



## Contents

- 341 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 15–16 June 2016

## Sommaire

- 341 Comité consultatif mondial de la sécurité des vaccins, 15–16 juin 2016

### **Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 15–16 June 2016**

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 34<sup>th</sup> meeting in Geneva, Switzerland, on 15–16 June 2016.<sup>2</sup> The Committee examined 3 generic issues: (i) a new initiative to promote health product vigilance in low- and middle-income countries (LMICs); (ii) the harmonization of the definition of health events for pharmacovigilance studies in pregnancy and early childhood; and (iii) a proof-of-concept study to assess rare events through multi-country collaboration. The Committee also reviewed vaccine-specific safety issues on routine infant vaccination in India and initial post-licensure data related to dengue vaccine.

### **New initiative on health product vigilance**

Access to novel medical products in LMICs is increasing. New treatments are available, or in preparation, for HIV/AIDS, tuberculosis and malaria. Likewise, vaccines targeting cervical cancer, diarrhoeal diseases and conditions that prevail mostly in LMIC, such as Ebola virus disease, dengue, epidemic meningitis and malaria, are at various stages of implementation in those countries.

### **Comité consultatif mondial de la sécurité des vaccins, 15–16 juin 2016**

Le Comité consultatif mondial de la sécurité des vaccins (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 des vaccins susceptibles d'avoir une portée mondiale.<sup>1</sup> Le GACVS a tenu sa 34<sup>e</sup> réunion à Genève (Suisse) les 15 et 16 juin 2016.<sup>2</sup> Il a examiné 3 questions génériques: i) une nouvelle initiative pour promouvoir la vigilance à l'égard des produits sanitaires dans les pays à revenu faible ou intermédiaire; ii) l'harmonisation de la définition des manifestations indésirables dans les études de pharmacovigilance durant la grossesse et la petite enfance; et iii) une étude de preuve de concept pour évaluer les manifestations rares au travers d'une collaboration multi-pays. Le GACVS a également examiné une étude de l'innocuité des vaccins dans le cadre de la vaccination systématique des nourrissons en Inde, ainsi que les premières données post-homologation du vaccin contre la dengue.

### **Nouvelle initiative de vigilance à l'égard des produits sanitaires**

L'accès aux produits médicaux novateurs progresse dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. De nouveaux traitements contre le VIH/sida, la tuberculose et le paludisme sont désormais disponibles ou sont en passe de l'être. De même, des vaccins contre le cancer du col de l'utérus, les maladies diarrhéiques et certaines affections touchant principalement les pays à revenu faible ou intermédiaire, comme la maladie à virus Ebola, la dengue, la méningite épidémique et le paludisme, ont atteint divers stades de déploiement dans ces pays.

**WORLD HEALTH  
ORGANIZATION**  
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ**  
Genève

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

07.2016  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

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

<sup>2</sup> GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to particular topics. These experts included persons affiliated with: Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle WA, USA; GAVI Alliance, Geneva, Switzerland; INCLEN Trust International, New Delhi, India; Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands; P-95 Heverlee, Belgium; St George's University, London, United Kingdom; Department of Health, Manila, The Philippines; Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati OH, USA; and Sanofi Pasteur, Lyon, France.

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

<sup>2</sup> Le GACVS a invité d'autres experts à présenter et à analyser les données relatives à des sujets particuliers. Il s'agissait de personnes affiliées aux organismes suivants: Fondation Bill et Melinda Gates, Seattle WA, États-Unis d'Amérique; Alliance GAVI, Genève, Suisse; INCLEN Trust International, New Delhi, Inde; Université Erasmus, Rotterdam, Pays-Bas; P-95 Heverlee, Belgique; St George's University, Londres, Royaume-Uni; Ministère de la santé, Manille, Philippines; Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati OH, États-Unis d'Amérique; et Sanofi Pasteur, Lyon, France.

The availability of post-licensure data is essential for local regulators as well as for public health programmes in developing strategies based on adequate benefit and risk analyses. For products that are used globally, safety data are usually available from high-income settings only, and differ from LMICs in terms of their health-care systems, health profiles and population demographics. While many LMICs participate as national centres in the WHO Programme for International Drug Monitoring (PIDM), their capacity to undertake data collection and contribute to the international database of drug safety may be limited. For example, with vaccines, 60% of the PIDM database comprises reports from some countries in Europe, and the USA, and this may not fully satisfy the needs of local authorities with limited capacity to analyse data and take necessary action.

The Bill & Melinda Gates Foundation (BMGF) has acknowledged the need to build pharmacovigilance capacity in LMICs. In 2013, the BMGF Safety Surveillance Working Group convened and highlighted the need to develop a strategy for post-marketing surveillance given the existing challenges.<sup>3</sup> Their report called for leveraging existing scalable platforms (WHO PIDM and its network of national centres), using current standards for safety, and building on current harmonization platforms. The report also recommended devising a single system for both vaccines and medicines, with adjustments only when required.

The BMGF proposed support for the WHO Safety and Vigilance (SAV) team in implementing a strategy for LMICs that would include a regulators network to strengthen pharmacovigilance systems. This would involve continued work with other participants such as the GAVI Alliance (GAVI), UNICEF, PATH and sub-Saharan African regulatory agencies, as well as the engagement of industry to promote alignment between participants/agencies to support implementation as accountable license holders.

GAVI, meanwhile, has prioritized the monitoring of vaccine safety in its data strategy for 2020. The aims are to improve the ability to identify and investigate, to respond efficiently and effectively, and to address related public concerns. GAVI already funds a number of initiatives, partly through its grants for strengthening health systems for capacity-building in LMICs for the surveillance, investigation and management of adverse events following immunization (AEFI) and for the establishment of surveillance systems and the development of tools, guidelines and AEFI training. Surveillance which covers the safety of other drug products, including

La disponibilité de données post-homologation est essentielle pour les organismes de réglementation locaux, mais permet également aux programmes de santé publique d'élaborer des stratégies fondées sur des analyses fiables des risques et des avantages. Pour les produits utilisés à l'échelle mondiale, ces données sur l'innocuité ne proviennent souvent que des pays à revenu élevé, qui diffèrent des pays à revenu faible ou intermédiaire de par leur système de santé et leur profil sanitaire et démographique. De nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire participent au programme OMS de pharmacovigilance internationale en tant que centres nationaux, mais leur capacité à assurer la pharmacovigilance et à contribuer à la base de données internationale peut s'avérer limitée. Par exemple, pour les vaccins, la base de données du programme de pharmacovigilance internationale est constituée à 60% de rapports provenant de quelques pays européens et des États-Unis d'Amérique, ce qui ne répond pas nécessairement pleinement aux besoins des autorités locales, dont la capacité à analyser les données et à réagir peut être limitée.

La Fondation Bill et Melinda Gates a est reconnu le besoin de renforcer la capacité de pharmacovigilance dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Son groupe de travail sur la surveillance de l'innocuité, réuni en 2013, a émis un rapport soulignant la nécessité d'élaborer une stratégie de surveillance après la mise sur le marché, compte tenu des difficultés existantes.<sup>3</sup> Ce rapport appelle à tirer parti des plateformes modulaires existantes (programme OMS de pharmacovigilance internationale et son réseau de centres nationaux) en appliquant les normes actuelles de sécurité et en s'appuyant sur les plateformes actuelles d'harmonisation. Il préconise également d'envisager la mise en place d'un système unique applicable aussi bien aux vaccins qu'aux médicaments, à adapter au cas par cas uniquement si nécessaire.

La Fondation Bill et Melinda Gates a proposé d'appuyer les activités menées par l'équipe Sécurité et vigilance de l'OMS pour mettre en œuvre une stratégie de pharmacovigilance reposant sur un réseau d'organismes de réglementation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire afin de renforcer les systèmes de pharmacovigilance. Cela impliquera de poursuivre les efforts de collaboration avec d'autres participants tels que l'Alliance GAVI, l'UNICEF, le Programme de technologie appropriée pour la santé (PATH) et les organismes de réglementation d'Afrique subsaharienne et de favoriser l'engagement des membres de l'industrie à promouvoir la conformité pour appuyer la mise en œuvre, assumant leur responsabilité en tant que bénéficiaires de l'homologation.

L'Alliance GAVI a récemment accordé la priorité à la surveillance de la sécurité des vaccins dans sa stratégie sur les données pour 2020, laquelle vise à renforcer les capacités à identifier les préoccupations du public en matière de sécurité des vaccins, à mener des enquêtes et à intervenir de manière efficace. Au travers de subventions de renforcement des systèmes de santé, l'Alliance GAVI finance déjà en partie de nombreuses initiatives de renforcement des capacités dans les pays à revenu faible ou intermédiaire pour améliorer la surveillance, l'étude et la gestion des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI), établir des systèmes de surveillance et élaborer des outils, des lignes directrices et des programmes de formation sur les

<sup>3</sup> Bill & Melinda Gates Foundation. A report of the safety surveillance working group. Available at: [https://docs.gatesfoundation.org/documents/SSWG%20Final%20Report%2011%2019%2013\\_designed.pdf](https://docs.gatesfoundation.org/documents/SSWG%20Final%20Report%2011%2019%2013_designed.pdf), accessed June 2016.

<sup>3</sup> Bill & Melinda Gates Foundation. A report of the safety surveillance working group. Disponible sur [https://docs.gatesfoundation.org/documents/SSWG%20Final%20Report%2011%2019%2013\\_designed.pdf](https://docs.gatesfoundation.org/documents/SSWG%20Final%20Report%2011%2019%2013_designed.pdf), consulté en juin 2016.

substandard and falsified drugs and vaccines, remains a specific challenge.

The BMGF, SAV and GAVI presented strategies and approaches relating to vaccine safety to GACVS. Additionally, GAVI set out its resourcing plans including funding for its Data Strategic Focus Area (SFA) and vaccine safety activities. Currently, GAVI Data SFA does not include enhanced investigation capacity and guidance on communication and response; this is an area that needs to be addressed.

GACVS acknowledged both the increased attention being given to the pharmacovigilance of drug products – especially to capacity-building in safety monitoring, and to the work of WHO SAV and its promotion of, and collaboration on, vigilance activities with public health programmes, and the response to safety concerns and international crises. The aims of the BMGF in its support for pharmacovigilance and vaccine safety were also recognized, and included capacity-building through country training supported by GAVI and WHO SAV – training that has recently focused on countries in sub-Saharan Africa. GACVS also identified the very different pharmacovigilance needs of vaccine products compared with other drug products, especially in LMICs where programme delivery of vaccines and drugs may vary and pose unique challenges. Merging is to be considered with caution, although lessons learned from vaccine vigilance could be applied to some of the unique drug product classes as outlined above.

GACVS welcomes future collaboration with, and contribution to, this endeavour as well as providing input to identified gaps and evolving priorities.

### **Serious AEFI during primary infant vaccination series in South India**

India is currently using pentavalent (DwPT-HepB-Hib) vaccine from local manufacturers. The vaccination series is carried out nationwide via a stepwise introduction process initiated in December 2011. To accompany this effort and address safety concerns on the potential of AEFI, the Indian authorities, with INCLIN Trust International, conducted a prospective dynamic cohort study in 2 southern districts (Kollam, Kerala and Coimbatore, Tamil Nadu). This study evaluated the association between routine pentavalent and oral poliovirus (OPV) vaccination and all-cause deaths and hospitalizations (referred to as serious AEFI) among infants after receipt of each of the 3 doses of vaccine in the primary immunization schedule. The 2 districts were selected on the basis of their low infant mortality (reducing the background of coincidental events), high coverage with the primary vaccination series, well established use of

MAPI. La surveillance de l'innocuité d'autres produits pharmaceutiques demeure particulièrement difficile, notamment face aux problèmes associés à l'utilisation de médicaments de qualité inférieure ou falsifiés, problèmes qui concernent aussi les vaccins.

Le GACVS a pris connaissance des stratégies et des approches adoptées par la Fondation Bill et Melinda Gates, l'équipe Sécurité et vigilance de l'OMS et l'Alliance GAVI dans ce domaine. En outre, l'Alliance GAVI a présenté son plan d'allocation de ressources pour la sécurité des vaccins, qui comprend un financement du domaine stratégique prioritaire relatif aux données et un financement associé pour les activités de sécurité des vaccins.

Le GACVS a noté l'attention accrue portée à la pharmacovigilance des produits pharmaceutiques, et en particulier au renforcement des capacités en matière de surveillance de l'innocuité. Il a salué le travail accompli par l'équipe Sécurité et vigilance de l'OMS pour promouvoir les activités de vigilance en collaboration avec les programmes de santé publique et remédier aux problèmes liés à la sécurité des produits, y compris dans les situations de crise de portée internationale. Le GACVS a souligné que les objectifs proposés par la Fondation Bill et Melinda Gates en matière de pharmacovigilance confortent les efforts engagés depuis de nombreuses années dans le domaine de la sécurité des vaccins, notamment le renforcement des capacités au moyen d'une formation offerte dans les pays avec l'appui de l'Alliance GAVI et de l'équipe Sécurité et vigilance de l'OMS, formation qui s'est récemment concentrée sur les pays d'Afrique subsaharienne. Le GACVS a également fait valoir que les besoins de pharmacovigilance sont très différents pour les produits vaccinaux par rapport aux autres produits pharmaceutiques, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire où l'administration programmatique des vaccins et des médicaments peut varier et poser des difficultés particulières. Une fusion ne devrait être envisagée qu'avec prudence, bien que les enseignements tirés de la vigilance pour les vaccins puissent être appliqués à certaines catégories uniques de médicaments évoquées ci-dessus.

Le GACVS se réjouit de contribuer pleinement à ces efforts et d'apporter un éclairage sur les lacunes identifiées et l'évolution des priorités.

### **MAPI graves durant la série de primovaccination du nourrisson en Inde du Sud**

L'Inde utilise actuellement, un vaccin pentavalent (DTCe-HepB-Hib) fabriqué localement. La série de doses de primovaccination est administrée à l'échelle nationale dans le cadre d'un processus d'introduction par étapes engagé en décembre 2011. Pour appuyer cet effort et répondre aux préoccupations concernant le risque de MAPI, les autorités indiennes, en collaboration avec INCLIN Trust International, ont mené une étude de cohorte dynamique et prospective dans 2 districts du sud du pays – Kollam (Kerala) et Coimbatore (Tamil Nadu). Ce projet visait à évaluer le lien entre la vaccination systématique – par le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) et le vaccin pentavalent – et les décès et hospitalisations toutes causes confondues (désignés comme «MAPI graves») chez les nourrissons après l'administration de chacune des trois doses prévues au calendrier de primovaccination. Ces deux districts ont été choisis en raison de leur faible mortalité infantile (pour réduire le bruit de fond dû aux manifestations de coïncidence), de leur forte couverture par la série de primovac-



pentavalent vaccine, and robust primary health-care infrastructure.

The primary study objective compared all-cause death and hospitalization rates at 0–7 days versus 22–28 days after each vaccine dose administered. Secondary objectives included comparing all-cause death and hospitalization between 8–14 days and 15–21 days versus 22–28 days after vaccination. For infants with a delayed second or third dose of vaccine, the risk of serious AEFI was estimated for the period to the following dose, or at 24 weeks of age, or death, whichever occurred first. Infants were enrolled at the time of their first dose of pentavalent and OPV vaccines and followed weekly until 4 weeks after their third dose of pentavalent vaccine. In addition to collecting information on illnesses, data were collected for subsequent hospitalizations and deaths through weekly contact with the infant's family. The information was entered electronically at interview. An International Advisory Group provided technical input on the protocol and statistical plan, reviewed study progress during several field visits, and reviewed preliminary study findings. In addition to analysing the project as a cohort study, secondary analyses will also include a self-controlled case series. Implementation of the study occurred between September 2014 and May 2016. In total over 30 000 infants were enrolled and followed weekly until 4 weeks after the third dose of vaccine. Data collection is complete and data analysis is ongoing, with plans for publication.

GACVS acknowledged the quality of the study implementation, the completeness of the follow-up and the thorough and timely data collection system. The primary analysis showed no safety concerns. This study will help to better characterize factors associated with untoward events temporally related with vaccination early in life and will provide a robust empirical basis to illustrate the coincidental occurrence of serious AEFI and quantify the frequency with which those events can be expected.

### **Global Alignment of Immunization safety Assessment in pregnancy (GAIA) project**

Vaccination during pregnancy offers mothers and their infants effective protection against infectious diseases. However, due to the heterogeneity in the definitions of terms used to assess vaccine safety, data collection methods and their presentation, comparing results across studies and settings presents challenges. Thus, the harmonization of terms, disease concepts and the use of standardized case definitions of key events related to safety monitoring of vaccines will facilitate comparability of outcomes across studies.

In 2014, WHO convened an expert consultation to a) review existing obstetrical and paediatric adverse event case definitions and guidance documents; b) prioritize terms for key events for continuous monitoring of vaccine safety in pregnancy; c) develop concept

cination, de leur utilisation bien établie du vaccin pentavalent et de leur infrastructure solide pour les soins de santé primaires.

L'objectif principal de l'étude consistait à comparer les taux de décès et d'hospitalisation toutes causes confondues à 0-7 jours après l'administration de chaque dose de vaccin par rapport à ceux observés à 22-28 jours. Les objectifs secondaires consistaient entre autres à comparer les taux de décès et d'hospitalisation toutes causes confondues observés à 8-14 jours et 15-21 jours par rapport à 22-28 jours. En cas d'administration retardée de la deuxième ou de la troisième dose de vaccin, le risque de MAPI grave est également estimé pour toute la période jusqu'à la prochaine dose, l'âge de 24 semaines ou le décès, selon la première de ces éventualités. Les nourrissons ont été inclus dans l'étude au moment de leur première dose de vaccin pentavalent et de VPO, puis ont fait l'objet d'un suivi hebdomadaire jusqu'à 4 semaines après l'administration de la troisième dose de vaccin pentavalent. Outre les informations sur les maladies contractées, les données sur les hospitalisations ou décès ultérieurs ont été recueillies grâce à des contacts hebdomadaires avec la famille du nourrisson. Ces informations ont été saisies sous forme électronique, dans des tablettes, lors des entretiens. Un groupe consultatif international était chargé de fournir un avis technique sur le protocole et le plan statistique, d'évaluer les progrès de l'étude à l'occasion de plusieurs visites sur le terrain et d'examiner les résultats préliminaires. Ce projet sera analysé non seulement en tant qu'étude de cohorte, mais donnera également lieu à des analyses secondaires des séries de cas autocontrôlées. L'étude a été mise en œuvre de septembre 2014 à mai 2016. En tout, plus de 30 000 nourrissons ont été inclus dans l'étude et ont fait l'objet d'un suivi hebdomadaire jusqu'à 4 semaines après l'administration de la troisième dose de vaccin. La collecte de données est achevée et l'analyse des données est en cours, en vue d'une publication.

Le GACVS a reconnu la qualité de la conduite de l'étude, l'exhaustivité du suivi et la rigueur et la rapidité de la collecte des données. L'analyse primaire n'a révélé aucun problème de sécurité. Cette étude permettra de mieux caractériser les facteurs associés à l'apparition de manifestations défavorables temporairement liées à la vaccination en début de vie. Elle fournira une base empirique solide pour illustrer l'apparition par coïncidence des MAPI graves et estimer la fréquence avec laquelle elles sont susceptibles de survenir.

### **Projet d'alignement mondial de l'évaluation de la sécurité des vaccins durant la grossesse (GAIA)**

La vaccination durant la grossesse est un moyen efficace de protéger les mères et leurs nourrissons contre les maladies infectieuses. Cependant, du fait de l'hétérogénéité des définitions appliquées aux termes employés pour évaluer la sécurité des vaccins, ainsi que des méthodes de collecte et de présentation des données, il est difficile de comparer les résultats provenant d'études et de contextes différents. Pour faciliter la comparaison des résultats d'une étude à l'autre, il importe donc d'harmoniser les termes, les concepts et les définitions de cas normalisés utilisés pour caractériser les principales manifestations visées par la surveillance de la sécurité des vaccins.

En 2014, l'OMS a organisé une consultation d'experts pour a) examiner les définitions de cas actuellement appliquées aux manifestations obstétricales et pédiatriques indésirables, ainsi que les documents d'orientation en la matière; b) définir les termes prioritaires relatifs aux principales manifestations

definitions for these events; and d) recommend a core data set of key terms of events to be collected when monitoring safety of vaccines used in pregnancy. The consultation also recommended developing a guidance document for data collection, analysis and presentation of safety data, tools for harmonized data collection, data sharing, and the use of health-care data sets to strengthen safety surveillance.

The Global Alignment of Immunization safety Assessment in pregnancy (GAIA) network was formed to help establish a global, common understanding of outcomes and approaches to monitoring safety of vaccines used in pregnancy with particular focus on LMICs. GAIA has prepared draft guidelines – “Guidelines for collection, analysis and presentation of safety data in clinical trials of vaccines in pregnant women” on prioritizing data to be collected in studies of the use of vaccines in pregnancy, and to assist their applicability in various geographical, cultural and resource settings, including LMICs. The intention is also to optimize the use of data obtained from participants in clinical trials by improving data accuracy and comparability.

The guidelines are intended for all entities involved in the planning, evaluation, and implementation of studies on vaccines used in pregnancy. However, they are not regulatory in nature, and are not intended to replace established or mandated processes of adverse event reporting. In their current form, applying all recommended standards may thus prove complex for some settings.

The guideline document emphasizes 5 aspects of data collection for pregnancy vaccine trials: (i) collection of background data; (ii) pre-vaccination screening data; (iii) vaccine- and immunization-related data; (iv) follow-up monitoring data (including birth-related and neonatal data); and (v) adverse event monitoring data (including maternal, fetal and infant). While it may not be practical to pre-define and solicit all possible clinical and laboratory outcomes, a core dataset should be collected in all vaccine trials in pregnancy, where feasible. Two levels of priority for data collection have been defined: priority 1 – data considered important for the understanding of the trial results and/or required by national and/or international regulatory authorities; and priority 2 – data considered less important but helpful.

The guidelines prepared by GAIA were reviewed and discussed by the pregnancy subgroup of GACVS and at

devant faire l'objet d'une surveillance continue de la sécurité des vaccins pendant la grossesse; c) élaborer des définitions conceptuelles de ces manifestations; et d) recommander un ensemble de données de base des termes clés applicables aux manifestations indésirables à recueillir lors des activités de surveillance de la sécurité des vaccins administrés durant la grossesse. Durant la consultation, il a également été recommandé d'élaborer un document d'orientation sur la collecte, l'analyse et la présentation des données de sécurité, les outils permettant d'harmoniser la collecte des données, l'échange des données et l'utilisation d'ensembles de données sur les soins de santé pour renforcer la surveillance de la sécurité des vaccins.

Le réseau d'alignement mondial de l'évaluation de la sécurité des vaccins durant la grossesse (GAIA) a été établi pour favoriser une compréhension commune à l'échelle mondiale des résultats et des méthodes de surveillance de la sécurité des vaccins utilisés durant la grossesse, en mettant particulièrement l'accent sur les pays à revenu faible ou intermédiaire. Dans le cadre de cette initiative, un projet de lignes directrices, intitulé «Lignes directrices pour la collecte, l'analyse et la présentation des données de sécurité dans les essais cliniques sur les vaccins administrés aux femmes enceintes», a été élaboré pour fournir des orientations sur les données à recueillir en priorité dans les études portant sur les vaccins administrés durant la grossesse et pour donner des conseils sur leur applicabilité à divers contextes géographiques et culturels et divers niveaux de ressources, y compris dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. L'objectif est également d'optimiser l'utilisation des données obtenues auprès des participants aux essais cliniques en améliorant l'exactitude et la comparabilité des données.

Ces lignes directrices sont destinées à toutes les entités participant à la planification, à l'évaluation et à la conduite d'études sur les vaccins administrés pendant la grossesse. Cependant, elles n'ont pas de caractère réglementaire et ne sont pas destinées à remplacer les processus établis et obligatoires de notification des manifestations indésirables. Sous leur forme actuelle, les normes recommandées pourront s'avérer difficiles à appliquer dans certains contextes.

Le document d'orientation met l'accent sur 5 aspects de la collecte de données dans les essais cliniques des vaccins administrés pendant la grossesse: i) collecte des données de base; b) données de dépistage avant la vaccination; c) données relatives au vaccin et à la vaccination, d) données de suivi (notamment données liées à la naissance et au nouveau-né); et e) données de surveillance des manifestations indésirables (chez la mère, le fœtus et le nourrisson). Bien qu'il ne soit pas toujours aisé de prédéfinir et de solliciter tous les résultats cliniques et biologiques possibles, il convient, dans la mesure du possible, de recueillir un ensemble de données de base dans tous les essais portant sur les vaccins durant la grossesse. Deux niveaux de priorité ont été définis pour la collecte des données – priorité 1: données jugées importantes pour la compréhension des résultats de l'essai et/ou requises par les autorités de réglementation nationales et/ou internationales; et priorité 2: données jugées moins importantes mais utiles.

Les lignes directrices préparées par GAIA ont fait l'objet d'un examen et d'une discussion par le sous-groupe du GACVS

the IABS<sup>4</sup> “Harmonized Safety Monitoring of Immunization in Pregnancy International Consensus Conference” in March 2016, following which they were revised. GACVS reviewed the revised version and agreed that a global concerted approach was needed towards harmonized safety data collection in vaccine trials in pregnancy.

The Committee considered the GAIA guidelines timely and useful and noted that they should provide for flexibility regarding core data collection requirements as data collection in certain settings may not be feasible. Challenges related to infrastructure, availability of background data, changes in background rates or clinical standards in various settings should also be acknowledged, including the fact that the presence of researchers will affect some pregnancy-related outcomes. GACVS also noted the possibility of updating these guidelines which may also be applicable for safety monitoring in the context of observational studies. Furthermore, to test and facilitate their implementation, the Committee stressed the need for field testing and review, the generation of practical tools for investigators, capacity-building/training and a dissemination strategy.

### Dengue vaccine update

GACVS last reviewed dengue vaccines in June 2015<sup>5</sup> and considered the Phase III clinical trial and long-term safety data of the tetravalent dengue vaccine CYD-TDV (Dengvaxia, manufactured by Sanofi Pasteur). Short-term safety surveillance of common adverse events demonstrated that the vaccine is well-tolerated. However, GACVS noted particular safety concerns related to the observed risk of hospitalized and severe dengue among children aged 2–5 years during the third year following vaccination. GACVS also recommended monitoring the risk of severe dengue among individuals of all ages who are seronegative prior to immunization, as well as among immunocompromised and older individuals (>45 years of age).

In April 2016, SAGE published recommendations indicating who would benefit most from CYD-TDV vaccination and issued guidelines for post-licensure surveillance.<sup>6</sup> In particular, SAGE recommended that countries considered introducing CYD-TDV only in geographical settings (national or subnational) with high endemicity, as indicated by seroprevalence of approximately >70% in the age group targeted for vaccination or other suitable epidemiologic markers. Pregnancy remains a contraindication.

To date, although licenced in several countries, CYD-TDV has been introduced to the public vaccination programmes of one country alone – the Philippines.

chargé des questions liées à la grossesse. Elles ont également été débattues lors de la Conférence de consensus internationale sur la surveillance harmonisée de la sécurité vaccinale durant la grossesse,<sup>4</sup> tenue en mars 2016, avant d’être révisées. Le GACVS a examiné cette nouvelle version et convenu qu’une approche mondiale concertée est nécessaire pour parvenir à une harmonisation de la collecte des données sur l’innocuité lors des essais sur les vaccins administrés durant la grossesse.

Il a jugé que les lignes directrices proposées par GAIA étaient utiles et opportunes. Le GACVS a ajouté qu’il serait souhaitable qu’elles prévoient une certaine flexibilité des exigences relatives à la collecte des données de base car dans certains contextes, la collecte de toutes les données indiquées pourrait s’avérer impossible. Il importe de tenir compte des difficultés pouvant exister en termes d’infrastructure, de disponibilité des données de base, d’évolution des taux de base ou des normes cliniques dans divers contextes, ainsi que de reconnaître que la présence des chercheurs pourra parfois avoir une incidence sur les issues de la grossesse. Le GACVS a fait valoir que ces lignes directrices pourront être actualisées et qu’elles pourraient également être appliquées à la surveillance de la sécurité dans le cadre des études d’observation. En outre, pour tester et faciliter leur mise en œuvre, le GAVCS a souligné la nécessité de mener des essais et un examen sur le terrain, de mettre au point des outils pratiques à l’usage des chercheurs, d’entreprendre des activités de renforcement des capacités et de formation, et d’élaborer une stratégie de diffusion.

### Mise à jour sur le vaccin contre la dengue

Lors de son dernier examen des vaccins contre la dengue, en juin 2015,<sup>5</sup> le GACVS a étudié les données issues des essais cliniques de Phase III du vaccin CYD-TDV (vaccin tétavalent contre la dengue appelé Dengvaxia, produit par Sanofi Pasteur), notamment les données sur son innocuité à long terme. La surveillance de l’innocuité à court terme des manifestations indésirables les plus courantes a montré que le vaccin est bien toléré. Le GACVS a toutefois noté que le risque d’hospitalisation et de dengue sévère observé chez les enfants de 2 à 5 ans dans la troisième année suivant la vaccination était une source de préoccupation particulière. Il a également recommandé de surveiller le risque de dengue sévère chez les personnes de tous âges qui sont séronégatives avant la vaccination, ainsi que chez les sujets immunodéprimés ou appartenant à une tranche d’âge plus avancée (>45 ans).

En avril 2016, le SAGE a émis des recommandations identifiant les personnes susceptibles de tirer le plus grand avantage de la vaccination par le CYD-TDV et a formulé des orientations générales sur la surveillance post-homologation.<sup>6</sup> Le SAGE a en particulier recommandé que les pays envisagent une introduction du CYD-TDV uniquement dans les zones géographiques (nationales ou infranationales) de forte endémicité, caractérisées par une séroprévalence d’environ  $\geq 70\%$  dans la tranche d’âge ciblée par la vaccination ou par d’autres marqueurs épidémiologiques adaptés. La grossesse reste une contre-indication.

Bien que le CYD-TDV soit désormais homologué dans plusieurs pays, seules les Philippines l’ont introduit à ce jour dans leur programme public de vaccination. Il y est administré dans le

<sup>4</sup> The International Alliance for Biological Standardization.

<sup>5</sup> See No. 34, 2015, pp. 421–423.

<sup>6</sup> See No. 21, 2016, pp. 282–284.

<sup>4</sup> The International Alliance for Biological Standardization (IABS).

<sup>5</sup> Voir N° 34, 2015, p. 421-423.

<sup>6</sup> Voir N° 21, 2016, p. 282-284.



Here, CYD-TDV vaccination is administered as part of a school-based programme targeting 4th grade children (aged 9–10 years) in 3 highly endemic regions. The first child in the Philippines was vaccinated in April 2016. Currently, approximately 247 820 children are immunized, with a planned total cohort of about 750 000. In this cohort AEFI are monitored through enhanced passive surveillance. All serious AEFI are investigated promptly and reviewed by an independent expert committee. Thus far, 518 AEFIs have been reported including 21 serious AEFIs with 2 deaths. Those included 2 anxiety reactions and 4 cases classified as consistent with a causal association to the vaccine that recovered.

GACVS noted the commitment of the Government of the Philippines, the community and the vaccine and health-care providers in implementing the dengue vaccination programme. The Philippines, as the first country to introduce CYD-TDV vaccination, will thus provide critical post-licence AEFI surveillance data that will benefit and inform the global community and other jurisdictions.

Representatives of Sanofi Pasteur, the manufacturer of the CYD-TDV vaccine Dengvaxia, gave a presentation to GACVS in which they addressed the longer-term follow-up of hospitalized dengue among Phase III clinical trial participants. With follow-up occurring after 4 years since the first dose of vaccine, no consistent increase was observed in the relative risk of hospitalization or severe dengue in vaccinated individuals aged 9–16 years. However in the younger age group of 2–8 years, an increased relative risk (RR>1, not reaching significance) was observed that declined after 3 years since the first dose. Dengvaxia is not licensed for children aged <9 years.

Following the introduction of dengue vaccination programmes, GACVS recommends robust, ongoing surveillance with particular emphasis on establishing disease and vaccination history. This requires allocating resources specifically to vaccination registries and ensuring that cases of hospitalized dengue are confirmed in accordance with established case definition. This may be feasible at sentinel sites only. Existing and planned clinical efficacy trials should be evaluated in depth and include careful assessment of pre-immunization seropositivity in selected cohorts. Data from these trials will contribute to a greater understanding of the potential risk factors and underlying immunology of dengue infection and severe dengue post-vaccination.

### **Proof-of-concept study through multi-country collaboration**

In 2011 WHO and partners published the Global Vaccine Safety Blueprint<sup>7</sup> with the aim of optimizing the safety of vaccines through the effective use of pharmacovigilance principles and methods. An aspect of this was to

cadre d'un programme de vaccination mené en milieu scolaire chez les enfants en 4e année d'école primaire (âgés de 9-10 ans) dans 3 régions fortement endémiques. Le premier enfant a été vacciné aux Philippines en avril 2016 et actuellement, quelque 247 820 enfants ont reçu le vaccin, la cohorte totale ciblée s'élevant à environ 750 000 enfants. Le suivi des MAPI dans cette cohorte est assuré par une surveillance passive renforcée. Toutes les MAPI graves font l'objet d'une enquête rapide et sont examinées par un comité d'experts indépendants. À ce jour, 518 MAPI ont été notifiées, dont 21 MAPI graves et 2 décès. Parmi ces MAPI figuraient 2 réactions anxieuses et 4 cas considérés comme compatibles avec un lien de causalité avec le vaccin, désormais guéris.

Le GACVS a pris bonne note l'engagement du Gouvernement des Philippines, des communautés, des prestataires de soins et des vaccinateurs qui ont participé à la mise en œuvre du programme de vaccination contre la dengue. Étant le premier pays à avoir déployé le CYD-TDV, les Philippines pourront fournir des données cruciales de surveillance post-homologation des MAPI, qui seront d'une grande utilité pour la communauté mondiale et orienteront les décisions d'autres juridictions.

Des représentants de Sanofi Pasteur, le fabricant de Dengvaxia, ont également présenté au GACVS un exposé sur le suivi à plus long terme des cas hospitalisés de dengue parmi les participants des essais cliniques de Phase III. Au terme d'un suivi de plus de 4 ans depuis la première dose de vaccin, aucune augmentation systématique du risque relatif d'hospitalisation ou de dengue sévère n'a été constatée chez les sujets vaccinés de 9 à 16 ans. Toutefois, chez les plus jeunes (2 à 8 ans), on observe un risque relatif accru (RR>1, sans atteindre un niveau significatif), qui redescend après la 3e année suivant la première vaccination. Le Dengvaxia n'est pas homologué pour les enfants de <9 ans.

Suite à l'introduction des programmes de vaccination contre la dengue, le GACVS recommande d'assurer une surveillance rigoureuse et persistante, en mettant particulièrement l'accent sur la détermination des antécédents de vaccination et de dengue. Cela suppose que des ressources soient spécifiquement allouées à la tenue des registres de vaccination et à l'identification des cas hospitalisés de dengue, conformément à la définition de cas établie. Il se peut que cela ne soit réalisable que sur les sites sentinelles. Les essais présents ou futurs sur l'efficacité thérapeutique devront être évalués de manière approfondie, avec notamment un examen minutieux de la séropositivité avant la vaccination chez certaines cohortes. Les données issues de ces essais contribueront à une meilleure compréhension des facteurs de risque potentiels et des aspects immunologiques sous-jacents de la dengue, voire de la dengue sévère, après la vaccination.

### **Étude de preuve de concept pour une collaboration multi-pays**

En 2011, l'OMS et ses partenaires ont publié le Projet mondial pour la sécurité des vaccins<sup>7</sup> en vue d'optimiser la sécurité des vaccins en faisant un usage efficace des principes et des méthodes de pharmacovigilance. L'une des composantes de ce projet consis-

<sup>7</sup> WHO Global Vaccine Safety Blueprint. Available at [http://vaccine-safety-training.org/tl\\_files/vs/pdf/WHO\\_IVB\\_12.07\\_eng.pdf](http://vaccine-safety-training.org/tl_files/vs/pdf/WHO_IVB_12.07_eng.pdf), accessed June 2016.

<sup>7</sup> WHO Global Vaccine Safety Blueprint. Disponible à l'adresse: [http://vaccine-safety-training.org/tl\\_files/vs/pdf/WHO\\_IVB\\_12.07\\_eng.pdf](http://vaccine-safety-training.org/tl_files/vs/pdf/WHO_IVB_12.07_eng.pdf); consulté en juin 2016.

enhance the capacity for vaccine safety assessment beyond basic pharmacovigilance in LMICs. The Global Vaccine Safety Initiative, jointly with PAHO and VACCINE.GRID,<sup>8</sup> and through the WHO Secretariat, tested the development of a global network of hospital-based sentinel sites for vaccine safety signal verification and hypothesis testing in LMICs.

A demonstration project was conducted to assess the feasibility, quality and potential for sustainability of a multi-country collaboration for the evaluation of rare vaccine adverse events. The process of setting up the collaboration and conducting a study along with preliminary results were presented to GACVS and complemented by the perspective from one participating institution. A total of 25 hospitals in 16 countries participated in the demonstration project. The project assessed the capacity of the network to verify the known association of measles-containing vaccines and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) as well as aseptic meningitis associated with the mumps component of some measles/mumps/rubella (MMR) vaccines. The study sites offered training, either in person or by webinars, on the study protocol and study tools and procedures for data collection, local analysis and sharing to a central analysis hub through a secure portal. Case validation was retrospective, based on computer records or log book searches. Following validation, the pooled analysis identified the known ITP association with measles vaccine and the expected association of aseptic meningitis with some MMR vaccines.

GACVS recognized the effort required to successfully perform this complex study. The demonstration project contributed to the development of expertise at many sites involving interested physicians and nurses with GACVS focusing on the questions of sustainability and lessons learned. It is important that the site-specific experience in study implementation, and the collection of quality data, is documented; this will help the conduct of future studies of rare serious health events related to vaccines. In order to accomplish this, WHO must maintain contact with the sites and further communicate with their respective governments to demonstrate the value of this enhanced vaccine safety capacity. Integration of these capacities into the national vaccine pharmacovigilance system would ensure country ownership and sustainability. Sustainability also depends on future funding mechanisms, buy-in from the countries involved and whether there are relevant studies to be conducted. To maintain this expertise, one possibility discussed was to expand beyond vaccine safety to other relevant vaccine studies such as surveillance of vaccine preventable diseases. Following the publication of results from this collaboration, the next steps will be for further work to be carried out on sustainability and identifying relevant future projects. ■

tait à renforcer la capacité d'évaluation de la sécurité des vaccins au-delà de la pharmacovigilance de base dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. L'Initiative mondiale pour la sécurité des vaccins, en collaboration avec l'Organisation panaméricaine de la Santé et VACCINE.GRID,<sup>8</sup> et au travers de son secrétariat sis à l'OMS, a testé un concept reposant sur la mise en place d'un réseau mondial de sites sentinelles hospitaliers pour la vérification des signaux de sécurité des vaccins et la mise à l'essai des hypothèses dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Un projet pilote a été réalisé pour évaluer la faisabilité, la qualité et la pérennité potentielle d'une collaboration multi-pays visant à étudier les manifestations postvaccinales indésirables rares. Le processus utilisé pour établir cette collaboration et conduire une étude a été présenté au GACVS, de même que les résultats préliminaires. Cet exposé a été complété par la perspective offerte par l'une des institutions participantes. En tout, 25 hôpitaux dans 16 pays ont participé au projet pilote. Le projet visait à évaluer la capacité du réseau à vérifier l'association connue entre les vaccins à valence rougeole et le purpura thrombopénique idiopathique (PTI), ainsi que la méningite à liquide clair associée à la composante antiourlienne de certains vaccins antirougeoleux-antiourlien-antirubéoleux (ROR). Les sites inclus dans l'étude ont bénéficié d'une formation, en personne ou en ligne, sur le protocole de l'étude, ainsi que sur les outils et procédures de collecte, d'analyse locale et de transfert des données vers une plateforme d'analyse centralisée au moyen d'un portail sécurisé. La validation des cas était rétrospective, reposant sur une recherche des dossiers ou registres informatiques. Après la validation, la méta-analyse est parvenue à identifier l'association connue entre le PTI et le vaccin antirougeoleux, ainsi que l'association escomptée entre la méningite à liquide clair et certains vaccins ROR.

Le GACVS a salué les efforts déployés pour mener à bien cette étude complexe. Il a ajouté que ce projet pilote contribuera à améliorer le savoir-faire sur de nombreux sites où travaillent des médecins et des infirmiers intéressés en la matière. Le GACVS a mis l'accent sur les questions de pérennité et les enseignements tirés de cette collaboration. Il est important qu'au niveau de chaque site, l'expérience faite de l'étude et de la collecte de données de qualité soit consignée pour guider la réalisation de futures études sur les manifestations graves et rares associées à la vaccination. À cet effet, il convient que l'OMS demeure en contact avec les sites et continue de communiquer avec les gouvernements respectifs correspondants afin de démontrer les bénéfices de cette capacité améliorée d'évaluation de la sécurité des vaccins. L'intégration de ces capacités dans le système national de pharmacovigilance vaccinale permettrait de garantir l'adhésion des pays et la pérennité de cet effort. Cette pérennité dépendra également des futurs mécanismes de financement, de l'engagement des pays eux-mêmes et de l'existence d'études pertinentes à entreprendre. Pour préserver ce savoir-faire, l'une des possibilités évoquées serait d'étendre cette initiative au-delà des seules questions de sécurité des vaccins pour inclure d'autres études appropriées sur les vaccins, comme la surveillance des maladies évitables par la vaccination. Après la publication des résultats issus de cette collaboration, les prochaines étapes consisteront à approfondir la réflexion sur les moyens de pérenniser cet effort et à identifier des projets futurs adaptés. ■

<sup>8</sup> See <http://www.vaccinegrid.org/public.html>

<sup>8</sup> Voir <http://www.vaccinegrid.org/public.html>