

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 December 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 37th meeting in Geneva, Switzerland, on 6–7 December 2017.² The Committee examined 3 vaccine specific safety issues: progress with pharmacovigilance readiness for the RTS,S malaria vaccine pilot countries, and updates on the safety profiles of both rotavirus and dengue vaccines. It also reviewed 3 generic issues: the interrater reliability of the revised causality assessment algorithm for serious adverse events following immunization (AEFIs); guidance on prevention and management of immunization-triggered stress reactions; and harmonized approaches for the vigilance of vaccine and other interventions during pregnancy.

Vaccine pharmacovigilance readiness for malaria vaccine implementation

The pilot implementation plans for the RTS,S malaria vaccines in Kenya, Malawi and Ghana have continued to develop since the GACVS meeting in June 2017.³ In

Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 6-7 décembre 2017

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 37^e réunion à Genève (Suisse) les 6 et 7 décembre 2017.² Le Comité a examiné 3 questions de sécurité spécifique: la progression de la préparation à la pharmacovigilance des pays pilotes pour le vaccin antipaludique RTS,S et la mise à jour des profils d'innocuité pour les vaccins contre les rotavirus et contre la dengue. Il a aussi abordé 3 questions générales: la fiabilité interévaluateurs de l'algorithme révisé d'évaluation des liens de causalité pour les manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) graves; des orientations concernant la prévention et la gestion des réactions de stress déclenchées par la vaccination; et des démarches harmonisées pour la vigilance à l'égard des vaccins et autres interventions pendant la grossesse.

Degré de préparation à la pharmacovigilance à l'égard des vaccins en vue de la mise en œuvre du vaccin antipaludique

Le développement des plans de mise en œuvre pilote des vaccins antipaludiques RTS,S au Kenya, au Malawi et au Ghana a été poursuivi depuis la réunion du GACVS de juin 2017.³ En

¹ See No. 41, 1999, pp. 337–338.

² GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to specific topics. These experts included persons affiliated with: The INCLEN Trust International, New Delhi, India; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA, USA; Food and Drugs Authority, Accra, Ghana; Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia; University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; University of Guelph, Canada; Pharmacy and Poisons Board, Nairobi, Kenya; Medicines Control Authority, Harare, Zimbabwe; Pharmacy, Medicines and Poisons Board, Lilongwe, Malawi; The Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom; Sanofi Pasteur, Lyon, France.

³ See No. 8, 2017, pp. 393–396.

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: INCLEN Trust International, New Delhi, Inde; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA, États-Unis d'Amérique; Food and Drug Authority, Accra, Ghana; Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australie; University of the Witwatersrand, Johannesburg, Afrique du Sud; Université de Guelph, Canada; Pharmacy and Poisons Board, Nairobi, Kenya; Medicines Control Authority, Harare, Zimbabwe; Pharmacy, Medicines and Poisons Board, Lilongwe, Malawi; The Cochrane Collaboration, Oxford, Royaume-Uni; Sanofi Pasteur, Lyon, France.

³ Voir N° 8, 2017, pp. 393-396.

particular a tripartite agreement between PATH, GSK and WHO, in terms of roles and responsibilities, and a funding agreement with GAVI, UNITAID and the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria were signed. Plans for a joint regulatory review in the implementing countries for restricted use in pilots have also been devised. In addition, a programme advisory group has been established. It is anticipated that pilot introduction will start mid- to late-2018.

At the June 2017 meeting, GACVS endorsed 6 key indicators of readiness for vaccine pharmacovigilance (PV) for the implementing countries – to be in place 6 months prior to vaccine administration. These were i) a minimum of 10 AEFI reports per 100 000 surviving infants; ii) a functioning AEFI committee that meets regularly; iii) trained and resourced AEFI investigation teams; iv) safety communication plans evaluated and tested; v) an identified person within the Expanded Programme on Immunization (EPI) to oversee and ensure optimal reporting and training; and vi) methods for active surveillance of adverse events of special interest (AESIs) developed and data collection initiated.⁴ GACVS received progress updates from each country on PV readiness, as well as the results of meetings between the countries on establishing the scope and their methodology to monitor.

In Kenya, reporting rates are close to the target, with plans in place for education sessions and guidance for health-care providers to achieve the target. Work is in progress to establish a national AEFI committee and implement training at the national level. One officer in the EPI programme will oversee safety; communication plans are currently being developed.

In Malawi, a national AEFI committee has been constituted and a reporting system developed. Training has led to an increase in reporting of AEFIs, and also covered causality assessment for national experts. Plans are in place to use the VigiFlow reporting software for adverse events developed by the WHO Programme for International Drug Monitoring as the national database and for vaccine safety data sharing in early 2018.

In Ghana, AEFI reporting rates have increased and initiatives are in place to further increase not only the rates, but also timeliness, so that reporting levels will be achieved in all regions of the country. Additional activities include sharing revised reporting forms, educational lectures and the development of job aids. A national AEFI committee is in place, and additional training is being planned for AEFI investigation. A communication plan is also being developed.

particulier, un accord tripartite entre le programme PATH, GSK et l'OMS définissant les rôles et les responsabilités respectives, et un accord de financement entre GAVI, UNITAID et le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme ont été signés. Des plans pour un examen réglementaire conjoint dans les pays de mise en œuvre en vue d'un usage restreint dans les projets pilotes ont été conçus. En outre, un groupe consultatif pour les programmes a été mis en place. On s'attend à ce que l'introduction pilote débute entre le milieu et la fin de l'année 2018.

Lors de sa réunion en juin 2017, le GACVS a approuvé 6 indicateurs clés de la préparation à la pharmacovigilance (PV) pour les pays entreprenant de mettre en œuvre le vaccin – qui devraient être en place 6 mois avant le début de la vaccination. Ces indicateurs étaient les suivants: i) 10 notifications de MAPI au minimum pour 100 000 nourrissons survivants; ii) un comité pour les MAPI opérationnel se réunissant régulièrement; iii) des équipes d'investigations des MAPI formées et disposant des moyens nécessaires; iv) des plans de communication à propos de la sécurité évalués et testés; v) une personne identifiée au sein du Programme élargi de vaccination (PEV) pour superviser et garantir une notification et une formation optimales; et vi) des méthodes de surveillance active des événements présentant un intérêt particulier (EIIP) mises au point et une collecte des données entamée.⁴ Le GACVS a reçu de la part de chaque pays des mises à jour concernant leur degré de préparation à la PV ainsi que les résultats des réunions entre les pays sur la définition de la portée et de la méthodologie à suivre.

Au Kenya, les taux de notification sont proches de la cible, avec des projets en place pour des sessions d'éducation et des orientations à l'intention des prestataires de soins pour atteindre cette cible. Des travaux sont en cours pour établir un comité national pour les MAPI et mettre en œuvre la formation au niveau national. Un responsable du PEV assurera une supervision de la sécurité; des plans de communication sont actuellement en cours de développement.

Au Malawi, un comité national pour les MAPI a été constitué et un système de notification a été mis sur pied. La formation a entraîné une augmentation de la notification de MAPI et a également couvert l'évaluation des liens de causalité par des experts nationaux. Des plans sont en place pour utiliser le logiciel de notification des événements indésirables VigiFlow, élaboré par le Programme OMS de suivi pharmaceutique en tant que base de données nationale et pour partager les données sur la sécurité vaccinale au début de l'année 2018.

Au Ghana, les taux de notification de MAPI ont augmenté et des initiatives sont en place non seulement pour faire progresser ces taux, mais aussi pour améliorer la promptitude des rapports, de manière à ce que les niveaux de notifications visés soient atteints dans toutes les régions du pays. À ces activités s'ajoutent la communication de ces formulaires de notification révisés, l'organisation de conférences éducatives et la mise au point de fascicules d'aide. Un comité national pour les MAPI est en place et une formation supplémentaire est prévue pour l'investigation de ces manifestations indésirables. Un plan de communication est également en cours d'élaboration.

⁴ See No. 28, 2017, pp. 393–396.

⁴ Voir N° 28, 2017, pp. 393-396.

Joint meetings of the 3 countries have occurred through a web-based work group platform to help establish the AESI to be monitored. A total of 10 events have been selected and a surveillance manual is being prepared with appropriate reporting forms and assessment tools. Training will need to be conducted to enable surveillance to begin.

GACVS welcomed the progress achieved, but also recognized the challenges remaining in reaching PV readiness prior to RTS,S introduction, and in AESI surveillance, given how soon vaccinations will begin. GACVS emphasized the importance of each country continuing to rapidly progress PV readiness according to the indicators, in view of target introduction later in 2018. Although the target of AESI reporting starting 6 months prior to vaccine introduction may not be feasible, nonetheless, this should occur as soon as possible to allow comparisons between pilot areas randomized to receive RTS,S and corresponding control areas. Ascertainment of vaccination history of AESIs was also identified as an area that could be challenging. However, GACVS learned that additional resource will be available to register vaccination status in RTS,S pilot areas.

Rotavirus vaccine safety update

In December 2011, GACVS initially reviewed the safety of currently administered rotavirus vaccines.⁵ The Committee noted that both Rotateq® and Rotarix® vaccines had a good safety profile and that although they may be associated with an increased (up to 6-fold) risk of intussusception, the benefit of the vaccines outweighed the potential risk. In December 2013, GACVS reviewed additional data that had become available from Australia and the United States of America (USA).⁶ It noted that both countries confirmed a risk of intussusception following vaccine administration, particularly within the first 7 days after the first dose, although attributable risk estimates varied across studies. The Committee concluded that the benefits of the vaccine outweighed the small potential risk of intussusception (in the range of 1–2 cases per 100 000 first doses).⁷ GACVS also suggested that given possible population differences in the risk of intussusception, active surveillance should be undertaken in countries where rotavirus vaccines are being introduced to ensure that benefits and risks can continue to be assessed.

The GACVS session in December 2017 reviewed recent evidence on the impact of rotavirus vaccine, an updated Cochrane review on rotavirus vaccines and intussusception, and recent data from multicountry studies from sub-Saharan Africa and South Africa.

Les réunions conjointes de ces 3 pays se sont tenues par le biais d'une plateforme de travail sur le Web destinée à aider à déterminer les EIIP à suivre. Dix de ces événements au total ont été sélectionnés et un manuel de surveillance est en cours de préparation avec des formulaires de notification et des outils d'évaluation appropriés. Des formations devront être organisées pour pouvoir mettre en route la surveillance.

Le GACVS s'est félicité des progrès réalisés, mais a également reconnu les difficultés restant à surmonter pour que la PV soit prête à l'introduction du RTS,S et à la surveillance des EIIP, sachant que les vaccinations vont bientôt commencer. Il a souligné l'importance pour chaque pays de progresser rapidement dans la préparation à la PV conformément aux indicateurs, en visant une introduction ultérieure en 2018. Bien que la cible consistant à débiter la notification des EIIP 6 mois avant l'introduction du vaccin puisse se révéler impossible à atteindre, cette notification devra néanmoins débiter dès que possible pour permettre des comparaisons entre des zones pilotes sélectionnées aléatoirement pour recevoir le RTS,S et des zones témoins correspondantes. La détermination des antécédents de vaccination pour les EIIP a aussi été identifiée comme une opération potentiellement difficile. Cependant, le GACVS a appris que des moyens supplémentaires seraient disponibles pour enregistrer le statut vaccinal dans les zones de mise en œuvre pilote du RTS,S.

Le point sur l'innocuité des vaccins contre les rotavirus

En décembre 2011, le GACVS avait réalisé un examen initial de l'innocuité des vaccins antirotavirus actuellement administrés.⁵ Le comité avait noté que le vaccin Rotateq®, comme le Rotarix®, tout en présentant des profils d'innocuité satisfaisants, avaient cependant été associés à une augmentation (d'un facteur pouvant aller jusqu'à 6) du risque d'invagination intestinale, le bénéfice de ces vaccins outrepassant néanmoins le risque potentiel. En décembre 2013, le GACVS a examiné des données supplémentaires en provenance d'Australie et des États-Unis d'Amérique.⁶ Il a noté que ces deux pays confirmaient un risque d'invagination intestinale suite à l'administration du vaccin, en particulier dans les 7 premiers jours suivant la première dose, même si l'estimation du risque attribuable variait entre les études. Le comité a conclu que les bénéfices du vaccin outrepassaient le faible risque potentiel d'invagination (compris entre 1 et 2 cas pour 100 000 premières doses).⁷ Il a aussi suggéré que compte tenu des différences démographiques pouvant influencer sur le risque d'invagination, une surveillance active devait être entreprise dans les pays où des vaccins antirotavirus sont en cours d'introduction pour veiller à ce que l'évaluation des risques et des bénéfices se poursuive.

Lors de la session de décembre 2017, le GACVS a examiné des éléments récents sur l'impact des vaccins antirotavirus, une revue Cochrane actualisée consacrée à ces vaccins et à l'invagination intestinale ainsi que des données récentes provenant d'études menées dans plusieurs pays d'Afrique subsaharienne et d'Afrique du Sud.

⁵ See No. 6, 2012, pp. 54–56.

⁶ See No. 7, 2014, pp. 57–58.

⁷ See http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Rotavirus_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1.

⁵ Voir N° 6, 2012, pp. 54-56.

⁶ Voir N° 7, 2014, pp. 57-58.

⁷ Voir http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Rotavirus_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1.

As regards vaccine impact, data from randomized controlled clinical trials (RCTs) showed that RV1, RV5, Rotasiil® and Rotavac® vaccines reduced severe rotavirus gastroenteritis by 52–94% after 1 year of follow-up. Overall, weak evidence from observational studies suggested that the introduction of RV1 and RV5 vaccines reduced diarrhoea-related deaths in children. While the effectiveness was lower in some low-income countries, the benefit was still large due to the high disease burden.

A systematic review⁸ was conducted to update a 2012 Cochrane systematic review regarding the efficacy and safety of rotavirus vaccines. This review included RCTs (low power, low bias); historical controls (low power, high risk of bias); case-control studies (high power, high risk of bias); cohort studies (high power, high risk of bias); and self-controlled case series (SCCS) (high power, unclear risk of bias). Data were insufficient to evaluate many of the new vaccine products. For those reviews with sufficient data, evidence from RCTs showed that there was no difference in incidence of serious adverse events in the use of RV1, RV5, Rotasiil®, or Rotavac® compared with placebo, up to 2 years after vaccination. There was conflicting evidence from different sources as to whether RV1 or RV5 was associated with an increased risk of intussusception. While RCTs of RV1 and RV5 found no association between intussusception and vaccination, SCCS studies suggested an increased risk in the weeks following vaccination.

In the African Intussusception Surveillance Network that was formally established in 2014, and included 7 countries using Rotarix® (Ethiopia, Ghana, Kenya, Malawi, United Republic of Tanzania, Zambia and Zimbabwe), surveillance for intussusception (defined using Brighton case definition criteria) was conducted at 28 sentinel paediatric hospitals. Vaccination status was identified via vaccination card or medical/clinic record. The potential association between oral rotavirus vaccine and intussusception was analysed using an SCCS study, in which each of the 717 identified case-patients (aged 28–245 days) served as their own control (risk periods were 1–7 days, 8–21 days, and 1–21 days following each dose, while the control periods were the other time windows). No increased risk of intussusception was identified after either dose 1 or 2.

Post-marketing monitoring is also ongoing in South Africa, where an SCCS study (using the same methods as described above) is being conducted among >300 case-patients aged 28–275 days. Thus far, no risk following the first dose, and a small risk (approx-

S'agissant de l'impact des vaccins, des données provenant d'essais cliniques contrôlés randomisés (ECR) ont montré que les vaccins RV1, RV5, Rotasiil® et Rotavac® réduisaient la fréquence de la gastroentérite à rotavirus sévère de 52 à 94% après un an de suivi. Globalement, des preuves faibles tirées d'études observationnelles laissent à penser que l'introduction des vaccins RV1 et RV5 a fait diminuer la mortalité due à la diarrhée chez les enfants. Si l'efficacité était plus basse dans certains pays à faible revenu, le bénéfice restait important en raison de la forte charge de morbidité concernée.

Une revue systématique⁸ a été réalisée pour actualiser une revue systématique Cochrane de 2012 concernant l'efficacité et l'innocuité des vaccins antirotavirus. Cette revue incluait des ECR (puissance et biais faibles); des témoins historiques (faible puissance, risque de biais important), des études cas-témoin (forte puissance, risque de biais important); des études de cohorte (forte puissance, risque de biais important); et des séries de cas autocontrôlées (SCCS, forte puissance, risque de biais mal déterminé). Les données étaient insuffisantes pour l'évaluation de nombreux nouveaux produits vaccinaux. Pour les évaluations ayant disposé de données suffisantes, les données provenant d'ECR ont montré qu'il n'y avait pas de différence dans l'incidence des manifestations indésirables graves après l'utilisation des vaccins RV1, RV5, Rotasiil® ou Rotavac® par comparaison avec un placebo, jusqu'à 2 ans après la vaccination. Il existait des preuves conflictuelles émanant de sources différentes concernant l'existence d'un lien entre l'administration du RV1 ou du RV5 et une augmentation du risque d'invagination. Alors que les ECR ne mettaient en évidence aucune association entre la vaccination par les vaccins RV1 ou RV5 et l'invagination, des études de type SCCS suggéraient un accroissement de ce risque dans les semaines suivant la vaccination.

Dans le cadre du Réseau africain de surveillance de l'invagination intestinale formellement mis en place en 2014 et comprenant 7 pays utilisant le vaccin Rotarix® (Éthiopie, Ghana, Kenya, Malawi, République-Unie de Tanzanie, Zambie et Zimbabwe), on a exercé une surveillance de ce problème médical (répondant aux critères de la définition de cas de Brighton) dans 28 hôpitaux pédiatriques sentinelles. On a déterminé le statut vaccinal à partir des cartes de vaccination ou des dossiers médicaux/cliniques. On a analysé les possibilités d'association entre le vaccin antirotavirus oral et l'invagination intestinale à l'aide d'une étude SCCS, dans laquelle chacun des 717 cas patients identifiés (âgés de 28 à 245 jours) a constitué son propre témoin (périodes à risque: 1-7 jours, 8-21 jours et 1-21 jours après chaque dose, tandis que les périodes témoins correspondaient aux autres fenêtres temporelles). Aucune augmentation du risque d'invagination n'a été repérée après la 1^{re} ou la 2^e dose.

Une surveillance postcommercialisation est également en cours en Afrique du Sud, où une étude de type SCCS (selon les mêmes méthodes que décrit précédemment) a été entreprise chez >300 cas patients de 28 à 275 jours. Jusqu'à maintenant, aucun risque n'a été identifié après la première dose et un risque faible

⁸ Soares-Wiser et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Available at http://www.cochrane.org/CD008521/INFECTN_vaccines-for-preventing-rotavirus-diarrhoea-vaccines-in-use, accessed December 2017.

⁸ Soares-Wiser et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Disponible à l'adresse: http://www.cochrane.org/CD008521/INFECTN_vaccines-for-preventing-rotavirus-diarrhoea-vaccines-in-use, consulté en décembre 2017.

mately 2-fold) in the first 7 days following the second dose, have been identified, but no overall increased risk 1–21 days following the second dose. Enrolment is ongoing.

While the reason behind the difference in potential risk of intussusception in different countries is not clear, hypotheses include: differences in age at vaccination; differences in effectiveness of vaccine (e.g. lower effectiveness may be associated with lower risk of intussusception); concurrent use of inactivated polio vaccine (IPV) versus oral poliovirus vaccine (OPV) (e.g. concurrent use of OPV may reduce both effectiveness of the rotavirus vaccine and risk of intussusception); and the “trigger” hypothesis (that vaccination could potentially trigger intussusception in a susceptible individual who may have developed intussusception later in the absence of vaccination). The Committee suggested that future follow-up studies continue to assess these variables. In addition, as countries transition from OPV to IPV, studies evaluating both effectiveness and risk of intussusception should be considered. Countries should also continue to assess risk of new vaccines as they are licensed and introduced. Overall, the Committee continues to be reassured that the benefit of rotavirus vaccination in preventing severe diarrhoea is greater than the small potential risk of intussusception identified in most, but not all post-licensure studies.

Dengue vaccine safety update

The GACVS has been following the development of a tetravalent recombinant live dengue virus vaccine for the past 5 years.^{9–12} The most advanced product, CYD-TDV by Sanofi-Pasteur (Dengvaxia®) is a yellow fever vaccine virus backbone vector that expresses envelope proteins of dengue viruses type 1 to 4. During early clinical trials, no serious vaccine-related events had been documented among the recipients, and no excess cases of dengue fever or severe dengue attributable to the vaccine had been observed. Subsequent large-scale phase 3 trials, CYD14 in Asia (among subjects aged 2–14 years) and CYD15 in Latin America (among subjects aged 9–16 years) were conducted in over 20 000 vaccine recipients and 10 000 control subjects and demonstrated partial efficacy of the vaccine.

Dengvaxia® received its first marketing authorizations in late 2015 and is currently available in several Asian and Latin American countries. This report briefly reviews the experience presented to GACVS during clinical trial development (now with >5 years of follow up), and discusses new evidence presented to WHO during the GACVS meeting in December 2017. These

(d'un facteur 2, approximativement) a été décelé au cours des 7 premiers jours suivant la deuxième dose, mais aucune augmentation globale du risque n'a été constatée de 1 à 21 jours après la deuxième dose. Le recrutement est encore en cours.

Les raisons des différences observées pour le risque potentiel d'invagination dans les divers pays n'étant pas claires, un certain nombre d'hypothèses ont été avancées, dont: des variations dans l'âge de vaccination, des différences d'efficacité du vaccin (une plus faible efficacité pouvant, par exemple, être associée à un risque plus réduit d'invagination), l'usage concurrent du vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) ou du vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) (l'usage concurrent du VPO, par exemple, peut réduire à la fois l'efficacité du vaccin antirotavirus et le risque d'invagination intestinale); et l'hypothèse de l'effet déclencheur (selon laquelle vaccination pourrait déclencher l'invagination chez un individu susceptible qui aurait pu présenter une invagination ultérieurement en l'absence de vaccination). Le comité a suggéré que les futures études de suivi continuent d'évaluer ces variables. En outre, les pays passant du VPO au VPI, il faudrait envisager des études évaluant à la fois l'efficacité et le risque d'invagination. Les pays devraient aussi continuer à évaluer les risques des nouveaux vaccins à mesure de leur homologation et de leur introduction. Globalement, le Comité demeure rassuré quant à l'écart entre le bénéfice de la vaccination antirotavirus dans la prévention des diarrhées sévères et le faible risque potentiel d'invagination, identifié par la plupart des études posthomologation, mais non toutes.

Le point sur l'innocuité des vaccins contre la dengue

Le GACVS a suivi la mise au point d'un vaccin vivant recombinant tétravalent contre le virus de la dengue au cours des 5 dernières années.^{9–12} Le produit le plus avancé, le vaccin CYD-TDV de Sanofi-Pasteur (Dengvaxia®) est constitué d'un vecteur dont la colonne vertébrale est un virus vaccinal amaril qui exprime des protéines enveloppes des virus de la dengue de types 1 et 4. Lors des premiers essais cliniques, aucune manifestation postvaccinale grave n'a été enregistrée chez les bénéficiaires de la vaccination et aucun excès de cas de dengue ou de dengue sévère attribuable au vaccin n'a été observé. Des essais de phase III à grande échelle menés ultérieurement, à savoir l'essai CYD14 en Asie (sujets de 2 à 14 ans) et l'essai CYD15 en Amérique latine (sujets de 9 à 16 ans) ont été réalisés >20 000 bénéficiaires de la vaccination et chez 10 000 sujets témoins et ont démontré une efficacité partielle du vaccin.

Le Dengvaxia® a reçu ces premières autorisations de mise sur le marché à la fin de l'année 2015 et se trouve actuellement disponible dans plusieurs pays d'Asie et d'Amérique latine. Le présent rapport examine succinctement les expériences présentées au GACVS et acquises dans le développement des essais cliniques (avec maintenant >5 ans de suivi) et discute des nouveaux éléments présentés à l'OMS lors de la réunion de ce

⁹ See No. 6, 2013, pp. 68–69.

¹⁰ See No. 4, 2015, pp. 17–18.

¹¹ See No. 34, 2015, pp. 421–423.

¹² See No. 28/29, 2016, pp. 346–347.

⁹ Voir N° 6, 2013, pp. 68-69.

¹⁰ Voir N° 4, 2015, pp. 17-18.

¹¹ Voir N° 34, 2015, pp. 421-423.

¹² Voir N° 28/29, 2016, pp. 346-347.

new data are based on the reanalysis of clinical trial data using a new test that retrospectively distinguished subjects with and without prior exposure to wild dengue virus.

Background

Dengue is an increasingly important disease worldwide. As outlined in the WHO position paper on dengue vaccines published in July 2016,¹³ the number of cases reported annually to WHO increased from 0.4 to 1.3 million during the decade 1996–2005, reaching 2.2 million in 2010 and 3.2 million in 2015. Based on mathematical modelling, the global annual incidence has been estimated at approximately 50–100 million symptomatic cases, predominantly in Asia, followed by Latin America and Africa. However clinical cases are likely to represent only about 25% of all dengue virus infections. In 2013 dengue was estimated to be responsible for approximately 3.2 million severe cases and 9000 deaths, the majority occurring in lower middle-income countries. GACVS recognized several challenges for the evaluation of the safety of dengue vaccines, particularly the follow-up time needed to monitor the theoretical risk of increased severe dengue following vaccination. Severe dengue cases represent a small percentage of all dengue infections and are more common on second exposure to wild dengue viruses.

In 2015, the Committee was presented with results from the third year of follow-up in the CYD14 trial conducted in Asia. The trial found that the risk of hospitalized dengue was significantly higher in the vaccinated group compared with the control group of age 2–5-years (relative risk = 7.45, 95% confidence interval: 1.15, 313.80). This risk was not found to be elevated in older age groups. At the time, GACVS highlighted the importance of understanding potential factors, other than age, that may be associated with this increased relative risk of hospitalization and of severe dengue. Among them, understanding if a subject had been exposed to wild dengue virus prior to vaccination was deemed critical given the lower vaccine efficacy in participants who were serologically naïve, and the potential risk of immune enhancement among previously infected subjects.

Based on these results, GACVS noted that the excess cases of hospitalized dengue (in the age group 2–5 years) could be related to age, serostatus, or both. The plausible hypothesis proposed was that vaccination primes the immune system similarly to natural infection, and that after a period of protection following vaccination, immunity wanes. According to this hypothesis, among seronegative individuals, the response to the first natural infection following vaccination (and waning immunity) may act as a second infection, which has typically

comité en décembre 2017. Ces nouveaux éléments proviennent de la réanalyse des données d'essais cliniques à l'aide d'un nouveau test qui distingue rétrospectivement les sujets ayant subi ou non une exposition antérieure au virus sauvage de la dengue.

Contexte général

La dengue est une maladie qui progresse partout dans le monde. Comme indiqué dans la note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue publiée en juillet 2016,¹³ le nombre de cas notifiés chaque année à l'OMS est passé de 400 000 à 1,3 million entre 1996 et 2005 pour atteindre 2,2 millions en 2010 et 3,2 millions en 2015. Sur la base d'une modélisation mathématique, l'incidence mondiale annuelle a été estimée entre 50 et 100 millions de cas symptomatiques environ, situés principalement en Asie, devant l'Amérique latine et l'Afrique. Cependant, les cas cliniques ne représentent probablement qu'environ 25% de l'ensemble des infections par le virus de la dengue. On estime qu'en 2013, la dengue était responsable d'environ 3,2 millions de cas de maladie sévère et 9000 décès, principalement dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure. Le GACVS a reconnu que l'évaluation de l'innocuité des vaccins contre la dengue posait plusieurs difficultés, s'agissant notamment de la durée nécessaire au suivi du risque théorique d'augmentation de la dengue sévère suite à la vaccination. Les cas de dengue sévère représentent un faible pourcentage de l'ensemble des infections par la dengue et sont plus courants à la deuxième exposition aux virus sauvages de la dengue.

En 2015, le Comité a pris connaissance des résultats de la troisième année de suivi de l'essai CYD14 mené en Asie. Cet essai a révélé que le risque de dengue nécessitant une hospitalisation était nettement plus élevé dans le groupe vacciné que dans le groupe témoin de sujets âgés de 2 à 5 ans (risque relatif = 7,45, intervalle de confiance à 95%: 1,15; 313,80). Ce risque n'est pas apparu élevé dans les groupes plus âgés. Le GACVS a alors souligné l'importance de comprendre les facteurs potentiels, autres que l'âge, qui pourraient être associés à cette augmentation du risque relatif d'hospitalisation et de dengue sévère. Il a notamment été jugé essentiel de déterminer si le sujet avait été exposé au virus de la dengue sauvage avant la vaccination, compte tenu de l'efficacité plus faible du vaccin chez les participants sérologiquement naïfs et du risque potentiel de renforcement de la dengue lié à l'immunité chez les sujets antérieurement infectés.

Se fondant sur ces résultats, le GACVS a noté que l'excédent de cas de dengue hospitalisés (dans la tranche d'âge des 2 à 5 ans) pourrait être lié à l'âge, au statut sérologique, ou à ces 2 facteurs. L'hypothèse plausible proposée était que la vaccination stimule le système immunitaire de la même manière que l'infection naturelle, et qu'après une période de protection consécutive à la vaccination, l'immunité s'estompe. Selon cette hypothèse, chez les sujets séronégatifs, la réaction à la première infection naturelle survenant après la vaccination (et après la diminution de l'immunité) s'apparenterait à une seconde infection, laquelle est géné-

¹³ See No. 30, 2016, pp. 349–364.

¹³ Voir N° 30, 2016, pp. 349-364.

been associated with a higher risk of serious disease. In seropositive individuals, the response to the first natural infection following vaccination is as if it was a third or later infection and not associated with a higher risk of serious disease. As a result of available evidence, licensure was sought for children and adults aged ≥ 9 years. The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization issued recommendations in April 2016 to introduce Dengvaxia® in geographical settings (national or subnational) with high endemicity only, as indicated by seroprevalence of $>70\%$ in the age group targeted for vaccination.

In June 2016,⁴ GACVS was presented with the longer-term 4-year follow-up of hospitalized dengue among CYD14 and CYD15 clinical trial participants. While no consistent increase was observed in the risk of hospitalization or severe dengue in vaccinated individuals aged 9–16 years, in the younger age group of 2–8 years, an increased relative risk (not reaching significance) was observed in year 3 of follow-up that persisted during year 4 but was declining. GACVS recommended that existing and planned clinical efficacy trials should be evaluated in depth and include careful assessment of pre-immunization seropositivity in selected cohorts. These data would contribute to a greater understanding of the potential risk factors and underlying immunology of dengue infection and severe dengue post-vaccination.

Current status and new data

To date, the vaccine has been licensed in 19 countries and introduced in public immunization programmes in the Philippines and Brazil. Immunization began in the Philippines in April 2016 and GACVS was presented with the programme's early post-market surveillance experience.⁴ The country had seen dramatic increases in cases since 2010 with $>150\,000$ dengue episodes and approximately 1000 deaths annually. By the time of the meeting in June 2016,⁴ almost 250 000 children aged ≥ 9 years had been vaccinated.

As SAGE identified vaccine safety in the seronegative population as a research priority,⁶ Sanofi Pasteur has undertaken a case-cohort study using a dengue anti-NS1 IgG ELISA assay (NS1) on blood samples available from clinical trial participants at 13 months after the first dose (1 month following the third and last dose of vaccine administered during the clinical trials). The research assay is designed to differentiate between prior natural infection and vaccination. Based on these results, the company reanalysed the safety and efficacy according to this surrogate of serostatus as well as age at the time of vaccination.

Overall, vaccinated trial participants had a reduced risk of virologically-confirmed severe dengue and hospitalizations. The subset of trial participants who had not been exposed to dengue virus infection prior to vacci-

nement associée à un risque accru de maladie sévère. Chez les sujets séropositifs, au contraire, la réaction à la première infection naturelle après la vaccination s'apparente à celle qui surviendrait avec une troisième infection ou une infection subséquente et n'est pas associée à un risque accru de maladie sévère. Sur la base des données factuelles disponibles, l'homologation du vaccin a été demandée pour les enfants de ≥ 9 ans et les adultes. Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination a présenté en avril 2016 des recommandations selon lesquelles le Dengvaxia® devrait être introduit exclusivement dans les zones géographiques (nationales ou infranationales) de forte endémicité, c'est-à-dire celles où la séroprévalence est $>70\%$ dans la tranche d'âge visée par la vaccination.

En juin 2016,⁴ le GACVS a pris connaissance des résultats du suivi à long terme (sur 4 ans) des cas de dengue hospitalisés parmi les participants aux essais cliniques CYD14 et CYD15. Aucune augmentation systématique n'a été observée dans le risque d'hospitalisation ou de dengue sévère chez les sujets vaccinés âgés de 9 à 16 ans, mais dans la tranche d'âge inférieure (2 à 8 ans), une augmentation du risque relatif (inférieure au seuil de signification) a été observée pendant la troisième année de suivi ainsi que durant la quatrième année (où elle est apparue de moins en moins marquée). Le GACVS a recommandé que les essais cliniques d'efficacité existants et prévus fassent l'objet d'une évaluation approfondie incluant une évaluation rigoureuse de la séropositivité pré-vaccination dans certaines cohortes. Ces données contribueraient à une meilleure compréhension des facteurs de risque potentiels et de l'immunologie de l'infection par la dengue et de la dengue sévère postvaccination.

Situation actuelle et nouvelles données

À ce jour, le vaccin a été homologué dans 19 pays et introduit dans les programmes de vaccination publics des Philippines et du Brésil. La vaccination a commencé en avril 2016 aux Philippines et le GACVS a pris connaissance des premiers résultats de la surveillance postcommercialisation réalisée par le programme.⁴ Une forte hausse des cas avait été observée dans le pays depuis 2010, avec $>150\,000$ épisodes de dengue et environ 1000 décès annuels. Au moment de la réunion en juin 2016,⁴ près de 250 000 enfants âgés de ≥ 9 ans avaient été vaccinés.

Le SAGE ayant déterminé que l'innocuité des vaccins dans la population séronégative est une priorité de la recherche,⁶ Sanofi Pasteur a entrepris une étude cas cohorte utilisant un essai ELISA pour les anticorps IgG anti NS1 de la dengue (NS1) sur des échantillons sanguins prélevés chez les participants à l'essai clinique 13 mois après la première dose (1 mois suivant la troisième et la dernière doses du vaccin administré lors des essais cliniques). L'essai est conçu de manière à distinguer une infection naturelle antérieure et la vaccination. Sur la base de ces résultats, l'entreprise a réalisé une nouvelle analyse de l'innocuité et de l'efficacité en se fondant sur ces données de substitution du statut sérologique et l'âge de la vaccination.

Globalement, les participants à l'essai vaccinés présentaient un risque réduit de dengue sévère confirmée virologiquement et d'hospitalisation. Le sous-ensemble de participants à l'essai qui n'avaient pas été exposés à l'infection par le virus de la dengue

nation (i.e. dengue-naïve, seronegative according to the NS1 assay) had a twice higher risk of more severe dengue and hospitalizations compared with unvaccinated participants, regardless of age. In contrast, those trial subjects, at any age, with evidence of a previous dengue infection (as determined by NS1 assay) experienced a reduced risk of severe dengue for the duration of the observation period.

Based on this new analysis, Sanofi Pasteur estimated the actual risks in the study population. In study subjects aged 2–16 years without prior dengue infection, data suggest modest efficacy (15–32%) of vaccine against symptomatic dengue until the second year of follow-up. Subsequently, starting during year 3, the risk of hospitalized and severe illness becomes higher than among controls. In practical terms, and within the population studied, these data suggest that during a 5-year follow-up, approximately 5 additional hospitalized dengue cases, or 2 additional severe dengue cases, per 1000 vaccinees with no previous dengue infection (i.e. dengue naïve subjects) could occur following vaccination, compared with unvaccinated seronegative children. Importantly, in the clinical trial population, all cases recovered and no deaths were observed. On the other hand, among children who had a prior dengue infection (i.e. seropositive) there was a reduction of 15 cases of hospitalized dengue and 4 cases of severe dengue per 1000 who were vaccinated for the same duration of follow-up.

Implications and assessment by GACVS

GACVS considered these new results as well as the clinical trial data and early post-market data submitted. Key issues included the validity of these findings, the subgroups to which they mostly apply, the magnitude of the risk, and implications, both for those subjects already vaccinated, and those not yet vaccinated. GACVS acknowledged that the vaccine is safe and efficacious in individuals who have had a primary infection with wild dengue preceding immunization, thus preventing a “second” and therefore more severe episode of dengue. GACVS noted that the increased risk of severe dengue

avant la vaccination (c'est-à-dire naïfs pour la dengue, séronégatifs d'après l'essai NS1) avaient un risque 2 fois plus élevé que les participants non vaccinés de présenter une forme de dengue plus sévère et d'être hospitalisé, indifféremment de l'âge. Au contraire, chez les participants ayant eu une infection antérieure à la dengue (attestée par un essai NS1), le risque de dengue sévère était réduit pour toute la durée de la période d'observation, et ce quel que soit l'âge.

Se fondant sur cette nouvelle analyse, Sanofi Pasteur a estimé les risques effectifs dans la population d'étude. Chez les sujets participants âgés de 2 à 16 ans et non antérieurement infectés par la dengue, les données indiquent une efficacité modeste (15-32%) du vaccin contre la dengue symptomatique jusqu'à la deuxième année de suivi. Ensuite, à partir de la troisième année, le risque d'hospitalisation ou de maladie sévère devient plus élevé que chez les témoins. En pratique, et dans la population étudiée, ces données tendent à indiquer que, sur une durée de suivi de 5 ans, environ 5 cas supplémentaires de dengue avec hospitalisation, ou 2 cas supplémentaires de dengue sévère, pourraient survenir suite à la vaccination pour 1000 sujets vaccinés sans infection antérieure à la dengue (c'est-à-dire des sujets naïfs pour la dengue), par rapport à ce qui serait le cas chez des enfants séronégatifs non vaccinés. Fait important, dans la population ciblée par cet essai clinique, tous les cas sont rétablis et aucun décès n'a été observé. En revanche, chez les enfants antérieurement infectés par la dengue (c'est-à-dire séropositifs), une réduction de 15 cas de dengue entraînant une hospitalisation et de 4 cas de dengue sévère a été enregistrée pour 1000 sujets vaccinés sur la même durée de suivi.

Implications et évaluation par le GACVS

Le GACVS a examiné ces nouveaux résultats ainsi que les données d'essais cliniques et les premières données postcommercialisation. Les principales questions traitées étaient la validité de ces résultats, les sous groupes auxquels ils s'appliquent le mieux, l'ampleur du risque, et les implications pour les sujets déjà vaccinés et ceux qui ne le sont pas encore. Le GACVS a reconnu que le vaccin est sûr et efficace chez les sujets qui ont eu une infection primaire par la dengue sauvage avant la vaccination, empêchant ainsi la survenue d'un deuxième épisode de dengue, plus sévère. Le GACVS a noté que l'augmentation du risque de dengue sévère chez les sujets vaccinés qui étaient

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_26034

