



## Contents

- 21 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 2–3 December 2015
- 31 Monthly report on dracunculiasis cases, January–November 2015

## Sommaire

- 21 Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 2 et 3 décembre 2015
- 31 Rapport mensuel des cas de dracunculose, janvier–novembre 2015

## Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 2–3 December 2015

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.<sup>1</sup> GACVS held its 33rd meeting in Geneva, Switzerland, on 2–3 December 2015.<sup>2</sup> The Committee examined the clinical and population characteristics of cluster immunization anxiety-related reactions and the detection of vaccine safety signals from spontaneous reporting databases. It also reviewed vaccine-specific safety issues concerning RTS,S malaria vaccine, safety of human papillomavirus (HPV) vaccines, pandemic influenza vaccine and narcolepsy, and the safety profile of smallpox vaccines.

### Clusters of anxiety-related reactions following immunization

Clusters of anxiety-related reactions following immunization have affected immunization programmes in several countries and drawn the attention of media and the public globally. Understanding such events, their characteristics, and why they may occur will help to better guide public health efforts to prevent and manage them.

The Committee was provided with updated information on the occurrence of such events in the relevant scientific literature

## Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 2 et 3 décembre 2015

Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (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 vaccinale susceptibles d'avoir une portée mondiale.<sup>1</sup> Le GACVS a tenu sa trente troisième réunion à Genève (Suisse) les 2 et 3 décembre 2015.<sup>2</sup> Le Comité a examiné les caractéristiques cliniques et démographiques des grappes de réactions liées à l'anxiété à l'égard de la vaccination et a discuté de la détection des signaux de sécurité vaccinale à partir des bases de notifications spontanées. Il s'est également intéressé à l'innocuité du vaccin antipaludique RTS,S, à la sécurité des vaccins contre le papillomavirus humain (PVH), au risque de narcolepsie associé au vaccin contre la grippe pandémique, et au profil d'innocuité des vaccins antivarioliques.

### Grappes de réactions anxieuses postvaccinales

Les programmes de vaccination de plusieurs pays ont été confrontés à des grappes de réactions anxieuses postvaccinales, attirant l'attention des médias et du public dans le monde entier. Il importe de comprendre ces manifestations et d'en cerner les caractéristiques et les causes pour orienter les mesures de santé publique susceptibles de les prévenir, et d'en améliorer la prise en charge.

Le Comité a pris connaissance des informations actualisées concernant la survenue de ces manifestations, tirées de publications

**WORLD HEALTH  
ORGANIZATION**  
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ**  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

01.2016

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

<sup>1</sup> See No. 41, 1999, pp. 337–338.

<sup>2</sup> GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to particular topics. These experts included persons affiliated with: Mayo Clinic, Rochester MN, USA; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA, USA; Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada; University of Geneva, Switzerland; Agency for Medicine Safety, Saint-Denis, France; London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK; Public Health England, London, UK; Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden; Sanofi Pasteur, Lyon, France; and Bavarian Nordic, Kvistgard, Denmark.

<sup>1</sup> Voir N° 41, 1999, p. 337-338.

<sup>2</sup> 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: Mayo Clinic, Rochester MN (États-Unis d'Amérique); Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA (États-Unis d'Amérique); Université Dalhousie, Halifax, Nouvelle-Écosse (Canada); Université de Genève (Suisse); Agence nationale de sécurité du médicament, Saint-Denis (France); École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres (Royaume-Uni); Public Health England, Londres (Royaume-Uni); Centre de pharmacovigilance d'Uppsala (Suède); Sanofi Pasteur, Lyon (France); et Bavarian Nordic, Kvistgard (Danemark).

## Safety of smallpox vaccines

GACVS had previously considered the safety of smallpox vaccination.<sup>16</sup> The Committee was provided with updated safety information for 1st, 2nd and 3rd generation smallpox vaccines in order to make informed decisions regarding emergency smallpox vaccine stockpiling and future use. The safety update also included an overview of the safety of smallpox vaccines used in the smallpox eradication efforts. Detailed safety information was provided for the currently licensed replicating 2nd generation ACAM2000 and the non-replicating 3rd generation Imvanex/Imvamune smallpox vaccines.

ACAM2000®, manufactured by Sanofi Pasteur Biologics, LLC is a live vaccinia virus smallpox vaccine derived by plaque purification from previously licensed calf lymph produced vaccine (Dryvax) and manufactured in Vero cells. It is indicated for active immunization against smallpox disease for persons determined to be at high risk for smallpox infection. ACAM2000 vaccine is currently licensed in the USA, Australia, and Singapore. Serious adverse effects reported from clinical trials with ACAM2000 include myopericarditis and cardiomyopathy. Three safety surveillance studies are ongoing, including a myopericarditis registry to document the natural history of myopericarditis following ACAM2000 vaccination, a prospective cohort study in deployed military personnel, and an enhanced safety surveillance study in military personnel to evaluate the rates of suspected and confirmed myopericarditis in temporal association with ACAM2000 vaccination. Apart from the known signal of myopericarditis observed in these studies, rare serious sequelae, e.g. disseminated vaccinia, *eczema vaccinatum* and encephalopathy, have not been observed. The updated safety information for ACAM2000 did not reveal any new areas of concern after administration to approximately 1 million people.

Imvanex/Imvamune®, manufactured by Bavarian Nordic is a modified vaccinia virus Ankara derived from replication-competent dermal vaccinia strain Ankara attenuated after >570 continuous passages in primary chicken embryo fibroblasts that has undergone 6 rounds of plaque purification and is propagated in serum-free conditions. Due to its high level of attenuation, it is no longer replication-competent in human cell lines. It is indicated for active immunization against smallpox in adults and approved in Europe and Canada. Safety summary data from completed and ongoing clinical trials in which >7600 individuals received the vaccine, including vaccinia naive and experienced populations, HIV positive subjects and persons with atopic dermatitis, showed that the vast majority of events represented local and systemic reactions reported as mild to moderate and resolved rapidly without intervention. The vaccine was well tolerated with no clinically relevant differences between the populations studied. There was one unconfirmed case of “possible acute pericarditis” in the recently completed phase 3 clinical study that

## Innocuité des vaccins antivarioliques

L'innocuité de la vaccination antivariolique avait déjà fait l'objet d'un examen par le GACVS.<sup>16</sup> Des informations actualisées sur la sécurité des vaccins antivarioliques de 1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> générations ont été présentées au Comité pour favoriser une prise de décisions éclairée quant à la constitution de stocks et l'utilisation future des vaccins antivarioliques. Cette mise à jour contenait également des informations générales sur l'innocuité des vaccins antivarioliques utilisés dans le cadre des efforts d'éradication de la variole. Des informations détaillées de sécurité vaccinale ont été fournies pour le vaccin antivariolique répliquant de 2<sup>e</sup> génération actuellement homologué, ACAM2000, et le vaccin non répliquant de 3<sup>e</sup> génération Imvanex/Imvamune.

ACAM2000®, fabriqué par Sanofi Pasteur Biologics, LLC est un vaccin antivariolique à base de virus vivants de la vaccine qui est dérivé, par purification par la méthode des plages, d'un vaccin préalablement homologué, Dryvax, préparé à partir de lymphes de veau et fabriqué dans des cellules Vero. Il est indiqué pour la vaccination active contre la variole chez les personnes exposées à un risque élevé d'infection variolique. Le vaccin ACAM2000 est actuellement homologué aux États-Unis, en Australie et à Singapour. Parmi les effets indésirables graves d'ACAM2000 signalés lors des essais cliniques figurent la myopéricardite et la myocardiopathie. Trois études de surveillance de l'innocuité sont en cours: un registre des cas de myopéricardite pour rendre compte de l'histoire naturelle de la myopéricardite après la vaccination par ACAM2000, une étude de cohorte prospective auprès de militaires déployés, et une étude approfondie de surveillance de la sécurité vaccinale auprès du personnel militaire pour évaluer les taux de myopéricardite soupçonnée et confirmée en rapport temporel avec la vaccination par ACAM2000. Mis à part ce signal connu de myopéricardite observé dans ces études, aucune séquelle grave et rare, telle que vaccine disséminée, eczéma vaccinal ou encéphalopathie, n'a été constatée. Après l'administration d'ACAM2000 à environ 1 million de personnes, les informations de sécurité vaccinale actualisées ne révèlent aucun nouvel élément préoccupant.

Imvanex/Imvamune®, fabriqué par Bavarian Nordic, est un virus modifié de la vaccine Ankara, dérivé d'une souche de la vaccine Ankara dermique capable de se répliquer, atténué par >570 passages continus sur des fibroblastes embryonnaires primaires de poulet, ayant subi 6 cycles de purification par la méthode des plages et propagé dans un milieu sans sérum. En raison de sa forte atténuation, il n'est plus capable de se répliquer dans les lignées cellulaires humaines. Il est indiqué pour la vaccination antivariolique active des adultes et est homologué en Europe et au Canada. Les données de synthèse sur la sécurité vaccinale issues de plusieurs essais cliniques, terminés ou en cours, durant lesquels le vaccin a été administré à >7600 personnes, y compris des sujets qui n'avaient jamais été exposés au virus de la vaccine, des sujets qui l'avaient déjà été, des personnes séropositives pour le VIH et des patients présentant une dermatite atopique, montrent que la grande majorité des manifestations signalées étaient des réactions locales et systémiques d'intensité légère à modérée qui se sont rapidement résorbées, sans intervention. Le vaccin était bien toléré, sans différence cliniquement significative entre les populations étudiées. Un cas non confirmé de «péricardite aiguë éventuelle»,

<sup>16</sup> See No. 3, 2004, p. 20.

<sup>16</sup> Voir N° 3, 2004, p. 20.

was considered possibly vaccine related by the investigator. However, no confirmed case of myopericarditis or any other cardiac inflammatory event in any Imvanex/Imvamune clinical trial was observed.

GACVS noted that overall, no new safety concerns have been observed with the ACAM2000 and Imvanex/Imvamune smallpox vaccines. There is little safety information on these newer smallpox vaccines among pregnant women and it is not known whether the safety profiles of these vaccines differ depending on ethnic background. There are also no data in pediatric subjects and GACVS noted that in the absence of circulating smallpox, these vaccines should not be used in pediatric populations. The vaccines have been shown to be immunogenic and protective against lethal orthopoxvirus challenge in animal models.

GACVS recommended that any use of smallpox vaccines be guided by the anticipated risk versus benefit presented during various outbreak or exposure scenarios. For example, in a situation of a widespread smallpox outbreak, the risks of adverse events following vaccination may be acceptable. While the risk of a widespread smallpox outbreak is low, outbreaks or exposures to other orthopoxviruses that are more limited in size and scope may occur. Under these scenarios, adequate screening procedures may minimize the risks associated with vaccination. ■

considéré par le chercheur comme potentiellement lié à la vaccination, a été signalé lors de la phase 3 de l'essai, récemment menée à bien. Cependant, aucun cas confirmé de myopéricardite ou de toute autre manifestation cardiaque inflammatoire n'a été observé dans l'ensemble des études cliniques sur Imvanex/Imvamune.

Le GACVS a noté que globalement, aucun nouveau problème d'innocuité des vaccins antivarioliques ACAM2000 et Imvanex/Imvamune n'a été observé. On ne dispose que de peu d'informations sur la sécurité de ces nouveaux vaccins antivarioliques chez la femme enceinte et on ne sait pas si leur profil d'innocuité varie en fonction de l'appartenance ethnique. Aucune donnée ne renseigne non plus sur l'utilisation de ces vaccins chez l'enfant; le GACVS a indiqué qu'en l'absence de circulation de la variole, l'administration de ces vaccins aux enfants est à proscrire. L'immuno-génécité et le pouvoir protecteur de ces vaccins contre une inoculation d'épreuve mortelle par les orthopoxvirus ont été démontrés dans des modèles animaux.

Le GACVS a recommandé que toute décision relative à l'utilisation des vaccins antivarioliques soit fondée sur une évaluation des risques anticipés par rapport aux avantages procurés dans divers scénarios de flambée ou d'exposition. Par exemple, en situation de flambée de variole de grande ampleur, les risques de manifestations indésirables postvaccinales peuvent être jugés acceptables. Le risque d'une flambée de variole de grande ampleur est certes faible, mais il est possible que surviennent des flambées ou des expositions à d'autres orthopoxvirus, de taille et de portée plus limitée. Dans de tels scénarios, l'emploi de procédures adéquates de dépistage peut réduire les risques associés à la vaccination. ■

### How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW server: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int). The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

### Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int) en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

## Monthly report on dracunculiasis cases, January–November 2015

In order to monitor the progress accomplished towards dracunculiasis eradication, district-wise surveillance indicators, a line list of cases and a line list of villages with cases are sent to WHO by the national dracunculiasis eradication programmes. Information below is summarized from these reports. ■

## Rapport mensuel des cas de dracunculose, janvier-novembre 2015

Afin de suivre les progrès réalisés vers l'éradication de la dracunculose, les programmes nationaux d'éradication de la dracunculose envoient à l'OMS des indicateurs de surveillance des districts sanitaires, une liste exhaustive des cas ainsi qu'une liste des villages ayant signalé des cas. Les renseignements ci-dessous sont résumés à partir de ces rapports. ■