



RECOMMANDATION POUR L'UTILISATION D'URGENCE (PROCEDURE EUL) DU NOUVEAU VACCIN ANTIPOLIOMYÉLITIQUE ORAL DE TYPE 2 (nVPO2) DE PT BIOFARMA (PERSERO)

Résumé

Le 13 novembre 2020, l'OMS a émis un avis favorable concernant l'utilisation, pour une durée limitée, du nouveau vaccin antipoliomyélitique oral de type 2 (nVPO2) au titre de la procédure EUL (Emergency Use Listing/procédure d'évaluation et d'homologation en situation d'urgence). Cette décision est subordonnée au respect de certains engagements par le fabricant, présentés dans la section « Recommandation ». Le document présent décrit le processus d'évaluation et les résultats obtenus.

1 Introduction

1.1 Contexte général

Le 5 mai 2014, le Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a déclaré que la propagation à l'échelle mondiale des poliovirus constituait une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) au titre du Règlement sanitaire international (RSI 2005). En mai 2015, constatant qu'aucun poliovirus de type 2 n'avait été détecté depuis 1999, l'assemblée mondiale de la santé a adopté une résolution demandant instamment aux états membres de se préparer au retrait de cette composante du vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) dans les programmes de vaccination systématique à l'échelle mondiale, le VPO trivalent devant être remplacé par le VPO bivalent (VPOb). La mise en œuvre de trois activités essentielles était une condition préalable à cette transition à l'échelle mondiale :

- intégration d'au moins une dose de vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) dans les programmes de vaccination systématique de tous les pays avant la fin 2015 ;
- constitution d'un stock de réserve de VPO monovalent de type 2 (VPOm2) ;
- disponibilité d'un VPOb homologué.

La date du retrait a été fixée selon le critère suivant : absence démontrée, depuis au moins six mois, de tous les poliovirus dérivés d'une souche vaccinale de sérotype 2 (PVDVc2) circulants, ces derniers représentant plus de 90 % des PVDVc dans le monde.

Afin de garantir l'accès rapide au VPOm2 et des capacités de riposte suffisantes pour mener une vaccination d'urgence en cas d'épidémie ou de flambée due au PVDVc2 ou à la circulation de poliovirus sauvage de type 2, l'OMS et le Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) ont constitué un stock de réserve de VPOm2 (vrac et produits finis). Cependant, étant donné que le VPOm2 est susceptible de réversion vers le phénotype virulent à la suite de mutations survenues lors de la réplication dans l'intestin humain, une émergence de PVDVc2 peut se produire dans de rares cas, dans ce type de riposte.

1.2 Projet de développement du nVPO2

Pour combattre les flambées de PVDVc2 de manière plus efficace, un nouveau VPO2 (nVPO2) a été développé et conçu pour être moins enclin à muter vers une forme pouvant provoquer l'émergence de PVDVc et des cas de poliomyélite paralytique associée à la vaccination (PPAV). L'objectif est de disposer d'un vaccin doté d'une plus grande stabilité génétique que l'actuel VPOm2 et, à terme, de remplacer ce dernier par le nVPO2 dans le stock de réserve. Dans le cadre d'un consortium scientifique mondial, l'Université de Californie à San Francisco (UCSF), le National Institute for Biological Standards and Control

du Royaume-Uni (NIBSC), les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et la Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique (FDA) ont participé à la mise à point de deux candidats vaccins.

Le développement clinique du nVPO2 est le fruit d'un partenariat regroupant plusieurs entités, dont :

- PT Biofarma (Persero) : fabricant (ci-après Biofarma) ;
- La Fondation Bill & Melinda Gates : orientations techniques sur la stratégie de développement et le financement ;
- Université d'Anvers : promoteur des études de phase I et II ;
- Fighting Infectious Diseases in Emerging Countries (FIDEC) : promoteur des études de phase II ;
- CDC : laboratoire partenaire principal pour les études ;
- PATH : gestion et coordination du programme ;

1.3 Procédure EUL

L'OMS et les partenaires du projet nVPO2 se sont réunis en novembre 2018 afin d'examiner les possibilités d'octroi d'une autorisation d'utilisation d'urgence du nVPO2 par les autorités nationales de réglementation (ANR) compétentes et par l'OMS au titre de la procédure EUL (Emergency Use Listing).

La procédure EUL consiste en une évaluation, pour une durée limitée, du rapport bénéfice/risque d'une utilisation d'urgence de certains vaccins, médicaments et dispositifs de diagnostic *in vitro* pendant une USPPI lorsque les données disponibles sont limitées et les produits ne sont pas encore prêts à être soumis au processus de préqualification de l'OMS. Il s'agit d'une version révisée du mécanisme d'évaluation et d'homologation pour les situations d'urgence (EUAL) élaboré en 2015 pendant la crise Ebola, auquel a été ajoutée une phase de préparation. Cette procédure n'est pas équivalente à la préqualification et ne peut pas s'y substituer¹. Étant donné que l'autorisation émise au titre de la procédure EUL est par nature limitée dans le temps, elle ne dispense pas le fabricant de la nécessité de mener à terme le développement du produit et de soumettre une demande d'homologation et de préqualification.

L'octroi d'un avis favorable au titre de la procédure EUL pour un produit donné indique que l'OMS recommande son utilisation après avoir mené une évaluation scientifique rigoureuse du rapport bénéfice/risque. Cependant, il est du ressort exclusif de chaque état membre de l'OMS de décider ou non d'autoriser l'utilisation d'urgence d'un produit recommandé au titre de cette procédure – y compris le nVPO2 – sur son territoire.

2 Processus d'évaluation

Une réunion préliminaire au dépôt de la demande s'est tenue le 29 mai 2019, avec la participation de Biofarma, PATH, la Fondation Bill & Melinda Gates, le Programme OMS d'éradication de la poliomyélite, l'Agence nationale indonésienne de contrôle des médicaments et des aliments (ci-après Badan POM) et l'équipe OMS d'évaluation des vaccins et des dispositifs de vaccination (PQT/VAX). PATH et Biofarma ont fourni des informations actualisées sur leur plan de développement clinique et sur le plan de production de lots cliniques pour les phases II et III, ainsi que sur la mise à l'échelle en vue de la production commerciale. Ils ont également présenté une liste de questions à l'OMS et à Badan POM, portant sur la partie chimie, fabrication et contrôles (CFC ou CMC en anglais), les aspects cliniques et non cliniques du dossier, ainsi que sur la procédure d'évaluation. L'OMS et Badan POM se sont engagés à considérer comme prioritaire l'octroi potentiel d'une autorisation d'utilisation d'urgence par Badan POM du nVPO2, suivi éventuellement d'une recommandation au titre de la procédure EUL. En outre, Badan POM a confirmé que sa procédure d'homologation d'urgence ne se limite pas aux situations d'urgence sanitaire

¹ <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul>

en Indonésie et est applicable à des produits pouvant être utilisés par d'autres pays confrontés à des situations d'urgence sanitaire.

Une feuille de route spécifique a été élaborée, décrivant les étapes à suivre pour le recensement des informations essentielles requises, la soumission de la demande et l'évaluation du nVPO2 au titre de la procédure EUL, proposant en outre des modalités de collaboration entre l'OMS et Badan POM. Ce document a été publié en janvier 2020².

2.1 Évaluation scientifique

Depuis plus de 50 ans, les vaccins antipoliomyélitiques oraux sont fabriqués selon la même méthode. Le projet de mise au point du nVPO2 visait à utiliser des souches de virus plus stables sur le plan génétique que les VPO actuels (fabriqués à partir de souches Sabin), tout en conservant le même procédé de fabrication.

Conformément à la feuille de route, un groupe d'évaluation a été mis en place par l'OMS, regroupant des experts de la qualité et de la clinique et des représentants de Badan POM. Des experts de plusieurs ANR (Éthiopie, Ghana, Malaisie, Nigéria et Pakistan) ont été invités à participer à l'examen des données. Malheureusement, en raison de la pandémie de COVID-19, seul le représentant de l'ANR de la Malaisie a été en mesure de prendre part à cet examen.

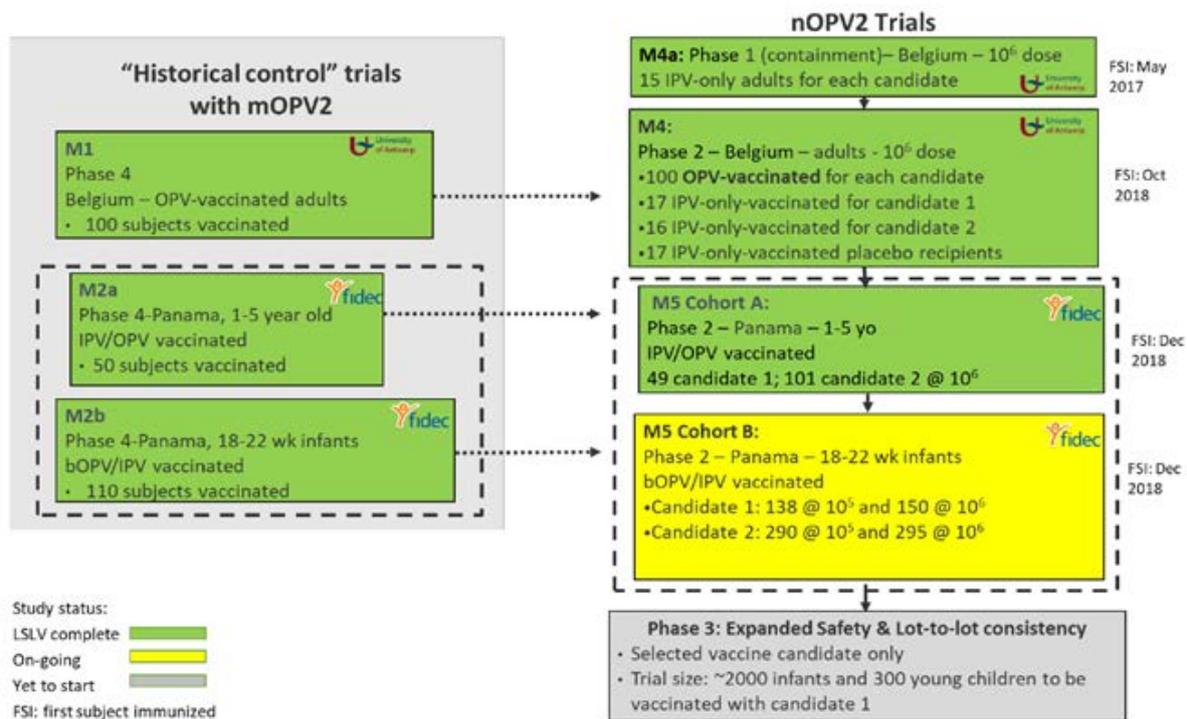
La première tâche consistait à examiner les exigences relatives aux données essentielles. Conformément à la procédure EUL, le dossier à évaluer a fait l'objet d'un processus de « soumission en continue » : le fabricant a transmis des ensembles de données selon un calendrier convenu avec l'équipe PQT/VAX de l'OMS et Badan POM. Ainsi, les données sur le nVPO2 ont été soumises dans la période du 28 février 2020 au 25 août 2020.

Vue d'ensemble de la partie clinique

BioFarma a mis au point deux formulations du nVPO2, candidat 1 et candidat 2, qui ont fait l'objet d'études non cliniques, ainsi que d'essais cliniques de phases I et II. À l'issue de ces études, le premier candidat a été sélectionné et soumis à l'évaluation EUL. Les données issues des études non cliniques disponibles ont été jugées suffisantes pour permettre le démarrage et la conduite des essais cliniques sur le nVPO2.

Globalement, le programme clinique comprenait une petite étude de phase 1 chez l'adulte dans des conditions de confinement, une étude de phase 2 dans des cohortes d'adultes avec des antécédents de vaccination par le VPO ou par le VPI seul, puis une étude de phase 2 de plus grande ampleur chez les nourrissons et les jeunes enfants, comme indiqué dans la figure 1 ci-dessous (plan de développement clinique du nVPO2 au moment de la soumission du premier ensemble de données) :

² <https://www.who.int/news/item/09-01-2020-emergency-use-listing-procedure-and-roadmap-health-emergencies?ua=1>



Remarque : À ce jour, l'essai M5 de la cohorte B a été achevé

L'analyse des données ne repose pas sur une comparaison directe entre les sujets ayant reçu le nVPO2 et le VPOM2, mais utilise le VPOM2 comme témoin historique. La réalisation d'une étude randomisée comparant le nVPO2 au VPOM2 n'était pas possible en raison de i) la non-disponibilité du nVPO2 avant 2016, date à laquelle la transition du VPOT au VPOb a eu lieu, et ii) le caractère imprévisible des flambées épidémiques, qui constituent la seule circonstance pour laquelle le VPOM2 peut actuellement être utilisé. Plus de 400 millions de doses de VPOM2 produites par Biofarma ont été distribuées à partir du stock de réserve. Le plan d'étude se fonde sur le principe que les conditions d'acceptabilité sont remplies car, avant que la vaccination systématique par la souche Sabin 2 ait été abandonnée à l'échelle mondiale en 2016 et avant que le candidat vaccin nVPO2 ne soit disponible pour la conduite d'études cliniques, des essais de phase 4 (Belgique, Panama) ont été effectués avec le VPOM2 afin de générer des données permettant une comparaison avec le nVPO2, lesquelles ont été évaluées dans des essais ultérieurs étant donné que les matériels nécessaires aux essais cliniques du nVPO2 n'étaient pas disponibles avant la transition mondiale. Pour garantir une comparabilité maximale des données d'innocuité, d'immunogénicité et de stabilité génétique, le fabricant a conçu les essais de phase 4 du VPOM2 de sorte à ce qu'ils suivent une structure parallèle à celle des études de phases 1 et 2 du nVPO2, en termes de conception générale, de critères d'évaluation, d'emplacement et de populations étudiées, et a fait appel aux mêmes laboratoires pour les examens sérologiques de la poliomyélite, l'évaluation de l'excrétion virale et les tests de neurovirulence chez la souris. Les échantillons recueillis lors de ces études pour les épreuves sérologiques et les tests de neurovirulence chez la souris du VPOM2 ont été conservés en vue d'être analysés en aveugle avec des échantillons provenant des essais analogues sur le nVPO2.

Une attention particulière a été accordée à l'évaluation des caractéristiques spécifiques suivantes du nVPO2 :

1. **Stabilité génétique** : la raison principale du développement du nVPO2 est le risque de réversion génétique du VPOM2, qui peut mener à une émergence de PVDVc, et notamment à la survenue d'événements neurotropiques (paralysie flasque aiguë, méningite aseptique, encéphalite).
2. **Sécurité génétique** : le nVPO2 étant génétiquement modifié, une évaluation approfondie des risques environnementaux a été réalisée. La surveillance de l'excrétion de nVPO2 dans l'environnement revêt une importance primordiale, en particulier dans un contexte d'utilisation

antérieure de VPOm2 et/ou de VPO1 et de VPO3 présentant un risque potentiel de recombinaison (voir également le point 8).

3. **Innocuité** : la vaccination par le VPO est associée à de rares cas de poliomyélite paralytique associée à la vaccination (PPAV) parmi les sujets vaccinés ou leurs contacts, ou à l'émergence de poliovirus dérivés d'une souche vaccinale (PVDV(c)). Bien que le nVPO2 présente une neurovirulence moindre, on ne peut déterminer avec certitude si cela se traduit par une absence ou une réduction du risque de PPAV et d'autres événements neurotropiques associés à la poliomyélite non paralytique (tels que la méningite aseptique ou l'encéphalite). Les données disponibles indiquent que les VPO classiques ne sont pas tératogènes et peuvent être administrés sans risque aux femmes enceintes. Il reste à établir si cela vaut également pour le nVPO2, étant donné qu'il est génétiquement modifié.
4. **Immunogénicité** : lorsque le VPOm2 est utilisé en situation d'urgence, la réponse immunologique aux autres VPO semble varier, ce qui pourrait être dû à des interactions complexes entre l'hôte (concentrations d'anticorps maternels, immunité intestinale insuffisante chez les enfants malnutris, diarrhée au moment de la vaccination ou exposition au sein du foyer à d'autres personnes ayant reçu le VPO, par exemple), le vaccin et son mode d'administration, et l'environnement (prévalence d'autres agents entériques infectieux, par exemple). Dans de telles situations, il a été démontré que le virus vaccinal de type 2 interfère avec les réponses immunologiques aux virus vaccinaux de types 1 et 3. Pour les besoins de l'évaluation EUL, le taux relatif de séroprotection du nVPO2 par rapport au VPOm2 est important, en particulier à des titres plus faibles de neutralisation virale.
5. **Calendrier vaccinal** : l'administration d'une dose de VPO à la naissance, ou dès que possible après la naissance, peut notablement améliorer les taux de séroconversion contre les types de poliovirus contenus dans le vaccin après administration des doses ultérieures dans certains contextes, et induire une protection muqueuse avant que d'autres agents pathogènes entériques ne puissent interférer avec la réponse immunitaire. Théoriquement, l'administration de la première dose de VPO lorsque le nourrisson est encore protégé par des anticorps d'origine maternelle peut aussi prévenir la PPAV. Des données supplémentaires sont nécessaires pour étayer l'efficacité du nVPO2 à la naissance chez les nourrissons naïfs.
6. **Co-administration** : le VPO est habituellement administré en même temps que d'autres vaccins, dont le BCG, le DTC, les vaccins contre l'hépatite B, la rougeole et *H. influenzae* type b (Hib), le vaccin antipneumococcique conjugué et/ou les vaccins antirotavirus. Aucune interférence n'a été observée, en termes d'efficacité ou d'incidence accrue des manifestations indésirables, lorsque le VPOt était administré en même temps que ces vaccins. La co-administration avec le vaccin antirotavirus ou le vaccin anticholérique oral n'avait pas d'incidence sur la réponse immunitaire aux types de poliovirus ciblés. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible pour le nVPO2, on peut supposer qu'à l'instar du VPOm2 et du VPOt, il n'est pas susceptible d'interférer avec les autres vaccins de la vaccination systématique d'une manière qui soit pertinente en situation d'urgence.
7. **Durée de la protection** : rien n'indique que l'immunité protectrice acquise contre la poliomyélite paralytique s'estompe au cours du temps. Une fois qu'une immunité active, habituellement mesurée par le titre d'anticorps circulants, a été induite par la vaccination ou par l'exposition au poliovirus, la protection dure toute la vie. Étant donné que les titres d'anticorps diminuent avec le temps et deviennent parfois indétectables, il est possible que la séroprévalence ne reflète pas l'état immunitaire réel d'une population donnée. Rien n'indique que la perte d'un niveau détectable d'anticorps fasse courir un risque de poliomyélite paralytique aux sujets immunocompétents. On ne dispose d'aucune expérience avec le nVPO2 à cet égard. Dans le cadre de l'utilisation prévue de ce vaccin, il est peu probable que des données cliniques à long terme pertinentes soient générées à l'avenir.
8. **Les personnes immunodéprimées, un groupe à risque particulier** : quelques rares personnes présentant un déficit immunitaire primaire peuvent excréter des PVDV (PVDVi) de manière chronique après la vaccination par le VPO ; ces PVDVi sont susceptibles de retrouver une

neurovirulence, démontrée par le séquençage génétique. L'incidence réelle des infections à PVDVI chroniques demeure incertaine, car seules certaines infections entraînent une paralysie flasque aiguë (PFA). Les données actuelles laissent à penser que les syndromes d'immunodéficience acquise (secondaire), tels que ceux provoqués par le VIH, n'entraînent pas d'excrétion prolongée de poliovirus après la vaccination par le VPO, mais on ne dispose pas de données à ce sujet pour le nVPO2. Les données sur la durée de l'excrétion dans les populations saines étudiées peuvent fournir un éclairage sur les différences cinétiques de l'excrétion entre le VPOM2 et le nVPO2.

Le développement clinique de ce vaccin n'est pas encore achevé et des essais cliniques de phases II et III sont prévus, au Bangladesh et en Gambie respectivement, afin d'évaluer la concordance entre les lots cliniques et l'utilisation du vaccin chez les nouveau-nés naïfs (vaccination à la naissance).

Vue d'ensemble sur la qualité

La **première soumission** contenait les informations relatives au développement, à la production et au contrôle du vrac et du produit fini pour la présentation 20 doses du nVPO2. Cette présentation a été fabriquée dans les installations pilotes, où les lots cliniques des phases 1 et 2 ont été produits, à une échelle de production intermédiaire entre l'échelle pilote et commerciale, soit 32 l pour le vrac et 20 l pour le produit fini. Le processus d'évaluation a mis en évidence les points positifs suivants :

- faible risque environnemental du nVPO2 en tant que produit génétiquement modifié ;
- études non cliniques adéquates ;
- plan général de production du vrac et du produit fini satisfaisant ;
- procédé de validation du processus de fabrication satisfaisant ;
- engagement du fabricant à générer des références homologues pour le contrôle qualité du nVPO2.

Plusieurs problèmes identifiés lors de l'examen ont été résolus à l'issue des cycles de questions et réponses menés avec BioFarma. Ceux qui n'avaient pas été résolus au moment de la soumission initiale ont été reportés pour faire l'objet d'un suivi lors de l'évaluation de la deuxième soumission. Il s'agissait des points suivants :

- la demande de pastille de contrôle du vaccin de type 2 (PCV2) n'a initialement pas pu être accordée car les résultats relatifs à la stabilité de l'activité virale n'étaient pas conformes aux spécifications pour au moins deux températures selon les exigences de la PCV2³. Des discussions ont été engagées avec le fabricant et le programme d'éradication de la poliomyélite afin de parvenir à une solution acceptable;
- les aspects relatifs à la sécurité virale du lot de semence de travail n'ont pas été traités de manière satisfaisante, car il convient que l'évaluation des risques fournie soit étayée par des données sur chacune des substances utilisées pour la préparation du lot de semence de travail ;
- l'élaboration de spécifications pour le suivi par séquençage massif en parallèle des modifications génétiques identifiées et caractérisées en dehors des régions spécifiques au nVPO2 (voir ci-dessous) n'a pas été traitée de manière satisfaisante, car elle reposait sur un ensemble très limité de données cliniques ;
- la méthode proposée de détermination de l'identité, par la combinaison du test de séro-neutralisation (pour l'établissement du sérotype) et d'une PCR multiplex en temps réel (pour distinguer sans équivoque le nVPO2 du VPOM2), permet d'identifier la présence de nVPO2 sans confirmer l'absence de Sabin 2 ;
- la stabilité du produit fini n'était pas suffisamment documentée pour approuver la durée de conservation soumise.

³ WHO/PQS/E006/IN05.4 : Vaccine Vial Monitor Performance Specification

La **deuxième soumission** de données CFC contenait les informations relatives au développement, à la production et au contrôle du vrac et du produit fini pour la présentation 50 doses. La production a lieu à l'échelle commerciale à raison de 200 l dans des installations existantes pour le vrac et 400 l dans de nouvelles installations pour le produit fini. En octobre 2020, l'ANR indonésienne a autorisé la production à l'échelle commerciale dans ces nouvelles installations, à l'issue d'une inspection spécifique. L'examen des données de cette soumission s'est concentré sur les parties du dossier qui ont été modifiées par rapport au dossier relatif à la présentation 20 doses. Trois des cinq problèmes issus de l'évaluation de la présentation 20 doses ont été résolus. Il s'agissait des points suivants :

- la demande de PCV2 a pu être accordée car le fabricant a décidé, à l'issue des discussions évoquées ci-dessus, d'accroître le titre cible lors de la formulation. Par conséquent, pour deux températures, les résultats relatifs à la stabilité de l'activité virale étaient conformes aux spécifications selon les exigences de la PCV2. Pour la troisième température, la conformité aux spécifications a été obtenue par extrapolation ;
- le fabricant s'est engagé à utiliser les données de production afin d'affiner, à une fréquence convenue, les spécifications du séquençage massif en parallèle pour le suivi des modifications génétiques en dehors des régions spécifiques du nVPO2 (voir paragraphe suivant) et à communiquer les informations actualisées à l'OMS ;
- compte tenu de l'insuffisance des données disponibles sur la stabilité commerciale et étant donné que les lots de 20 doses ne remplissent pas les conditions nécessaires pour que la durée de conservation soumise de 36 mois puisse être approuvée (voir paragraphe suivant), la durée soumise a été réduite à 12 mois. En outre, la durée de stockage à 2-8° C a été fixée à 3 mois, en l'absence de données satisfaisantes. Ces deux durées seront réexaminées une fois que des données supplémentaires sur la stabilité seront disponibles.

Le paramètre de qualité le plus déterminant de ce vaccin à virus vivant atténué est la stabilité de son génome. Comme indiqué en introduction, les VPO traditionnels ont tendance, lors de la réplication dans l'intestin humain, à revenir à un phénotype virulent par des mutations de substitution à des positions génomiques bien décrites dans la littérature scientifique⁴. La nouvelle génération de VPO a été conçue de sorte qu'elle soit dotée d'une plus grande stabilité génétique en réduisant la probabilité de réversion par mutation et de recombinaison avec d'autres souches vaccinales lors de la réplication. Cependant, compte tenu de l'expérience limitée avec ce nouveau type de VPO et étant donné que le virus du lot de semence de travail se répliquera lors de la production, un contrôle étroit de la stabilité génétique est nécessaire. Les experts qualité du groupe d'évaluation ont souligné que le séquençage massif en parallèle était la méthode de choix pour assurer cette surveillance étroite des changements éventuels de la séquence du vrac par rapport à la séquence de référence S2/cre5/S15domV/rec1/hifi3 du nVPO2 et ont recommandé que cette méthode soit mise en œuvre à titre de test pour la libération des lots. Le fabricant a accepté cette proposition et a élaboré des spécifications abordant les deux points suivants :

- la constance génétique des régions spécifiques du nVPO2 ;
- la surveillance de la quantité de trois variants particuliers, présentant des modifications en dehors des séquences du nVPO2 et ayant un effet sur l'innocuité et l'efficacité, qui ont été découverts pendant le développement du produit. Étant donné que les spécifications relatives aux modifications typiques du nVPO2 sont de nature quantitative, les autres ont dû être déterminées sur la base des données provenant d'un vrac utilisé pour la formulation des lots cliniques. L'ensemble des données disponibles étant limité, les experts de la qualité ont recommandé d'étendre l'élaboration des spécifications liées aux 3 variants aux données de production. Le fabricant a accepté cette proposition.

⁴ Ren et al.; J. Virol. 1991; 65(3): 1377-82 / Rezapkin et al.; Virology 1999; 258: 152-60

En outre, lors de l'évaluation des données sur la présentation 50 doses, il a été constaté que les procédés de fabrication des vrac produits dans les installations pilotes (utilisés pour la fabrication de la présentation 20 doses) et les installations de production à l'échelle commerciale étaient légèrement différents. De plus, la quantité de deux des trois variants était significativement différente entre les vrac produits dans les installations de production pilote et celles de production commerciale, laissant supposer que la composition génétique du vac est influencée par le procédé de fabrication. Les experts ont donc conclu que les produits finis formulés à partir des vrac fabriqués dans ces deux installations ne pouvaient être considérés comme comparables et que les lots formulés à partir des vrac fabriqués dans les installations pilotes ne pouvaient être utilisés pour fixer la durée de conservation du produit fini commercial.

2.2 Résultats de l'évaluation

Évaluation clinique

L'évaluation clinique a soulevé plusieurs questions sur différents aspects des données fournies. Pour décider de l'octroi d'un avis favorable pour l'utilisation du nVPO2 au titre de la procédure EUL, deux éléments essentiels devaient impérativement être démontrés : la stabilité génétique du vaccin et la capacité de BioFarma et de l'OMS/Initiative Mondiale pour l'Éradication de la Poliomyélite (IMEP) à recueillir des données fiables de surveillance après le déploiement du vaccin. **À la suite d'une demande de clarification et de précision, Biofarma a répondu de façon satisfaisante à toutes les questions soulevées lors de l'évaluation, y compris celles portant sur les éléments essentiels mentionnés ci-dessus.**

L'un des aspects clés abordés dans l'évaluation était le plan de gestion des risques, qui présente ceux associés à l'utilisation du nVPO2 et propose des mesures de minimisation de ces derniers. Il décrit comment le vaccin sera déployé sur le terrain, y compris la phase de préparation des pays concernés. Le plan proposé présente les modalités d'un déploiement progressif du vaccin, prévoyant notamment que l'IMEP supervise les activités de préparation et confirme que les premiers pays devant utiliser le vaccin sont prêts à remplir les conditions requises, à savoir qu'ils sont capables de surveiller la performance du nVPO2 en recueillant les données qui permettront de confirmer son profil d'innocuité et son efficacité – par exemple, il est attendu que les cas de PFA soient détectés par les systèmes de surveillance de la PFA. À cet égard, il a été jugé essentiel que l'IMEP travaille en étroite collaboration avec Biofarma.

Après discussion, la méthode proposée pour surveiller la stabilité génétique du vaccin a été considérée comme acceptable.

Enfin, compte tenu du besoin de santé publique auquel le nVPO2 répond, il a été jugé acceptable que les résultats relatifs à l'immunogénicité et à l'innocuité du vaccin chez les nouveau-nés naifs soient communiqués à l'OMS en tant qu'engagement post-EUL. Il a également été demandé à Biofarma d'assurer un suivi des femmes enceintes exposées de manière indirecte au nVPO2. Une étude d'observation ad-hoc sera menée à cet effet.

Le plan de pharmacovigilance inclus dans le plan de gestion des risques comprend les activités suivantes, déjà en cours ou planifiées :

| Activités | Objectifs | Questions de sécurité visées | Avancement |
|--|--|---|-------------------------|
| Surveillance renforcée des MAPI | Identifier les cas de MAPI | Réaction anaphylactique Méningite aseptique / encéphalite Encéphalomyélite disséminée aiguë Syndrome de Guillain-Barré Myélite transverse | Phase de préparation |
| Surveillance renforcée de la PFA | Identifier les cas de PPAV et de PVDV et la circulation de PVDV | PPAV, PVDV | Phase de préparation |
| Surveillance environnementale renforcée | Identifier les PVDV | PVDV | Phase de préparation |
| Registre des PVDVi | Évaluer l'innocuité chez les sujets immunodéprimés | Personnes immunodéprimées | Planifié |
| Surveillance active du déficit immunitaire primaire | Évaluer l'innocuité chez les sujets immunodéprimés | Personnes immunodéprimées | Planifié |
| Registre des grossesses (si la population ciblée est âgée de 15 ans et moins) | Évaluer l'innocuité chez les femmes enceintes | Femmes enceintes ou allaitantes | Planifié |
| Étude d'observation ad-hoc sur l'innocuité du nVPO2 chez les femmes enceintes exposées par excrétion virale | Évaluer l'innocuité chez les femmes enceintes | Femmes enceintes ou allaitantes | Planifié |
| Essai clinique pour générer des données sur les nourrissons réellement naïfs au regard de la vaccination antipoliomyélitique au Bangladesh | Évaluer l'innocuité dans les populations naïves | Population naïve | En cours |
| Essai clinique pour générer des données supplémentaires sur l'immunogénicité de la dose finale chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. | Évaluer l'immunogénicité de la dose finale choisie chez les enfants de 1 à 5 ans | Enfants âgés de 1 à 5 ans | Planifié |

Qualité

Les questions de qualité les plus importantes ont été résolues de manière satisfaisante. Il a été estimé que les quelques questions restées en suspens ont un impact mineur sur la qualité du produit et qu'elles pourront donc être résolues après la recommandation. **La qualité générale du nVPO2 en présentation 50 doses a donc été considérée comme acceptable en vue d'une utilisation d'urgence au titre de la procédure EUL.**

3 Considérations techniques

3.1 Caractéristiques du vaccin

La présentation en 50 doses du nouveau vaccin antipoliomyélitique oral de type 2 (nVPO2) est une suspension stérile claire de poliovirus vivant atténué de type 2 d'une souche Sabin modifiée, préparée sur des cellules Vero dérivées de cellules de rein du singe vert africain. La souche S2/cre5/S15domV/rec1/hifi3 du nVPO2 est un poliovirus atténué de sérotype 2 dérivé d'un clone d'ADNc infectieux Sabin 2 modifié. Cinq modifications du génome parental, concernant le domaine V, l'élément CRE et l'ARN polymérase ARN-dépendante, permettent d'obtenir une meilleure stabilité génétique et un taux réduit de recombinaison.

Le vaccin se présente sous forme d'un liquide clair avec une légère coloration, allant du jaune au rouge clair, due à la présence de rouge de phénol utilisé comme indicateur de pH. Chaque dose de 2 gouttes (0,1 ml) contient les ingrédients suivants :

| Ingrédients | Quantité/dose (2 gouttes, 0,1 ml) |
|--|---|
| Poliovirus de type 2 (S2/cre5/S15domV/rec1/hifi3) | Au minimum 10 ^{5.0} CCID ₅₀ |
| Sucrose | 35 % (p/v) |
| Acide acétique | Quantité suffisante pour porter le pH à 6,5-7,2 |
| NAHCO ₃ | Quantité suffisante pour porter le pH à 6,5-7,2 |
| Milieu de base d'Eagle (BME) | Quantité suffisante pour obtenir le volume requis |

Le vaccin oral est fourni dans des flacons USP de type 1 en verre borosilicaté avec un bouchon en caoutchouc gris et un opercule vert en aluminium perforé à déchirer. Chaque flacon contient le volume nécessaire à l'administration de 50 doses (≥100 gouttes ; 1 dose = 2 gouttes = 0,1 ml).

Le vaccin est fourni avec un compte-gouttes en polyéthylène basse densité naturel. Les compte-gouttes sont conditionnés sous emballage individuel et sont fournis dans des boîtes séparées du vaccin.

Les flacons de 50 doses de nouveau vaccin antipoliomyélitique de type 2 (oral) sont dotés d'une pastille PCV2 sur l'étiquette.

3.2 Précautions particulières de stockage et de manipulation

La durée de conservation actuellement approuvée pour les flacons de 50 doses du nouveau vaccin antipoliomyélitique de type 2 (oral) est de **12 mois pour un stockage à -20 °C**. Il peut aussi être conservé pendant une période pouvant aller jusqu'à **3 mois à une température comprise entre +2°C et +8°C**. Ces durées de conservation seront révisées lorsque des données supplémentaires sur la stabilité du vaccin seront disponibles.

Si la distribution ou l'administration du vaccin n'est pas immédiate, il est conseillé de le conserver à une température maximale de -20°C, ce qui freine la dégradation de l'activité vaccinale. Si le vaccin a été exposé par inadvertance à des températures élevées, il est recommandé de l'utiliser immédiatement ou de le conserver à -20°C (dans l'idéal) ou entre +2 C et +8 C jusqu'à son administration, sous réserve d'une indication favorable de la PCV.

3.3 Indications, mises en garde et contre-indications

Indications :

Le nouveau vaccin antipoliomyélitique oral de type 2 (nVPO2) est indiqué pour la vaccination active d'urgence de toutes les tranches d'âge en riposte à des flambées de poliomyélite dues au virus de type 2, dans les endroits et les circonstances où cela est considéré comme nécessaire par l'IMEP ou l'OMS.

Mises en garde particulières et précautions d'emploi

Grossesse :

Le nVPO2 ne doit pas être administré aux femmes enceintes.

À ce jour, aucune donnée clinique sur l'utilisation du nVPO2 chez les nourrissons non encore immunisés contre le poliovirus de type 2 ne sont disponibles.

En cas de diarrhée et/ou de vomissements (y compris en cas d'infection gastro-intestinale), la dose reçue ne devra pas être considérée comme administrée et il faudra répéter la vaccination après la guérison.

Transmission :

À l'instar de la souche Sabin 2, le nVPO2 est excrété dans les selles, voire dans la salive, des personnes vaccinées. La transmission du virus vaccinal aux contacts proches est dès lors possible. La probabilité de transmission est vraisemblablement comparable, voire inférieure, à celle de la souche Sabin 2. Ce vaccin doit être utilisé avec prudence en cas de proximité avec de personnes présentant un déficit immunitaire. Si un contact personnel est nécessaire, il convient de prendre des précautions pour éviter tout contact avec les selles ou la salive de la personne vaccinée.

Contre-indications

Personnes immunodéprimées

Le vaccin est contre-indiqué chez les personnes présentant un déficit immunitaire primaire ou une immunodépression due à des médicaments, une leucémie, un lymphome ou une affection maligne généralisée.

On ne dispose pas de données spécifiques sur l'utilisation du nVPO2 chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qu'elles soient symptomatiques ou non. Toutefois, étant donné que le nVPO2 est dérivé de la souche Sabin 2, les autorités sanitaires pourraient envisager d'adopter une approche semblable à celle qui est acceptée pour le Sabin 2 dans cette population.

3.4 Administration

Deux gouttes (0,1 ml contenant $\geq 10^{5.0}$ CCID₅₀) sont administrées directement dans la bouche de la personne à vacciner au moyen d'un compte-gouttes ou distributeur à partir du flacon multidoses. Il faut faire attention à ne pas contaminer le compte-gouttes multidoses avec la salive.

Les flacons multidoses de nVPO2 entamés pendant une séance de vaccination peuvent être utilisés pour des séances de vaccination ultérieures dans un délai maximum de 4 semaines, sous réserve que toutes les conditions suivantes soient remplies (voir la déclaration de politique générale de l'OMS : politique relative aux flacons multidoses WHO/IVB/14.07) :

- la date de péremption du vaccin n'est pas dépassée ;
- le flacon de vaccin a été et continuera d'être conservé aux températures recommandées par l'OMS ou le fabricant ; de plus, la pastille de contrôle du vaccin (PCV) est fixée et visible sur l'étiquette du vaccin et n'a pas dépassé le « point de rejet » ;

Administration concomitante : Aucune donnée sur la co-administration avec d'autres vaccins ne sont encore disponibles.

3.5 Manifestations post vaccinales indésirables (MAPI) signalées

La quantité limitée de données recueillies à ce jour indiquent que le nVPO2 est bien toléré chez l'adulte, le jeune enfant (âgé de 1 à 5 ans) et le nourrisson (âgé de 18 à 22 semaines), aucun problème de sécurité n'ayant été identifié. Dans les essais cliniques, les événements identifiés chez les nourrissons et les enfants vaccinés par le nVPO2 étaient principalement constitués des événements légers à modérés suivants : pleurs anormaux (15 %), somnolence (7 %), fièvre (11 %), irritabilité (15 %), perte d'appétit

(11 %) et vomissements (13 %), à des taux semblables à ceux observés chez les sujets témoins vaccinés avec le VPOM2. Chez les adultes, la plupart des sujets ont signalé des événements identifiés, d'intensité légère à modérée, composés principalement de douleur abdominale, diarrhée, fatigue et maux de tête, mais également des événements d'intensité sévère comme des céphalées (2,2 %) et des myalgies (0,8 %). Les manifestations sévères signalées, spontanément par les sujets, qui ont été évaluées par les investigateurs comme potentiellement liées à la vaccination et survenant chez >2 % des personnes vaccinées, comprenaient la diarrhée (5,3 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (2,3 %). Les données des essais cliniques ne révèlent aucun déséquilibre significatif entre les groupes vaccinés par le nVPO2 et les groupes témoins ayant reçu le VPOM2 ou un placebo.

Bien que cela n'ait pas été observé dans les études menées sur le nVPO2, dans de très rares cas (moins d'un cas pour un million d'enfants recevant leur premier dose, population pour laquelle ce taux est le plus élevé), les vaccins antipoliomyélitiques oraux trivalents à base de souche Sabin sont associés à l'apparition de PPAV chez les sujets vaccinés ou leurs contacts réceptifs.

La possibilité d'une telle occurrence ou d'autres événements inattendus rares ou très rares après la vaccination par le nVPO2 ne peut être exclue avec certitude.

4 Surveillance de la performance du vaccin sur le terrain

Biofarma collaborera avec les partenaires concernés pour veiller à la surveillance des aspects suivants.

4.1 Efficacité du vaccin

Des données supplémentaires sur l'efficacité du nVPO2 en riposte aux flambées devront être recueillies pour évaluer l'impact du vaccin dans des conditions réelles. Les cas chez lesquels on soupçonne un échec de la vaccination doivent être documentés.

4.2 Surveillance de l'innocuité

La surveillance de l'innocuité du nVPO2 s'appuiera sur les données issues de la surveillance des MAPI et des événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP), ainsi que sur les données régulières relatives à la PPAV et aux PVDV fournies par le système de surveillance de la PFA poliomyélitique. La surveillance passive des MAPI sera utile pour détecter les signaux de sécurité imprévus ou inattendus. La surveillance active des EIIP visera à détecter les événements indésirables complexes et graves considérés comme prévisibles dans le contexte de la poliomyélite et de l'emploi du vaccin antipoliomyélitique.

La surveillance active des EIIP se poursuivra pendant six semaines après chacune des deux tournées proposées de vaccination par le nVPO2, ce qui correspond à la période durant laquelle il existe un risque biologiquement plausible d'événements indésirables neurologiques consécutifs à l'administration des vaccins. Les données seront contrôlées tous les mois pendant la période d'utilisation initiale du nVPO2, puis tous les trimestres. Tout événement indésirable grave signalé sera notifié en temps voulu au fabricant, qui en fera part aux autorités nationales de réglementation compétentes et à l'équipe PQT/VAX de l'OMS dans les 15 jours suivant la réception de l'information.

Un sous-comité spécial sur l'innocuité du nVPO2 est en train d'être créé au sein du Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins. Il regroupera des experts indépendants dont le principal objectif sera de fournir un avis sur les résultats relatifs à l'innocuité clinique du nVPO2 lors de son utilisation au titre de la procédure EUL.

Les virus apparentés au nVPO2 détectés par la surveillance environnementale et la surveillance de la PFA feront l'objet d'une caractérisation génétique afin d'en évaluer la stabilité. Cette évaluation sera effectuée et coordonnée par un groupe spécifiquement chargé de la caractérisation génétique.

4.3 Aspects programmatiques

Pour que le nVPO2 puisse être utilisé au titre de la procédure EUL, il est impératif de vérifier que le pays concerné satisfait à un certain nombre d'exigences relatives à son état de préparation : obtention d'une approbation par les autorités nationales, mais aussi preuves d'une préparation adéquate en matière de gestion des vaccins, de surveillance, de sécurité, de formation, de communication et de capacités de laboratoire. La vérification de l'état de préparation doit avoir été menée à terme avant qu'un pays donné puisse recevoir des vaccins nVPO2 provenant du stock mondial.

Les exigences devant être remplies par les pays sont décrites en détail dans le document « Mise en œuvre du nouveau vaccin antipoliomyélitique oral de type 2 (nVPO2) pour la riposte aux flambées dues à des poliovirus circulants dérivés de souches vaccinales de types 2 (PVDVc2): orientation technique pour les pays » et dans la liste de contrôle de l'état de préparation pour le déploiement du nVPO2 qui l'accompagne.

5 Recommandations du SAGE

Lors de sa réunion d'octobre 2020, le SAGE a réitéré sa recommandation d'avril 2020 concernant les critères applicables à l'utilisation initiale du nVPO2 au titre de la procédure EUL et a formulé de nouvelles recommandations concernant l'évaluation du nVPO2 et la surveillance de son innocuité en vue d'orienter le processus de décision pour les phases ultérieures de son utilisation.

Le SAGE a donné son accord de principe pour que le nVPO2 devienne le vaccin à privilégier pour la riposte aux flambées de PVDVc2 une fois que la recommandation d'utilisation au titre de la procédure EUL aura été émise, que les données recueillies à l'issue de la période initiale d'utilisation auront été examinées et que toutes les conditions d'utilisation auront été satisfaites.⁵

6 Supervision réglementaire

L'autorité nationale réglementaire officielle pour ce vaccin est Badan POM, l'ANR de l'Indonésie,⁶ qui a autorisé l'utilisation d'urgence du nVPO2. Elle vérifiera le respect des bonnes pratiques de fabrication dans les installations de production et procédera à la libération de chaque lot destiné à être inclus dans le stock de réserve.

7 Recommandation

Étant donné que l'interruption aussi rapide que possible de la propagation des PVDVc2 représente un besoin majeur de santé publique, l'OMS a émis, le 13 novembre 2020, une décision favorable, sur base de l'évaluation faite des données disponibles, à l'autorisation d'utilisation d'urgence du nVPO2 afin de permettre l'administration du vaccin pendant une période limitée dans les situations d'urgence de santé publique. Cette décision sera réexaminée lorsque de nouvelles données deviendront disponibles.

Cette autorisation est subordonnée aux engagements suivants :

- développement du produit en vue de la préqualification, conformément à la procédure EUL ;
- collecte de données supplémentaires sur la qualité, conformément au rapport d'évaluation de la qualité ;
- mise en place complète du plan de gestion des risques, qui prévoit une surveillance de l'innocuité du vaccin, de son efficacité et des aspects programmatiques (voir le tableau dans la section 2.2). Ces informations devront être communiquées à l'OMS ;
- étude de la concordance entre les lots ;

⁵ https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/10/05/default-calendar/sage_meeting_october_2020

⁶ <https://pom.go.id>

- rapports sur les plaintes émises par les équipes sur le terrain concernant la qualité des lots fournis ;
- tout changement susceptible d'avoir une incidence sur la qualité, l'innocuité et/ou l'efficacité du vaccin ou de modifier les éléments sur lesquels se fonde l'approbation de l'ARN. Ces changements doivent être approuvés par Badan POM et l'OMS ;
- notification de tout problème/contrainte dans la production ou le contrôle de la qualité qui pourrait avoir un impact sur l'inclusion du vaccin dans le stock destiné à l'utilisation d'urgence.