



**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

7 MARCH 2025, 100th YEAR / 7 MARS 2025, 100^e ANNÉE

No 10, 2025, 100, 75–86

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

Contents

- 75 Report of the 4th joint meeting of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety and the Advisory Committee on Safety of Medicinal Products, 12–14 November 2024

Sommaire

- 75 Rapport de la 4^e réunion conjointe du Comité consultatif mondial de l'OMS pour la sécurité des vaccins et du Comité consultatif de l'OMS sur la sécurité des produits médicaux, 12-14 novembre 2024

Report of the 4th joint meeting of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety and the Advisory Committee on Safety of Medicinal Products, 12–14 November 2024

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) was established in 1999, and the Advisory Committee on Safety of Medicinal Products (ACSoMP) was established in 2003, to provide independent, authoritative scientific advice to WHO on issues of vaccine and medicine safety of global or regional concern.

The 3-day hybrid meeting of ACSoMP and GACVS, held on 12–14 November 2024, included topics specific to vaccine safety, pharmacovigilance issues common to both vaccines and medicines and topics specific to medicines safety. A summary of the presentations and recommendations from the vaccine-specific sessions and from sessions of common interest for pharmacovigilance of both medicines and vaccines is provided below. A summary of the discussions and recommendations related to medicines safety will be published in the WHO *Pharmaceutical Newsletter*.

WHO “SMART” pharmacovigilance strategy

The Committees were briefed on the WHO “Smart” Pharmacovigilance Strategy, which provides guidance to countries in developing robust pharmacovigilance systems. The strategy helps regulators and immunization programmes to prioritize limited resources through work-sharing, reliance, and collaboration with other countries and building national competence for activities that cannot be delegated.

Rapport de la 4^e réunion conjointe du Comité consultatif mondial de l'OMS pour la sécurité des vaccins et du Comité consultatif de l'OMS sur la sécurité des produits médicaux, 12-14 novembre 2024

Le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS) et le Comité consultatif sur la sécurité des produits médicaux (ACSoMP), créés respectivement en 1999 et en 2003, ont pour mandat de fournir à l'OMS des conseils scientifiques indépendants et fiables sur les questions de sécurité des vaccins et des produits médicaux susceptibles d'avoir une portée mondiale ou régionale.

La réunion de l'ACSoMP et du GACVS s'est tenue pendant 3 jours, du 12 au 14 novembre 2024, sous forme hybride. Parmi les sujets abordés, certains avaient spécifiquement trait à la sécurité des vaccins ou à celle des médicaments, tandis que d'autres portaient sur des questions de pharmacovigilance communes aux vaccins et aux médicaments. Le présent document résume les présentations faites et les recommandations formulées lors des sessions axées spécifiquement sur les vaccins, ainsi que lors des sessions sur la pharmacovigilance qui étaient pertinentes à la fois pour les médicaments et les vaccins. Un résumé des discussions et des recommandations relatives à la sécurité des médicaments sera publié dans le bulletin *Nouvelles pharmaceutiques* de l'OMS.

Stratégie de pharmacovigilance «SMART» de l'OMS

Un exposé sur la stratégie de pharmacovigilance «SMART» de l'OMS a été présenté aux comités. Cette stratégie, qui fournit des orientations aux pays pour la mise en place de systèmes de pharmacovigilance solides, aide les organismes de réglementation et les programmes de vaccination à fixer des priorités en présence de ressources limitées en s'appuyant sur le partage des tâches, le principe de confiance et la collaboration avec d'autres pays et en renforçant les compétences nationales pour les activités qui ne peuvent pas être déléguées.

WHO launched the Smart Safety Surveillance (3S) concepts in 2017 to guide countries with limited resources in building pharmacovigilance systems. The Global Smart Pharmacovigilance Strategy builds on prior work done between WHO and countries to apply the 3S concepts and their application by the African Union during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Its aim is to develop sustainable pharmacovigilance systems in all Member States through 4 principles: 1) leveraging previous efforts, infrastructure and lessons learnt; 2) adopting a risk-based approach and prioritization; 3) work-sharing and reliance; and 4) strengthening regulatory systems.

The Committees strongly supported the new WHO pharmacovigilance strategy, which builds on existing infrastructure, experience and global work during past decades. The aim of the approach is to develop sustainable pharmacovigilance systems as part of broader regulatory strengthening.

The Committees were also updated on the revised WHO–International Society of Pharmacovigilance (ISoP) pharmacovigilance curriculum, which can be used to plan and conduct training courses in pharmacovigilance. The Committees supported the plan to extend the programme. The training curriculum will be extensive. It should provide potential trainees with guidance on the target audiences of specific training modules and prerequisites for specific modules where appropriate. Additional modules, such as on immunology and falsified and substandard medicines, were suggested.

Risk management plan (RMP) for introduction of new medicinal product (including vaccines)

The Committees were briefed on the outcomes of a gap analysis on use of an RMP in pharmacovigilance by 2 WHO regional offices. The challenges identified included the absence of legal requirements and lack of trained assessors with the capacity to evaluate RMPs for new vaccines.

The WHO model RMP assessment tools were developed to enhance the technical capacity of regulators to evaluate RMPs. The tools, which include guidelines and templates, were used during a WHO RMP workshop held in May 2024 in Harare, Zimbabwe, where initial feedback was gathered from assessors representing various national regulatory authorities in the African Region. The RMP tools will be pilot-tested in selected countries and will be finalized for use in 2025.

The Committees welcomed the WHO RMP tools, which would enhance countries' capacity to review safety profiles and identify missing information for developing post-market safety monitoring plans, especially in low- and middle-income countries (LMICs).

En 2017, l'OMS a lancé le concept 3S («Smart Safety Surveillance», surveillance intelligente de la sécurité) pour guider les pays disposant de ressources limitées dans la mise en place de systèmes de pharmacovigilance. La Stratégie mondiale de pharmacovigilance SMART s'appuie sur les travaux déjà accomplis par l'OMS et les pays pour appliquer ce concept 3S et sur la manière dont il a été mis en œuvre par l'Union africaine pendant la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Elle vise à mettre en place des systèmes de pharmacovigilance durables dans tous les États Membres en s'appuyant sur 4 principes: 1) tirer parti des efforts antérieurs, des infrastructures et des enseignements acquis; 2) adopter une approche fondée sur les risques et l'établissement des priorités; 3) promouvoir le partage des tâches et le principe de confiance; et 4) renforcer les systèmes de réglementation.

Les comités ont exprimé leur soutien sans réserve à cette nouvelle stratégie de pharmacovigilance de l'OMS, qui s'appuie sur les infrastructures existantes, l'expérience acquise et les travaux menés à l'échelle mondiale au cours des dernières décennies. L'objectif de cette approche est de créer des systèmes de pharmacovigilance durables dans le cadre plus large d'un renforcement de la réglementation.

Des informations actualisées ont également été présentées aux comités concernant le programme révisé de formation en pharmacovigilance de l'OMS et de la Société internationale de pharmacovigilance (ISoP), qui peut être utilisé pour planifier et mener des cours de pharmacovigilance. Les comités ont soutenu l'idée d'étendre ce programme. Il convient qu'un large éventail de sujets soit couvert et que des orientations soient fournies aux participants et participantes concernant les publics cibles et les prérequis éventuels des modules de formation spécifiques. Des modules supplémentaires ont été proposés, portant notamment sur l'immunologie et sur les médicaments falsifiés et de qualité inférieure.

Plan de gestion des risques pour l'introduction de nouveaux produits médicaux (y compris les vaccins)

Les comités ont été informés des résultats d'une analyse des lacunes relatives à l'utilisation de plans de gestion des risques dans le cadre de la pharmacovigilance par 2 bureaux régionaux de l'OMS. Les difficultés constatées avaient notamment trait à l'absence de prescriptions légales et au manque de spécialistes formés à l'évaluation des plans de gestion des risques pour les nouveaux vaccins.

L'OMS a élaboré des outils d'évaluation des plans de gestion des risques afin d'améliorer la capacité technique des organismes de réglementation à évaluer ces plans. Ces outils, qui comprennent des lignes directrices et des modèles, ont été utilisés lors d'un atelier de l'OMS consacré aux plans de gestion des risques qui s'est tenu à Harare (Zimbabwe) en mai 2024 et qui a permis de recueillir les premiers avis d'évaluateurs et d'évaluatrices représentant diverses autorités nationales de réglementation de la Région africaine. Les outils d'évaluation des plans de gestion des risques feront l'objet d'un essai pilote dans certains pays et seront parachevés en vue d'une utilisation en 2025.

Les comités ont accueilli favorablement les outils OMS d'évaluation des plans de gestion des risques, qui renforceront la capacité des pays à examiner les profils de sécurité et à identifier les informations manquantes pour l'élaboration de plans de pharmacovigilance postcommercialisation, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Safety of novel oral poliomyelitis (polio) vaccine type 2

Since March 2021, the novel oral poliomyelitis vaccine type 2 (nOPV2) has been used for outbreak response under WHO Emergency Use Listing (EUL). In December 2023, nOPV2 was prequalified by WHO.

GACVS was presented with an overview of the roll-out of nOPV2 and a summary of the EUL experience. Since 2021, about 1.3 billion doses of nOPV2 have been administered in 41 countries during almost 250 outbreak response campaigns. Overall, the experience to date with widescale use of this vaccine in highest-risk areas has demonstrated its safety, effectiveness and stability. Data on the genetic stability of nOPV2 in the field show far fewer emergences of vaccine-derived poliovirus after nOPV2 administration than with the Sabin OPV2 vaccine, with a reduction of 75–80% in emergences than would be expected with similar usage of the Sabin OPV2.

On 18 July 2024, the GACVS nOPV2 subcommittee met for the last time to review safety data from 10 March 2021 to 16 December 2023. A summary of the subcommittee's conclusions and recommendations¹ was presented to GACVS. The subcommittee concluded from data from 35 countries, representing over 1 billion administered doses of nOPV2, that there was no evidence of any clusters or patterns of adverse event reports, either temporally or geographically, that would give rise to any unexpected safety concerns.

GACVS congratulated the subcommittee on its work and recommended continued strong surveillance and reporting of adverse events following immunization (AEFIs), including cVDP2 emergencies. The Committee also recommended that findings from the safety monitoring of nOPV2 during the EUL period be reported to the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). The Committee intends to continue to consider updates on the vaccine at future meetings.

Safety of the dengue vaccine Qdenga®

The WHO position paper on dengue vaccines, updated in May 2024,² noted that no cases of anaphylaxis were observed during a clinical trial of the Takeda dengue vaccine (TAK-003, Qdenga®) conducted in 20 099 participants who were randomly assigned to TAK-003 (n=13 401) or placebo (n=6698). One month after its introduction in Brazil in 2023, however, 16 cases were reported (4.4 per 100 000 doses administered). The position paper noted that the currently approved package insert for Qdenga® includes precautionary measures to mitigate the risk of anaphylaxis. A full assessment of the cases in the Brazilian national immunization programme is under way.

Sécurité du nouveau vaccin antipoliomyélitique oral de type 2

Depuis mars 2021, le nouveau vaccin antipoliomyélitique oral de type 2 (nVPO2) est utilisé au titre du protocole OMS d'autorisation d'utilisation d'urgence (EUL) à des fins de riposte aux flambées épidémiques. En décembre 2023, le nVPO2 a été préqualifié par l'OMS.

Une vue d'ensemble du déploiement du nVPO2 et de la mise en œuvre du protocole EUL a été présentée au GACVS. Depuis 2021, environ 1,3 milliard de doses de nVPO2 ont été administrées dans 41 pays dans le cadre de près de 250 campagnes de riposte à des flambées épidémiques. Globalement, l'expérience acquise à ce jour de l'utilisation à grande échelle de ce vaccin dans les zones à haut risque atteste de son innocuité, de son efficacité et de sa stabilité. Les données sur la stabilité génétique du nVPO2 sur le terrain montrent qu'il y a beaucoup moins d'émergences de poliovirus dérivés d'une souche vaccinale après l'administration du nVPO2 qu'avec le VPO2 de souche Sabin, les émergences étant réduites de 75-80% par rapport à ce que l'on pourrait attendre d'une utilisation similaire du VPO2 de souche Sabin.

Le 18 juillet 2024, le sous-comité du GACVS sur le nVPO2 s'est réuni pour la dernière fois afin d'examiner les données d'innocuité recueillies entre le 10 mars 2021 et le 16 décembre 2023. Un résumé des conclusions et des recommandations émises par le sous-comité¹ a été présenté au GACVS. À la lumière des données provenant de 35 pays et représentant plus d'un milliard de doses de nVPO2 administrées, le sous-comité a conclu que rien ne laisse supposer l'existence de groupes de cas d'événements indésirables ou de tendances temporelles ou géographiques de ces événements qui soient susceptibles de donner lieu à des problèmes de sécurité inattendus.

Le GACVS a félicité le sous-comité pour son travail et a recommandé la poursuite d'une surveillance et d'une notification rigoureuses des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI), y compris des émergences de PVDVc2. Le Comité a également recommandé que les résultats de la surveillance de l'innocuité du nVPO2 pendant la période d'utilisation au titre du protocole EUL soient communiqués au Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE). Le Comité entend continuer à examiner les mises à jour relatives à ce vaccin lors de ses prochaines réunions.

Sécurité du vaccin Qdenga® contre la dengue

La note de synthèse de l'OMS sur les vaccins contre la dengue, mise à jour en mai 2024, indique qu'aucun cas d'anaphylaxie n'a été observé au cours d'un essai clinique sur le vaccin contre la dengue de Takeda (TAK-003, Qdenga®) mené auprès de 20 099 participantes et participants répartis de manière aléatoire entre un groupe recevant le TAK-003 (n=13 401) et un autre recevant le placebo (n=6698). Toutefois, un mois après l'introduction du vaccin au Brésil en 2023, 16 cas ont été signalés (soit 4,4 pour 100 000 doses administrées). Dans la note de synthèse, il est précisé que la notice de conditionnement actuellement approuvée pour le Qdenga® décrit les mesures de précaution à prendre pour réduire le risque d'anaphylaxie. Une évaluation complète des cas observés dans le cadre du programme national de vaccination brésilien est en cours.

¹ See <https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2024/09/GACVS-nOPV2-sub-committee-meeting-20240718.pdf>.

² No. 18, 2024, pp. 203–224.

¹ Voir <https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2024/09/GACVS-nOPV2-sub-committee-meeting-20240718.pdf>.

² Voir N° 18, 2024, pp. 203-224.

On 9 February 2024, a public mass vaccination campaign for children aged 10–14 years began in priority municipalities in Brazil. The vaccine safety profile has been monitored by the Brazilian general coordination of pharmacovigilance in the national immunization programme (DPNI) from events supposedly attributable to vaccination or immunization (ESAVI), which included clinical and epidemiological investigation of hypersensitivity reactions and anaphylaxis. At the meeting of GACVS in May 2024, DPNI presented an overview of the safety surveillance data on Qdenga® collected to date. At the present meeting, further data from Brazil were presented, up to 12 September 2024, by which time 2 164 503 first vaccine doses and 714 298 second vaccine doses had been administered in the public and private sectors.

Between 1 March 2023 and 12 September 2024, 501 hypersensitivity reactions (147.1 per million doses) were reported after vaccination with Qdenga®. Of these, 447 occurred after the first dose (183.1 per million doses) and 24 after the second dose (31.0 per million doses). Of all reactions, 124 were classified as anaphylaxis (36.4 per million doses), with 117 after the first dose (44.5 per million doses) and 7 after the second dose (9.0 per million doses).

During the investigation, the diagnosis of all cases was validated according to the World Allergy Organization (WAO) and the revised Brighton Collaboration standardized case definition³ (76 cases confirmed according to WAO, 84 according to the Brighton Collaboration case definition and 50 according to both). The median time between vaccine administration and onset of anaphylaxis was 25 min (ranging from 3 to 360 minutes); there was no pattern by sociodemographic variables. A small case–control study in Rio de Janeiro and Federal District found no statistically significant association between anaphylaxis after Qdenga® administration and possible risk factors, including concomitant vaccination, anaphylaxis with any previous vaccine, history of allergies, previous arbovirus infection, chronic disease or use of medication at the time of vaccination. The Brazil Ministry of Health considers that the benefits of vaccination outweigh the risks, provided local services ensure safe practices. Currently, immunization outreach activities are being replaced by in-facility vaccination.

Invited speakers from Brazil described a clinical case series of 11 children with post-vaccination hypersensitivity and anaphylaxis at the Hospital das Clínicas, São Paulo. Two had a positive intradermal test. For children with mild-to-moderate reactions, a supervised second dose was advised, while a second dose was contraindicated for those with confirmed anaphylaxis. A research project is under way to investigate risk factors, including possible allergic components of the vaccine and the mechanisms of the reactions.

Le 9 février 2024, une campagne publique de vaccination de masse des enfants âgés de 10-14 ans a débuté dans les municipalités prioritaires du Brésil. La coordination générale brésilienne de la pharmacovigilance, au sein du Département du programme national de vaccination (DPNI), surveille le profil d'innocuité du vaccin en examinant les événements supposément attribuables à la vaccination ou à l'immunisation (ESAVI), notamment en menant des enquêtes cliniques et épidémiologiques sur les réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie. Lors de la réunion du GACVS de mai 2024, le DPNI avait présenté une synthèse des données de surveillance de la sécurité du vaccin Qdenga® recueillies jusqu'alors. La présente réunion a été l'occasion de présenter des données supplémentaires collectées au Brésil jusqu'au 12 septembre 2024, date à laquelle 2 164 503 premières doses et 714 298 deuxièmes doses du vaccin avaient été administrées dans les secteurs public et privé.

Entre le 1^{er} mars 2023 et le 12 septembre 2024, 501 réactions d'hypersensibilité (soit 147,1 par million de doses) ont été signalées après la vaccination par le Qdenga®. Parmi ces réactions, 447 se sont produites après la première dose (183,1 par million de doses) et 24 après la deuxième dose (31,0 par million de doses). Sur l'ensemble des réactions signalées, 124 ont été classées comme anaphylactiques (36,4 par million de doses), dont 117 apparues après la première dose (44,5 par million de doses) et 7 après la deuxième dose (9,0 par million de doses).

Au cours de l'enquête, le diagnostic de tous les cas a été validé selon les critères de l'Organisation mondiale de l'allergie (WAO) et la définition de cas standardisée révisée de la Brighton Collaboration (76 cas confirmés selon la WAO, 84 selon la définition de cas de la Brighton Collaboration³ et 50 selon les deux). Le délai médian entre l'administration du vaccin et l'apparition de l'anaphylaxie était de 25 minutes (variant de 3 à 360 minutes); aucune tendance en fonction des variables sociodémographiques n'a été observée. Une petite étude cas-témoins menée à Rio de Janeiro et dans le District fédéral n'a révélé aucune association statistiquement significative entre l'anaphylaxie consécutive à l'administration de Qdenga® et d'éventuels facteurs de risque, tels qu'une vaccination concomitante, la survenue d'une anaphylaxie avec un vaccin précédent, des antécédents d'allergies, une infection antérieure par un arbovirus, une maladie chronique ou la prise d'un médicament au moment de la vaccination. Le Ministère de la santé brésilien considère que les avantages de la vaccination l'emportent sur les risques, pour autant que des pratiques sûres soient appliquées par les services locaux. Actuellement, les activités de vaccination de proximité sont progressivement abandonnées au profit de la vaccination en établissement de santé.

Des intervenants brésiliens invités ont décrit une série de cas cliniques de 11 enfants ayant présenté une hypersensibilité ou une anaphylaxie postvaccinales à l'Hospital das Clínicas, à São Paulo. Deux d'entre eux ont obtenu un résultat positif au test intradermique. Chez les enfants dont les réactions étaient légères à modérées, l'administration sous supervision d'une seconde dose a été conseillée, tandis que cette seconde dose était contre-indiquée chez les enfants ayant présenté une anaphylaxie confirmée. Un projet de recherche est en cours pour étudier les facteurs de risque, y compris la présence éventuelle de composants allergènes dans le vaccin et les mécanismes des réactions observées.

³ Gold MS. (2022) Anaphylaxis: Revision of the Brighton collaboration case definition. *Vaccine*. 2022;41(15):2605–14. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.11.027>.

³ Gold MS. (2022) Anaphylaxis: Revision of the Brighton collaboration case definition. *Vaccine*. 2022;41(15):2605–14. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.11.027>.

Another frequently reported AEFI is dengue-like symptoms including dengue fever, which prompted development of diagnostic tests and guidelines to distinguish between wild-type virus infection and vaccine-related viraemia. Five suspected dengue cases after vaccination were reported, and DENV-2, DENV-3 and DENV-4 strains were detected in blood samples. One case in an 87-year-old resulted in death, while the others, in 3 males and 1 female aged 7–42 years, were not serious. Three cases were confirmed as DENV-2 and one as DENV-4.⁴

Other observed risks include potential vaccine-associated enhanced disease (VAED) and reactivation of virulence in immunocompromised individuals. There is a gap in knowledge about use of vaccine during pregnancy or lactation. A representative of the Pan American Health Organization mentioned that a phase-4 study was planned in Brazil to assess the effectiveness and safety of Qdenga® booster doses.

The Committees recommended ongoing monitoring of anaphylaxis, hypersensitivity events and other AEFIs following use of Qdenga® vaccine in Brazil and other regions. It also called for continued support, including commitment of the vaccine manufacturer for immunological studies to identify vaccine triggers, explore mechanisms of mast cell and basophil degranulation and identify risk factors and serological, cellular or genetic markers.

The Committees suggested that clear communication of risks to parents and vaccinees, training for vaccine and health-care providers in managing anaphylaxis and reporting of adverse events to the global database VigiBase be implemented. The National Immunization Technical Advisory Group and the Regional Immunization Technical Advisory Group should assess harm versus benefit when making vaccine recommendations.

It was also suggested that the post-vaccination observation period be extended to identify and treat potential cases of anaphylaxis appropriately in vaccination facilities.

The Brazilian national regulatory authorities were encouraged to work with the manufacturer to review the risk assessment of this signal and the aspects of the vaccine's manufacture that could affect its composition and allergenicity.

The Committees emphasized the importance of monitoring the clinical and epidemiological characteristics of dengue infections in vaccinated populations to address the risk of VAED and to explore its mechanisms. The Committees recommended that vaccination data be integrated into arboviral surveillance systems and that full clinical details of severe dengue cases and

L'apparition de symptômes semblables à ceux de la dengue, y compris des symptômes fébriles, est une autre MAPI fréquemment signalée. Il a donc été décidé de mettre au point des tests de diagnostic et des lignes directrices permettant de faire la distinction entre une virémie due à une infection par le virus de type sauvage et une virémie liée au vaccin. Cinq cas suspects de dengue après vaccination ont été signalés, avec détection des souches DENV-2, DENV-3 et DENV-4 dans les échantillons de sang. Un de ces cas concernait une personne de 87 ans, qui est décédée. Les autres cas, survenus chez 3 sujets de sexe masculin et 1 de sexe féminin âgés de 7-42 ans, étaient sans gravité. Trois cas ont été confirmés comme étant dus au virus DENV-2 et un cas au virus DENV-4.⁴

Parmi les autres risques observés, on peut citer la possibilité d'une maladie aggravée associée à la vaccination (VAED) et d'une réactivation de la virulence chez les personnes immuno-déprimées. Les connaissances sur l'utilisation du vaccin pendant la grossesse ou l'allaitement sont insuffisantes. L'Organisation panaméricaine de la Santé a indiqué qu'une étude de phase 4 était prévue au Brésil pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des doses de rappel de Qdenga®.

Les comités ont recommandé de poursuivre les efforts de surveillance de l'anaphylaxie, des réactions d'hypersensibilité et d'autres MAPI consécutives à l'utilisation du vaccin Qdenga® au Brésil et dans d'autres régions. Ils ont également appelé au maintien des activités de soutien, notamment l'engagement du fabricant du vaccin à mener des études immunologiques afin d'identifier les éléments déclencheurs, d'explorer les mécanismes de dégranulation des mastocytes et des basophiles et d'identifier les facteurs de risque et les marqueurs sérologiques, cellulaires ou génétiques.

Les comités ont recommandé que les risques soient clairement communiqués aux parents et aux personnes vaccinées, que les prestataires de soins et de vaccination soient formés à la prise en charge de l'anaphylaxie et que les événements indésirables soient convenablement notifiés dans la base de données mondiale VigiBase. Il est important que le Groupe consultatif technique national sur la vaccination et le Groupe consultatif technique régional sur la vaccination évaluent les risques au regard des avantages lorsqu'ils formulent des recommandations sur l'utilisation du vaccin.

Il a également été suggéré de prolonger la période d'observation postvaccinale afin que les cas potentiels d'anaphylaxie soient convenablement identifiés et pris en charge dans les centres de vaccination.

Les autorités nationales brésiliennes de réglementation ont été invitées à travailler avec le fabricant pour passer en revue le risque associé à ce signal et les aspects de la fabrication du vaccin susceptibles d'avoir une incidence sur sa composition et son allergénicité.

Les comités ont souligné qu'il est important de surveiller les caractéristiques cliniques et épidémiologiques des infections par le virus de la dengue dans les populations vaccinées afin d'étudier le risque de VAED et d'en explorer les mécanismes. Les comités ont recommandé d'intégrer les données relatives à la vaccination dans les systèmes de surveillance des arbovirus, en fournissant des détails cliniques complets sur les cas sévères

⁴ de Oliveira RD et al. A case report on symptomatic disease caused by serotype 4 vaccine virus following tetravalent anti-dengue vaccination. *Travel Med Infect Dis.* 2024;62:102782. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2024.102782>.

⁴ de Oliveira RD et al. A case report on symptomatic disease caused by serotype 4 vaccine virus following tetravalent anti-dengue vaccination. *Travel Med Infect Dis.* 2024;62:102782. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2024.102782>.

deaths among vaccinated individuals be provided. In view of the complexity of diagnosing and monitoring this condition, the Committees suggested that experts in arboviral diseases, virology and immunology be involved to guide discussions and provide informed recommendations.

To address potential dengue due to reactivated vaccine virus, monitoring of cases and deaths due to severe dengue within 30 days of vaccination should include diagnosis to differentiate between vaccine and wild virus viraemia. Comprehensive AEFI/ESAVI reporting and case investigations should be integrated into national and global safety surveillance systems.

Safety of maternal vaccination against respiratory syncytial virus (RSV)

The maternal bivalent prefusion F RSV vaccine, RSVPreF (Abrysvo®, Pfizer) is authorized for use in over 40 countries, with various limits on gestational age for its use. The Committees received an overview of safety data obtained from a randomized, placebo-controlled phase-3 clinical trial on the efficacy and safety of Abrysvo®, in which a safety signal related to preterm birth was detected.⁵ Although a higher rate of preterm births was observed in the vaccinated group, the increase was not statistically significant. Some geographical variation was seen in the risk for preterm birth in vaccinated groups, with higher relative risks in Argentina and South Africa and a statistically significant difference in South Africa; no imbalance in preterm births was observed between study groups in high-income settings. Data from the South African site of the maternal vaccine trial were used as the basis of a risk-benefit analysis of infant mortality in that country. Although the data used in the model were limited, the results showed that, when the vaccine was given to women at 27–36 weeks gestational age, the benefits were greater than the risk in 98% of simulations. These results were presented to the SAGE at its meeting in September 2024.⁶

Post-authorization safety data on maternal vaccination with Abrysvo® were also presented. In data from the United States of America (USA) vaccine safety datalink on vaccinated pregnant women during the 2023–2024 season, the rate of preterm births was 4.1%. This is within the expected range of the incidence of preterm births at 32–36 weeks' gestation⁷ (3.1–6.1%). In a target trial emulation approach in a cohort study (propensity score matched cohorts), the preterm birth rate was 4.0% among vaccinated women and 4.5% among unvaccinated women (relative risk: 0.90; 95% confidence interval: 0.80, 1.00).

de dengue et les décès enregistrés parmi les personnes vaccinées. Compte tenu de la complexité inhérente au diagnostic et à la surveillance de cette maladie, les comités ont suggéré de faire appel à des expertes et experts en arboviroses, en virologie et en immunologie pour orienter les discussions et formuler des recommandations éclairées.

Pour aborder le risque de dengue imputable à une réactivation du virus vaccinal, la surveillance des cas et des décès dus à la dengue sévère dans les 30 jours suivant la vaccination doit inclure un diagnostic permettant de distinguer la virémie liée au virus vaccinal de celle liée au virus sauvage. La notification rigoureuse des MAPI/ESAVI et l'investigation des cas doivent être intégrées aux systèmes nationaux et mondiaux de surveillance de la sécurité du vaccin.

Sécurité de la vaccination maternelle contre le virus respiratoire syncytial (VRS)

Le vaccin maternel bivalent contre le VRS à base de protéine F en conformation de préfusion, RSVPreF (Abrysvo®, Pfizer), est autorisé dans plus de 40 pays, avec différentes conditions d'âge gestationnel. Les comités ont pris connaissance des données d'innocuité issues d'un essai clinique de phase 3 randomisé et contrôlé par placebo portant sur l'efficacité et l'innocuité d'Abrysvo®, au cours duquel un signal de sécurité lié à des naissances prématurées a été détecté.⁵ Un taux plus élevé de naissances prématurées a été observé dans le groupe vacciné, mais cette augmentation n'était pas statistiquement significative. Une certaine variation géographique du risque de naissance prématurée a été constatée dans les groupes vaccinés, avec un risque relatif plus élevé en Argentine et en Afrique du Sud, cette différence étant statistiquement significative en Afrique du Sud; aucun déséquilibre dans le nombre de naissances prématurées n'a été observé entre les groupes d'étude dans les pays à revenu élevé. Les données provenant du site sud-africain de l'essai sur le vaccin maternel ont été utilisées pour réaliser une analyse risques-avantages portant sur la mortalité infantile dans ce pays. Bien que reposant sur des données limitées, le modèle a montré que, lorsque le vaccin était administré aux femmes à un âge gestationnel de 27–36 semaines, les avantages l'emportaient sur les risques dans 98% des simulations. Ces résultats ont été présentés au SAGE lors de sa réunion de septembre 2024.⁶

Des données postautorisation sur l'innocuité de la vaccination maternelle par Abrysvo® ont également été présentées. Les données du Vaccine Safety Datalink des États-Unis d'Amérique font état d'un taux de naissances prématurées de 4,1% parmi les femmes enceintes vaccinées au cours de la saison 2023–2024. Ce taux se situe dans la fourchette attendue d'incidence des naissances prématurées à 32–36 semaines de gestation⁷ (3,1–6,1%). Dans le cadre d'une émulation d'essai cible dans une étude de cohortes (cohortes appariées par score de propension), le taux de naissances prématurées était de 4,0% chez les femmes vaccinées et de 4,5% chez les femmes non vaccinées (risque relatif: 0,90; intervalle de confiance à 95%: [0,80;1,00]).

⁵ Kampmann B et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1451–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216480>.

⁶ See No. 49, 2024, pp. 719–740.

⁷ US Food and Drug Administration news release. Note: Abrysvo is approved for use at 32–36 weeks gestational age of pregnancy (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>, accessed 6 February 2025).

⁵ Kampmann B et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1451–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216480>.

⁶ Voir N° 49, 2024, pp. 719–740.

⁷ Communiqué de presse de la Food and Drug Administration des États-Unis. Remarque: Abrysvo est approuvé pour une utilisation à un âge gestationnel de 32–36 semaines (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>, consulté le 6 février 2025).

Data received at the Paul-Ehrlich-Institute in Germany and the European Medicines Agency⁸ through the EudraVigilance data analysis system do not currently suggest a safety concern for preterm birth among infants of vaccinated mothers. It should be noted, however, that the information in some case safety reports, particularly regarding preterm births, is probably too limited for conclusive conclusions to be drawn about a potential causal association between vaccination and preterm births because of the limitations of the spontaneous reporting system.

Two RSV vaccines are licensed for older adults: Abrysvo® and the adjuvanted Arexvy® (GSK), which is not indicated for pregnant women. Analysis of all vaccine clinical trials in older adults showed that, within 42 days of vaccination, 3 cases of Guillain-Barré syndrome (GBS) or related inflammatory neurological events were observed with each vaccine.⁹ The Committees considered results of a recent US Food and Drug Administration post-marketing analysis of RSV vaccine safety in a Medicare fee-for-service claims database for beneficiaries aged ≥65 years. Among vaccinations to January 2024, the risk for GBS was increased by 2–3 times after vaccination with the RSV vaccines Abrysvo® and Arexvy® in observed versus expected and self-controlled case series designs. The absolute risk of GBS among recipients of both vaccines was, however, low (fewer than 10 cases per 1 million vaccinees). No difference in GBS risk was found between people who had and had not received concomitant vaccination with RSV vaccines on the same day.

Pfizer has planned 4 non-interventional post-authorization safety studies on maternal vaccination with Abrysvo® – one in the European Union (EU) and 3 in the USA – to address safety concerns related to birth outcomes and GBS, which has not been reported in vaccinated pregnant women to date. The studies will also investigate vaccine safety in certain high-risk groups, such as immunocompromised pregnant women, high-risk pregnancies and immunocompromised or renally or hepatically impaired adults aged ≥60 years. Reports from these 4 studies will be issued periodically between 2024 and the expected final report of the last study in 2032. The Committees were also informed of plans for a study of the maternal effectiveness and safety of RSV vaccination in 4 African countries to evaluate preterm birth and low birthweight; the study is planned to start in 2025.

The Committees discussed the paucity of data from LMICs on maternal vaccination with Abrysvo®, especially in South Asia, where the background rate of

Les données reçues par l'Institut Paul-Ehrlich en Allemagne et par l'Agence européenne des médicaments⁸ par le biais du système EudraVigilance d'analyse des données ne révèlent pas actuellement de problème de sécurité lié aux naissances prématurées chez les mères vaccinées. Il convient toutefois de noter que les informations contenues dans certains rapports individuels de pharmacovigilance, en particulier en ce qui concerne les naissances prématurées, sont probablement trop limitées pour que l'on puisse tirer des conclusions probantes sur un lien de causalité potentiel entre la vaccination et les naissances prématurées, compte tenu des limites inhérentes au système de notification spontanée.

Deux vaccins contre le VRS sont homologués pour les personnes âgées: Abrysvo® et le vaccin adjuvanté Arexvy® (GSK), qui n'est pas indiqué pour les femmes enceintes. Une analyse de tous les essais cliniques portant sur l'administration de ces vaccins chez les personnes âgées a mis en évidence, pour chaque vaccin, 3 cas de syndrome de Guillain-Barré ou d'événements neuro-inflammatoires connexes survenus dans les 42 jours suivant la vaccination.⁹ Les comités ont examiné les résultats d'une récente analyse postcommercialisation de l'innocuité des vaccins contre le VRS effectuée par la Food and Drug Administration des États-Unis à partir d'une base de données des demandes de remboursement de Medicare pour les bénéficiaires âgés de ≥65 ans. Parmi les vaccinations effectuées jusqu'en janvier 2024, le risque de syndrome de Guillain-Barré était multiplié par un facteur 2-3 après l'administration des vaccins anti-VRS Abrysvo® et Arexvy® dans une analyse des cas observés par rapport aux cas attendus, ainsi que dans une étude de série de cas autocontrôlée. Le risque absolu de syndrome de Guillain-Barré chez les personnes vaccinées était toutefois faible pour les deux vaccins (moins de 10 cas pour 1 million de personnes vaccinées). Aucune différence du risque de syndrome de Guillain-Barré n'a été observée entre les personnes ayant reçu ou non un autre vaccin le même jour que la vaccination contre le VRS.

Pfizer a prévu de mener 4 études non interventionnelles postautorisation sur la sécurité de la vaccination maternelle par Abrysvo® – une dans l'Union européenne et 3 aux États-Unis d'Amérique – pour examiner les problèmes de sécurité relatifs aux issues de la grossesse ainsi qu'au syndrome de Guillain-Barré, qui n'a pas été signalé chez les femmes enceintes vaccinées à ce jour. Ces études viseront également à évaluer l'innocuité du vaccin chez certains groupes à haut risque, comme les femmes enceintes immunodéprimées, les femmes présentant une grossesse à haut risque et les personnes âgées de ≥60 ans présentant une immunodépression ou une insuffisance rénale ou hépatique. Des rapports sur ces 4 études seront publiés périodiquement entre 2024 et 2032, date à laquelle le rapport final de la dernière étude est attendu. Les comités ont également été informés d'une étude prévue dans 4 pays africains, qui portera sur l'efficacité et l'innocuité de la vaccination maternelle contre le VRS et examinera les naissances prématurées et l'insuffisance pondérale à la naissance; cette étude devrait débuter en 2025.

Les comités ont évoqué le manque de données venant des pays à revenu faible ou intermédiaire sur la vaccination maternelle par Abrysvo®, en particulier pour l'Asie du Sud, où le taux de

⁸ European Medicines Agency product information. Note: pregnant women should receive the dose between weeks 24 and 36 of gestation (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo#product-info>, accessed February 2025).

⁹ Walsh EE et al. RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. N Engl J Med 2023;388:1465–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213836>.

⁸ Agence européenne des médicaments, information produit. Remarque: la dose doit être administrée aux femmes enceintes entre la 24^e et la 36^e semaine de gestation (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo#product-info>, consulté en février 2025).

⁹ Walsh EE et al. RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. N Engl J Med 2023;388:1465–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213836>.

preterm birth is high. The Committee stressed the importance of establishing the background rates of preterm birth in a country or other setting, as background rates differ significantly according to site. This information is especially important for analysing observed versus expected rates of preterm birth among pregnant women in the gestational age window for introducing the vaccine.

Evidence on coadministration of Abrysvo® with other vaccines was also discussed. The Committees recommended continued monitoring and investigation of adverse events after co-administration of Abrysvo® with other vaccines, the immunogenicity of the co-administered vaccines, such as against influenza and COVID-19, and the occurrence of GBS in pregnant women and the elderly after vaccination. The Committees stressed the importance of studies on maternal RSV vaccination in LMICs, especially in South Asia.

The Committees recommended that guidance be provided on collecting data from pregnant women, including vaccination status, to ensure effective safety surveillance without overwhelming health-care professionals. It also recommended focused safety monitoring for higher-risk women, such as those at higher risk of preterm birth or hypertensive disorders (e.g. pre-eclampsia), including immunocompromised pregnant women, to counteract the selective enrolment of lower-risk women into clinical trials.

Safety of malaria vaccines

WHO recommends 2 vaccines – RTS,S and R21/Matrix-M – for the prevention of *P. falciparum* malaria in children in malaria-endemic areas. Both vaccines are currently used throughout Africa. As of 13 November 2024, 15 countries have introduced malaria vaccination: 8 have introduced RTS,S, 8 R21/Matrix-M and 1 country both vaccines.

A summary of safety findings on RTS,S was presented by the WHO unit on Immunization, Vaccines and Biologicals, including data from 2 recent clinical trials and from 46 months of implementation of the malaria vaccine implementation programme (MVIP), which ended in December 2023.

Data from the MVIP showed no evidence of safety signals in the 2009–2013 phase 3 trial,¹⁰ including no excess cases of meningitis or cerebral malaria, no evidence that the impact on severe malaria differed for cerebral malaria and for other forms of severe malaria and no difference in vaccine impact on mortality by sex.

¹⁰ 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. *Lancet*. 2015;386(9988):31–45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60721-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60721-8).

base de naissances prématurées est élevé. Les comités ont souligné la nécessité d'établir les taux de base de naissances prématurées pour chaque pays ou contexte donné, car ces taux diffèrent considérablement d'un site à l'autre. Cette information est particulièrement importante pour comparer les taux de naissances prématurées observés par rapport aux taux attendus chez les femmes enceintes se trouvant dans la fenêtre d'âge gestationnel fixée pour l'introduction du vaccin.

Les comités ont également examiné les données relatives à la coadministration d'Abrysvo® avec d'autres vaccins. Ils ont recommandé de poursuivre la surveillance et l'investigation des événements indésirables consécutifs à la coadministration d'Abrysvo® avec d'autres vaccins et d'étudier l'immunogénicité des vaccins coadministrés, notamment ceux contre la grippe et la COVID-19, ainsi que l'apparition éventuelle d'un syndrome de Guillain-Barré chez les femmes enceintes et les personnes âgées après la vaccination. Les comités ont souligné qu'il est essentiel que des études sur la vaccination maternelle contre le VRS soient menées dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, en particulier en Asie du Sud.

Les comités ont recommandé que des orientations soient formulées concernant la collecte de données relatives aux femmes enceintes, y compris leur statut vaccinal, afin de garantir une surveillance efficace de la sécurité des vaccins sans pour autant surcharger les prestataires de santé. Ils ont également préconisé une surveillance ciblée de la sécurité des vaccins chez les femmes à haut risque, notamment celles présentant un risque élevé d'accouchement prématuré ou de troubles hypertensifs (par exemple, prééclampsie), y compris les femmes enceintes immunodéprimées, afin de compenser le recrutement sélectif de femmes à faible risque dans les essais cliniques.

Sécurité des vaccins antipaludiques

L'OMS recommande 2 vaccins – le RTS,S et le R21/Matrix-M – pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* chez les enfants vivant dans des zones d'endémie palustre. Ces deux vaccins sont actuellement utilisés dans toute l'Afrique. Au 13 novembre 2024, la vaccination antipaludique avait été introduite dans 15 pays: 8 pays ont procédé à l'introduction du RTS,S, 8 pays à celle du R21/Matrix-M et 1 pays à celle des deux vaccins.

Le Département Vaccination, vaccins et produits biologiques de l'OMS a présenté un résumé des données relatives à l'innocuité du RTS,S, y compris celles issues de 2 essais cliniques récents et celles recueillies pendant les 46 mois du Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique (MVIP), qui s'est achevé en décembre 2023.

Les données du MVIP n'ont mis en évidence aucun signal de sécurité dans le cadre de l'essai de phase 3 de 2009-2013,¹⁰ notamment aucun excès de cas de méningite ou de neuropaludisme, aucune preuve que l'impact du vaccin sur le neuropaludisme différerait de son impact sur d'autres formes de paludisme grave, et aucune différence de l'impact du vaccin sur la mortalité selon le sexe.

¹⁰ 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. *Lancet*. 2015;386(9988):31–45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60721-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60721-8).

Findings from the more recent phase-3 trial of RTS,S and seasonal malaria chemoprevention^{11, 12} showed that the local and systemic adverse event profiles were similar to that of control vaccines; there was no association between RTS,S and meningitis, cerebral malaria or sex-specific mortality; and the incidence of febrile seizures after vaccination with RTS,S was 1 in 4500 doses (less than the rate in the previous phase 3 clinical trial: 2.2–2.5 in 1000 doses). The phase 2 RTS,S fractional dose trial¹³ also raised no safety concerns.

Several clinical trials are being conducted to investigate the safety and efficacy of R21/Matrix-M. VAC078 is a randomized controlled trial (RCT) conducted in partnership with the Serum Institute of India (SII) and the University of Oxford, England.¹⁴ Safety data were presented that had been collected up to 1 August 2024 on the first 3 doses and the first 2 booster doses. The most common AEFIs in the vaccinated group were fever and injection site pain. There were 6 serious adverse events that were possibly, probably or definitively related to receipt of the vaccine (5 in the R21/Matrix-M group and one in the control group, all febrile convulsions). There was no statistically significant difference in serious AEFIs according to sex, and no deaths were assessed as being related to vaccination. The trial data and safety monitoring board reviewed the safety data and expressed no serious concern. Safety data from 2 other RCTs of R21/Matrix-M, VAC088 (NCT05155579) and VAC092 (NCT05385510), sponsored by the University of Oxford were also briefly presented. No serious AEFIs related to vaccination and no febrile convulsions have been reported to date.

A representative of the marketing authorization holder, SII, was invited to present the updates on their RMP, including the implementation status of post-approval safety studies. These include the R21-PMS-01 case-control study which was described in detail.

A representative of the WHO Regional Office for Africa provided an overview of data collected during routine pharmacovigilance and pilot safety studies in 12 African countries in which vaccination with RTS,S and/or R21/Matrix-M has been implemented. Between August 2023 and October 2024, relatively few AEFIs were reported. Seven serious AEFIs were classified as vaccine-related after investigation and causality assessments: 4 reports of fever and convulsions (from Kenya), one report of fever (from Ghana) and one report of systemic inflammatory response syndrome and one of dark urine (both from

Les résultats d'un essai de phase 3 plus récent portant sur le RTS,S et la chimioprévention du paludisme saisonnier^{11, 12} ont montré que les profils d'événements indésirables locaux et systémiques étaient similaires à ceux des vaccins de contrôle. Il n'existait pas d'association entre le RTS,S et la méningite, le neuropaludisme ou la mortalité selon le sexe, et l'incidence des convulsions fébriles après la vaccination par le RTS,S était de 1 cas sur 4500 doses (taux inférieur à celui enregistré lors de l'essai clinique de phase 3 précédent, qui était de 2,2-2,5 sur 1000 doses). L'essai de phase 2 portant sur l'utilisation de doses fractionnées de RTS,S¹³ n'a pas non plus révélé de problèmes de sécurité.

Plusieurs essais cliniques sont en cours pour étudier l'innocuité et l'efficacité du R21/Matrix-M. L'essai VAC078 est un essai contrôlé randomisé mené en partenariat avec le Serum Institute of India (SII) et l'Université d'Oxford (Angleterre).¹⁴ Les données de sécurité recueillies jusqu'au 1^{er} août 2024 sur les 3 doses de primovaccination et les 2 premières doses de rappel de ce vaccin ont été présentées. Les MAPI les plus courantes dans le groupe vacciné étaient de la fièvre et une douleur au point d'injection. On a recensé 6 événements indésirables graves présentant un lien possible, probable ou certain avec l'administration du vaccin (5 dans le groupe ayant reçu le R21/Matrix-M et 1 dans le groupe témoin; il s'agissait dans tous les cas de convulsions fébriles). Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative dans la survenue de MAPI graves selon le sexe, et aucun décès n'a été estimé lié à la vaccination. Le comité de surveillance des données et de la sécurité de l'essai a examiné les données d'innocuité et n'a formulé aucune préoccupation majeure. Les données d'innocuité tirées de 2 autres essais contrôlés randomisés sur le R21/Matrix-M – les essais VAC088 (NCT05155579) et VAC092 (NCT05385510) parrainés par l'Université d'Oxford – ont également été brièvement présentées. Aucune MAPI grave liée à la vaccination et aucune convulsion fébrile n'ont été signalées à ce jour.

Une personne représentant SII, l'entreprise titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, a été invitée à présenter les mises à jour du plan de gestion des risques et l'état d'avancement des études de sécurité postapprobation, notamment l'étude cas-témoins R21-PMS-01, qui a été décrite en détail.

Une personne représentant le Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique a présenté une synthèse des données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance de routine et d'études pilotes de sécurité dans 12 pays africains ayant mis en œuvre une vaccination par le RTS,S et/ou le R21/Matrix-M. Entre août 2023 et octobre 2024, un nombre relativement faible de MAPI a été signalé. Après enquête et évaluation du lien de causalité, 7 MAPI graves ont été classées comme étant liées au vaccin: 4 cas de fièvre et de convulsions (au Kenya), 1 cas de fièvre (au Ghana), 1 cas de syndrome de réponse inflammatoire systémique et 1 cas d'urines foncées (tous 2 au Cameroun). Plusieurs difficultés

¹¹ Chandramohan D et al. Seasonal malaria vaccination with or without seasonal malaria chemoprevention. *N Engl J Med*, 2021;385:1005–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026330>.

¹² Dicko O et al. Seasonal vaccination with RTS,S/AS01E vaccine with or without seasonal malaria chemoprevention in children up to the age of 5 years in Burkina Faso and Mali: a double-blind randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;24(1):75–86. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00368-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00368-7).

¹³ Westercamp N et al. Could less be more? Accounting for fractional-dose regimens and different number of vaccine doses when measuring the impact of the RTS,S/AS01E malaria vaccine. *J Infect Dis*. 230(2):e486–95. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae75>.

¹⁴ Datto MS et al. Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;403(10426):533–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02511-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02511-4).

¹¹ Chandramohan D et al. Seasonal malaria vaccination with or without seasonal malaria chemoprevention. *N Engl J Med*, 2021;385:1005–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026330>.

¹² Dicko O et al. Seasonal vaccination with RTS,S/AS01E vaccine with or without seasonal malaria chemoprevention in children up to the age of 5 years in Burkina Faso and Mali: a double-blind randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;24(1):75–86. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00368-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00368-7).

¹³ Westercamp N et al. Could less be more? Accounting for fractional-dose regimens and different number of vaccine doses when measuring the impact of the RTS,S/AS01E malaria vaccine. *J Infect Dis*. 230(2):e486–95. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae75>.

¹⁴ Datto MS et al. Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;403(10426):533–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02511-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02511-4).

Cameroon). Several challenges experienced during routine monitoring of malaria vaccine AEFI were described, including low reporting rates, non-uniform reporting, the low quality of many reports and several issues in case investigation and resourcing.

The Committees welcomed the updated information on use of 2 WHO-prequalified malaria vaccines to vaccinate more than 4 million children. The Committees commended the post-market surveillance in a number of the countries in which the vaccines are used and strongly recommended that all relevant partners, including governments and the manufacturer, allocate resources to post-market surveillance, case investigation, causality assessment and support for reporting and timely sharing of data as part of health system strengthening. The Committees stressed the importance of calculating AEFI rates and collecting and reporting information on issues such as programmatic errors, which have not been included in the data presented to date. The Committees requested the company to continue reporting detailed safety outcome data from the ongoing VAC078 study, including imbalances (e.g. deaths), even if not statistically significant.

The Committees also requested that the company continue to provide data from clinical studies in extended populations, including children as young as 6 weeks of age and women of childbearing age. With respect to the planned R21-PMS-01 case-control study on R21/Matrix-M, the Committees emphasized that the study be very carefully designed to ensure robust findings. In particular, GACVS strongly encouraged the manufacturer to work with local authorities and all participants to obtain documented vaccination histories.

Safety of mpox vaccines

Two vaccines are currently available to address the ongoing outbreak of mpox in Africa, which began in 2022. In 2022, the EU approved MVA-BN for mpox prevention in adults (extended in September 2024 to adolescents aged 12–17 years), and the USA granted emergency use authorization for children under 18. In Japan, LC16m8 was licensed in 1975 for smallpox without age restriction, and the indication was extended for the prevention of mpox in August 2022. After the meeting, on 19 November 2024, WHO granted EUL for LC16m8.¹⁵ While MVA-BN can be used in immunocompromised individuals and pregnant women, LC16m8 is not recommended for use in these populations. At an ad hoc meeting in September 2024, GACVS reviewed the safety data on mpox vaccines¹⁶ and noted that, while current post-market data indicate that these vaccines have favourable safety profiles in adults that are generally consistent with pre-licensure clinical trial data,

rencontrées dans la surveillance systématique des MAPI des vaccins antipaludiques ont été évoquées, notamment des taux de notification insuffisants, le manque d'uniformité des notifications, la faible qualité de nombreux rapports et divers problèmes relatifs à l'investigation des cas et à la dotation en ressources.

Les comités ont apprécié cette mise à jour sur l'utilisation des 2 vaccins antipaludiques préqualifiés par l'OMS pour vacciner plus de 4 millions d'enfants. Ils se sont félicités de la surveillance postcommercialisation menée dans plusieurs pays où ces vaccins sont utilisés et ont vivement recommandé que tous les partenaires concernés, y compris les gouvernements et les fabricants, allouent des ressources à la surveillance postcommercialisation, à l'investigation des cas, à l'évaluation des liens de causalité et aux activités destinées à faciliter la notification et le partage rapide des données dans le cadre du renforcement des systèmes de santé. Les comités ont souligné qu'il est essentiel de calculer les taux de MAPI et de recueillir et de communiquer des informations sur certains problèmes, comme les erreurs liées aux programmes, qui ne figurent pas dans les données présentées à ce jour. Les comités ont demandé à l'entreprise de continuer à communiquer des informations détaillées sur les résultats de l'étude VAC078 en cours concernant la sécurité du vaccin, y compris les éventuels déséquilibres observés (p. ex. décès), même s'ils ne sont pas statistiquement significatifs.

Les comités ont aussi demandé à l'entreprise de continuer à fournir des données d'études cliniques menées auprès d'une population élargie, y compris les enfants dès l'âge de 6 semaines et les femmes en âge de procréer. En ce qui concerne l'étude castémoin R21-PMS-01 prévue sur le R21/Matrix-M, les comités ont souligné la nécessité de concevoir cette étude avec le plus grand soin afin de garantir la solidité des résultats. En particulier, le GACVS a vivement encouragé le fabricant à collaborer avec les autorités locales et tous les participants et participantes afin d'obtenir des antécédents de vaccination documentés.

Sécurité des vaccins contre la mpox

Deux vaccins sont actuellement disponibles pour combattre l'épidémie de mpox en cours en Afrique, qui a débuté en 2022. En 2022, l'Union européenne a approuvé le MVA-BN pour la prévention de la mpox chez les adultes (indication étendue en septembre 2024 aux adolescentes et adolescents âgés de 12–17 ans), et les États-Unis ont émis une autorisation d'utilisation d'urgence de ce vaccin chez les enfants de moins de 18 ans. Au Japon, le LC16m8 a été homologué en 1975 pour la prévention de la variole sans restriction d'âge, et cette indication a été étendue à la prévention de la mpox en août 2022. Le 19 novembre 2024, après la réunion faisant l'objet du présent rapport, l'OMS a autorisé l'utilisation d'urgence du LC16m8 au titre du protocole EUL.¹⁵ Le MVA-BN peut être utilisé chez les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes, mais le LC16m8 n'est pas recommandé dans ces populations. Lors d'une réunion spéciale en septembre 2024, le GACVS a examiné les données d'innocuité des vaccins contre la mpox¹⁶ et a indiqué que, bien que les données postcommercialisation actuelles

¹⁵ WHO adds LC16m8 mpox vaccine to Emergency Use Listing (<https://www.who.int/news/item/19-11-2024-who-adds-lc16m8-mpox-vaccine-to-emergency-use-listing>, accessed January 2025).

¹⁶ Statement of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) on the safety of the mpox vaccines for use in high-risk groups (<https://www.who.int/news/item/04-10-2024-statement-gacvs-safety-mpox-vaccines-for-use-in-high-risk-groups>, accessed January 2025).

¹⁵ L'OMS ajoute le vaccin LC16m8 contre la mpox au protocole d'autorisation d'utilisation d'urgence (<https://www.who.int/fr/news/item/19-11-2024-who-adds-lc16m8-mpox-vaccine-to-emergency-use-listing>, consulté en janvier 2025).

¹⁶ Statement of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) on the safety of the mpox vaccines for use in high-risk groups (<https://www.who.int/news/item/04-10-2024-statement-gacvs-safety-mpox-vaccines-for-use-in-high-risk-groups>, consulté en janvier 2025).

close monitoring is recommended to detect any potential safety signal.

The Committees were given an update by WHO on mpox vaccine use and safety monitoring in 13 African countries that are currently affected by the outbreak. The African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF) facilitated assessment of MVA-BN to enable its emergency use. The AVAREF assessment concluded that, while MVA-BN demonstrates significant potential to address the mpox outbreak, the absence of robust data for certain populations (infants, children, pregnant women and immunocompromised individuals) necessitates ongoing surveillance and booster evaluations. Data on use of mpox vaccines in African populations available at the time of rollout is limited, which indicates that data collection should be integrated with rollout and surveillance systems strengthened. WHO has developed and approved a cohort event monitoring protocol and provided it to countries.¹⁷ The primary objectives are to estimate the incidence of serious adverse events in all enrolled vaccinated individuals and to estimate the incidence of local and systemic reactogenicity and other common AEFIs.

GACVS made several recommendations for enhancing the safety surveillance of mpox vaccines; for WHO and other partners to support countries in identifying challenges and bottlenecks in safety surveillance and comprehensively addressing them; to ensure that data collected are of sufficient quality, particularly to capture information on off-label use among key populations with less evidence of safety, including pregnant women, children and immunocompromised individuals; and to ensure that data are presented with coverage data (i.e. rates in exposed populations, especially key populations). Further, countries were encouraged to use the “WHO protocol: cohort event monitoring for active safety surveillance of mpox vaccines” for detection of possible safety signals. Timely data-sharing is necessary to ensure pooling of safety data to facilitate rapid detection of signals, and GACVS recommended that countries expand and enhance use electronic tools to enable faster reporting of AEFIs from the field to national and global levels. Efforts should also be made to strengthen risk communication specific to vaccine safety and to ensure that timely information sharing is provided to affected communities.

Safety monitoring of medicines and vaccines in pregnant women and neonates

The Committees were informed of recent work to strengthen data quality and harmonize data collection

rèvelent des profils d’innocuité favorables chez l’adulte, qui concordent globalement avec les données provenant des essais cliniques préalables à l’homologation, une surveillance étroite est recommandée pour détecter tout signal de sécurité potentiel.

L’OMS a présenté aux comités des informations actualisées sur l’utilisation des vaccins contre la mpox et la surveillance de leur innocuité dans 13 pays africains actuellement touchés par l’épidémie. Le Forum africain pour la réglementation des vaccins (AVAREF) a facilité l’évaluation du MVA-BN en vue de son utilisation d’urgence. À l’issue de cette évaluation, l’AVAREF a conclu que, bien que le MVA-BN soit très prometteur pour lutter contre l’épidémie de mpox, on manque de données solides pour certains groupes de population (nourrissons, enfants, femmes enceintes et personnes immunodéprimées), de sorte qu’il est impératif de poursuivre la surveillance et de procéder à des évaluations de la vaccination de rappel. Les données relatives à l’utilisation des vaccins contre la mpox dans les populations africaines au moment du déploiement sont peu nombreuses, ce qui témoigne de la nécessité d’intégrer la collecte de données aux activités de déploiement et de renforcer les systèmes de surveillance. L’OMS a élaboré et approuvé un protocole de surveillance des événements par cohortes et l’a transmis aux pays.¹⁷ Ce protocole vise principalement à estimer l’incidence des événements indésirables graves chez toutes les personnes vaccinées inscrites à l’étude, ainsi que l’incidence des réactions locales et systémiques et d’autres MAPI courantes.

Le GACVS a formulé plusieurs recommandations axées sur les objectifs suivants: renforcer la surveillance de la sécurité des vaccins contre la mpox; veiller à ce que l’OMS et d’autres partenaires aident les pays à identifier les difficultés et les goulets d’étranglement qui entravent cette surveillance et à y apporter des solutions complètes; veiller à ce que les données collectées soient de qualité suffisante, en particulier pour recueillir des informations sur l’usage hors indication dans des populations clés pour lesquelles on dispose de moins de preuves de l’innocuité de ces vaccins, notamment les femmes enceintes, les enfants et les personnes immunodéprimées; et veiller à ce que les données soient présentées conjointement avec les données de couverture (c’est-à-dire en tant que taux dans les populations exposées, en particulier les populations clés). En outre, pour faciliter la détection d’éventuels signaux de sécurité, les pays ont été encouragés à utiliser le protocole OMS de surveillance des événements par cohortes pour la surveillance active de l’innocuité des vaccins contre la mpox. Le partage en temps utile des données d’innocuité est indispensable pour permettre leur mise en commun et la détection rapide des signaux. C’est pourquoi le GACVS a recommandé aux pays d’étendre et d’intensifier le recours aux outils électroniques permettant un signalement plus rapide des MAPI du terrain vers les niveaux national et mondial. Il convient également de renforcer les activités de communication sur les risques portant spécifiquement sur la sécurité des vaccins et de veiller à ce que des informations soient fournies en temps utile aux communautés concernées.

Surveillance de la sécurité des médicaments et des vaccins chez les femmes enceintes et les nouveau-nés

Les comités ont été informés des travaux récemment entrepris pour renforcer la qualité des données et harmoniser la collecte

¹⁷ Safety monitoring of mpox vaccines using cohort event monitoring a WHO protocol. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://iris.who.int/handle/10665/379659>, accessed January 2025). License: IGO CC BY-NG-SA 3.0.

¹⁷ Safety monitoring of mpox vaccines using cohort event monitoring a WHO protocol. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2024 (<https://iris.who.int/handle/10665/379659>, consulté en janvier 2025). License: IGO CC BY-NG-SA 3.0.

for safety monitoring of medicines and vaccines in pregnant and breastfeeding women and neonates, including the results of a pilot study of the WHO minimum maternal and newborn health data sets (mMNHDS).

The Committees discussed support for harmonization of definitions and methods used in monitoring maternal and newborn health and use and improvement of existing data sources, particularly on means of collection, such as electronic clinical records and pregnancy exposure registries.

The Committees recommended that the mMNHDS be enhanced by developing an implementation strategy, including it in registers, creating training materials for health-care professionals and data managers, and advocating for its dissemination (core and catalogue data sets).

Monitoring new AESIs: harmonizing AESI X case definition

GACVS was informed of the status of a collaborative project between the Safety Platform for Emergency Vaccines and the Brighton Collaboration, funded by the Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, to develop a process for rapid development of new definitions of cases of adverse events of special interest (AESI) ("AESI-X") in emerging safety signals. Usually, development of new case definitions (CDs) takes about 18 months. Preparedness for future AESI-X requires consensus on rapid development of standardized Brighton Collaboration CDs for predicted and unexpected AESI-X. The aim of the AESI-X CD Preparedness Plan is to create a consensus process for rapid development of global CDs for new AESI-X.

GACVS discussed how, in the event of emergence of an AEFI-X, the Brighton Collaboration could best coordinate and communicate with relevant stakeholders to rapidly develop a new CD. GACVS agreed on the importance of processes for rapid dissemination of new CDs to clinical practice once they are developed. The Committee agreed to review the proposed process and provide input. ■

de données pour la surveillance de la sécurité des médicaments et des vaccins chez les femmes enceintes et allaitantes et les nouveau-nés. Ils ont notamment pris connaissance des résultats d'une étude pilote portant sur l'ensemble minimal de données sur la santé maternelle et néonatale (mMNHDS) élaboré par l'OMS.

Les comités ont discuté des moyens de favoriser l'harmonisation des définitions et des méthodes employées pour le suivi de la santé maternelle et néonatale, ainsi que de l'utilisation et de l'amélioration des sources de données existantes. Les débats ont notamment porté sur les supports utilisés pour la collecte des données, tels que les dossiers cliniques électroniques et les registres d'exposition pendant la grossesse.

Les comités ont recommandé de valoriser l'ensemble de données mMNHDS en élaborant une stratégie de mise en œuvre, en l'incluant dans les registres, en préparant des supports de formation pour les professionnelles et professionnels de la santé et les gestionnaires de données, et en plaidant en faveur de sa diffusion (ensembles de données de base et de catalogue).

Surveillance des nouveaux EIIP: harmonisation des définitions de cas des EIIP-X

Le GACVS a été informé de l'état d'avancement d'un projet de collaboration entre la Safety Platform for Emergency Vaccines et la Brighton Collaboration, financé par la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies, visant à établir un processus d'élaboration rapide de nouvelles définitions de cas pour les événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) lors de l'émergence de nouveaux signaux de sécurité («EIIP-X»). Habituellement, l'élaboration de nouvelles définitions de cas prend environ 18 mois. Pour se préparer à de futurs EIIP-X, il est essentiel de parvenir à un consensus sur l'élaboration rapide de définitions de cas standardisées de la Brighton Collaboration pour les EIIP-X, qu'ils soient prévisibles ou inattendus. L'objectif du Plan de préparation des définitions de cas pour les EIIP-X est d'établir un processus consensuel d'élaboration rapide de définitions de cas applicables à l'échelle mondiale pour les nouveaux EIIP-X.

Le GACVS a discuté de la manière dont, en cas d'émergence d'un EIIP-X, la Brighton Collaboration pourrait au mieux collaborer et communiquer avec les parties prenantes concernées afin d'élaborer rapidement une nouvelle définition de cas. Le GACVS a estimé qu'il est essentiel que les nouvelles définitions de cas, une fois élaborées, soient rapidement diffusées auprès des services cliniques. Le Comité a accepté d'examiner le processus proposé et de donner son avis. ■