 60 million de doses et

¹² See No. 28/29, 2007, pp. 245–260.

¹³ See No. 5, 2009, pp. 37–40.

¹⁴ See No. 32, 2009, pp. 325–332.

¹⁵ See No. 29, 2013, pp. 301–312.

¹⁶ See No. 7, 2014, pp. 53–60.

¹⁷ See No. 3, 2016, pp. 21–32.

¹⁸ Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *Journal of Autoimmunity*. 2017;79:84–90.

¹⁹ Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *Bmj*. 2013;347:f5906.

²⁰ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes: étude pharmaco-épidémiologique, 2015. Available only in French language at <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>, accessed June 2017.

²¹ Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017;35(13):1729–1732.

¹² Voir N° 28/29, 2007, pp. 245–260.

¹³ Voir N° 5, 2009, pp. 37–40.

¹⁴ Voir N° 32, 2009, pp. 325–332.

¹⁵ Voir N° 29, 2013, pp. 301–312.

¹⁶ Voir N° 7, 2014, pp. 53–60.

¹⁷ Voir N° 3, 2016, pp. 21–32.

¹⁸ Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *Journal of Autoimmunity*. 2017;79:84–90.

¹⁹ Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *Bm*. 2013;347:f5906.

²⁰ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes: étude pharmaco-épidémiologique, 2015. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>, consulté en juin 2017.

²¹ Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017;35(13):1729–1732.

association between HPV vaccine and GBS was identified. Both the UK and US studies concluded, based on their respective data, that a risk of >1 case of GBS per million doses of vaccine could now be excluded.

In addition, GACVS was presented with new studies assessing other safety concerns, again from the US, as well as from Denmark. These studies included examination of specific outcomes that included complex regional pain syndrome (CRPS), postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), premature ovarian insufficiency, primary ovarian failure, and a further look at the risk of venous thromboembolism. With now large population level data from several countries, the Committee saw no new evidence for a causal association between HPV vaccine and those conditions. While safety data from Denmark and Sweden for >3 million women aged 18–44 years showed an apparent increased risk for celiac disease, the investigators considered that, most likely, this represented an unmasking of an existing condition during the vaccination visit rather than a causal association. Overall the study did not raise any other autoimmune safety issues of concern.

As HPV vaccine is often administered during potential childbearing years it is important to establish the safety profile in pregnant women when inadvertent administration occurs. To date no safety concerns have arisen during the pre-licensure clinical trials or in post-licensure surveillance.²² These reassuring data now include a recent national cohort study from Denmark that assessed 540 805 pregnancies.²³ In addition, new data from the VSD for >92 000 eligible pregnancies were presented to the Committee. No adverse obstetric, birth or structural abnormality outcomes were observed. Inadvertent administration of HPV vaccine during pregnancy has no known adverse outcomes in either mother or infant.

CRPS and POTS continue to be presented as case reports in association with HPV vaccination, particularly from Denmark and Japan. These were initially assessed by GACVS in 2015.²⁴ These conditions include a spectrum of diverse symptoms, making assessment using administrative health collections challenging. In June 2017, new data from Japan that assessed cases with diverse symptoms, including pain and motor dysfunction, were presented to the Committee. The cases were identified from a nationwide epidemiological survey involving multiple hospital medical departments of various disciplines including pain, neurology, rheumatology, paediatric

par VSD après l'administration de plus de 2,7 millions de doses jusqu'à fin 2015. Aucune association entre le vaccin anti-HPV et le SGB n'a été identifiée. Les études britanniques et américaines ont conclu, sur la base de leurs données respectives, qu'un risque supérieur à 1 cas par million de doses pouvait maintenant être exclu.

En outre, on a présenté au GACVS de nouvelles études évaluant des aspects liés à l'innocuité et provenant également des États-Unis d'Amérique et du Danemark. Dans le cadre de ces études, on a examiné des critères de jugement spécifiques, dont le syndrome douloureux régional complexe (SDRC), le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (POTS), l'insuffisance ovarienne prématurée et la défaillance ovarienne primaire, et on a étudié de manière plus poussée le risque de thromboembolisme veineux. Disposant maintenant de grandes quantités de données en population provenant de plusieurs pays, le comité n'a relevé aucune preuve d'un lien causal entre le vaccin anti-HPV et ces affections. Bien que les données d'innocuité émanant du Danemark et de Suède et portant sur plus de 3 millions de femmes de 18 à 44 ans aient apparemment enregistré une augmentation du risque de maladie cœliaque, les enquêteurs ont considéré que cette observation reflétait très probablement la révélation d'une affection déjà existante lors de la visite de vaccination, plutôt que d'un lien de causalité. Globalement, l'étude n'a soulevé aucun autre problème d'innocuité préoccupant d'origine autoimmune.

Le vaccin anti-HPV étant souvent délivré pendant les années où les femmes sont en mesure de procréer, il importe de déterminer son profil d'innocuité chez les femmes enceintes pour les cas où ce vaccin leur aurait été administré par inadvertance. À ce jour, aucun problème d'innocuité n'est apparu pendant les essais cliniques précédant l'homologation ou pendant la surveillance postérieure à celle-ci.²² Ces données rassurantes incluent maintenant une étude de cohorte nationale récente, menée au Danemark, dans laquelle on a évalué 540 805 grossesses.²³ De plus, de nouvelles données émanant du VSD et concernant plus de 92 000 grossesses répondant aux critères ont été présentées au comité. Aucune issue défavorable de la grossesse, qu'il s'agisse d'un problème obstétrical ou d'une anomalie congénitale ou structurale, n'a été observée. L'administration par inadvertance du vaccin anti-HPV pendant la grossesse ne provoque d'issue défavorable connue ni chez la mère, ni chez l'enfant.

Des rapports de cas de SDRC et de POTS continuent d'être présentés en association avec la vaccination anti-HPV, notamment au Danemark et au Japon. Ils ont été évalués au départ par le GACVS en 2015.²⁴ Ces affections couvrent un spectre de symptômes divers, ce qui rend leur évaluation par le biais de collectes de données sanitaires administratives passablement difficile. En juin 2017, de nouvelles données provenant du Japon et concernant l'évaluation de cas présentant divers symptômes, dont des troubles douloureux et moteurs, ont été soumises au comité. Ces cas avaient été identifiés à partir d'une enquête épidémiologique à l'échelle du pays, auprès de plusieurs services hospitaliers relevant de diverses spécialités, dont la prise en

²² Bonde U, Joergensen JS, Lamont RF, et al. Is HPV vaccination in pregnancy safe? *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(8):1960–1964.

²³ Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D et al. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(13):1223–1233.

²⁴ Voir http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Dec_2015/en/

²² Bonde U, Joergensen JS, Lamont RF, et al. Is HPV vaccination in pregnancy safe? *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(8):1960–1964.

²³ Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D et al. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(13):1223–1233.

²⁴ Voir http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Dec_2015/fr/

iatrics and psychiatry/psychosomatic medicine. These complex syndromes manifested in both sexes, although were more common in girls, and occurred in both vaccinated and unvaccinated individuals. The Committee concluded that since their last review, there is still no evidence to suggest a causal association between HPV vaccine and CRPS, POTS or the diverse symptoms that include pain and motor dysfunction.

Also in 2017, the WHO commissioned a systematic review of serious adverse events (SAEs) following HPV vaccines. A draft was presented to GACVS at the meeting. Using the GRADE system to systematically assess the quality of evidence, the quality of evidence in the studies was considered high across randomized controlled trials. The outcomes considered were all SAEs, medically significant conditions, new onset of chronic diseases, and deaths. Data for 73 697 individuals were reviewed. Lower level studies were excluded in favour of the large body of higher level evidence available. For all outcomes, the evidence from randomized controlled trials was supported by good quality cohort studies, with no difference in rates of selected SAEs between exposed and unexposed to HPV vaccine observed.

There are now accumulated safety studies that include several million persons²⁵ and which compare the risks for a wide range of health outcomes in vaccinated and unvaccinated subjects. However, despite the extensive safety data available for this vaccine, attention has continued to focus on spurious case reports and unsubstantiated allegations. The Committee continues to express concern that the ongoing unsubstantiated allegations have a demonstrable negative impact on vaccine coverage in a growing number of countries, and that this will result in real harm.²⁶ While ongoing monitoring and collection of robust data are important to maintain confidence, one of the challenges associated with the continued generation of data is that artefacts will be observed, which could pose further challenges for communication when taken in haste, out of context, and in the absence of the overall body of evidence.

charge de la douleur, la neurologie, la rhumatologie, la pédiatrie et la médecine psychiatrique/psychosomatique. Les syndromes complexes observés se manifestaient chez les deux sexes, même s'ils étaient plus fréquents chez les filles, et touchaient à la fois des personnes vaccinées et non vaccinées. Le comité a conclu que depuis le dernier examen, il n'y avait toujours pas d'élément suggérant un lien de causalité entre le vaccin anti-HPV et le SDRC, le POTS ou les divers symptômes incluant des troubles douloureux ou moteurs.

En 2017 également, l'OMS a commandité une revue systématique des événements indésirables graves suite à l'administration des vaccins anti-HPV. Une version préliminaire de cette revue a été présentée au comité lors de sa réunion. La qualité des preuves produites dans les études a été considérée comme grande pour les essais contrôlés randomisés d'après l'évaluation systématique de ces preuves avec le système GRADE. On a considéré comme critères de jugement tous les événements indésirables graves, les affections ayant des conséquences médicales, les résurgences de maladies chroniques et les décès. Des données relatives à 73 697 individus ont été examinées. Des études de bas niveau ont été exclues en faveur de l'important corpus de preuves de plus haut niveau disponible. Pour l'ensemble des critères de jugement, les preuves fournies par les essais contrôlés randomisés étaient confirmées par des études de cohorte de bonne qualité, sans différence observée entre les taux d'événements indésirables graves sélectionnés chez les personnes exposées et non exposées au vaccin anti-HPV.

On a maintenant accumulé des études d'innocuité couvrant plusieurs millions de personnes²⁵ et comparant les risques pour une large palette de critères de jugement chez des sujets vaccinés et non vaccinés. Néanmoins, malgré les quantités considérables de données disponibles concernant l'innocuité des vaccins anti-HPV, l'attention continue de se focaliser sur des rapports de cas fallacieux et des allégations non substantiées. Le comité continue également d'exprimer la crainte que les allégations non substantiées actuellement propagées aient un impact négatif démontrable sur la couverture vaccinale dans un nombre grandissant de pays et qu'il en résulte des effets préjudiciables bien réels.²⁶ Si le suivi et la collecte en cours de données robustes sont importants pour préserver la confiance, l'une des défis associés à la génération continue de données réside dans l'observation d'artefacts, qui pourraient entraîner des difficultés supplémentaires de communication s'ils étaient relevés à la hâte, hors de leur contexte et en l'absence du corpus global de preuves.

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_26320

