



## Contents

- 365 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 10–11 June 2015

## Sommaire

- 365 Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 10-11 juin 2015

### **Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 10–11 June 2015**

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an independent expert clinical and scientific advisory body, provides WHO with scientifically rigorous advice on vaccine safety issues of potential global importance.<sup>1</sup> GACVS held its 32nd meeting in Geneva, Switzerland, on 10–11 June 2015.<sup>2</sup> The Committee examined WHO's experience with monitoring the dissemination of vaccine safety information via the internet and methodological issues related to developing and maintaining information sheets on vaccine safety. It also reviewed recent data related to the safety of novel vaccines against Ebola virus and dengue and preparation for the introduction of a vaccine against malaria.

### **The WHO Vaccine Safety Net – improving global communication on vaccine safety**

An update on the Vaccine Safety Net (VSN) had been provided during the December 2014 meeting.<sup>3</sup> VSN is a WHO initiative supported by GACVS that responds to the growing number of websites providing misinformation on the internet related to vaccine safety. Through the VSN, websites providing useful and reliable information

### **Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 10-11 juin 2015**

Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) est un organe consultatif indépendant composé d'experts cliniques et scientifiques qui fournissent à l'OMS des conseils d'une grande rigueur scientifique sur des problèmes de sécurité vaccinale susceptibles d'avoir une portée mondiale.<sup>1</sup> Le GACVS a tenu sa trente deuxième réunion à Genève (Suisse) les 10 et 11 juin 2015.<sup>2</sup> Il a examiné les efforts déployés par l'OMS pour surveiller la diffusion sur Internet des informations sur la sécurité des vaccins et étudié les questions de méthodologie liées à la préparation et à la tenue à jour des fiches d'information sur la sécurité des vaccins. Il a par ailleurs examiné les dernières données disponibles sur l'innocuité de nouveaux vaccins contre le virus Ebola et la dengue, ainsi que l'avancement des activités de préparation à l'introduction d'un vaccin antipaludique.

### **Le Réseau pour la sécurité des vaccins de l'OMS: pour une meilleure information sur la sécurité des vaccins à l'échelle mondiale**

Un point sur les activités du Réseau pour la sécurité des vaccins (VSN) avait été présenté à la réunion de décembre 2014.<sup>3</sup> Le VSN est une initiative menée par l'OMS, avec le soutien du GACVS, en réaction au nombre croissant de sites Web diffusant des informations trompeuses sur la sécurité des vaccins. Dans le cadre du VSN, les sites Web qui fournissent

**WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève**

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

07.2015  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

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

<sup>2</sup> GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to particular topics. These experts included persons affiliated with: University of Maryland School of Medicine, Baltimore MA, USA; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA, USA; US Military HIV Research Program, Rockville MD, USA; National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda MD, USA; Kenya Medical Research Institute, Nairobi, Kenya; Centre Médical Universitaire, Genève, Switzerland; CHUV, Lausanne, Switzerland; GAVI, Geneva, Switzerland; Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy; GSK Biologicals, Wavre, Belgium; Merck & Co, West Point PA, USA; NewLink Genetics, Ames IA, USA; Sanofi Pasteur, Lyon, France.

<sup>3</sup> See No. 4, 2015, pp. 22–23.

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

<sup>2</sup> Le GACVS a invité d'autres experts à présenter et à analyser les données relatives à des sujets particuliers. Il s'agissait notamment de personnes affiliées aux organismes suivants: Faculté de Médecine de l'Université du Maryland, Baltimore MA, (États-Unis); Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA (États-Unis); US Military HIV Research Program, Rockville MD (États-Unis); National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda MD (États-Unis); Kenya Medical Research Institute, Nairobi (Kenya); Centre médical universitaire, Genève (Suisse); CHUV, Lausanne (Suisse); GAVI, Genève (Suisse); Hôpital Bambino Gesù de Rome (Italie); GSK Biologicals, Wavre (Belgique); Merck & Co, West Point PA (États-Unis); NewLink Genetics, Ames IA (États-Unis); Sanofi Pasteur, Lyon (France).

<sup>3</sup> Voir N° 4, 2015, pp. 22-23.

and meeting quality and content standards, are recognized and listed on the WHO website.<sup>4</sup>

During the past year, a working group has been updating several areas of the VSN including the evaluation criteria to meet current web standards and new information-sharing technologies. The VSN secretariat has also been considering the challenges of expanding the network to list selected social media platforms, and is planning to create an expert working group and a community of practice based on VSN members.

At this meeting, the committee endorsed the updated evaluation criteria as well as a set of screening criteria, and was presented with the VSN work plan for 2015–2016. Additional documentation will be issued to current and potential member sites, some of which will also be made available on the VSN portal page. This will include a guidance document elaborating the evaluation criteria (as requested by GACVS from the December 2014 meeting) and a template to capture summarized key website information that will accompany each member site's listing on the VSN portal. The criteria will be finalized over the next few months and posted on the website.

In addition, the committee was provided with web analytics showing how visitors use the VSN relative to other WHO vaccine safety web pages. There are currently 35 websites listed under the VSN, and another 10 which have requested to join and are currently being evaluated. Snapshots of analytics for the first 6 months of both 2014 and 2015 showed about 15 000 visitors per year to the VSN homepage, from just over 90 000 visitors to the parent WHO Vaccine Safety homepage.

Acknowledging trends in safety communication over its >10 years of existence, the VSN is undergoing upgrades to bring it in line with evolving information technologies. In addition to revising the evaluation criteria for websites, resources are being made available to include more countries and more languages, by providing limited technical support on request, and by increasing capacity to periodically review websites to ensure they continue to meet best practices. A VSN "logo" is being designed so that websites can readily demonstrate their compliance with the criteria as well as provide a link back to the VSN portal and thus indirectly to other member sites. The VSN website will undergo upgrades to increase its utility, enhance and standardize the description of recognized participating sites. As mentioned, both a network of expertise and a community of practice will be created: the former to provide ongoing advice to the VSN on best practices in communications and the latter to bring together member sites so they may assist each other, especially when a vaccine safety issue arises. A survey of VSN sites is also planned, along with an initiative to assist existing member sites

des informations utiles et fiables, répondant à des normes de qualité et de contenu, sont reconnus et inscrits dans une liste publiée sur le site Web de l'OMS.<sup>4</sup>

Au cours de l'année écoulée, un groupe de travail a régulièrement mis à jour différents aspects du VSN, notamment les critères d'évaluation visant à satisfaire aux normes actuelles sur le Web et les nouvelles technologies de partage de l'information. Le secrétariat du VSN a également réfléchi aux défis associés à l'expansion du Réseau à certaines plateformes sociales et prévoit de créer un groupe de travail d'experts à ce sujet, ainsi qu'une communauté de pratique composée de membres du VSN.

Lors de cette réunion, le Comité a approuvé les critères d'évaluation mis à jour, ainsi qu'un ensemble de critères de sélection. Il a également pris connaissance du plan de travail 2015-2016 du VSN. Des documents complémentaires seront diffusés auprès des sites qui sont membres actuels ou potentiels du Réseau. Certains de ces documents seront par ailleurs disponibles sur la page d'accueil du VSN. Parmi cette documentation figurent un document d'orientation, qui détaille les critères d'évaluation (comme l'avait demandé le GACVS lors de sa réunion de décembre 2014), ainsi qu'un modèle permettant de synthétiser les informations clés relatives à chaque site Web, qui seront affichées au regard du nom du site sur le portail du VSN. Les critères définitifs seront arrêtés dans les mois qui viennent et publiés sur le site Web.

En outre, le Comité a pris connaissance des données d'analyse Web montrant l'usage que font les visiteurs du VSN par rapport aux autres pages de l'OMS traitant de la sécurité vaccinale. Actuellement, 35 sites Web apparaissent sur la liste du VSN; 10 autres, qui ont demandé à se joindre au Réseau, font actuellement l'objet d'une évaluation. Les instantanés des données d'analyse Web pour les 6 premiers mois de 2014 et de 2015 ont montré que la page d'accueil du VSN attirait environ 15 000 visiteurs par an, contre un peu plus de 90 000 visiteurs pour la page mère de l'OMS sur la sécurité vaccinale.

Conscient des tendances qui ont marqué les communications sur la sécurité au cours de ses >10 ans d'existence, le VSN procède à des mises à niveau pour suivre l'évolution des technologies de l'information. Outre la révision des critères d'évaluation pour les sites Web, le VSN consacre des ressources à l'inclusion d'une plus grande variété de pays et de langues, en fournissant sur demande un appui technique limité et en augmentant sa capacité à mener un examen périodique des sites Web pour vérifier qu'ils continuent de satisfaire aux meilleures pratiques. Un «logo» VSN, en cours de conception, pourra être affiché par les sites Web pour attester de leur respect des critères, permettant en outre un lien de retour vers le portail du VSN, et donc indirectement vers les autres sites membres. Le site du VSN sera mis à niveau pour en accroître l'utilité et améliorer et harmoniser la description des sites participants reconnus. Comme évoqué, un réseau d'experts et une communauté de pratique seront mis en place. Le premier aura pour fonction de fournir un avis au VSN sur les meilleures pratiques en matière de communication, et la seconde visera à regrouper les sites membres au sein d'une même communauté pour qu'ils s'entraident, en particulier lorsque survient un problème de sécurité vaccinale. Il est également prévu de procéder à une

<sup>4</sup> Vaccine safety net. Accessible at [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/)

<sup>4</sup> Réseau pour la sécurité des vaccins. Disponible à l'adresse: [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/).

in collecting web metrics. This should help in identifying patterns of use and improve both collaboration and communication among participating sites. Finally, evaluation criteria are being developed for new resources that were not in existence 10 years ago, such as social network and mobile devices apps. GACVS supports the process of improving the VSN to keep up with the evolving range of vaccine safety communications.

### Observed rates of adverse vaccine reactions

WHO has, since 2000, published information on the observed rates of adverse reactions following vaccination. Since 2012, this information has been included in a number of information sheets available from the WHO global vaccine safety website.<sup>5</sup> Each information sheet is specific for an individual vaccine antigen and supports the position paper<sup>6</sup> that provides the WHO recommendations for the use of this vaccine. An information sheet provides a brief overview of the vaccine and the observed rates of adverse reactions (mild/moderate and severe) as identified by experts from a review of published and non-published evidence. The intended audience for this information is immunization programme managers and health-care providers involved in vaccine administration. These information sheets describe known and expected reactions to vaccines to assist with safety communication and investigation of adverse events following immunization (AEFI). They also provide an indication of the expected rates of adverse reactions to facilitate comparison of observed AEFI rates measured through vaccine safety surveillance and determine whether any reactions have been reported with a higher frequency than expected. In addition, this information is referenced and used during WHO vaccine safety training. It also provides an estimation of known vaccine risks as part of WHO position papers.

The aim of this GACVS session was to discuss a revised approach for updating the existing information sheets and for developing new ones for newly available vaccines. This methodological revision also provides an opportunity to enhance the systematic approach to reviewing the relevant literature, and to evaluate the quality of the evidence available. WHO has previously adopted the GRADE methodology for assessing quality of evidence and has published guidelines on evaluating evidence for the purpose of preparing public health guidelines.<sup>7</sup> The revised methodology will incorporate these recommendations wherever possible. However, as most serious vaccine safety issues are rare events, established methods of assessing the quality of evidence (including GRADE) are not readily applicable: whereas common adverse reactions to a vaccine can usually be

enquête auprès des membres du VSN et de lancer une initiative pour les aider à recueillir des indicateurs sur la fréquentation de leurs sites. Cela devrait contribuer à une meilleure identification des caractéristiques d'utilisation des sites et favoriser une collaboration et une communication plus étroites entre les sites participants. Enfin, des critères d'évaluation sont en cours d'élaboration concernant de nouvelles ressources qui n'existaient pas il y a 10 ans, comme les réseaux sociaux et les applications pour appareils mobiles. Le GACVS est favorable à la démarche adoptée pour améliorer le VSN et veiller à ce qu'il reste en phase avec l'évolution des modes de communication en matière de sécurité vaccinale.

### Taux observés de réactions postvaccinales indésirables

Depuis 2000, l'OMS publie les données relatives aux taux observés de réactions indésirables consécutives à la vaccination. Depuis 2012, ces données sont incluses dans plusieurs fiches d'information disponibles sur la page Web de l'OMS consacrée à la sécurité mondiale des vaccins.<sup>5</sup> Chaque fiche d'information traite d'un antigène vaccinal spécifique et étaye la note de synthèse publiée par l'OMS,<sup>6</sup> qui présente les recommandations de l'Organisation quant à l'utilisation du vaccin concerné. Les fiches d'information donnent un bref aperçu du vaccin et présentent les taux observés de réactions indésirables (légères/modérées ou graves), déterminés par des experts sur examen des données publiées et non publiées. Cette information est essentiellement destinée aux administrateurs des programmes de vaccination et aux agents de santé impliqués dans l'administration des vaccins. Les fiches décrivent les réactions connues et attendues pour chaque vaccin, guidant ainsi la communication en matière de sécurité vaccinale et l'investigation des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI). Elles donnent également une indication des taux escomptés de réactions indésirables, facilitant la comparaison avec les taux de MAPI observés, mesurés par la surveillance de l'innocuité des vaccins, et permettant de déterminer si certaines réactions ont été signalées plus souvent qu'escompté. En outre, cette information, consignée comme référence, est utilisée dans le cadre de la formation sur la sécurité vaccinale dispensée par l'OMS. Elle permet enfin d'estimer les risques connus de la vaccination, figurant dans les notes de synthèse de l'OMS.

L'objectif de cette réunion du GAVCS était de discuter d'une nouvelle approche pour la mise à jour des fiches d'information existantes et l'élaboration de celles portant sur les nouveaux vaccins. Cette révision de la méthodologie employée est également l'occasion d'améliorer l'approche systématique d'examen de la documentation pertinente et d'évaluer la qualité des données disponibles. L'OMS utilise déjà la méthodologie GRADE pour évaluer la qualité des données et a publié des lignes directrices sur l'évaluation des données aux fins d'élaboration de directives de santé publique.<sup>7</sup> La méthodologie révisée incorporera dans la mesure du possible ces recommandations. Cependant, comme la majorité des problèmes graves de sécurité vaccinale sont des manifestations rares, les méthodes établies pour évaluer la qualité des données (y compris GRADE) ne sont pas aisément applicables: si les réactions indésirables postvaccinales courantes peuvent souvent être identifiées lors d'essais cliniques

<sup>5</sup> [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/)

<sup>6</sup> [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/en/](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/en/)

<sup>7</sup> WHO handbook for guideline development available at [http://www.who.int/entity/kms/handbook\\_2nd\\_ed.pdf](http://www.who.int/entity/kms/handbook_2nd_ed.pdf)

<sup>5</sup> [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/fr/](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/fr/)

<sup>6</sup> [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/en/](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/en/)

<sup>7</sup> WHO handbook for guideline development, disponible à l'adresse: [http://www.who.int/entity/kms/handbook\\_2nd\\_ed.pdf](http://www.who.int/entity/kms/handbook_2nd_ed.pdf)

identified during randomised controlled clinical trials, severe or unusual reactions are generally ascertained only later from observational studies after the product has been available for large-scale use. Most studies which provide relevant vaccine safety information on rare events are post-licensure case-based studies or retrospective cohort studies. Whilst GACVS acknowledges the importance of using the GRADE methodology whenever it is applicable, alternative tools specifically designed for assessment of unusual and rare events recorded in observational studies also need to be included in a vaccine safety review process.

The proposed revised approach for WHO vaccine safety information sheets will focus on specific safety questions that will be formulated by a GACVS subcommittee dedicated to AEFI monitoring. The subcommittee will identify events that have been suspected to be causally associated with the vaccine and will formulate the safety issues requiring review of the evidence. An example of such a question would be: *“what is the attributable risk of intussusception following rotavirus vaccination?”*. The committee will focus on severe reactions and reactions of special interest. Where appropriate, safety reviews will also be prioritized based on the development of WHO position papers on vaccines, following discussions with the WHO Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE); vaccine risk information is an essential component of the WHO position papers on vaccines as the recommendations are based on a benefit-risk assessment. Review of the specific safety question will include both published and unpublished (for example, product information) evidence. Individual articles or review articles will be categorized according to a methodology including the assessment of the quality of the evidence. This information will be included in tables summarizing the findings and be further simplified for inclusion in the revised information sheets. The source and summary information will be available, for reference, on the internet.

### Safety of two candidate Ebola virus vaccines

In response to the unprecedented Ebola outbreak in West Africa, in August 2014 WHO called for accelerated production of preventive vaccines that could potentially help control the outbreak. Criteria proposed for selection of vaccine candidates included prior demonstration of full protection against lethal Ebola virus challenge in non-human primates and production in facilities that met good manufacturing practices. Two vaccines, both based on insertion of an Ebola virus glycoprotein gene into a viral vector, had entered Phase 1 development by September–October 2014. By early 2015 Phase 2/3 studies with both products were under way in highly affected countries of West Africa.<sup>8</sup>

<sup>8</sup> In addition to the two candidate vaccines described above, more recently two other Ebola vaccine programmes have met the initially proposed pre-clinical trial criteria. These are a heterologous combination of two replication deficient recombinant vectors: human adenovirus 26 and modified vaccinia virus Ankara, both expressing ZEBOV GP (Johnson & Johnson) and a baculovirus expressing recombinant ZEBOV GP nanoparticle vaccine (Novavax). Both of these programmes have initiated Phase 1 trials; currently neither programme has clinical trial data available from sub-Saharan Africa.

contrôlés randomisés, les réactions graves ou inhabituelles sont généralement déterminées uniquement dans le cadre des études d'observation réalisées une fois que le produit est utilisé à grande échelle. La plupart des études qui fournissent des informations de sécurité vaccinale pertinentes sur les manifestations rares sont des études de cas après homologation ou des études rétrospectives de cohortes. Le GACVS reconnaît l'utilité de la méthode GRADE, qu'il convient d'employer lorsqu'elle est applicable, mais estime que le processus d'évaluation de l'innocuité des vaccins doit également recourir à d'autres outils, conçus spécifiquement pour l'évaluation des manifestations rares ou inhabituelles identifiées lors des études d'observation.

L'approche révisée qui a été proposée pour ces fiches d'information sera axée sur des questions spécifiques de sécurité qui seront formulées par le sous-comité du GACVS chargé du suivi des MAPI. Ce sous-comité identifiera les manifestations pour lesquelles un lien de causalité avec le vaccin est soupçonné et déterminera les questions de sécurité exigeant une analyse des données. Les questions pourront par exemple être formulées comme suit: *«Quel est le risque attribuable d'invagination après la vaccination antirotavirus?»*. Le Comité se concentrera sur les réactions graves ou présentant un intérêt spécifique. Le cas échéant, les évaluations de l'innocuité des vaccins seront menées selon des priorités établies en fonction du processus d'élaboration des notes de synthèse de l'OMS, après discussion avec le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE); les informations sur les risques liés aux vaccins forment un élément essentiel des notes de synthèse de l'OMS, les recommandations de l'Organisation étant fondées sur une analyse risques-avantages. L'examen de chaque question relative à l'innocuité des vaccins s'appuiera aussi bien sur des données publiées que non publiées (par exemple information sur les produits). Les articles individuels et les articles d'analyse seront catégorisés selon une méthodologie tenant compte de l'évaluation de la qualité des données. Cette information sera consignée dans des tableaux récapitulatifs des résultats, qui seront ensuite simplifiés pour être inclus dans les fiches d'information révisées. Les informations d'origine et le récapitulatif seront disponibles sur Internet à titre de référence.

### Innocuité de 2 vaccins candidats contre le virus Ebola

En août 2014, face à la flambée sans précédent de maladie à virus Ebola qui frappait l'Afrique de l'Ouest, l'OMS a appelé à la production accélérée de vaccins préventifs susceptibles de juguler cette flambée. Selon les critères de sélection proposés, les vaccins candidats devaient avoir donné la preuve de leur capacité à conférer une protection contre une inoculation d'épreuve mortelle par le virus Ebola chez les primates non humains et être produits dans des installations respectant les bonnes pratiques de fabrication. Deux vaccins, reposant tous 2 sur l'insertion d'un gène de la glycoprotéine du virus Ebola dans un vecteur viral, étaient déjà entrés en phase 1 de développement en septembre-octobre 2014. Au début de 2015, des études de phase 2/3 des 2 produits étaient en cours dans les pays les plus durement touchés d'Afrique de l'Ouest.<sup>8</sup>

<sup>8</sup> Outre les deux vaccins candidats décrits ci-dessus, deux autres programmes plus récents répondent aux critères initialement proposés avant les essais cliniques. Il s'agit, d'une part, d'une association hétérologue de deux vecteurs recombinants à réplication déficiente, l'adénovirus humain 26 et le virus de la vaccine Ankara modifié, exprimant tous deux la ZEBOV GP (Johnson & Johnson) et, d'autre part, d'un vaccin recombinant à base de nanoparticules de ZEBOV GP exprimant le baculovirus (Novavax). Les essais cliniques de phase 1 ont démarré pour ces deux programmes; à l'heure actuelle, aucun des deux ne dispose de données d'essai issues d'Afrique subsaharienne.

One candidate vaccine, developed by the US National Institute of Allergy and Infectious Diseases and GlaxoSmithKline plc, uses a replication incompetent chimpanzee adenovirus 3 (ChAd3) vector with the E1 and E4 genes deleted. An Ebola virus Zaire (EBO-Z) glycoprotein (GP) gene cassette has been inserted in place of the E1 deleted region. Another candidate vaccine, developed by the Public Health Agency of Canada and subsequently licensed to NewLink and Merck & Co., Inc., uses an attenuated vesicular stomatitis virus (VSV) as the vaccine vector. The VSV G gene has been deleted and replaced with a EBO-Z GP expression cassette. The resulting recombinant virus is attenuated but remains replication competent.

Phase 1 studies of the ChAd3 vaccine began in September 2014 with limited data already published.<sup>9,10</sup> A total number of 271 healthy adults were vaccinated with ChAd3-EBO-Z in Phase 1 studies in the United States, the United Kingdom, Mali and Switzerland, with doses ranging from  $10^{10}$  to  $10^{11}$  viral particles. An additional Phase 1 study including 2 arms testing monovalent ChAd3-EBO-Z (n=34) was undertaken in Uganda. Based on safety and immunogenicity data from Phase 1 studies, the  $10^{11}$  viral particle dose was selected for further clinical testing. Phase 2 studies in healthy adults and in children are planned in West African countries adjacent to the current outbreak zone. A Phase 2/3 study, in collaboration with the U.S. National Institutes of Health, was begun in Liberia in February 2015 but safety data were not available at the time of the GACVS meeting.

In the Phase 1 studies, dose-related reactogenicity was observed, with injection-site pain and fever mainly occurring within the first 24 hours after vaccination. In most recipients, fever resolved within 24 hours. Transient clinically non-significant reductions in lymphocyte and platelet counts were observed, as is seen with many live virus vaccines. No serious adverse events ascribed to the vaccine or other unexpected serious adverse reactions were found.

Phase 1 studies of the rVSV-ZEBOV-GP vaccine began in October 2014 with limited data already published.<sup>11,12</sup> In total, 248 volunteers were vaccinated across 7 studies in the United States, Switzerland, Germany, Gabon, Kenya and Canada; enrollment for all studies was completed by May 2015. Collection of long-term safety and immunogenicity data from these studies is ongoing. A Phase 1b dose-ranging study, with 256 volunteers receiving doses

L'un des vaccins candidats, mis au point par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases des États-Unis et GlaxoSmithKline plc, utilise un vecteur dérivé d'un adénovirus de chimpanzé de type 3 (ChAd3) à réplication déficiente, avec suppression des gènes E1 et E4. Une cassette du gène de la glycoprotéine (GP) du virus Ebola Zaïre (EBO-Z) a été insérée à l'emplacement où se trouvait le gène E1 supprimé. L'autre vaccin candidat, qui a été mis au point par l'Agence de la santé publique du Canada et dont la licence d'exploitation a ensuite été octroyée à NewLink et Merck & Co., Inc., utilise un virus atténué de la stomatite vésiculaire (VSV) à titre de vecteur. Le gène G du VSV a été supprimé et remplacé par une cassette exprimant la glycoprotéine du virus EBO-Z. Le virus recombinant qui en résulte est atténué mais demeure apte à la réplication.

Les études de phase 1 du vaccin ChAd3 ont démarré en septembre 2014 et des données en nombre limité sont déjà publiées.<sup>9,10</sup> En tout, 271 adultes en bonne santé ont été vaccinés par le ChAd3-EBO-Z dans le cadre d'études de phase 1 menées aux États-Unis, au Mali, au Royaume-Uni et en Suisse, avec des doses variant de  $10^{10}$  à  $10^{11}$  particules virales. Une étude de phase 1 supplémentaire, comprenant 2 groupes d'essai du ChAd3-EBO-Z monovalent (n = 34), a été entreprise en Ouganda. Sur la base des données d'innocuité et d'immunogénicité issues des études de phase 1, la dose de  $10^{11}$  particules virales a été choisie pour les essais cliniques ultérieurs. Il est prévu de mener des études de phase 2 chez des adultes et des enfants en bonne santé dans les pays d'Afrique de l'Ouest qui jouxtent la zone de flambée actuelle. Une étude de phase 2/3, menée en collaboration avec les National Institutes of Health des États-Unis, a commencé au Libéria en février 2015, mais les données sur l'innocuité provenant de cette étude n'étaient pas disponibles à la date de la réunion du GACVS.

Dans les études de phase 1, une réactogénicité liée à la dose a été observée, avec une douleur au point d'injection et de la fièvre susceptibles d'apparaître principalement dans les premières 24 heures après la vaccination. Chez la majorité des sujets, la fièvre avait disparu dans un délai de 24 heures. Une diminution transitoire, non significative sur le plan clinique, de la numération des lymphocytes et des plaquettes a été observée, comme cela est le cas pour de nombreux vaccins à virus vivants. Aucune manifestation indésirable grave imputable au vaccin et aucune réaction indésirable grave inattendue n'ont été constatées.

Les études de phase 1 du vaccin rVSV-ZEBOV-GP ont démarré en octobre 2014 et des données en nombre limité sont déjà publiées.<sup>11,12</sup> En tout, 248 volontaires ont été vaccinés dans le cadre de 7 études menées en Allemagne, au Canada, aux États-Unis, au Gabon, au Kenya et en Suisse; en mai 2015, le recrutement était achevé pour toutes les études. La collecte des données sur l'innocuité et l'immunogénicité à long terme provenant de ces études est en cours. Une étude de phase 1b d'évaluation du

<sup>9</sup> Ledgerwood JE, De Zure AD, Stanley DA et al. Chimpanzee adenovirus vector vaccine – preliminary report. N Engl J Med 2014 Nov 26. [Epub ahead of print].

<sup>10</sup> Rampling T, Ewer K, Bowyer G et al. A monovalent chimpanzee adenovirus Ebola vaccine - Preliminary report. N Engl J Med. 2015 Jan 28. [Epub ahead of print].

<sup>11</sup> Regules JA, Beigel JH, Paolino KM et al. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine - Preliminary report. N Engl J Med. 2015 Apr 1. [Epub ahead of print].

<sup>12</sup> Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME et al. Phase 1 trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe - Preliminary report. N Engl J Med. 2015 Apr 1. [Epub ahead of print].

<sup>9</sup> Ledgerwood JE, De Zure AD, Stanley DA et al. Chimpanzee adenovirus vector vaccine – preliminary report. N Engl J Med 2014 Nov 26. [Publication électronique avant impression].

<sup>10</sup> Rampling T, Ewer K, Bowyer G et al. A monovalent chimpanzee adenovirus Ebola vaccine – Preliminary report. N Engl J Med. 2015 Jan 28. [Publication électronique avant impression].

<sup>11</sup> Regules JA, Beigel JH, Paolino KM et al. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine – Preliminary report. N Engl J Med. 2015 Apr 1. [Publication électronique avant impression].

<sup>12</sup> Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME et al. Phase 1 trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe – Preliminary report. N Engl J Med. 2015 Apr 1. [Publication électronique avant impression].

of rVSV-ZEBOV ranging from  $3 \times 10^3$  to  $3 \times 10^6$  or placebo (n=74) was initiated in the United States in December 2014.

In those studies, pain at the injection site was common as were systemic symptoms including fever, malaise, and “flu-like symptoms” (chills, myalgia, headaches and fatigue) were common after vaccination and generally lasted 1 to 3 days. Administration of rVSV vaccine results in viraemia that is detectable by polymerase chain reaction (PCR) during the first and sometimes second week after vaccination, with a peak found on day 2. Vaccine virus was detected by PCR in urine and saliva in <10% of subjects. No vaccine-related serious adverse reactions have been reported to date from Phase 1 or 1b studies. Arthralgia, arthritis, dermatitis, rash and cutaneous vasculitis were reported, with varying frequency between study sites, in the 2nd week following vaccination; these reactions are associated with vaccine virus replication in the joints and the skin as demonstrated by PCR testing of specimens collected from those sites and evidence of local viral gene expression documented by immunohistochemistry. In subjects with arthritis, pain generally lasted 2–3 weeks, but occasionally more than 3 months. Joint reactions did not occur more frequently with higher doses of vaccine, but were more common among older subjects. A small number of skin vesicles and mouth ulcers were also observed and limited data did not indicate that virus had been detected by PCR. Transient, non-clinically significant reductions in neutrophil and lymphocyte counts were found in some recipients in the first few days following vaccination.

The rVSV vaccine is currently being tested in Phase 2/3 studies in Liberia, Guinea, and Sierra Leone; safety data are not yet available from those studies. Additional assessment of joint and skin events is planned in upcoming clinical studies.

Safety data from Phase 1 studies of both ChAd3 and rVSV vaccines indicate an acceptable safety profile in healthy adults. Ongoing studies will provide additional experience in adults, and will allow more extensive assessment of safety. No data are currently available regarding the safety of these vaccines in subjects with underlying disease or medical conditions. There are also no data regarding the safety of these products in paediatric and pregnant subjects.

## Preparing for RTS,S malaria vaccine introduction

At the December 2014 GACVS meeting, the manufacturer of RTS,S vaccine (GSK Biologicals) presented the post-booster results from the Phase 3 multicentre clinical trial. Those results had shown 2 safety signals, meningitis and febrile convulsions, recently published,<sup>13</sup>

dosage, comptant 256 volontaires recevant des doses de rVSV-ZEBOV allant de  $3 \times 10^3$  à  $3 \times 10^6$  ou un placebo (n = 74), a été lancée aux États-Unis en décembre 2014.

Dans le cadre de ces études, la douleur au point d'injection ainsi que des symptômes systémiques tels que fièvre, malaise ou symptômes «grippaux» (frissons, myalgies, céphalées, fatigue) étaient des réactions postvaccinales courantes et duraient généralement 1 à 3 jours. L'administration du vaccin rVSV entraîne une virémie pouvant être décelée par amplification en chaîne par polymérase (PCR) au cours de la première semaine après vaccination, voire de la seconde semaine, culminant au jour 2. Le virus vaccinal a été détecté par PCR dans l'urine et la salive de <10% des sujets. Aucune réaction indésirable grave liée au vaccin n'a été signalée à ce jour dans le cadre des études des phases 1 et 1b. Les réactions suivantes ont été signalées dans la seconde semaine après la vaccination, avec une fréquence variable d'un site d'étude à l'autre: arthralgie, arthrite, dermatite, éruption cutanée et vascularite cutanée; ces réactions sont liées à la réplication du virus vaccinal dans les articulations et la peau, comme l'indiquent l'analyse PCR des échantillons recueillis sur ces sites et les données signalant une expression locale du gène viral, mise en évidence par analyse immunohistochimique. Chez les sujets présentant une arthrite, la douleur durait généralement 2 à 3 semaines, mais pouvait parfois persister plus de 3 mois. Les réactions articulaires n'étaient pas plus fréquentes pour une dose de vaccin croissante, mais apparaissaient plus souvent chez les sujets plus âgés. Chez quelques personnes, des vésicules cutanées et des ulcérations buccales ont également été observées et les données limitées disponibles n'indiquaient pas de détection du virus par PCR. Une réduction transitoire, non significative sur le plan clinique, de la numération des lymphocytes et des neutrophiles a été observée chez certains sujets dans les premiers jours après la vaccination.

Le vaccin rVSV fait actuellement l'objet d'études de phase 2/3 au Libéria, en Guinée et en Sierra Leone; les données sur l'innocuité issues de ces études ne sont pas encore disponibles. Une évaluation complémentaire des manifestations de nature articulaire et cutanée est prévue dans le cadre des prochaines études cliniques.

Les données dérivées des études de phase 1 des vaccins ChAd3 et rVSV signalent un profil d'innocuité acceptable chez les adultes en bonne santé. Les études en cours fourniront davantage de données chez les adultes et permettront une analyse plus détaillée de l'innocuité des vaccins. On ne dispose actuellement pas de donnée sur l'innocuité de ces vaccins chez les sujets atteints de pathologies ou d'affections sous-jacentes. Aucune donnée ne renseigne non plus sur l'innocuité de ces produits chez les enfants et les femmes enceintes.

## Préparation à l'introduction du vaccin antipaludique RTS,S

Lors de la réunion du GACVS de décembre 2014, le fabricant du vaccin RTS,S (GSK Biologicals) a présenté les résultats obtenus après administration de la dose de rappel dans le cadre de l'essai clinique multicentrique de phase 3. Ces résultats, récemment publiés,<sup>13</sup> mettaient en évidence 2 signaux liés à la sécu-

<sup>13</sup> RTS,S partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet* 2015 (epub) PMID:25913272

<sup>13</sup> RTS,S partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*, 2015 (epub) PMID:25913272

which had already been observed after the primary dose.<sup>14,15</sup> Febrile convulsive seizures are a clearly identified adverse reaction in the 7 days following primary vaccination among subjects aged 5–17 months. Febrile seizures are also observed within 7 days after the booster dose irrespective of age at primary vaccination. All the febrile convulsions occurring within 7 days post vaccination resolved, without long term adverse outcomes reported to date. Meningitis cases occurred substantially more frequently in the groups that received RTS,S/AS01, especially in the older age group (5–17 months). The cases, however, are of varying etiologies, show no significant evidence of temporal clustering after vaccination and there is currently no clear causative relationship. The committee considered that meningitis should therefore be regarded as a potential signal which requires further assessment post-licensure. GACVS also reviewed safety data from a randomized control trial of 200 known HIV-positive children aged 6–17 weeks. There was a higher frequency of pneumonia in the RTS,S/AS01 group over the first 30 days after vaccination, although this difference was not statistically significant. At month 14, frequencies of pneumonia were very similar in both groups. So far, no safety signal has been detected in HIV-positive children.

A malaria vaccine GACVS sub-group has further developed guidance on post-licensure safety surveillance for the RTS,S/AS01 vaccine. Several adverse events of special interest have been considered, including meningitis, convulsive seizures, autoimmune disorders and those studied during the introduction of another inactivated vaccine (meningococcal A conjugate MenAfriVac) in sub-Saharan Africa through sentinel monitoring.<sup>16</sup> With respect to evaluating the meningitis safety signal, GACVS acknowledges that it will be necessary to propose case definitions and investigation procedures adapted to the health-care resources available in the sites where early RTS,S introduction would take place. It would be desirable that those early introduction sites be selected based on their ability to promptly identify cases compatible with meningitis and conduct proper investigation, including etiological diagnosis.

Several African experts in autoimmunity were consulted to consider the feasibility and need for studies of autoimmune disorders following RTS,S/AS01 introduction. This concern was raised out of theoretical considerations related to the use of AS01, a potent new adjuvant, although there is currently no evidence in experimental or human situations suggesting AS01 could be a trigger for autoimmune disorders. The experts highlighted the numerous practical constraints linked to the establish-

ment vaccinale, la méningite et les convulsions fébriles, qui avaient déjà été observés après la primovaccination.<sup>14, 15</sup> Les convulsions fébriles constituent une réaction indésirable clairement identifiée dans les 7 jours suivant la primovaccination chez les sujets âgés de 5 à 17 mois. Elles sont également observées dans les 7 jours suivant la dose de rappel, quel que soit l'âge lors de la primovaccination. Toutes les réactions de convulsion fébrile survenues dans les 7 jours après la vaccination ont ensuite disparu, sans issue défavorable à long terme signalée à ce jour. Les cas de méningite étaient notablement plus fréquents chez les groupes ayant reçu le RTS,S/AS01, en particulier dans la tranche d'âge supérieure (5 à 17 mois). Toutefois, ces cas étaient d'étiologies diverses, ne présentaient pas de regroupement temporel manifeste après la vaccination et aucun lien de causalité clair n'a été mis en évidence à ce jour. Le Comité a donc jugé que la méningite devrait être considérée comme un signal potentiel nécessitant une évaluation approfondie après homologation. Le GACVS a également examiné les données sur l'innocuité obtenues dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé de 200 enfants séropositifs pour le VIH, âgés de 6 à 17 semaines. Le groupe ayant reçu le RTS,S/AS01 présentait une plus grande incidence de pneumonie dans les 30 jours suivant la vaccination, la différence observée n'étant toutefois pas significative sur le plan statistique. Au mois 14, l'incidence de la pneumonie était comparable dans les 2 groupes. À ce jour, aucun signal relatif à la sécurité vaccinale n'a été détecté chez les enfants séropositifs pour le VIH.

Le sous-groupe du GACVS consacré au vaccin antipaludique a apporté de nouvelles améliorations aux orientations relatives à la surveillance de l'innocuité du vaccin RTS,S/AS01 après homologation. Plusieurs manifestations indésirables d'intérêt spécifique ont été abordées, dont la méningite, les convulsions, les affections autoimmunes et les manifestations ayant fait l'objet d'une surveillance sentinelle lors de l'introduction d'un autre vaccin inactivé (antiméningococcique A conjugué MenAfriVac) en Afrique subsaharienne.<sup>16</sup> Pour l'évaluation du signal de sécurité relatif à la méningite, le GACVS reconnaît que les définitions de cas et les procédures d'investigation proposées devront être adaptées aux ressources sanitaires existant sur les sites d'introduction préliminaire du RTS,S. Il serait souhaitable que ces sites d'introduction préliminaire soient sélectionnés en fonction de leur capacité à identifier rapidement les cas compatibles avec la description clinique de la méningite et à mener les enquêtes nécessaires, y compris un diagnostic étiologique.

Plusieurs experts africains sur l'autoimmunité ont été consultés pour évaluer la possibilité et la nécessité de réaliser des études sur les affections autoimmunes après l'introduction du RTS,S/AS01. Ce souci émanait de considérations théoriques liées à l'utilisation du AS01, un nouvel adjuvant puissant, bien que rien n'indique actuellement que l'AS01 puisse déclencher des affections autoimmunes, que ce soit en situation expérimentale ou humaine. Les experts consultés ont souligné les nombreuses contraintes pratiques associées à la mise en place d'un système

<sup>14</sup> See No. 4, 2015, pp. 18-20.

<sup>15</sup> RTS,S clinical trial partnership. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med* 2011;365:1863-75.

<sup>16</sup> Ouandaogo CR, Yaméogo TM, Diomandé FVK et al. Adverse events following mass vaccination campaigns during first introduction of a meningococcal A conjugate vaccine in Burkina Faso, 2010. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 2:B46-51.

<sup>14</sup> Voir N° 4, 2015, pp. 18-20.

<sup>15</sup> RTS,S clinical trial partnership. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362: 2360-2369.

<sup>16</sup> Ouandaogo CR, Yaméogo TM, Diomandé FVK et al. Adverse events following mass vaccination campaigns during first introduction of a meningococcal A conjugate vaccine in Burkina Faso, 2010. *Vaccine*, 2012; 30 Suppl 2:B46-51.

ment of adequate surveillance since there are relatively few diagnosed paediatric autoimmune diseases in sub-Saharan Africa and their epidemiology is largely undetermined. They also noted that data from experimental models show no evidence that AS01 triggers immune reactions away from the injection site. GACVS agreed that initially the guidance document would not address monitoring of autoimmune disorders. This could be revised in case a signal is identified from passive safety surveillance of RTS,S or from the study and monitoring of other vaccines using the same adjuvant.

GACVS recommended that the guidance document be completed with more detailed protocols for studies written later, if RTS,S/AS01 is introduced and suitable study sites identified. ■

de surveillance adéquat, car il y a relativement peu de maladies autoimmunes pédiatriques diagnostiquées en Afrique subsaharienne et leur épidémiologie est en grande partie indéterminée. Ils ont également noté que les données provenant des modèles expérimentaux n'indiquent en rien que l'AS01 puisse déclencher des réactions immunitaires hors du site d'injection. Le GACVS a convenu que le document d'orientation ne traiterait pas, dans un premier temps, de la surveillance des affections autoimmunes. Cette approche pourra être revue si un signal est identifié dans le cadre de la surveillance passive du RTS,S ou d'études et de la surveillance portant sur d'autres vaccins utilisant le même adjuvant.

Le GACVS a recommandé que le document d'orientation soit complété par l'ajout ultérieur de protocoles d'étude détaillés si le RTS,S/AS01 est introduit et des sites d'étude appropriés sont identifiés. ■

---

## Renewal of paid subscriptions

For 90 years, the *Weekly Epidemiological Record* has served as an essential instrument for collecting and disseminating epidemiological data useful in disease surveillance on a global level. Priority is given to diseases or risk factors known to threaten international public health.

To ensure that you continue to receive the *Weekly Epidemiological Record* without interruption, please remember to renew your subscription for 2016, or place a new one. This can be done through your sales agent. For countries without appointed sales agents, please write to:

World Health Organization, WHO Press, 1211 Geneva 27, Switzerland. Fax: (+41 22) 791 48 57; e-mail: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int). For existing subscribers, please include your subscriber identification number from the mailing label.

For online subscriptions, please use <http://apps.who.int/bookorders/anglais/subscription1.jsp?sesslan=1>

Please find below the annual subscription rates:

### Standard rate

Sw.fr. 346.-/US\$ 415.20 Economy mail

Sw.fr. 356.-/US\$ 427.20 Priority mail

### Developing country price

Sw.fr. 196.-/US\$ 235.20 Economy mail

Sw.fr. 206.-/US\$ 247.20 Priority mail

## Renouvellement des abonnements payants

Depuis 90 ans, le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* est un instrument essentiel pour la collecte et la diffusion de données épidémiologiques utiles pour la surveillance des maladies sur le plan mondial. La priorité est donnée aux maladies ou facteurs de risque qui menacent la santé publique sur le plan international.

Pour continuer de recevoir sans interruption le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* en 2016, merci de ne pas oublier de renouveler votre abonnement ou de souscrire pour la première fois. Cela peut être fait par votre dépositaire. Pour les pays où aucun dépositaire n'a été désigné, veuillez écrire à:

Organisation mondiale de la Santé, Editions OMS, 1211 Genève 27, Suisse. Fax : (+41 22) 791 48 57; courriel: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int). Pour les personnes déjà abonnées, merci de ne pas oublier de préciser le numéro d'abonnement figurant sur l'étiquette d'expédition.

Enfin, pour les abonnements en ligne, merci de vous rendre sur <http://apps.who.int/bookorders/francais/subscription2.jsp?sesslan=2>

Veuillez trouver ci-dessous les prix des abonnements annuels:

### Prix standard

Sw.fr. 346.-/US\$ 415.20 Envoi économique

Sw.fr. 356.-/US\$ 427.20 Envoi prioritaire

### Prix pour les pays en développement

Sw.fr. 196.-/US\$ 235.20 Envoi économique

Sw.fr. 206.-/US\$ 247.20 Envoi prioritaire

---

[www.who.int/wer](http://www.who.int/wer)

Email • send message **subscribe wer-reh** to [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)

Content management & production • [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) or [werreh@who.int](mailto:werreh@who.int)

---

[www.who.int/wer](http://www.who.int/wer)

Email • envoyer message **subscribe wer-reh** à [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)

Gestion du contenu & production • [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) or [werreh@who.int](mailto:werreh@who.int)