



## Contents

389 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 June 2018

## Sommaire

389 Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 6-7 juin 2018

## Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 June 2018

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 38th meeting in Geneva, Switzerland, on 6–7 June 2018.<sup>2</sup> The Committee discussed 2 vaccine safety issues: pharmacovigilance in the RTS,S malaria vaccine pilot study and data on dengue vaccine from the Philippines. It also reviewed three generic issues: progress in the Global Vaccine Safety Initiative (GVSI), communication about vaccine safety and new developments in the Vaccine Safety Net (VSN).

### Pharmacovigilance in pilot use of malaria vaccine

Following a joint review convened by the African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF), the national regulatory authorities of Ghana, Kenya and Malawi granted special authorization in May 2018 for use of the RTS,S malaria vaccine in the planned pilot implementation programme. It is anticipated that introduction will commence later this year. GACVS has assessed the safety profile of RTS,S throughout its development and clinical trials and will continue to assess safety data arising from the pilot implementation.<sup>3</sup> Safety data will be derived from: (i) post-marketing monitoring of cohort

## Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 6-7 juin 2018

Le comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS), un organe consultatif indépendant composé d'experts cliniques et scientifiques, qui fournit 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 38<sup>e</sup> réunion à Genève (Suisse) les 6 et 7 juin 2018.<sup>2</sup> À cette occasion, il a examiné les 2 questions relatives à la sécurité vaccinale suivantes: pharmacovigilance dans le cadre de l'étude pilote du vaccin antipaludique RTS,S et données relatives au vaccin contre la dengue provenant des Philippines. Il a aussi traité 3 questions génériques: progrès de l'Initiative mondiale pour la sécurité des vaccins (GVSI), communication à propos de l'innocuité des vaccins et faits nouveaux concernant le Réseau pour la sécurité des vaccins (VSN).

### Pharmacovigilance pour l'utilisation pilote du vaccin antipaludique

Suite à un examen conjoint organisé par le Forum africain pour la réglementation des vaccins (AVAREF), les autorités de réglementation nationales du Ghana, du Kenya et du Malawi ont accordé en mai 2018 une autorisation spéciale pour l'utilisation du vaccin antipaludique RTS,S dans le cadre du programme de mise en œuvre pilote prévu. L'introduction de ce vaccin devrait débuter ultérieurement dans l'année. Le GACVS a évalué le profil d'innocuité du RTS,S tout au long de sa mise au point et des essais cliniques et continuera d'apprécier les données d'innocuité apportées par la mise en œuvre pilote.<sup>3</sup> Ces données proviendront: (i) de la surveillance post-commercialisation des événements survenant parmi des

ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

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

07.2018  
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. The experts included people affiliated with: Department of Health, Manila, the Philippines; Food and Drugs Authority and Expanded Programme on Immunization, Ghana Health Service, Accra, Ghana; Pharmacy and Poisons Board and National Vaccine and Immunization Programme, Nairobi, Kenya; Pharmacy, Medicines and Poisons Board and Expanded Programme on Immunization, Ministry of Health, Lilongwe, Malawi; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), USA; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy; Monash Children's Hospital, Melbourne, Australia; and Sanofi Pasteur, Lyon, France.

<sup>3</sup> See No. 28, 2017, pp. 393–396.

<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: Department of Health, Manila (Philippines), Food and Drug Authority and Expanded Programme on Immunization, Ghana Health Service, Accra (Ghana), Pharmacy and Poisons Board and National Vaccine and Immunization Programme, Nairobi (Kenya); Pharmacy, Medicines and Poisons Board and Expanded Programme on Immunization, Ministry of Health, Lilongwe (Malawi); Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA, Etats-Unis d'Amérique); Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome (Italie); Monash Children's Hospital, Melbourne (Australie) et Sanofi Pasteur, Lyon (France).

<sup>3</sup> Voir N° 28, 2017, pp. 393-396.

events by the manufacturer GlaxoSmithKline (GSK), with detailed active follow-up; (ii) surveillance of mortality throughout the pilot area and surveillance of meningitis and cerebral malaria in sentinel hospitals in both control and RTS,S areas; (iii) active surveillance of adverse events of special interest (AESI); and (iv) pharmacovigilance through passive reports of adverse events following immunization (AEFI) with all vaccines from each country. A communications strategy and mechanisms for sharing these data during implementation are being developed to ensure that data flow between and within each country (as part of the pilot study and as part of national pharmacovigilance) and from GSK to the African Regional Safety Committee and the coordinators of the pilot implementation study, AVAREF and GACVS.

In June 2017, GACVS endorsed criteria to ensure that each country had a functioning system for reporting and assessing AEFI in time for introduction of the pilot project.<sup>4</sup> The criteria are: (i) a minimum of 10 AEFI reports per 100 000 surviving infants; (ii) a functioning AEFI committee that meets regularly; (iii) trained, resourced AEFI investigation teams; (iv) safety communications plans evaluated and tested; (v) an identified focal person in each country's expanded programme on immunization to oversee and ensure optimal reporting and training; and (vi) methods for active surveillance of AESI developed and data collection initiated.

Each country reported progress at the GACVS meeting in December 2017 and have now provided further updates. Ghana is meeting all the criteria. Regular training is provided to health care workers in reporting AEFI, and further training is planned for both the AEFI committee and the investigation teams. Reporting targets are shared with regions, and job aids have been developed. A communications plan is ready to be tested. In Malawi, although the reporting rates for 2017 are on target, more training is required in the pilot areas to sensitize health care workers and for investigation teams to assess AEFI and to use the reporting tools. Communications plans have been developed and have been pilot-tested, and training is planned. In Kenya, although the reporting rate is below 10 per 100 000, sensitization projects were begun in May 2018, and a second round of sensitization is planned just before introduction of RTS,S. Electronic reporting is being pilot-tested in one county. A communications plan is being drafted and members of the national AEFI committee appointed. Training for AEFI investigation teams is planned.

GACVS encouraged each country to ensure training of investigation teams and sensitization for reporting as soon as possible, so that AEFI surveillance would be functioning when pilot implementation began. It also stressed the importance of ensuring the timely availability of individual data on AEFI in order that the levels and quality of reporting can be monitored regularly throughout the pilot project and any improvements made when necessary. GACVS also noted that barriers

cohorte de personnes vaccinées par le fabricant GlaxoSmithKline (GSK), accompagnée d'un suivi actif détaillé de ces événements; (ii) de la surveillance de la mortalité dans l'ensemble de la zone pilote et de celle de la méningite et du paludisme cérébral dans les hôpitaux sentinelles des zones où l'on administre le RTS,S et des zones témoins; (iii) de la surveillance active des événements indésirables présentant un intérêt particulier (AESI); et (iv) de la pharmacovigilance par le biais des rapports passifs de manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI) émis par chacun des pays pour l'ensemble des vaccins. Une stratégie de communication et des mécanismes permettant d'échanger ces données pendant la mise en œuvre sont en cours de développement pour s'assurer d'une bonne circulation des données entre les pays et au sein de chacun d'eux (dans le cadre de l'étude pilote et de la pharmacovigilance nationale) et en provenance du GSK vers le Comité de sécurité régionale africain et les coordonnateurs de l'étude de mise en œuvre pilote, l'AVAREF et le GACVS.

En juin 2017, le GACVS a approuvé des critères visant à garantir que chaque pays dispose d'un système fonctionnel de notification et d'évaluation des MAPI à temps pour l'introduction du projet pilote.<sup>4</sup> Ces critères sont: (i) un minimum de 10 notifications de MAPI pour 100 000 naissances vivantes; (ii) un comité des MAPI fonctionnel, se réunissant régulièrement; (iii) des équipes d'investigation des MAPI formées et dotées de ressources suffisantes; (iv) des plans de communication à propos de la sécurité vaccinale évalués et testés; (v) un point focal pour le Programme élargi de vaccination désigné dans chaque pays pour superviser et garantir une notification et une formation optimales; et (vi) des méthodes de surveillance active des AESI bien au point et une collecte des données déjà entamée.

Chaque pays a rendu compte des progrès réalisés à la réunion de décembre 2017 du GACVS et a fourni à ce jour des points réguliers. Le Ghana remplit tous les critères. Les agents de santé reçoivent une formation régulière à la notification des MAPI et des formations supplémentaires sont prévues à la fois pour le comité des MAPI et les équipes d'investigation. Les cibles en matière de notification sont communiquées aux régions et des aide-mémoires ont été mis au point. Un plan de communication est prêt à être testé. Au Malawi, si les taux de notification pour l'année 2017 atteignent la cible, des formations supplémentaires sont nécessaires dans les zones pilotes pour sensibiliser le personnel soignant et les équipes d'investigation à l'évaluation des MAPI et à l'utilisation des outils de notification. Des plans de communication ont été élaborés et testés à l'échelle pilote et des formations sont prévues. Au Kenya, malgré un taux de notification inférieur à 10 pour 100 000, des projets de sensibilisation ont débuté en mai 2018 et il est prévu une seconde tournée de sensibilisation immédiatement avant l'introduction du vaccin RTS,S. La notification électronique fait l'objet d'un essai pilote dans un pays. Un plan de communication est en cours d'élaboration et les membres du comité des MAPI national ont été nommés. La formation des équipes d'investigation des MAPI est planifiée.

Le GACVS a encouragé chaque pays à former les équipes d'investigations et à les sensibiliser à la notification dès que possible, de manière à ce que la surveillance des MAPI soit opérationnelle lors du début de la mise en œuvre pilote. Il a aussi souligné l'importance de garantir la disponibilité en temps utile de données individuelles concernant les MAPI afin de pouvoir suivre régulièrement le niveau et la qualité de la notification sur l'ensemble du projet pilote et toutes les améliorations effectuées en cas de besoin. Le GACVS a aussi noté qu'il

<sup>4</sup> See No. 3, 2018, pp. 17–19.

<sup>4</sup> Voir N° 3, 2018, pp. 17-19.

to reporting, such as the belief of health care workers that a report indicates an error on their part, should be addressed in training.

For criterion (vi), on active surveillance, a working group with representatives from each country, WHO and the Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA, USA) has produced a manual that can be adapted in each country to its protocols for AESI surveillance. The manual, which covers 11 adverse events with both Brighton case definitions and simplified working case definitions, was presented for comment to GACVS. Surveillance would be limited to the duration of the pilot implementation project and to the target age group in both the control areas and those receiving RTS,S. Each country will identify which health care workers and health care facilities are to be responsible for active surveillance. Cases will be identified by regular review and extraction of case details at the facilities on reporting forms. The data will then be entered into a dedicated AESI database. GACVS agreed that development of country protocols, training and testing should proceed as soon as possible, and these activities are planned for the third quarter of 2018. GACVS noted that, if pilot implementation of RTS,S starts later in 2018, AESI surveillance may not be fully in place. Surveillance is an important component of the safety evaluation that allows comparison of control areas with those in which RTS,S is implemented and should be initiated as soon as possible.

### Safety of dengue vaccine in the Philippines

GACVS last reviewed the CYD-TDV dengue vaccine at its meeting on 6–7 December 2017.<sup>5</sup> The Committee noted that long-term follow-up in clinical efficacy trials indicated that, overall, vaccinated trial participants had a reduced risk of virologically confirmed severe dengue and hospitalization; however, a subset of trial participants who had not been infected with dengue virus before vaccination (i.e. dengue-naïve, seronegative according to the NS1 assay) had a higher risk of severe dengue and hospitalization. The new evidence presented at that meeting was based on a reanalysis of the clinical trial data by the manufacturer, with a new test that distinguishes individuals with and without previous exposure to wild dengue virus retrospectively.<sup>6</sup> The WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization previously identified research on vaccine safety in this seronegative population as a priority.<sup>7</sup> Following the December 6–7 meeting in 2017, GACVS recommended that CYD-TDV not be administered to individuals who have not been previously infected with wild dengue virus. GACVS also noted that no data are currently available to allow an analysis of risk according to the number of vaccine doses received by people who are seronegative at baseline.

At its meeting on 17–18 April 2018, SAGE advised countries considering CYD-TDV vaccination as part of their dengue control programme to include pre-vaccination

fallait réduire par la formation les obstacles à la notification tels que la croyance des membres du personnel soignant selon laquelle une notification indiquerait une erreur de leur part.

Concernant le critère (vi), relatif à la surveillance active, un groupe de travail comprenant des représentants de chaque pays, de l'OMS et des Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA, États-Unis d'Amérique) a produit un manuel pouvant être adapté aux protocoles de surveillance des AESI de chaque pays. Ce manuel, qui couvre 11 manifestations indésirables avec des définitions de cas de Brighton et des définitions de cas de travail simplifiées a été présenté pour observations au GACVS. La surveillance devrait se limiter à la durée du projet de mise en œuvre pilote et à la tranche d'âge ciblée, à la fois dans la zone témoin et dans celle recevant le RTS,S. Chaque pays identifiera quels membres du personnel soignant et quels établissements de soins seront responsables de la surveillance active. Les cas seront repérés par des examens réguliers et une extraction des informations relatives aux cas au niveau des établissements pour les consigner dans les formulaires de notification. Ces données seront ensuite saisies dans une base de données spécialement affectée au MAPI. Le GACVS est convenu qu'il fallait procéder à l'élaboration des protocoles, aux formations et aux tests dans les pays dès que possible et que ces activités étaient planifiées pour le troisième trimestre 2018. Le GACVS a aussi noté que si la mise en œuvre pilote du vaccin RTS,S devait débiter plus tardivement en 2018, la surveillance des AESI pourrait ne pas être totalement en place. Cette surveillance est une composante importante de l'évaluation de l'innocuité, permettant une comparaison entre les zones témoins et celles où l'on administre le RTS,S et devrait être lancée dès que possible.

### Innocuité du vaccin contre la dengue aux Philippines

Le GACVS a examiné pour la dernière fois le vaccin CYD-TDV contre la dengue lors de sa réunion des 6 et 7 décembre 2017.<sup>5</sup> Le comité a pris note qu'un suivi à long terme dans le cadre d'essais cliniques d'efficacité indiquait que, globalement, les participants aux essais vaccinés présentaient un risque réduit de dengue sévère virologiquement confirmée et d'hospitalisation; néanmoins, un sous-ensemble de participants n'ayant pas été infectés par le virus de cette maladie avant leur vaccination (c'est-à-dire naïfs pour cette maladie, séronégatifs selon l'essai NS1) manifestaient un risque accru de dengue sévère et d'hospitalisation. Ces nouveaux éléments, présentés lors de la réunion, reposaient sur une réanalyse des données de l'essai clinique par le fabricant à l'aide d'un nouveau test distinguant rétrospectivement les individus avec ou sans exposition antérieure au virus sauvage de la dengue.<sup>6</sup> Le Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS (SAGE) sur la vaccination a désigné la recherche sur l'innocuité du vaccin dans cette population séronégative comme une priorité.<sup>7</sup> Suite à la réunion des 6 et 7 décembre 2017, le GACVS a recommandé de ne pas administrer le CYD-TDV à des individus n'ayant pas subi d'infection antérieure par le virus sauvage de la dengue. Le GACVS a aussi noté qu'on ne disposait actuellement d'aucune donnée permettant d'analyser les risques en fonction du nombre de doses vaccinales reçues par les personnes séronégatives au départ.

Lors de sa réunion du 17 et 18 avril 2018, le SAGE a conseillé aux pays envisageant la vaccination par le CYD-TDV dans le cadre de leur programme de lutte contre la dengue d'inclure

<sup>5</sup> See No. 3, 2018, pp. 21–25.

<sup>6</sup> Sridhar S et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine efficacy. *N Engl J Med* 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1800820.

<sup>7</sup> See No. 21, 2016, pp. 282–284.

<sup>5</sup> Voir N° 3, 2018, pp. 21-25.

<sup>6</sup> Sridhar S et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine efficacy. *N Engl J Med* 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1800820.

<sup>7</sup> Voir N° 21, 2016, pp. 282-284.

screening, so that only dengue-seropositive persons are vaccinated; the limitations of such screening should be clearly communicated to those offered vaccination.<sup>8</sup>

WHO will release a revised position paper on dengue vaccine in September 2018. The purposes of an update of the GACVS statement on dengue vaccine are: (i) to review the reports on vaccine safety received by the Philippines Ministry of Health after announcement of the risk for severe dengue of vaccine recipients who were dengue-naïve at the time of vaccination; (ii) to review difficulties in determining whether, apart from vaccine failure, the cases of severe dengue in vaccine recipients who were dengue-naïve at the time of CYD-TDV vaccination were due to vaccine-related immune enhancement; and (iii) to review the updated safety profile of CYD-TDV.

The Philippines Food and Drug Administration approved use of CYD-TDV in December 2015, and the Disease Prevention and Control Bureau proposed its introduction as part of the National Dengue Prevention and Control Program. Vaccine administration began in 2016, first as part of a school programme in highly endemic regions and then extended to community programmes in October 2016. Surveillance of the safety of all vaccines is well established in the country, as a part of integrated disease surveillance and response. Should a serious AEFI or cluster be detected, the epidemiology bureau of the Department of Health is notified within 24–48 h. Serious cases are investigated, and the results of the investigations are compiled and sent to the regional and national AEFI committees. Before the programme was suspended, over 875 000 children had received at least 1 dose, almost 350 000 had received all 3 doses, and about 400 000 had received 2 doses.

Post-marketing data were presented to GACVS by the manufacturer. CYD-TDV is registered in 20 countries, and most doses are distributed in Brazil (where it is used in a public programme in Parana State) and the Philippines. In Brazil, dengue cases are reported through a national reportable disease information system, and data on AEFI are collected through passive surveillance in a national immunization programme. Guidelines for enhanced reporting and training of vaccine centre workers were provided by local authorities in Parana State.

The 14 fatal case reports in the Philippines were first reviewed by the national AEFI committees and the Dengue Investigative Task Force (DITF). The reports included 3 cases of dengue shock syndrome and 6 cases with other clinical diagnoses and no clear causal link other than a temporal association. The other cases were coincidental (3) or unclassifiable (2). A further review of 12 cases (8 fatal and 4 non-fatal) was undertaken by the DITF after training in AEFI methodology by international specialists. Although the DITF found that most cases were indeterminate, coincidental or unclassifiable, it recognized several cases of dengue disease. GACVS maintained its earlier recommendation that CTD-TDV should not be administered to people who have not previously been infected with wild dengue virus. It

un dépistage pré vaccinal de manière à ce que seules les personnes séropositives pour cette maladie soient vaccinées, les limites d'un tel dépistage devant être clairement indiquées à toutes les personnes auxquelles la vaccination est proposée.<sup>8</sup>

L'OMS publiera une note de synthèse révisée indiquant sa position à propos du vaccin contre la dengue en septembre 2018. Cette actualisation de la déclaration du GACVS concernant ce vaccin a pour buts: (i) d'examiner les rapports sur l'innocuité du vaccin reçus du ministère de la santé des Philippines après l'annonce du risque de dengue sévère pour les personnes vaccinées qui étaient naïves pour cette maladie au moment de leur vaccination; (ii) d'étudier les difficultés pour déterminer si, en dehors des échecs vaccinaux, les cas de dengue sévère parmi les personnes vaccinées naïves pour cette maladie au moment de l'administration du CYD-TDV étaient dus à un renforcement de la maladie résultant d'une première immunisation par le vaccin; et (iii) d'examiner le profil d'innocuité actualisé de ce vaccin.

La Food and Drug Administration des Philippines a approuvé en décembre 2015 l'utilisation du CYD-TDV et le Disease Prevention and Control Bureau a proposé son introduction dans le cadre du programme national de prévention et de lutte contre la dengue. L'administration du vaccin a commencé en 2016, d'abord dans le cadre d'un programme scolaire appliqué dans les régions de forte endémie, puis a été étendue aux programmes communautaires en octobre 2016. La surveillance de l'innocuité de l'ensemble des vaccins est bien établie dans le pays, dans le cadre de la surveillance et de la riposte intégrées pour les maladies. Si une MAPI grave ou une grappe de MAPI venait à être détectée, le bureau d'épidémiologie du département de la santé serait avisé dans les 24 à 48 heures suivantes. Les cas sévères font l'objet d'investigations et les résultats de celles-ci sont compilés et expédiés aux comités des MAPI régionaux et nationaux. Avant la suspension du programme, >875 000 enfants ont reçu au moins 1 dose, près de 350 000 ont reçu la totalité des 3 doses et environ 400 000 ont reçu 2 doses.

Des données post-commercialisation ont été présentées au GACVS par le fabricant. Le CYD-TDV a été homologué dans 20 pays et la plupart des doses sont distribuées au Brésil (où il est utilisé dans le cadre d'un programme public mené par l'Etat de Parana) et aux Philippines. Au Brésil, des cas de dengue sont rapportés par le biais d'un système national d'information sur les maladies sujettes à notification et les données relatives aux MAPI sont collectées par la surveillance passive dans le cadre d'un programme national de vaccination. Des directives visant à améliorer la notification et la formation des agents des centres de vaccination ont été fournies par les autorités locales de l'Etat de Parana.

Les 14 notifications de cas mortels survenus aux Philippines ont été d'abord reçues par les comités des MAPI nationaux et la Dengue Investigative Task Force (DITF). Ces notifications incluaient 3 cas de syndrome de choc lié à la dengue et 6 cas pour lesquels d'autres diagnostics cliniques avaient été portés et sans lien causal clair autre qu'une association temporelle. Les autres cas résultaient d'une coïncidence (3) ou étaient impossibles à classer (2). Un examen plus poussé de 12 cas (8 mortels et 4 non mortels) a été réalisé par la DITF après formation à la méthodologie des MAPI par des spécialistes de niveau international. Même si cet examen a constaté que la plupart des cas étaient indéterminés, dus à une coïncidence ou impossibles à classer, il a reconnu plusieurs cas de dengue maladie. Le GACVS a maintenu sa recommandation antérieure de ne pas administrer le CTD-TDV à des personnes n'ayant pas été infectées auparavant par le virus sauvage de cette maladie.

<sup>8</sup> See No. 23, 2018, pp. 337–340

<sup>8</sup> Voir N° 23, 2018, pp. 337-340

concluded that, in the absence of criteria for distinguishing vaccine failure from vaccine-related immune enhancement, individual cases cannot be attributed to one or the other. As a result, such cases should be classified as indeterminate, irrespective of the time since vaccination.

Between December 2015 and March 2018, 1876 adverse events were reported to the manufacturer, mainly from Brazil and the Philippines; reporting was consistent with the pattern of dose distribution in both countries. The most frequently reported adverse events were fever, headache, dizziness, vomiting and rash. Of the 211 serious AEFI reported, most were consistent with an underlying infectious disease, including dengue fever. By 20 March 2018, 87 cases of dengue infection had been reported after vaccination with CYD-TDV; 23 were serologically confirmed, 61 suspected with no virological confirmation and 3 with negative virological tests. Of the 87 dengue cases, 14 were fatal. Of the 14 cases, 6 had completed the vaccination schedule, 3 had received 2 doses and 5 had received only 1 dose. All 9 cases for which the interval between vaccination and disease onset was known occurred within 6 months of the last vaccination.

Progress was reported in cohort event monitoring, sponsored by the manufacturer to obtain information on selected AEFI and serious adverse events in people vaccinated with CYD-TDV over 5 years in Brazil, Mexico and the Philippines. The target for enrolment in the study of post-authorization safety is 30 000 vaccinated participants. As of 5 April 2018, 12 573 participants had been enrolled and had received at least 1 dose of CYD-TDV.

One of the challenges in conducting post-market surveillance after vaccination with CYD-TDV is determining whether the vaccine gives rise to vaccine-related immune enhancement. An increasing number of AEFI were reported after suspension of the vaccination programme in the Philippines and media coverage. A task force was established by the Department of Health to review all fatal cases, and guidelines on AEFI reporting and response to vaccine recipients were issued by the Department of Health. In addition, the National AEFI Committee, established in 2012, was charged with reviewing all non-fatal AEFI.

GACVS also examined the possible risk of viscerotropic or neurotropic disease associated with the yellow fever backbone of the CYD-TDV vaccine. Although this remains a theoretical possibility, non-clinical and clinical evaluations do not provide evidence of an association. Viscerotropic and neurotropic diseases are rare serious reactions to yellow fever vaccination and occur only in close temporal association with vaccination. As severe dengue may also be accompanied by haemorrhagic systemic phenomena, a differential diagnosis can be made only if the vaccine strain is isolated from affected organs and if such syndromes occur within the accepted interval between vaccination and symptom onset (8 days).

### **Progress in the Global Vaccine Safety Initiative**

The Global Vaccine Safety Blueprint, a framework of 8 objectives for enhancing global vaccine safety activi-

Il a conclu qu'en l'absence de critère pour distinguer les échecs de la vaccination des renforcements de la maladie liés à une première immunisation par le vaccin, les cas individuels ne pouvaient être attribués à l'une ou l'autre de ces situations. En conséquence, ces cas devront être classés comme indéterminés, quel que soit le moment où ils interviennent après la vaccination.

Entre décembre 2015 et mars 2018, 1876 événements indésirables ont été signalés au fabricant, principalement par le Brésil et les Philippines; ces notifications étaient cohérentes avec le schéma de distribution des doses dans les deux pays. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés comprenaient de la fièvre, des céphalées, des vertiges, des vomissements et des éruptions cutanées. Parmi les 211 MAPI graves notifiées, la plupart étaient compatibles avec une maladie infectieuse sous-jacente, et notamment avec une fièvre dengue. Jusqu'au 20 mars 2018, 87 cas d'infection par le virus de la dengue suite à une vaccination avec le CYD-TDV ont été rapportés; 23 étaient sérologiquement confirmés, 61 étaient des cas suspects sans confirmation virologique et 3 avaient donné des tests virologiques négatifs. Sur les 87 cas de dengue, 14 ont été mortels. Parmi ces 14 derniers cas, 6 avaient reçu la série complète de vaccinations, 3 avaient reçu 2 doses et 5 n'avaient reçu qu'une dose. La totalité des 9 cas pour lesquels l'intervalle entre la vaccination et l'apparition de la maladie était connu, étaient apparus dans les 6 mois suivant la dernière vaccination.

Il a été rendu compte des progrès dans le suivi des événements indésirables parmi des cohortes de personnes vaccinées, réalisé avec l'appui financier du fabricant, pour obtenir des informations sur certaines MAPI et manifestations indésirables graves chez les sujets vaccinés par le CYD-TDV, sur une période de 5 ans, au Brésil, au Mexique et aux Philippines. L'objectif est de recruter dans cette étude d'innocuité post-homologation 30 000 participants vaccinés. Le 5 avril 2018, 12 573 participants avaient été recrutés et avaient reçu au moins 1 dose de CYD-TDV.

L'un des défis à relever grâce à la surveillance post-commercialisation après une vaccination avec le CYD-DTV est de déterminer si celle-ci donne lieu à un renforcement de la maladie lié à l'immunisation vaccinale. Un nombre accru de MAPI a été signalé après la suspension du programme de vaccination aux Philippines et la couverture de l'événement par les médias. Le département de la santé a mis en place un groupe de travail spécial pour examiner tous les cas mortels et a émis des directives concernant la notification des MAPI et leur prise en charge chez les personnes vaccinées. En outre, le comité national des MAPI, établi en 2012, a été chargé d'examiner les MAPI non mortelles.

Le GACVS a aussi étudié le risque potentiel de maladie viscérotrope ou neurotrophe associé à la souche amarile servant à l'élaboration du vaccin CYD-TDV. Bien que ce risque reste une possibilité théorique, les évaluations cliniques et non cliniques ne fournissent aucune preuve d'une telle association. Les maladies viscérotropes et neurotropes sont des réactions graves rares à la vaccination contre la fièvre jaune et n'apparaissent qu'en association temporelle étroite avec cette vaccination. Une dengue sévère peut aussi s'accompagner de phénomènes systémiques hémorragiques et le diagnostic différentiel ne peut être établi que si la souche vaccinale est isolée dans les organes touchés et si un tel syndrome se produit dans l'intervalle considéré comme acceptable entre la vaccination et l'apparition des symptômes (8 jours).

### **Progrès de l'Initiative mondiale pour la sécurité des vaccins**

Le Plan mondial pour la sécurité des vaccins, un cadre comprenant 8 objectifs pour renforcer les activités en faveur de la sécurité

ties, was last discussed by the Committee in 2012. The Blueprint was later used as the basis for the vaccine safety strategy in the Global Vaccine Action Plan. GACVS provided input to the Blueprint and implemented it in the GVSI. At its meeting in December 2012, the Committee reviewed the GVSI work plan and examined areas of interaction between its own mandate for vaccine safety issues of global importance and that of the GVSI to support global vaccine pharmacovigilance capacity.<sup>9</sup> GACVS was notified of progress made through the GVSI in achieving its objectives 6 years after launch of the Initiative and was informed about a programme to strengthen global monitoring of vaccine safety, the Global Vaccine Safety Observatory. It also discussed the global vaccine safety strategy in the context of development of the Global Vaccine Action plan after 2020.

The Blueprint vision of effective vaccine pharmacovigilance systems established in all countries has progressed steadily. Countries are reporting AEFI and are meeting indicators of improvement in safety surveillance capacity. Six annual GVSI meetings have brought partners and countries together to build collaborations and plan future activities. Resources, training packages on basic vaccine safety, guidelines, AEFI surveillance and management, signal detection and communications are integral to robust building and maintenance of capacity for vaccine pharmacovigilance and trust in immunization programmes.

GACVS has advocated for the GVSI and supported its objectives on several fronts, from assisting in development of tools and helping to identify priorities to responding to safety concerns raised by countries either during the regular 6-monthly meetings or ad hoc. Five of the 8 strategic objectives of the GVSI benefit directly from input by GACVS: AEFI monitoring, investigation, harmonized tools and methods, technical support platforms and expert advice.

The concept of the Global Vaccine Safety Observatory was discussed. It was conceived as a clearinghouse for data on vaccine safety systems to assist member countries in achieving the Blueprint objectives. The Observatory will start with 4 regional nodes that provide academic, programmatic, regulatory and technical expertise. The expected outputs of the Observatory include presentation and analysis of relevant data, a website to provide indicators of vaccine safety capacity and links to relevant activities for vaccine vigilance, and an annual report. The products of the Observatory will be disseminated through several activities, some of which have had to evolve and recruit more than minimal capacity to deal with emerging safety issues. Each node will present relevant specialized data to allow members to track and compare progress over time, aggregate more sensitive data regionally, share regulatory recall and safety alerts, map globally reported safety concerns and make links to relevant experience.

vaccinale dans le monde, a été discuté pour la dernière fois par le Comité en 2012. Ce plan a servi ultérieurement de fondement à l'élaboration de la stratégie pour la sécurité des vaccins du Plan d'action mondial pour les vaccins. Le GACVS a fourni des apports à ce plan et l'a mis en œuvre dans le cadre de la GVSI. Lors de sa réunion de décembre 2012, le Comité a examiné le plan de travail de la GVSI et les domaines d'interaction entre son propre mandat pour les problèmes de sécurité des vaccins susceptibles d'avoir une portée mondiale et celui de la GVSI qui est d'appuyer les capacités de pharmacovigilance à l'égard des vaccins dans le monde.<sup>9</sup> Le GACVS a été avisé par le biais de la GVSI des progrès obtenus dans la réalisation des objectifs de celle-ci 6 ans après le lancement de l'Initiative et a reçu des informations sur un programme destiné à renforcer le suivi à l'échelle mondiale de la sécurité des vaccins, l'Observatoire mondial pour la sécurité des vaccins. Il a également discuté de la stratégie mondiale pour la sécurité des vaccins dans le contexte de l'élaboration du plan d'action mondial pour les vaccins au-delà de 2020.

Le projet du Plan mondial consistant à mettre en place des systèmes de pharmacovigilance pour les vaccins efficaces dans tous les pays a progressé régulièrement. Les pays signalent des MAPI et obtiennent des valeurs satisfaisantes pour les indicateurs mesurant l'amélioration des capacités de surveillance de l'innocuité. Six réunions annuelles de la GVSI ont rassemblé les partenaires et les pays pour renforcer les collaborations et planifier les activités à venir. Les ressources, les modules de formation aux aspects fondamentaux de la sécurité des vaccins, des lignes directrices, une surveillance et une prise en charge des MAPI, la détection des signaux et la communication font partie des moyens indispensables pour renforcer et maintenir des capacités solides de pharmacovigilance à l'égard des vaccins et la confiance dans les programmes de vaccination.

Le GACVS a plaidé en faveur de la GVSI et soutenu ses objectifs sur plusieurs fronts, allant de l'assistance à la mise au point d'outils et de l'aide à l'identification des priorités à la réponse aux préoccupations en matière de sécurité émises par les pays à l'occasion de ses réunions semestrielles régulières ou en fonction des besoins. Cinq des 8 objectifs stratégiques de la GVSI bénéficient directement des apports du GACVS: suivi et investigation des MAPI, harmonisation des outils et des méthodes, plates-formes de soutien technique et conseils d'experts

Le concept d'observatoire mondial de la sécurité des vaccins a également été examiné. Cet observatoire avait été conçu comme une chambre d'approbation pour les données sur les systèmes de sécurité des vaccins, destinée à aider les pays membres dans la réalisation des objectifs du plan mondial. Il commencera à fonctionner avec les 4 nœuds régionaux fournissant une expertise pédagogique, programmatique, réglementaire et technique. On attend de l'Observatoire qu'il délivre les prestations suivantes: présentation et analyse des données pertinentes, maintien d'un site Web fournissant des indicateurs qui mesurent les moyens pour assurer la sécurité des vaccins et des liens vers les activités en rapport avec la vigilance à l'égard des vaccins, et production d'un rapport annuel. Les prestations de l'Observatoire seront diffusées par le biais de plusieurs activités, dont certaines devront évoluer et recruter du personnel au-delà de la dotation minimale, pour faire face aux problèmes de sécurité émergents. Chaque nœud présentera des données spécialisées appropriées pour permettre aux membres de suivre et de comparer les progrès au cours du temps, de regrouper les données plus sensibles au niveau régional, de communiquer les rappels réglementaires et les alertes de sécurité, de cartographier à l'échelle mondiale les problèmes de sécurité et d'établir des liens avec l'expérience en rapport avec ces problèmes.

<sup>9</sup> See No. 6, 2013, pp. 69–70.

<sup>9</sup> Voir N° 6, 2013, pp. 69-70.

Finally, as the Decade of Vaccines will be completed by 2020, a new vaccine strategy is being developed, which will be aligned with the recently approved WHO General Programme of Work 2019–2023 in support of the sustainable development goal for health. GACVS therefore recommends close collaboration to ensure that the global vaccine safety strategy is well positioned in the new global approach to immunization.

### Vaccine safety communication

A new GACVS subcommittee on vaccine safety communication has been established in order to integrate safety assessments with better capacity to communicate them. It is proposed that a framework and templates for communication on vaccine safety be prepared by mapping vaccine safety communication activities throughout the life cycle of products, examining current vaccine safety communication tools and identifying gaps, and proposing approaches to fill the gaps. The first task of the subcommittee was to prepare a more detailed action plan, with case studies to illustrate how safety is communicated under various circumstances.

The Committee noted the extensive strategies and education resources already available for avoiding and mitigating crises in communicating vaccine safety and highlighted two.

- The new Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)<sup>10</sup> *Guide to Vaccine Safety Communication* covers strategic communication issues, particularly for regulators but also for immunization programmes and other stakeholders. It stresses the importance of personnel with appropriate skills in safety communication and provides guidance and templates for a communications plan.
- The WHO Vaccination and Trust Library includes overviews of how concerns arise, describes the role of communication in mitigating crises, provides resources to help immunization stakeholders to avoid and manage crises and outlines a training programme.

Strategies, guidelines and resources are available for mitigating and managing vaccine safety crises. A case study was presented that highlighted the value of trust, clear communication at all levels and credible sources. GACVS considers that vaccine safety communication requires coordination among many stakeholders in 5 areas: (i) a framework that includes scenarios and proposes common principles for addressing specific situations; (ii) common messaging of vaccine safety issues for global partners; (iii) sharing of existing communications resource materials through an e-library; (iv) quality standards for planning and implementing vaccine safety communications; and (v) collaboration and coordination of partners so that each stakeholder has opportunities to make actionable contributions.

Enfin, la Décennie des vaccins devant s'achever en 2020, une nouvelle stratégie pour les vaccins est en cours de développement en accord avec le Programme général de travail de l'OMS 2019-2023, destiné à soutenir l'objectif de développement durable relatif à la santé. Le GACVS préconise donc une collaboration étroite pour s'assurer que la stratégie mondiale pour les vaccins se positionne correctement dans le cadre de la nouvelle approche mondiale de la vaccination

### Communication à propos de la sécurité des vaccins

Un nouveau sous-comité du GACVS chargé de la communication à propos de l'innocuité des vaccins a été mis en place en vue d'intégrer les évaluations de l'innocuité et des moyens plus efficaces pour les communiquer. Il est proposé qu'un cadre et des modèles de communication concernant la sécurité vaccinale soient élaborés en repérant les activités de communication sur l'ensemble du cycle de vie des produits, en examinant les outils de communication à propos de cette innocuité disponibles actuellement, en identifiant les lacunes et en proposant des démarches pour les combler. La première tâche de ce sous-comité a été de préparer un plan d'action plus détaillé, avec des études de cas, pour illustrer la façon dont on communique sur la sécurité dans diverses circonstances.

Le Comité a pris note des stratégies bien élaborées et des ressources pédagogiques déjà disponibles pour éviter et atténuer les crises dans la communication sur la sécurité des vaccins et a mis l'accent sur 2 d'entre elles.

- Le nouveau guide du CIOMS,<sup>10</sup> *Guide to Vaccine Safety Communication*, couvre les questions relatives aux stratégies de communication, en particulier pour les responsables de la réglementation, mais aussi pour les programmes de vaccination et les autres parties prenantes. Il souligne l'importance de disposer de personnel doté de compétences appropriées en communication à propos de la sécurité vaccinale et fournit des recommandations et des modèles pour un plan de communication.
- La Bibliothèque de la vaccination et de la confiance de l'OMS contient des descriptions générales de la façon dont les inquiétudes apparaissent, présente le rôle de la communication dans l'atténuation des crises, fournit des ressources pour aider les parties prenantes à la vaccination à éviter et gérer les crises et expose, dans ses grandes lignes, un programme de formation.

Des stratégies, des lignes directrices et des ressources sont à disposition pour atténuer et gérer les crises en rapport avec la sécurité des vaccins. Une étude de cas faisant ressortir l'intérêt de la confiance d'une communication claire à tous les niveaux et de sources crédibles a été présentée. Le GACVS considère que la communication à propos de la sécurité des vaccins nécessite une coordination entre de nombreuses parties prenantes dans 5 domaines: (i) un cadre incluant des scénarios et proposant des principes communs pour faire face à des situations spécifiques; (ii) des messages communs pour les problèmes de sécurité vaccinale à l'intention des différents partenaires dans le monde; (iii) la mise en commun des ressources existantes en matière de communication par le biais d'une bibliothèque électronique; et (iv) des critères de qualité pour la planification et la mise en œuvre des communications à propos de cette sécurité; et (v) la collaboration et la coordination des partenaires de manière à ce que chacun d'eux ait la possibilité d'apporter des contributions susceptibles de déboucher ensuite sur des actions.

<sup>10</sup> See <https://cioms.ch/>

<sup>10</sup> Voir <https://cioms.ch/>

## Vaccine safety net

The Vaccine Safety Net (VSN) is a WHO initiative initially launched to identify trustworthy information on vaccine safety and immunization on the Internet.<sup>11</sup> GACVS supports the VSN by providing advice and criteria for website quality and content, thereby facilitating access by public health authorities, health professionals and the public to reliable information on vaccine safety. There are currently 58 member websites in 16 languages, covering the 6 WHO regions.

VSN members met on 4–5 June 2018 in Veyrier-du-Lac (France), for the second time in less than 2 years, to review the status of their activities, reflect on recent advances in social media and the Web and further discuss approaches, strategies and challenges in managing digital information and communication on vaccine safety. A preliminary report of the meeting was presented to GACVS. Despite increasing recognition worldwide, VSN members identified a number of challenges, including additional investment. The Net requires more partnerships and collaborations, qualitative research based on the experience of the VSN websites, communication research involving VSN members, engagement of young professionals and students in vaccination communication to stimulate more engagement by advocates and champions, and engagement of global and regional foundations in building vaccine acceptance and addressing vaccine hesitancy.

The good alignment of VSN members provides new opportunities for research. A recently explored area is web analytics to document patterns of web-searching on specific vaccine safety issues around the globe and at each VSN site. Web analytics could also be used to monitor the effects of digital communication strategies in real time. Research on measuring, understanding, tracking and addressing vaccine confidence was identified as another important area. A digital toolkit or newsletter would provide updates, tips, lessons learnt and risk communication guidance and resources for responding to vaccine safety events that occur locally in member countries.

During the 2-day meeting, participants were presented with preliminary results from the VSN web analytics project and plans for digital communication models for vaccine safety. GACVS continues to seek improved communication of vaccine safety information to the public and to its partners and therefore welcomes the contribution of the VSN and supports the work presented. In the overloaded web communications environment, where information competes for attention, easy access to reliable, trustworthy content on vaccination and immunization remains of paramount importance. ■

## Réseau pour la sécurité des vaccins

Le VSN est une initiative de l'OMS lancée au départ pour identifier les informations disponibles sur Internet à propos de la sécurité des vaccins et de la vaccination dignes de foi.<sup>11</sup> Le GACVS appuie le VSN en fournissant des conseils et des critères portant sur la qualité et le contenu des sites Web, les rendant ainsi plus facilement accessibles aux autorités de santé publique, aux professionnels de la santé et au public désireux d'obtenir des informations fiables sur la sécurité des vaccins. Il existe actuellement 58 sites Web membres, présentés dans 16 langues et couvrant les 6 régions de l'OMS.

Les membres du VSN se sont réunis les 4 et 5 juin 2018 à Veyrier-du-Lac (France), pour la deuxième fois en moins de 2 ans, afin d'examiner l'état d'avancement de leurs activités, de réfléchir aux évolutions récentes des médias sociaux et du Web et de poursuivre la discussion des démarches, des stratégies et des difficultés dans la gestion des informations numériques et de la communication concernant la sécurité des vaccins. Un rapport préliminaire de cette réunion a été présenté au GACVS. Malgré une reconnaissance grandissante à l'échelle mondiale, les membres du VSN ont identifié un certain nombre de défis restant à surmonter, y compris des investissements supplémentaires. L'exercice sur le Net requiert davantage de partenariats et de collaborations, une recherche qualitative s'appuyant sur les expériences acquises par les sites Web du VSN, des recherches en communication impliquant des membres de ce réseau, la participation de jeunes professionnels et d'étudiants en communication dans ce domaine pour stimuler l'engagement des avocats et des défenseurs de cette cause et une implication des fondations mondiales et régionales en faveur d'une meilleure acceptation du vaccin et de l'élimination des réticences devant la vaccination.

Le bon accord des membres du VSN ouvre de nouvelles possibilités de recherche. L'un des domaines récemment explorés est l'analyse du Web dans le but de recenser les schémas de recherche sur ce réseau pour répondre à des questions relatives à la sécurité des vaccins dans l'ensemble du monde et sur chaque site du VSN. L'analyse du Web pourrait aussi être utilisée pour suivre les effets des stratégies de communication numérique au cours du temps. Les recherches sur la mesure, la connaissance, le suivi et l'amélioration de la confiance dans les vaccins ont été identifiées comme un autre domaine majeur. Une boîte à outils ou un bulletin numériques pourraient fournir des mises à jour, des conseils, des enseignements à retenir ainsi que des recommandations et des ressources en matière de communication à propos des risques pour répondre aux événements en rapport avec la sécurité des vaccins qui se produisent localement dans les pays membres.

Dans le cadre de la réunion sur 2 jours, on a présenté aux participants les résultats préliminaires du projet d'analyse du Web du VSN et des plans pour l'élaboration de modèles numériques de la sécurité des vaccins. Le GACVS poursuit ses efforts pour améliorer la communication des informations relatives à la sécurité vaccinale en direction du public et de ses partenaires. Il accueille donc très positivement la contribution du VSN et exprime son soutien au travail présenté. Dans un environnement surchargé en communications transitant par Internet, où les informations sont en compétition pour retenir notre attention, un accès facile à un contenu fiable et digne de confiance sur la vaccination et l'immunisation reste d'une importance capitale. ■

<sup>11</sup> See WHO, Vaccine safety net ([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/), accessed June 2018).

<sup>11</sup> Voir OMS, Réseau pour la sécurité des vaccins. ([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/), consulté en juin 2018).