



## Contents

- 17 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 3–4 December 2014

## Sommaire

- 17 Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 3-4 décembre 2014

## Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 3–4 December 2014

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an international expert clinical and scientific advisory body, was established by WHO to provide independent, scientifically rigorous advice on vaccine safety issues of potential global importance.<sup>1</sup> GACVS held its 31st meeting in Geneva, Switzerland, on 3–4 December 2014.<sup>2</sup> The Committee reviewed issues concerning monitoring of the safety of novel vaccines against dengue, malaria and Ebola virus. It also reviewed methodological issues related to the performance of vaccine safety surveillance systems, the assessment of website content for inclusion in the Vaccine Safety Net, and enhancing the standardization of vaccine safety surveillance for vaccines used during pregnancy.

### Preparing for dengue vaccine introduction

Large scale phase 3 clinical evaluation of a tetravalent live recombinant dengue vaccine (CYD-TDV, Sanofi-Pasteur) in >30 000 individuals from Asian and Latin American countries confirm its protective efficacy.<sup>3, 4</sup> Safety data from the clinical studies indicate that local and systemic adverse reactions are comparable to those recorded for other available live attenuated

## Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 3-4 décembre 2014

Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS), organisme international composé d'experts cliniques et scientifiques, a été créé par l'OMS pour la conseiller, en toute indépendance et avec la rigueur scientifique voulue, sur les problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale.<sup>1</sup> Le GACVS a tenu sa trente et unième réunion à Genève (Suisse), les 3 et 4 décembre 2014.<sup>2</sup> Le Comité a examiné les questions portant sur le suivi de l'innocuité des nouveaux vaccins contre la dengue, le paludisme et le virus Ebola. Il a également passé en revue les problèmes méthodologiques liés à la performance des systèmes de surveillance de la sécurité vaccinale, à l'évaluation du contenu des sites en ligne à inclure dans le Réseau pour la sécurité des vaccins, ainsi qu'au renforcement de la standardisation de la surveillance de l'innocuité des vaccins utilisés pendant la grossesse.

### Préparation à l'introduction du vaccin contre la dengue

La phase 3 de l'évaluation clinique de grande ampleur d'un vaccin vivant recombinant tétravalent contre la dengue (CYD-TDV, Sanofi-Pasteur) chez >30 000 personnes dans des pays d'Asie et d'Amérique latine confirme son efficacité protectrice.<sup>3, 4</sup> Les données sur l'innocuité provenant des études cliniques indiquent des réactions indésirables locales et générales comparables à celles enregistrées pour d'autres

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

<sup>2</sup> GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to particular topics. These experts included persons affiliated with: University Children's Hospital, Basel, Switzerland; Wellcome Trust and London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom; University of Colorado, Aurora CO, USA; University of Maryland School of Medicine, Baltimore MA, USA; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA, USA; PATH, Washington DC, USA; GSK Biologicals, Wavre, Belgium; NewLink Genetics, Ames IA, USA.

<sup>3</sup> Capeding et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384:1358-65.

<sup>4</sup> Villar et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *NEJM e-pub* 3 November 2014.

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

<sup>2</sup> Le GACVS a invité d'autres experts pour présenter et discuter les données relatives à des sujets particuliers, notamment des personnes affiliées aux organismes suivants: Hôpital universitaire pour enfants Bâle, (Suisse); Wellcome Trust et la London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Royaume-Uni); Université du Colorado, Aurora CO (États-Unis); Faculté de Médecine de l'Université du Maryland, Baltimore MA, (États-Unis); *Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta GA (États-Unis d'Amérique); PATH, Washington DC (États-Unis); GSK Biologicals, Wavre (Belgique); NewLink Genetics, Ames IA (États-Unis).

<sup>3</sup> Capeding et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384:1358-13565.

<sup>4</sup> Villar et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *NEJM e-pub* 3 novembre 2014.

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

01.2015  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

vaccines. No safety concerns have been identified. The safety profile of CYD-TDV reported from the 2 phase 3 studies is consistent with the phase 2b data previously published and reviewed by GACVS.<sup>5</sup>

Preparing for the launch of this vaccine, guidance on safety monitoring will be required. In a preliminary review of risks that should be considered the Committee noted at least 4 groups of issues: (i) the theoretical possibility of more severe dengue cases over time post-immunization due to prior stimulation of the immune system; (ii) events related to the vaccine component, in particular the genetically modified yellow fever vaccine virus; (iii) risks in populations with specific conditions (immune deficient persons, pregnant or lactating women, patients with chronic diseases); and (iv) risks related to co-administration with other vaccines as part of a national immunization programme.

Monitoring these risks will require a well-defined strategy. GACVS confirmed the broad approaches proposed earlier that include dengue fever surveillance, vaccine introduction designs that would allow for hypothesis testing, and active surveillance for selected adverse events following vaccination that could be rare but potentially severe. The Committee concluded that advice on risk management should be developed, in parallel with that of the manufacturer, in order to assist early introducing countries to assess the safety of this important new public health tool. This would include long-term collection of population based data, particularly to assess immune enhanced dengue-related events resulting from vaccination or natural infection. After introduction of CYD-TDV, the safety of the vaccine will need to be monitored closely together with its effectiveness. Due to the need to monitor possibly rare events with reliable diagnosis, it would be desirable to conduct multicentre studies.

### Preparing for malaria vaccine introduction

This session continued the June 2014 discussion on preparedness for malaria vaccine introduction.<sup>6</sup> The safety and efficacy data from the phase 3 multicentre trial of the RTS,S/A01 vaccine (GSK Biologicals) in 11 centres in Africa were reviewed. A total of 8922 children aged 5–17 months and 6537 infants aged 6–12 weeks were randomised 1-1-1 to receive 3 doses of RTS,S/AS01 (at 0, 1, 2 months) and a booster (at 20 months), or 3 doses of RTS,S/AS01 and a non-malaria comparator vaccine, or 4 doses of comparator vaccines (rabies or meningococcus C). The children have been followed up to a median of 48 months post dose 1 for the 5–17 month-old group and a median of 38 months for the 6–12 week-old group for safety monitoring. Two safety signals were noted that had already been published in interim analyses following the primary course at 0, 1, 2 months. The first was an increased risk of febrile convulsions within 7 days of vaccination and the second was a signal of a possible increased risk of meningitis (with no clear evidence of temporal clustering after vaccina-

vaccins vivants atténués disponibles. Aucun problème d'innocuité n'a été repéré. Le profil d'innocuité du CYD-TDV ressortant des 2 études en phase 3 concorde avec les données de la phase 2b déjà publiées et examinées par le GACVS.<sup>5</sup>

En préparation du lancement de ce vaccin, des orientations pour le suivi de son innocuité seront nécessaires. Lors d'un examen préliminaire des risques devant être envisagés, le Comité a relevé au moins 4 groupes de problèmes: i) la possibilité théorique d'observer des cas de dengue plus sévères après la vaccination en raison de la stimulation préalable du système immunitaire; ii) des événements liés à un élément du vaccin, en particulier le virus vaccinal de la fièvre jaune génétiquement modifié; iii) des risques dans des populations présentant certains états spécifiques (sujets immunodéficients, femmes enceintes ou qui allaitent, patients atteints de maladies chroniques); et iv) les risques relatifs à l'administration concomitante avec d'autres vaccins dans le cadre d'un programme national de vaccination.

Le suivi de ces risques nécessitera une stratégie bien définie. Le GACVS a confirmé les larges approches proposées antérieurement et incluant la surveillance de la dengue, des modèles d'introduction du vaccin permettant de tester des hypothèses et la surveillance active de certaines manifestations post-vaccinales indésirables susceptibles d'être rares mais potentiellement sévères. Le Comité a conclu qu'il fallait élaborer un avis sur la gestion du risque, en parallèle avec celui du fabricant, afin d'aider les premiers pays introduisant le vaccin à évaluer l'innocuité de ce nouvel outil important pour la santé publique. Cela comportera la collecte sur le long terme des données en population, en particulier pour évaluer des événements liés au renforcement de la dengue lié à l'immunité résultant de la vaccination ou de l'infection naturelle. Après l'introduction du CYD-TDV, il faudra surveiller attentivement son innocuité de même que son efficacité. À cause de la nécessité de surveiller des événements rares possibles en s'appuyant sur des diagnostics fiables, il sera souhaitable de mener des études multicentriques.

### Préparation à l'introduction du vaccin antipaludique

Cette session a fait suite à la discussion en juin 2014 sur la préparation à l'introduction du vaccin antipaludique.<sup>6</sup> Les données sur l'innocuité et l'efficacité provenant de l'essai multicentrique en phase 3 du vaccin RTS,S/A01 (GSK Biologicals) dans 11 centres en Afrique ont été examinées. Au total, 8922 enfants âgés de 5 à 17 mois et 6537 nourrissons âgés de 6 à 12 semaines ont été répartis aléatoirement en 3 groupes égaux recevant 3 doses de RTS,S/AS01 (à 0, 1, 2 mois) et un rappel (à 20 mois), ou 3 doses de RTS,S/AS01 et un vaccin de comparaison autre que celui antipaludique, ou 4 doses d'un vaccin de comparaison (rage ou méningocoque C). Les enfants ont été suivis sur une durée médiane de 48 mois après la dose 1 pour la tranche d'âge des 5 à 17 mois et 38 mois pour la tranche d'âge des 6 à 12 semaines pour la surveillance de l'innocuité. Deux signaux, déjà publiés dans les analyses intermédiaires suivant la première série à 0, 1 et 2 mois, ont été observés. Le premier était une augmentation du risque de convulsions fébriles dans les 7 jours suivant la vaccination et le second une possible augmentation du risque de méningite (sans que ne se dégage clairement un regroupement temporel après la vaccina-

<sup>5</sup> See No. 6, 2013, pp. 68–69.

<sup>6</sup> See No. 29, 2014, pp. 331–332.

<sup>5</sup> Voir N° 6, 2013, pp. 68-69.

<sup>6</sup> Voir N° 29, 2014, pp. 331-332.

tion). The company also presented a risk management plan and a post-approval monitoring plan. For the latter, it is planned to establish cohort event monitoring at a number of sites in Africa. This method would be used to collect background rates for adverse events of particular interest and malaria incidence data from a cohort of about 40 000 children in advance of vaccine introduction. Subsequently, event monitoring would continue following the introduction of the vaccine. In addition, during the study period, hospital-based surveillance would be used to identify severe adverse events of interest after vaccination. As well as for febrile convulsions and meningitis, the study would monitor for potential immune mediated diseases (PIMD). GACVS noted that while the planned post-licensure studies would enable further characterization of the febrile convulsion risk, and compare meningitis rates before and after vaccine introduction (although this may be affected by meningitis epidemics), these studies would be unlikely to identify potential risks associated with very rare diseases such as certain PIMDs unless those risks were large.

Following the company's presentation, GACVS considered progress on the development of guidance by WHO on post-licensure safety surveillance for the RTS,S/AS01 malaria vaccine in special studies. The proposed approach is to study the signals identified during clinical trials and lists the events of interest for post-licensure surveillance. It also summarizes possible designs and settings for special studies of those outcomes of interest. GACVS discussed the potential difficulties in accurately identifying rates of febrile seizures without active follow-up as they are transient and may not always present to health-care facilities. As the febrile seizure risk has already been identified and quantified in pre-licensure clinical trials (and is statistically significant in self-controlled case series secondary analysis), prioritization of limited post-licensure study resources towards more severe outcomes may be appropriate. For certain outcomes, efficiency might be garnered by planned meta-analysis of pre- and post-licensure data collected using similar protocols.

Guidance on monitoring adverse events of special interest should be tailored to take into account the resources and infrastructure expected to be available in early introducing countries, maximizing synergies when possible. For example, in the case of meningitis, there is a well-established surveillance network in the meningitis belt countries that could provide reliable case validation, if RTS,S vaccination status could also be ascertained. To facilitate application of the guidance, protocols for each condition of interest should be developed jointly with clinicians and epidemiologists active in the countries under consideration. For PIMDs in particular, GACVS is concerned that many countries which will introduce malaria vaccine have insufficient capacity for identifying the majority of those events. It is recommended that a consultation be organized with experts from implementing countries

tion). La société a également présenté un plan de gestion du risque et un plan de suivi post-homologation. Pour ce dernier, il est prévu d'instaurer une surveillance des événements dans des cohortes sur un certain nombre de sites en Afrique. Cette méthode sera utilisée pour obtenir les fréquences spontanées des événements indésirables ayant un intérêt particulier et les données sur l'incidence du paludisme dans une cohorte d'environ 40 000 enfants préalablement à l'introduction du vaccin. Par la suite, le suivi des événements se poursuivra après l'introduction du vaccin. De plus, au cours de la période de l'étude, la surveillance dans les hôpitaux sera utilisée pour repérer les événements indésirables graves après la vaccination présentant un intérêt. En plus des convulsions fébriles et de la méningite, l'étude surveillera des maladies potentielles à médiation immunitaire. Le GACVS a relevé que, si les études post-homologation prévues allaient permettre de caractériser davantage le risque de convulsions fébriles et de comparer les taux de méningite avant et après l'introduction du vaccin (bien qu'ils puissent être affectés par les épidémies de méningite), il était peu probable qu'elles identifient les risques potentiels liés à de très rares affections, comme certaines maladies potentielles à médiation immunitaire, sauf si ces risques sont importants.

Après l'exposé de la société, le GACVS s'est penché sur les progrès accomplis dans l'élaboration par l'OMS d'orientations sur la surveillance de l'innocuité après l'homologation du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 au moyen d'études spéciales. L'approche proposée consiste à étudier les signaux repérés lors des essais cliniques et à dresser la liste des événements présentant un intérêt pour la surveillance post homologation. Elle récapitule aussi les modèles et conditions possibles pour des études spéciales de ces effets présentant un intérêt. Le GACVS a discuté des difficultés potentielles pour établir précisément les taux des convulsions fébriles en l'absence d'un suivi actif, du fait qu'elles sont passagères et peuvent survenir en dehors des établissements de santé. Comme ce risque a déjà été repéré et quantifié au cours des essais cliniques avant l'homologation (et comme il est statistiquement significatif dans les analyses secondaires des séries de cas autocontrôlées), il pourrait être judicieux d'orienter en priorité les ressources limitées pour les études post-homologation sur les effets les plus graves. Pour certains résultats, l'efficacité pourrait être obtenue en planifiant des méta-analyses des données avant et après homologation collectées au moyen de protocoles similaires.

Les orientations sur la surveillance des événements indésirables d'intérêt particulier doivent être adaptées pour prendre en compte les ressources et les infrastructures que l'on peut s'attendre à trouver dans les premiers pays introduisant le vaccin, en optimisant les synergies là où c'est possible. Par exemple, dans le cas de la méningite, il existe un réseau de surveillance bien établi dans les pays de la ceinture de la méningite, susceptible de fournir des validations fiables des cas, si le statut de la vaccination par le RTS,S peut également être vérifié. Afin de faciliter l'application des orientations, des protocoles pour chacune des affections présentant un intérêt devraient être élaborés conjointement avec des cliniciens et des épidémiologistes travaillant dans les pays à l'étude. Concernant les maladies potentielles à médiation immunitaire en particulier, le GACVS s'inquiète du fait que de nombreux pays qui introduiront le vaccin antipaludique manquent de moyens pour repérer la majorité de ces événements. Il est recommandé d'organiser

to further consider what could (and could not) be identified and properly studied.

GACVS also highlighted that, as with the introduction of other vaccines, it is essential to allow for spontaneous reporting of any safety concern associated with the vaccine. This will mean reviewing existing vaccine safety monitoring systems and planning developments in order to improve upon available tools and ensure awareness of those involved with malaria vaccination. It also implies that those countries should have sufficient capacity in place to investigate cases of serious adverse events and have access to independent experts in order to assess the causal relationship between those events and administration of the vaccine.

### Safety of Ebola virus vaccines

WHO actively supports and plays a key role in the coordination of vaccine development. Two Ebola virus vaccines are currently undergoing phase 1 clinical trials: ChAd3-EBO-Z (GSK Biologicals/NIAID) and rVSV-ZEBOV (NewLink/Merck). Timelines for the availability of phase 1 data and key milestones for the phase 2/3 testing were presented. Phase 3 trials for Ebola vaccines could start in early 2015 with initial safety data possibly available by June 2015. Despite the need for an accelerated vaccine development programme, the essential steps to ensure vaccine safety and quality are being followed. Vaccine quality is being overseen by good manufacturing practices committees. Ethics committees, data safety monitoring boards and other scientific boards are overseeing all trials and focusing particularly on the need for high quality of the data.

(1) The ChAd3-EBO-Z vaccine consists of a recombinant replication-defective Chimpanzee adenovirus type 3 (ChAd3) derived vector encoding the Ebola virus Zaire (EBOV-Z) glycoprotein. Preclinical data showed acute immunity against EBOV-Z with a single dose and durable immunity with a prime-boost regimen. Results were presented for the phase 1 trial VRC 207 (site: USA; product: bivalent  $2 \times 10^{10}$  and  $2 \times 10^{11}$  particle units; phase 1; n=20; start date: 2 September 2014).<sup>7</sup> Safety and reactogenicity data in the  $2 \times 10^{11}$  particle units group included 2/10 subjects reporting fever (1 was of grade 3), 3 presenting transient asymptomatic neutropenia or leukopenia and 2 presenting asymptomatic prolonged aPTT (consistent with an in-vitro effect on the laboratory assay). No safety concerns were identified by the investigators at the highest dose in this phase 1 study. A dose-dependent immune response was demonstrated at weeks 2 and 4.

On-going studies include a monovalent phase 1 study (n=60) in the United Kingdom (EBL01), a phase 1 study (n=91); in Mali (CVD-1000), a bivalent 2-dose study (n=100+10 with booster dose); a monovalent phase 2a

une consultation avec les experts des pays mettant en œuvre la vaccination pour approfondir ce qui peut (ou ne peut pas) être identifié et correctement étudié.

Le GACVS a également souligné que, comme pour l'introduction d'autres vaccins, il est essentiel de permettre la notification spontanée de tout problème d'innocuité lié à ce vaccin. Cela voudra dire de revoir les systèmes existants de surveillance de la sécurité vaccinale et de planifier des développements pour les améliorer à partir des outils disponibles et s'assurer des connaissances de ceux qui participent à la vaccination antipaludique. Cela implique aussi pour ces pays d'avoir mis en place des capacités suffisantes pour enquêter sur les cas d'événements indésirables graves et d'avoir accès à des experts pour évaluer le lien de cause à effet entre ces événements et l'administration du vaccin.

### Innocuité des vaccins contre le virus Ebola

L'OMS soutient activement la coordination dans la mise au point d'un vaccin et y joue un rôle essentiel. Deux vaccins contre le virus Ebola sont actuellement en phase 1 des essais cliniques: le ChAd3-EBO-Z (GSK Biologicals/NIAID) et le rVSV-ZEBOV (NewLink/Merck). Les calendriers pour la mise à disposition des données de la phase 1 et les grandes étapes des essais en phase 2/3 ont été présentés. Les essais en phase 3 devraient commencer au début de l'année 2015, avec des données initiales sur l'innocuité peut-être disponibles dès juin 2015. Malgré la nécessité d'un programme accéléré de mise au point du vaccin, les étapes cruciales pour en garantir l'innocuité et la qualité sont respectées. Des comités des bonnes pratiques de fabrication surveillent la qualité. Des comités d'éthique, des conseils de surveillance des données sur l'innocuité et d'autres conseils scientifiques supervisent l'ensemble des essais et s'intéressent en particulier au besoin d'obtenir des données de grande qualité.

1) Le vaccin ChAd3-EBO-Z se compose d'un vecteur recombinant dérivé d'un adénovirus de chimpanzé de type 3 (ChAd3) à réplication défectueuse codant la glycoprotéine du virus Ebola Zaire (EBOV-Z). Les données précliniques ont révélé une immunité aiguë contre le virus EBOV-Z après une seule dose et une immunité durable après une séquence dite «prime-boost» (primovaccination-rappel). Les résultats ont été présentés pour l'essai VRC 207 en phase 1 (site: États-Unis; produit: bivalent  $2 \times 10^{10}$  et  $2 \times 10^{11}$  particules; phase 1; n = 20; date de début: 2 septembre 2014).<sup>7</sup> Les données sur l'innocuité et la réactogénicité dans le groupe de  $2 \times 10^{11}$  particules ont comporté 2 sujets sur 10 signalant de la fièvre (1 de degré 3), 3 présentant une neutropénie ou une leucopénie asymptomatique transitoire et 2 présentant un allongement asymptomatique du temps de céphaline activé (conforme à un effet in vitro lors de l'essai en laboratoire). Les chercheurs n'ont constaté aucun problème d'innocuité à la dose la plus élevée au cours de cette étude en phase 1. Une réponse immunitaire dépendante de la dose a été mise en évidence aux semaines 2 et 4.

Les études en cours comportent une étude de dose monovalente en phase 1 (n = 60) au Royaume-Uni (EBL01), une étude en phase 1 (n = 91); au Mali (CVD-1000), une étude de 2 doses bivalentes (n = 100 + 10 avec dose de rappel); une étude de

<sup>7</sup> Ledgerwood et al. Chimpanzee adenovirus vector Ebola vaccine — Preliminary Report. NEJM 2014 e-pub 26 November

<sup>7</sup> Ledgerwood et al. Chimpanzee adenovirus vector Ebola vaccine — Preliminary Report. NEJM 2014 e-pub 26 novembre.

study (n=120) in Switzerland (Cad3-EBOZ Lau); and a monovalent study (n=20) in USA (VRC 207 part 2). Two phase 1 and 1a trials are planned in Mali and Uganda.

(2) The rVSV-ZEBOV vaccine is a recombinant vesicular stomatitis virus with the G protein of the VSV envelope deleted and replaced by the G protein of the EBOV-Z. As at 28 November 2014, a total of 69 subjects had received  $3 \times 10^6$  or  $5 \times 10^7$  particle units vaccine doses in several phase 1 trials in progress (Gabon, Germany, Kenya, Switzerland, USA – 2 sites). The reactogenicity profile was presented as being acceptable, without serious adverse events. Systemic adverse events at grade 1–2 have included fever, fatigue, myalgia, headache and transiently decreased white blood cell counts. These were generally seen during the first 3 days post administration. The percentage of fever varied between study sites. There was minimal evidence of vaccine virus shedding.

Initial data have not elicited any major safety concerns with respect to either product. However, additional data are needed in order to assess any rare or delayed reactions as well as risk in particular population subgroups such as immune deficient individuals, pregnant women and patients with chronic medical conditions.

GACVS considered the role of various stakeholders in the development of Ebola virus vaccines, in particular agencies involved with the assessment of clinical trial data, the Strategic Advisory Group of experts on immunization (SAGE) for providing recommendations about vaccine use and implementation strategies, and GACVS for risk assessment. A GACVS subgroup will be set up in order to promptly address new evidence and assess risks related to Ebola virus vaccines.

### **Performance indicators for vaccine safety monitoring systems**

Globally there is considerable variation in reporting rates for adverse events following immunization (AEFI) between countries and regions. Currently, a large number of countries report few or no AEFI. There are no globally accepted indicators which could demonstrate the functionality of an AEFI surveillance system. Establishing such indicators is an important element for assessing progress in the development of AEFI surveillance systems. The Global Vaccine Action Plan includes the establishment and strengthening of AEFI reporting as a priority activity for the strengthening of all immunization programmes. There is a need for at least one performance indicator for monitoring progress against that objective.

The intent of AEFI indicators is not to define standards whereby countries can be compared. It is acknowledged that individual countries are at different stages of maturity with regard to AEFI safety systems, that different systems are in place (including the use of different vaccine products) and that it is difficult to capture the complexity and functionality of a system with a single set of indicators. Thus, the primary purpose of the AEFI

dose monovalente en phase 2a (n = 120) en Suisse (Cad3-EBOZ Lau); et une étude de dose monovalente (n = 20) aux États-Unis (VRC 207, deuxième partie). Deux essais en phase 1 et 1a sont prévus au Mali et en Ouganda.

2) Le vaccin rVSV-ZEBOV est un virus recombinant de la stomatite vésiculaire dans lequel la protéine G de l'enveloppe du VSV est supprimée et remplacée par la protéine G du virus EBOV-Z. Au 28 novembre 2014, au total 69 sujets avaient reçu des doses vaccinales de  $3 \times 10^6$  ou  $5 \times 10^7$  particules dans le cadre de plusieurs essais en phase 1 en cours (Allemagne, États-Unis – 2 sites, Gabon, Kenya, Suisse). Le profil de réactogénicité a été présenté comme acceptable, sans événements indésirables graves. On a observé dans les événements indésirables généraux de degré 1-2 de la fièvre, de la fatigue, des myalgies, des céphalées et une baisse transitoire de la numération des leucocytes, en général au cours des 3 premiers jours suivant l'administration. Le pourcentage des cas de fièvre a été variable selon les sites d'étude. Il y a des signes minimaux d'excrétion de la souche vaccinale.

Les données initiales n'ont pas mis à jour de problèmes majeurs d'innocuité pour ces 2 produits. Il faudra en revanche obtenir des données supplémentaires pour évaluer des réactions rares ou retardées susceptibles de se produire, ainsi que les risques dans certains sous-groupes de la population, comme les sujets immunodéficients, les femmes enceintes et les patients souffrant d'affections médicales chroniques.

Le GACVS a étudié le rôle des diverses parties prenantes dans la mise au point des vaccins contre le virus Ebola, en particulier les organismes participant à l'évaluation des données des essais cliniques, le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE), pour donner des recommandations sur l'utilisation des vaccins et les stratégies de mise en œuvre, ainsi que du GACVS pour l'évaluation du risque. Ce dernier va établir un sous-groupe chargé de s'intéresser rapidement aux nouvelles données factuelles et d'évaluer les risques liés aux vaccins contre le virus Ebola.

### **Indicateurs de performance pour les systèmes de surveillance de la sécurité vaccinale**

On observe à l'échelle mondiale de grandes variations dans les taux de notification des manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI) entre les pays et les régions. Actuellement, un grand nombre de pays ne signalent que peu ou pas de MAPI. Il n'existe pas d'indicateurs mondialement reconnus qui pourraient démontrer la fonctionnalité d'un système de surveillance des MAPI. La création de tels indicateurs est un élément important pour évaluer les progrès dans l'élaboration des systèmes de surveillance des MAPI. Le Plan d'action mondial pour les vaccins inclut la mise en place et le développement de la notification des MAPI en tant qu'action prioritaire pour le renforcement de tous les programmes de vaccination. Il est nécessaire d'avoir au moins un indicateur de performance pour suivre les progrès en vue d'atteindre cet objectif.

La finalité des indicateurs des MAPI n'est pas de définir des normes à l'aune desquelles comparer les pays. Il est admis que les pays se trouvent à divers stades de maturité concernant les systèmes de surveillance, que différents systèmes sont en place (y compris avec l'utilisation de produits vaccinaux variés) et qu'il est difficile de saisir la complexité et le fonctionnement d'un système au moyen d'un seul ensemble d'indicateurs. Les indicateurs de la surveillance des MAPI ont donc pour principal

surveillance indicators will be to provide countries with standards for the evaluation of progress towards functional passive vaccine safety surveillance. The aim will be for all countries to achieve a minimal threshold of AEFI reporting and then to progressively attain one or more of the more advanced indicators. This will allow working targets to be set and to be progressively improved upon.

GACVS considered a number of principles in deriving a set of indicators for AEFI surveillance. Three types of indicators are proposed: (i) to monitor the volume of AEFI reports; (ii) to monitor the quality of those reports; and (iii) to monitor the quality of the response to serious AEFI.

The proposed approach is to establish one single general indicator, accompanied by a number of more advanced indicators. Criteria to define the general indicator are based on principles of simplicity and generalizability. It will assess data already collected by countries which are also reported through the WHO-UNICEF Joint Reporting Form (JRF). The proposed general indicator is the ratio of AEFI reports per 100 000 surviving infants per year.

Advanced indicators are developed with the recognition that countries (and at times regions from large countries) are at different stages of advancement in their AEFI surveillance systems. Countries will be recommended to select one or more advanced indicators and to progressively advance from low to higher levels. A country achieving the highest level of the advanced indicator is considered to have the most advanced AEFI surveillance system. GACVS is pursuing the development of those advanced indicators. This will include piloting testing in countries with different levels of development of their AEFI surveillance systems; when finalized these indicators will be made available through the WHO vaccine safety website.

### **Criteria for assessing websites with vaccine safety content**

The Vaccine Safety Net (VSN), a GACVS initiative, was launched in 2004 in response to the growing number of websites providing misinformation related to vaccine safety. In light of the rapid growth of the internet throughout the past decade, and the development of multiple new information sharing technologies, GACVS deemed it important to review the current criteria for good information practices to ensure that they remain evidence-based, relevant, current and comprehensive.

The primary objective of the VSN is to improve global dissemination of web-based vaccine safety information that adheres to good information practices. In order to assess information on vaccines publicly available on the internet, GACVS developed 4 categories of criteria – based on credibility, content, accessibility and design – to which sites providing information on vaccine safety should adhere. WHO evaluates websites against these criteria and provides a list of resources in multiple languages.<sup>8</sup>

<sup>8</sup> See WHO VSN webpage: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/communication/network/vaccine\\_safety\\_websites/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/communication/network/vaccine_safety_websites/en/)

objectif de fournir aux pays des normes d'évaluation des progrès en vue d'une surveillance passive opérationnelle de la sécurité vaccinale. Pour tous les pays, le but sera de parvenir à un seuil minimal de notification des MAPI puis, progressivement, d'atteindre un ou plusieurs des indicateurs plus avancés. Cela permettra de fixer des cibles de travail puis, ensuite, de les améliorer progressivement.

Le GACVS a pris en compte un certain nombre de principes dans l'établissement d'un ensemble d'indicateurs pour la surveillance des MAPI. Trois types d'indicateurs sont proposés: i) surveiller le volume de rapports; ii) surveiller la qualité de ces rapports; et iii) surveiller la qualité de l'action en réponse aux MAPI graves.

L'approche proposée consiste à fixer un seul indicateur général, accompagné d'un certain nombre d'indicateurs plus perfectionnés. Les critères de définition de l'indicateur général reposent sur les principes de simplicité et de possibilité de le généraliser. Il évaluera les données déjà collectées par les pays et transmises au moyen du Formulaire conjoint de déclaration OMS/UNICEF. L'indicateur général proposé est le nombre de rapports de MAPI pour 100 000 nourrissons survivants par an.

Les indicateurs avancés sont élaborés en reconnaissant que les systèmes de surveillance des MAPI dans les pays (et parfois dans différentes régions des grands pays) en sont à des stades variables de développement. Il sera recommandé aux pays de sélectionner un ou plusieurs indicateurs avancés puis de passer progressivement aux niveaux supérieurs. On considère que, lorsqu'un pays a atteint le niveau le plus élevé d'un indicateur avancé, il a le système de surveillance des MAPI le plus perfectionné. Le GACVS travaille sur l'élaboration de ces indicateurs perfectionnés, ce qui inclura des essais pilotes dans des pays à différents stades de développement de leurs systèmes de surveillance des MAPI; une fois finalisés, ces indicateurs seront disponibles en ligne sur le site OMS de la sécurité mondiale des vaccins.

### **Critères d'évaluation des sites Internet ayant un contenu sur la sécurité des vaccins**

Le Réseau pour la sécurité des vaccins (VSN), initiative du GACVS, a été lancé en 2004 en réponse au nombre croissant de sites en ligne donnant des informations trompeuses sur la sécurité des vaccins. Compte tenu du développement rapide d'Internet ces 10 dernières années et des multiples technologies nouvelles de partage de l'information, le GACVS a jugé qu'il était important de passer en revue les critères actuels pour les bonnes pratiques en matière d'information, afin de s'assurer qu'elles demeurent fondées sur des bases factuelles, pertinentes, actualisées et complètes.

Le Réseau VSN a pour objectif principal d'améliorer la diffusion mondiale sur le Web des données concernant la sécurité des vaccins en respectant les bonnes pratiques en matière d'information. Pour évaluer les renseignements en ligne auxquels le public a accès, le GACVS a défini 4 catégories de critères basés sur la crédibilité, le contenu, l'accessibilité et la présentation, que doivent respecter les sites fournissant des informations sur la sécurité des vaccins. L'OMS évalue les sites en fonction de ces critères et fournit une liste des ressources dans de multiples langues.<sup>8</sup>

<sup>8</sup> Voir la page de l'OMS sur le réseau VSN: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/communication/network/vaccine\\_safety\\_websites/fr/](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/communication/network/vaccine_safety_websites/fr/)

A working group revisited the criteria between September and December 2014. Throughout the revision process, the working group focused on 6 key factors: (1) reducing and consolidating the criteria; (2) revisiting the wording for clarity/currency; (3) revisiting the categories of criteria; (4) determining feasibility of implementation by websites; (5) identifying crucial criteria that must be met before websites are permitted to join the VSN; and (6) recognition of emerging standards and trends such as mobile platforms and social networks.

The working group presented an update on the VSN and a draft set of revised criteria for consideration at the December 2014 GACVS meeting. The Committee reviewed each criterion; discussion and recommendations centered on issues of particular sensitivity, such as websites' transparency of sponsorship.

The working group will amend the draft revised criteria according to the recommendations from GACVS and prepare a final set of revised criteria to be presented to the GACVS in June 2015. The working group will also develop a detailed guidance document, as a supplement to the list of criteria, to provide website owners with detailed instructions and examples on how to meet each criterion. Once endorsed by GACVS, the revised criteria and the guidance document will be posted on the WHO VSN webpage.

With respect to additional next steps, the working group will conduct an analysis of communication trends and related platforms, provide a recommendation on whether the VSN should assess these new technologies, and determine whether good information practices already exist for these information platforms. The results of this analysis will inform the development of a 2-year strategic plan for the VSN. The working group will present both the proposal regarding adding new technologies to the VSN and the 2-year plan to the GACVS in June 2015.

### **Use of vaccines during pregnancy**

With increased attention to the benefits of some vaccines administered to pregnant women there is also a need to better understand safety implications. GACVS noted the new work to harmonize case definitions for AEFI related to vaccination in pregnancy by an ad hoc voluntary group of experts, the Brighton Collaboration working jointly with WHO. The Committee welcomed the ongoing work to strengthen relevant research and communication in maternal immunization safety. The proposed activities build on previous successful work based on a stakeholder review, collation of currently used terms and definitions and a series of Brighton Collaboration working group meetings, to produce a set of definitions and application of terms for vaccine pharmacovigilance. GACVS identified the regulatory needs to map these definitions to MedDRA codes, the existence of case definitions already in use, for instance in pregnancy registers, and electronic health and vital statistics datasets. It is recognized that it will be challenging to reach a consensus and it will be difficult to apply these definitions in epidemiological studies in low- and middle-income settings given limited

Un groupe de travail a revu les critères entre septembre et décembre 2014. Tout au long du processus, il a axé la révision sur 6 facteurs essentiels: 1) diminution et regroupement des critères; 2) révision du libellé pour les besoins de clarté et d'actualisation; 3) révision des catégories; 4) détermination de la faisabilité de la mise en œuvre par les sites; 5) détermination des critères cruciaux à remplir avant de permettre aux sites en ligne de rejoindre le Réseau; 6) reconnaissances des normes et tendances émergentes, comme les plateformes mobiles et les réseaux sociaux.

Le groupe de travail a présenté une actualisation du Réseau et un projet de critères révisés à étudier lors de la réunion du GACVS en décembre 2014. Le Comité a passé en revue chaque critère, avec des discussions et des recommandations centrées sur des aspects particulièrement sensibles, comme la transparence du parrainage des sites.

Le groupe de travail amendera le projet de révision des critères en fonction des recommandations du GACVS et préparera un ensemble définitif de critères révisés à présenter au Comité en juin 2015. Il rédigera aussi un document détaillé d'orientation, en complément de la liste des critères, pour fournir aux propriétaires des sites des instructions détaillées et des exemples sur la façon de remplir chaque critère. Une fois approuvés par le GACVS, les critères révisés et le document d'orientation seront publiés en ligne sur la page OMS du Réseau.

Pour ce qui est des prochaines étapes, le groupe de travail fera une analyse des tendances de la communication et des plateformes qui y sont liées, fournira une recommandation indiquant si le Réseau doit évaluer ces nouvelles technologies et déterminera s'il existe déjà des bonnes pratiques en matière d'information sur ces plateformes. Les résultats de cette analyse orienteront l'élaboration d'un plan stratégique sur 2 ans pour le Réseau. Le groupe de travail présentera au GACVS en juin 2015 la proposition d'ajouter les nouvelles technologies au Réseau et le plan sur 2 ans.

### **Utilisation des vaccins pendant la grossesse**

Avec l'attention accrue portée aux effets bénéfiques de certains vaccins administrés aux femmes enceintes, il est également nécessaire de mieux comprendre les conséquences au niveau de la sécurité. Le GACVS a pris note du nouveau travail visant à harmoniser les définitions de cas pour les MAPI liées à la vaccination pendant la grossesse et effectué par un groupe spécial d'experts volontaires, la Brighton Collaboration œuvrant conjointement avec l'OMS. Le Comité s'est félicité des travaux en cours pour renforcer les études et les communications intéressantes la sécurité vaccinale chez la mère. Les activités proposées s'appuient sur des travaux antérieurs fructueux reposant sur un examen des parties intéressées, le rassemblement des termes et des définitions actuellement utilisés et un série de réunions du groupe de travail de la Brighton Collaboration, pour produire un ensemble de définitions et d'applications des termes pour la pharmacovigilance concernant les vaccins. Le GACVS a déterminé les besoins réglementaires pour inscrire ces définitions dans les codes MedDRA, l'existence de définitions de cas déjà utilisées, par exemple dans les registres des grossesses, et les bases de données électroniques sur la santé et les statistiques vitales. Il est admis qu'il sera difficile de parvenir à un consensus et d'appliquer ces définitions dans des études

resources and health capacity. Capacity-building for AEFI monitoring in low-income settings requires ongoing support and will facilitate the use of these case definitions. ■

épidémiologiques dans des contextes de revenu faible ou intermédiaire, compte tenu des ressources et des capacités sanitaires limitées. Le renforcement des capacités pour la surveillance des MAPI dans des contextes de faible revenu nécessitera un appui en continu et facilitera l'utilisation de ces définitions de cas. ■

## WHO web sites on infectious diseases – Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

Avian influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/</a>	Grippe aviaire
Buruli ulcer	<a href="http://www.who.int/buruli/en/">http://www.who.int/buruli/en/</a>	Ulcère de Buruli
Child and adolescent health and development	<a href="http://www.who.int/child_adolescent_health/en/">http://www.who.int/child_adolescent_health/en/</a>	Santé et développement des enfants et des adolescents
Cholera	<a href="http://www.who.int/cholera/en/">http://www.who.int/cholera/en/</a>	Choléra
Deliberate use of biological and chemical agents	<a href="http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/">http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/</a>	Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques
Dengue (DengueNet)	<a href="http://apps.who.int/globalatlas/">http://apps.who.int/globalatlas/</a>	Dengue (DengueNet)
Epidemic and pandemic surveillance and response	<a href="http://www.who.int/csr/en/">http://www.who.int/csr/en/</a>	Alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie
Eradication/elimination programmes	<a href="http://www.who.int/infectious-disease-news/">http://www.who.int/infectious-disease-news/</a>	Programmes d'éradication/élimination
Filariasis	<a href="http://www.filaria.org">http://www.filaria.org</a>	Filariose
Geographical information systems (GIS)	<a href="http://gamapserver.who.int/mapLibrary/">http://gamapserver.who.int/mapLibrary/</a>	Systèmes d'information géographique
Global atlas of infectious diseases	<a href="http://apps.who.int/globalatlas/">http://apps.who.int/globalatlas/</a>	Atlas mondial des maladies infectieuses
Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	<a href="http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/">http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/</a>	Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	<a href="http://www.who.int/topics/en">http://www.who.int/topics/en</a>	La santé de A à Z
Influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/</a>	Grippe
Influenza network (FluNet)	<a href="http://who.int/flunet">http://who.int/flunet</a>	Réseau grippe (FluNet)
International Health Regulations	<a href="http://www.who.int/ihr/en/">http://www.who.int/ihr/en/</a>	Règlement sanitaire international
International travel and health	<a href="http://www.who.int/ith/en/">http://www.who.int/ith/en/</a>	Voyages internationaux et santé
Intestinal parasites	<a href="http://www.who.int/topics/intestinal_diseases_parasitic/en/">http://www.who.int/topics/intestinal_diseases_parasitic/en/</a>	Parasites intestinaux
Leishmaniasis	<a href="http://www.who.int/leishmaniasis/en">http://www.who.int/leishmaniasis/en</a>	Leishmaniose
Leprosy	<a href="http://www.who.int/lep/en">http://www.who.int/lep/en</a>	Lèpre
Lymphatic filariasis	<a href="http://www.who.int/lymphatic_filariaasis/en/">http://www.who.int/lymphatic_filariaasis/en/</a>	Filariose lymphatique
Malaria	<a href="http://www.who.int/malaria/en">http://www.who.int/malaria/en</a>	Paludisme
Neglected tropical diseases	<a href="http://www.who.int/neglected_diseases/en/">http://www.who.int/neglected_diseases/en/</a>	Maladies tropicales négligées
Outbreak news	<a href="http://www.who.int/csr/don/en">http://www.who.int/csr/don/en</a>	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	<a href="http://www.polioeradication.org/casecount.asp">http://www.polioeradication.org/casecount.asp</a>	Poliomyélite
Rabies network (RABNET)	<a href="http://www.who.int/rabies/en">http://www.who.int/rabies/en</a>	Réseau rage (RABNET)
Report on infectious diseases	<a href="http://www.who.int/infectious-disease-report/">http://www.who.int/infectious-disease-report/</a>	Rapport sur les maladies infectieuses
Global Foodborne Infections Network (GFN)	<a href="http://www.who.int/gfn/en">http://www.who.int/gfn/en</a>	Réseau mondial d'infections d'origine alimentaire
Smallpox	<a href="http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en">http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en</a>	Varirole
Schistosomiasis	<a href="http://www.who.int/schistosomiasis/en/">http://www.who.int/schistosomiasis/en/</a>	Schistosomiase
Tropical disease research	<a href="http://www.who.int/tdr/">http://www.who.int/tdr/</a>	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	<a href="http://www.who.int/tb/en">http://www.who.int/tb/en</a> and/et <a href="http://www.stoptb.org">http://www.stoptb.org</a>	Tuberculose
Immunization, Vaccines and Biologicals	<a href="http://www.who.int/immunization/en/">http://www.who.int/immunization/en/</a>	Vaccination, Vaccins et Biologiques
Weekly Epidemiological Record	<a href="http://www.who.int/wer/">http://www.who.int/wer/</a>	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response	<a href="http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html">http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html</a>	Bureau OMS de Lyon pour la préparation et la réponse des pays aux épidémies
WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)	<a href="http://www.who.int/whopes/en">http://www.who.int/whopes/en</a>	Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)
WHO Mediterranean Centre for Vulnerability Reduction, Tunis	<a href="http://wmc.who.int/">http://wmc.who.int/</a>	Centre Méditerranéen de l'OMS pour la Réduction de la Vulnérabilité à Tunis (WMC)
Yellow fever	<a href="http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/">http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/</a>	Fièvre jaune