



## Contents

- 25 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 4–5 December 2019

## Sommaire

- 25 Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 4-5 décembre 2019

### Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 4–5 December 2019

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 41st meeting in Geneva, Switzerland, on 4–5 December 2019.<sup>2</sup> The Committee examined data on the safety of vaccines against rotavirus, Ebola virus and human papilloma viruses. It also reviewed 2 generic issues: updating of the global vaccine safety strategy and case reviews of communications on vaccine safety.

### Safety of RotaTeq™ in sub-Saharan Africa and of RotaVac™ in India

The occurrence and diagnosis of intussusception varies by geographical region. Age-specific incidence is characterized by a sharp increase during the first 6 months of life, which coincides with the age at which most primary vaccines, including rotavirus vaccine (RVV), are administered. Currently, 4 WHO-pre-qualified RVVs are available. The purpose of the session was to review data on the safety of RotaTeq™ in 5 sub-Saharan African countries and of RotaVac™ in parts of India and to examine baseline data from a nationwide network in India of active surveillance for intussusception following vaccination.

<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 were affiliated with: Crozet BioPharma LLC, Devens (MA), USA; Task Force for Global Health, Decatur (GA), USA; Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany; National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda (MD), USA; University of Jordan, Amman, Jordan; Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore (MD), USA; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), USA; and Janssen Pharmaceutica, Bersee, Belgium.

### Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 4-5 décembre 2019

Le Comité consultatif mondial pour 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 41<sup>e</sup> réunion à Genève (Suisse) les 4 et 5 décembre 2019,<sup>2</sup> au cours de laquelle il a examiné les données sur la sécurité des vaccins contre le rotavirus, le virus Ebola et le papillomavirus humain. Il a également abordé 2 questions génériques: la mise à jour de la stratégie mondiale pour la sécurité des vaccins et une étude de cas relative à la communication sur la sécurité des vaccins.

### Sécurité du RotaTeq™ en Afrique subsaharienne et du RotaVac™ en Inde

La fréquence et le diagnostic de l'invagination intestinale varient selon la région géographique. L'incidence par âge est caractérisée par une forte augmentation au cours des 6 premiers mois de la vie, qui coïncide avec l'âge auquel la plupart des principaux vaccins, y compris le vaccin antirotavirus, sont administrés. Actuellement, 4 vaccins antirotavirus préqualifiés par l'OMS sont disponibles. L'objectif de cette session était d'examiner les données sur la sécurité du RotaTeq™ dans 5 pays d'Afrique subsaharienne et du RotaVac™ dans certaines régions de l'Inde et d'examiner les données de référence d'un réseau national de surveillance active de l'invagination après la vaccination en Inde.

<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. Ces experts étaient affiliés aux organismes suivants: Crozet BioPharma LLC, Devens, MA (États-Unis); Task Force for Global Health, Decatur, GA (États-Unis); Paul-Ehrlich-Institut, Langen (Allemagne); National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, MD (États-Unis); Université de Jordanie, Amman (Jordanie); Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD (États-Unis); Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA (États-Unis); et Janssen Pharmaceutica, Bersee (Belgique).

## Experience in 5 sub-Saharan African countries

The African Intussusception Surveillance Network was formally established in 2014 to monitor the risk of intussusception with 2 vaccines introduced in the region, Rotarix™ and RotaTeq™. Use of a common protocol at all sites in all countries allowed pooling of data for analysis. GACVS previously reviewed findings related to Rotarix™.<sup>3</sup> The 5 countries that have used RotaTeq™ are Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Gambia, Mali and Rwanda. Infants with onset of symptoms of intussusception between the ages of 28 and 245 days (4 weeks to 8 months) were included between October 2012 and October 2019. The surveillance period varied by country, according to the date of introduction of the vaccine and when the country joined the network. Similarly, the end of the surveillance period was based on when it switched vaccine type or last submitted information to the database. The dates of vaccination against rotavirus were obtained from vaccine cards or medical or clinical records. There were 1–5 sites in each participating country. Altogether, 275 cases of intussusception were included in the self-controlled case series (SCCS) analysis, with 82 (30%) from Burkina Faso, 36 (13%) from Côte d'Ivoire, 2 (1%) from Gambia, 102 (37%) from Mali and 53 (19%) from Rwanda. The relative incidence of intussusception during days 1–7 was 4.11 (95% confidence interval 0.79–11.52) after dose 1, 0 after dose 2 and 0.86 (95% confidence interval 0.28–1.92) after dose 3. The non-statistically significant increase in risk of intussusception during the first 7 days after dose 1 as compared with the period  $\geq 28$  days is consistent with findings from other parts of the world.<sup>4</sup> The analysis was conducted before the expected case sample size was reached, because RotaTeq™ will no longer be supplied to countries considered eligible by Gavi, the Vaccine Alliance (Gavi). As different products will be used in the future, continued active surveillance is desirable to monitor the product-specific risk.

## Risk of intussusception with RotaVac™ in India

RotaVac™ was introduced into India's Universal Immunization Programme in phases, beginning with 4 states in 2016. Three doses of vaccine are recommended, at 6, 10 and 14 weeks of age; the first dose can be given up to 1 year of age. Active sentinel surveillance was established in 28 hospitals in 9 states. The analysis was based on cases that met the Brighton Collaboration definition of level 1 of diagnostic certainty. Clinical features, date of symptom onset, mode of treatment, socio-demographic characteristics, an ultrasound report and image, hospital procedure and treatment notes were recorded. The vaccination status of infants was verified from vaccination cards and registers of workers in rural child care centres. SCCS analysis was conducted to determine whether there was an association between oral rotavirus vaccination and intussusception in 589 children with ascertained vaccination status (0, 1, 2 or 3 doses of

## Expérience dans 5 pays d'Afrique subsaharienne

Le Réseau africain de surveillance de l'invagination intestinale a été officiellement créé en 2014 pour surveiller le risque d'invagination avec 2 vaccins introduits dans la Région, Rotarix™ et RotaTeq™. L'utilisation d'un protocole commun à tous les sites dans tous les pays a permis de regrouper les données pour les analyser. Le GACVS a déjà examiné les données relatives au Rotarix™.<sup>3</sup> Les 5 pays qui ont utilisé le RotaTeq™ sont le Burkina Faso, la Côte d'Ivoire, la Gambie, le Mali et le Rwanda. Les nourrissons présentant des symptômes d'invagination ont été inclus entre octobre 2012 et octobre 2019. La période de surveillance variait selon les pays, en fonction de la date d'introduction du vaccin et de la date d'adhésion du pays au réseau. De même, la fin de la période de surveillance était basée sur la date à laquelle le pays avait changé de type de vaccin ou sur la dernière information introduite dans la base de données. Les dates de vaccination contre le rotavirus ont été obtenues à partir des cartes de vaccination ou des dossiers médicaux ou cliniques. Il y avait 1 à 5 sites de surveillance dans chaque pays participant. Au total, 275 cas d'invagination intestinale ont été inclus dans l'analyse des séries de cas autocontrôlées (SCCS), dont 82 (30%) au Burkina Faso, 36 (13%) en Côte d'Ivoire, 2 (1%) en Gambie, 102 (37%) au Mali et 53 (19%) au Rwanda. L'incidence relative de l'invagination entre le premier et le septième jour était de 4,11 (intervalle de confiance à 95% = [0,79;11,52]) après la dose 1, de 0 après la dose 2 et de 0,86 (intervalle de confiance à 95% = [0,28;1,92]) après la dose 3. L'augmentation non statistiquement significative du risque d'invagination pendant les 7 premiers jours suivant la dose 1 par rapport à la période  $\geq 28$  jours est cohérente avec les résultats obtenus dans d'autres parties du monde.<sup>4</sup> Cette analyse a été réalisée avant d'avoir atteint la taille prévue de l'échantillon de cas, car le RotaTeq™ ne sera plus fourni aux pays considérés comme éligibles par l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (Alliance GAVI). Comme des produits différents seront utilisés à l'avenir, une surveillance active continue est souhaitable pour contrôler le risque spécifique à chaque produit.

## Risque d'invagination intestinale avec le RotaVac™ en Inde

Le RotaVac™ a été introduit dans le Programme de vaccination universelle de l'Inde par étapes, en commençant par 4 États en 2016. Trois doses de vaccin sont recommandées, à l'âge de 6, 10 et 14 semaines; la première dose peut être administrée jusqu'à l'âge de 1 an. Une surveillance sentinelle active a été mise en place dans 28 hôpitaux de 9 États. L'analyse portait sur les cas qui répondaient à la définition de la certitude diagnostique de niveau 1 établie par la Brighton Collaboration. Le tableau clinique, la date d'apparition des symptômes, le mode de traitement, les caractéristiques sociodémographiques, un rapport et une image échographiques, la procédure hospitalière et les notes concernant le traitement ont été enregistrés. Le statut vaccinal des nourrissons a été vérifié à partir des cartes de vaccination et des registres des agents travaillant dans les centres de soins pédiatriques ruraux. Une analyse des SCCS a été effectuée pour déterminer s'il y avait un lien entre la vaccination orale contre le rotavirus et l'invagination chez 589 enfants

<sup>3</sup> See No. 3, 2018, pp. 19–21.

<sup>4</sup> See No. 6, 2012, pp. 54–56.

<sup>3</sup> Voir N° 3, 2018, pp. 19-21.

<sup>4</sup> Voir N° 6, 2012, pp. 54-56.

RotaVac™). The incidence rate ratios for the first 7 days after doses 1, 2 and 3 as compared with the period from day 28 to 1 year of age were 0.83, 0.86 and 1.65, respectively, none of which was statistically significantly different from no association. Similarly, no significant difference was found for the 8–21-day risk window after vaccination.

Baseline data from 2010 to 2017 were also presented from an Indian nationwide network of tertiary care hospitals in 18 states. Most of the data were from a period before introduction of RVV. Data on intussusception were collected for children aged <2 years. Over 75% of cases occurred before 12 months of age and the majority during the first 6 months. The numbers of cases were age-dependent, with a peak between 20 and 35 weeks of age. The baseline hospitalization rates for intussusception (number of cases per 1000 paediatric surgical admissions) differed by region, with the highest in southern states and the lowest in western India.

### Conclusions and recommendation of the Committee

The incidence of intussusception varies by population and infant age. The data did not indicate a significantly higher risk of intussusception during the post-vaccination risk periods than in the reference period for either of the vaccines (RotaTeq™ and RotaVac™). Continued monitoring of the risk for intussusception associated with RVVs and comparisons of products in the same risk window are recommended when new RVVs are introduced into new populations. As common definitions and protocols have been used, India may consider pooled analysis of their intussusception data to increase analytical power.

### Safety of 2 Ebola virus vaccines

#### rVSV-ZEBOV vaccine

On 1 August 2018, the Ministry of Health of the Democratic Republic of the Congo (DRC) reported an outbreak of Ebola virus disease (EVD) in North Kivu province, which is continuing in eastern DRC, with a total of 3303 cases of EVD (3185 confirmed) and 2199 deaths as of 24 November 2019.<sup>5</sup> Merck's rVSV-ZEBOV-GP vaccine, which was recently conditionally approved by the European Commission and pre-qualified by WHO, is used according to the SAGE recommendation for expanded access in a ring vaccination strategy.<sup>6</sup> GACVS was provided with information on safety from current vaccination work in the DRC and other WHO-sponsored studies. In DRC, about

dont le statut vaccinal avait été déterminé (0, 1, 2 ou 3 doses de RotaVac™). Les ratios des taux d'incidence pour les 7 premiers jours suivant l'administration des doses 1, 2 et 3 par rapport à la période allant du 28e jour à 1 an étaient de 0,83, 0,86 et 1,65, respectivement, et aucun de ces ratios n'était statistiquement différent de l'absence d'association. De même, aucune différence significative n'a été constatée pour la période de risque allant de 8 à 21 jours après la vaccination.

Des données de référence de 2010 à 2017 provenant d'un réseau national indien d'hôpitaux de soins tertiaires dans 18 États ont également été présentées. La plupart des données provenaient d'une période antérieure à l'introduction du vaccin antirotavirus. Les données sur l'invagination intestinale ont été recueillies pour les enfants âgés de <2 ans. Plus de 75% des cas sont survenus avant l'âge de 12 mois et la majorité pendant les 6 premiers mois de vie. Le nombre de cas dépendait de l'âge, avec un pic chez les nourrissons âgés de 20 à 35 semaines. Les taux d'hospitalisation de référence pour invagination intestinale (nombre de cas pour 1000 admissions en chirurgie pédiatrique) différaient selon les régions, les plus élevés étant enregistrés dans les États du sud et les plus faibles dans l'ouest de l'Inde.

### Conclusions et recommandation du Comité

L'incidence de l'invagination intestinale varie selon la population et l'âge du nourrisson. Les données n'ont pas mis en évidence de risque d'invagination significativement plus élevé pendant les périodes de risque post-vaccinales que pendant la période de référence pour l'un ou l'autre des vaccins (RotaTeq™ et RotaVac™). Il est recommandé de continuer à surveiller le risque d'invagination associé aux vaccins antirotavirus et à comparer les produits sur la même période de risque lorsque de nouveaux vaccins sont introduits dans de nouvelles populations. Comme les définitions et les protocoles utilisés sont communs, l'Inde pourrait envisager une méta-analyse de ses données sur l'invagination afin d'augmenter la puissance analytique de ses travaux.

### Innocuité de 2 vaccins contre le virus Ebola

#### Vaccin rVSV-ZEBOV

Le 1<sup>er</sup> août 2018, le Ministère de la santé de la République démocratique du Congo (RDC) a signalé une flambée épidémique de maladie à virus Ebola (MVE) dans la province du Nord-Kivu, qui se poursuit dans l'est de la RDC, avec un total de 3303 cas de MVE (3185 confirmés) et 2199 décès au 24 novembre 2019.<sup>5</sup> Le vaccin rVSV-ZEBOV-GP des laboratoires Merck, qui a récemment été approuvé sous condition par la Commission européenne et préqualifié par l'OMS, est utilisé conformément à la recommandation du SAGE d'élargir l'accès au vaccin dans le contexte d'une stratégie de vaccination en anneau.<sup>6</sup> Le GACVS a reçu des informations sur l'innocuité provenant des activités de vaccination en cours en RDC et d'autres études parrainées par l'OMS. En RDC, environ 250 000 personnes ont reçu une

<sup>5</sup> Ebola virus disease. Democratic Republic of the Congo. External situation report 69. Brazzaville; WHO Regional Office for Africa; 2019 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1261934/retrieve>, accessed December 2019).

<sup>6</sup> WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Interim recommendations on vaccination against Ebola virus disease (EVD). Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/interim Ebola recommendations\\_may\\_2019.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/interim Ebola recommendations_may_2019.pdf?ua=1), accessed December 2019).

<sup>5</sup> Ebola virus disease. Democratic Republic of the Congo. External situation report 69. Brazzaville, Bureau régional OMS de l'Afrique, 2019 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1261934/retrieve>, consulté en décembre 2019).

<sup>6</sup> Groupe consultatif stratégique d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS. Recommandations provisoires sur la vaccination contre la maladie à virus Ebola (MVE). Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2019 ([https://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/interim Ebola recommendations\\_may\\_2019.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/interim Ebola recommendations_may_2019.pdf?ua=1), consulté en décembre 2019).



250 000 people received a single dose of the rVSV-ZEBOV-GP vaccine under the expanded access protocol, including pregnant women and infants <1 year of age. Follow-up for solicited local and systemic adverse events (AEs) was done 30 min post-vaccination and on days 3 and 21. Phase 1 of the study was conducted from August 2018 to June 2019, when people were given  $5 \times 10^7$  plaque-forming units (PFU) of the vaccine. Phase 2 was conducted between June and September 2019, when people received  $2 \times 10^7$  PFU, i.e. an adjusted dose similar to that administered in a ring vaccination trial in Guinea in 2014–2015. The AEs that occurred in adults within the first 3 days post-vaccination ( $n = 121\,770$ ) given  $5 \times 10^7$  PFU/dose in North Kivu were reported to be mild (>90%), headache, fatigue and arthralgia being the most commonly reported.

AEs that occurred during the first 3 days in people given the vaccine in Uganda ( $n = 8060$ ), South Sudan ( $n = 3048$ ) and Rwanda ( $n = 2732$ ) and in adults 15–21 days post vaccination in the areas of Guinea forestière ( $n = 1207$ ), DRC Equateur ( $n = 1535$ ), Guinea Proches ( $n = 2114$ ), Uganda ( $n = 8060$ ), South Sudan ( $n = 3048$ ) and Rwanda ( $n = 2732$ ) were similar; however, follow-up and data collection in these regions varied. The most commonly recorded AEs during the first 3 days post-vaccination in children aged 6–17 years in DRC North Kivu ( $n = 27\,952$ ), Guinea forestière ( $n = 303$ ) and DRC Equateur ( $n = 205$ ) were headache, fatigue and arthralgia. There were insufficient data on AEs in children aged 6–17 years during the 4–14-day and 15–21-day follow-up periods. AEs in children aged 1–5 years ( $n = 10\,731$ ) in North Kivu had a similar profile. GACVS noted that the data recorded on AEs in children were insufficient, particularly for those aged 6–11 months ( $n = 1141$ ) vaccinated with  $2 \times 10^7$  PFU/dose; however, no overt safety concerns were identified. Solicited AEs were provided by 1120 pregnant women who received  $2 \times 10^7$  PFU of the vaccine in North Kivu. Arthralgia, diarrhoea, fatigue, headache, vomiting, injection site pain, muscle pain and myalgia were reported, which were mostly mild to moderate. Pregnancy outcomes were available for 271 women, with 257 healthy births, 10 stillbirths and 3 spontaneous abortions. There was 1 maternal death due to EVD. GACVS acknowledged the limitations in follow-up and data recording on safety because of the large number of people vaccinated under challenging operational conditions, and they applauded WHO's work. GACVS noted that, overall, there appeared to be no new untoward AEs, and the safety data suggest that the vaccine is well tolerated by adults and children. The data presented confirmed the safety profile of the vaccine in people who participated in the *Ebola ça Suffit* trial.

#### Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo vaccine

Product characteristics and nonclinical and clinical data for the Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo vaccine were reviewed in the context of the viral vector templates and clinical

seule dose du vaccin rVSV-ZEBOV-GP dans le cadre du protocole d'accès élargi, y compris des femmes enceintes et des nourrissons âgés de <1 an. Le suivi des manifestations indésirables locales et systémiques signalées sur demande a été effectué 30 minutes après la vaccination et les jours 3 et 21. La phase 1 de l'étude s'est déroulée d'août 2018 à juin 2019, lorsque les personnes ont reçu  $5 \times 10^7$  unités formant plaque (UFP) du vaccin. La phase 2 s'est déroulée entre juin et septembre 2019, lorsque les personnes ont reçu  $2 \times 10^7$  UFP, soit une dose ajustée similaire à celle administrée dans un essai de vaccination en anneau mené en Guinée en 2014–2015. Les manifestations indésirables qui sont survenues chez les adultes dans les 3 premiers jours suivant la vaccination ( $n = 121\,770$ ) à la suite de l'administration de  $5 \times 10^7$  UFP/dose au Nord-Kivu étaient des céphalées légères (>90%); la fatigue et l'arthralgie étaient les manifestations indésirables les plus souvent rapportées.

Les manifestations indésirables qui sont survenues au cours des 3 premiers jours chez les personnes ayant reçu le vaccin en Ouganda ( $n = 8060$ ), au Soudan du Sud ( $n = 3048$ ) et au Rwanda ( $n = 2732$ ) et chez les adultes 15–21 jours après la vaccination dans les régions de la Guinée forestière ( $n = 1207$ ), de la province de l'Équateur en RDC ( $n = 1535$ ), de la Guinée Proches ( $n = 2114$ ), de l'Ouganda ( $n = 8060$ ), du Soudan du Sud ( $n = 3048$ ) et du Rwanda ( $n = 2732$ ) étaient similaires; cependant, le suivi et la collecte des données dans ces régions ont varié. Les manifestations indésirables les plus fréquemment enregistrées au cours des 3 premiers jours suivant la vaccination chez les enfants âgés de 6 à 17 ans dans la province du Nord-Kivu en RDC ( $n = 27\,952$ ), en Guinée forestière ( $n = 303$ ) et dans la province de l'Équateur en RDC ( $n = 205$ ) étaient des céphalées, de la fatigue et de l'arthralgie. Les données sur les manifestations indésirables chez les enfants âgés de 6 à 17 ans au cours des périodes de suivi de 4–14 jours et de 15–21 jours étaient insuffisantes. Les manifestations indésirables chez les enfants âgés de 1 à 5 ans ( $n = 10\,731$ ) au Nord-Kivu avaient un profil similaire. Le GACVS a noté que les données enregistrées sur les manifestations indésirables chez les enfants étaient insuffisantes, en particulier pour ceux âgés de 6 à 11 mois ( $n = 1141$ ) vaccinés avec  $2 \times 10^7$  UFP/dose; toutefois, aucun problème manifeste de sécurité n'a été relevé. Les manifestations indésirables signalées sur demande ont été recueillies auprès de 1120 femmes enceintes qui ont reçu  $2 \times 10^7$  UFP de vaccin au Nord-Kivu. Elles comprenaient arthralgie, diarrhée, fatigue, céphalées, vomissements, douleur au point d'injection, douleurs musculaires et myalgie, la plupart étant d'intensité légère à modérée. L'issue de la grossesse était disponible pour 271 femmes, avec 257 naissances en bonne santé, 10 mortinaissances et 3 avortements spontanés. Il y a eu 1 décès maternel dû à la MVE. Le GACVS a reconnu les limites du suivi et de l'enregistrement des données sur la sécurité en raison du grand nombre de personnes vaccinées dans des conditions opérationnelles difficiles, et il a salué le travail de l'OMS. Le GACVS a noté que, dans l'ensemble, il ne semble pas y avoir de nouvelles manifestations indésirables, et les données d'innocuité suggèrent que le vaccin est bien toléré par les adultes et les enfants. Les données présentées ont confirmé le profil d'innocuité du vaccin chez les personnes ayant participé à l'essai *Ebola ça suffit!*.

#### Vaccin Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo

Les caractéristiques du produit et les données non cliniques et cliniques relatives au vaccin Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo ont été examinées dans le contexte des modèles de vecteurs viraux

safety data presented by Janssen. The effectiveness of the vaccine was determined from immunogenicity in humans and challenge and protection studies in non-human primates. The vaccine is administered in 2 doses, the first consisting of Ad26.ZEBOV at  $5 \times 10^{10}$  viral particles, followed by a dose of MVA-BN-Filo at  $1 \times 10^8$  infectious units 56 days later. Vaccine safety is being evaluated in 12 ongoing and completed phase 1, 2 and 3 studies in Africa, Europe and the USA. Unblinded, pooled data on safety for healthy and HIV-infected adults ( $n = 3516$ ) who received the vaccines on a 0/28, 0/84 or 0/56 schedule indicated that solicited and unsolicited local and systemic AEs were mild to moderate and of short duration. The most frequently reported local solicited AE was injection site pain, and the most frequently reported systemic solicited AE was fatigue. The incidence of grade 3 fever ( $>39^\circ\text{C}$ ) within 7 days of vaccination was low (1.4%). No excess of serious AEs, including potential neuro-inflammatory events, was reported within 28 days after dosing. Safety data from completed and ongoing studies in  $>6500$  adults and safety data from other Ad26-based ( $>8000$  people) and MVA-BN-based vaccine ( $>14500$  people) programmes did not raise concern. Unblinded data for 649 children who received the recommended dose and regimen at ages 12–17 years ( $n=253$ ), 4–11 years ( $n=252$ ) and 1–3 years ( $n=144$ ) indicated mild-to-moderate AEs, with a low rate of grade 3 fever within 7 days of vaccination ( $<1.5\%$ ). Serious AEs occurred in 13 children (2%) in the active group and in 3 children (1.6%) in the control group. All these AEs were infections or complications of malaria, with 1 second-degree burn in the control group. No concern about safety was identified in children aged 1–17 years. In 66 unintended pregnancies, there was no apparent pattern of AEs and no safety concern. GACVS noted that the data presented suggest that the vaccine is well tolerated and does not raise any safety concerns but that the data for special populations and children are limited.

GACVS reviewed the standardized template developed by the Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety working group for the replication-incompetent Ad26 viral vector and the modified vaccinia Ankara (MVA) vector. Aspects of replication-incompetent Ad26 viral vectors of special interest for vaccine development include a low probability of regaining replication competence, limited impact of vector immunity, low risk of integration into the host genome, vector stability, limited shedding and unlikely transmission. The Ad26.ZEBOV vaccine consists of the replication-incompetent Ad26 vector containing the glycoprotein gene of Ebola virus at the site of the E1 deletion. The vector is replication-incompetent because of deletion of early region 1 and partial deletion of early region 3. The Ad26 vector is not toxic in animal models and has limited biodistribution, as the vector is detected mainly at the injection site. Vaccines based on the Ad26 platform

et des données cliniques d'innocuité présentés par Janssen. L'efficacité du vaccin a été déterminée à partir de l'immunogénicité chez l'homme et d'études d'inoculation d'épreuve et de protection chez les primates non humains. Le vaccin est administré en 2 doses, la première contenant Ad26.ZEBOV à  $5 \times 10^{10}$  particules virales et la seconde, administrée 56 jours plus tard, contenant MVA-BN-Filo à  $1 \times 10^8$  unités infectieuses. Douze études de phase 1, 2 et 3 en cours ou achevées menées en Afrique, en Europe et aux États-Unis évaluent la sécurité du vaccin. Les données regroupées sans insu sur la sécurité chez des adultes en bonne santé et des adultes infectés par le VIH ( $n = 3516$ ) qui ont reçu les vaccins selon un schéma 0/28, 0/84 ou 0/56 ont indiqué que les manifestations indésirables locales et systémiques, signalées sur demande ou non, étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les manifestations indésirables locales et systémiques signalées sur demande les plus souvent rapportées étaient la douleur au point d'injection et la fatigue, respectivement. L'incidence de la fièvre de grade 3 ( $>39^\circ\text{C}$ ) dans les 7 jours suivant la vaccination était faible (1,4%). Il n'a pas été rapporté d'excès de manifestations indésirables graves, y compris des événements neuro-inflammatoires potentiels, dans les 28 jours suivant l'administration du vaccin. Les données d'innocuité issues d'études achevées et en cours conduites chez  $>6500$  adultes et d'autres programmes de vaccination avec Ad26 ( $>8000$  personnes) et MVA-BN ( $>14500$  personnes) n'ont pas soulevé d'inquiétudes. Les données sans insu concernant 649 enfants qui ont reçu la dose et le schéma vaccinal recommandés à l'âge de 12-17 ans ( $n = 253$ ), 4-11 ans ( $n = 252$ ) et 1-3 ans ( $n = 144$ ) indiquaient des manifestations indésirables d'intensité légère à modérée, avec un faible taux de fièvre de grade 3 dans les 7 jours suivant la vaccination ( $<1,5\%$ ). Des manifestations indésirables graves sont survenues chez 13 enfants (2%) dans le groupe vacciné et chez 3 enfants (1,6%) dans le groupe témoin. Toutes ces manifestations indésirables étaient des infections ou des complications du paludisme; 1 enfant dans le groupe témoin présentait une brûlure au deuxième degré. Aucune préoccupation concernant la sécurité n'a été relevée pour les enfants âgés de 1 à 17 ans. Dans 66 grossesses non planifiées, aucun schéma de manifestations indésirables apparent et aucun problème d'innocuité n'ont été relevés. Le GACVS a noté que les données présentées suggèrent que le vaccin est bien toléré et ne pose pas de problème de sécurité, mais que les données concernant des populations particulières et les enfants sont limitées.

Le GACVS a examiné le modèle standardisé élaboré par le groupe de travail Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety pour le vecteur viral Ad26 déficient pour la réplication et le vecteur viral de la vaccine Ankara modifié (MVA). Les vecteurs viraux Ad26 déficients pour la réplication présentent un intérêt particulier pour le développement de vaccins pour plusieurs raisons: faible probabilité de recouvrer la compétence de réplication, impact limité de l'immunité du vecteur, faible risque d'intégration dans le génome de l'hôte, stabilité du vecteur, excrétion limitée et transmission peu probable. Le vaccin Ad26.ZEBOV est constitué d'un vecteur Ad26 déficient pour la réplication contenant le gène de la glycoprotéine du virus Ebola au niveau du site de la délétion E1. Le vecteur est déficient pour la réplication en raison de la délétion de la région précoce 1 et de la délétion partielle de la région précoce 3. Le vecteur Ad26 n'est pas toxique dans les modèles animaux et sa distribution dans l'organisme est limitée, le vecteur étant principalement détecté au point d'injection. Les vaccins basés sur

administered to >8000 participants had an acceptable safety profile and induced potent humoral and cellular immune responses.

Aspects of MVA-BN viral vectors of special interest for vaccine development include an inability to replicate in human cell lines, a very low risk of reversion to wild type, the ability to accommodate multigenic inserts, low risk of integration into the host genome, vector stability, negligible potential for shedding and unlikely transmission. The MVA-BN vector was derived from the vaccinia virus strain Ankara by serial passage in chicken embryo fibroblasts, further multiple passaging in eggs and plaque purification. The vector has 6 major deletions, including immune evasion genes, structural proteins and host interaction protein genes. Protein sequences for the glycoprotein from Ebola virus Mayinga, Sudan virus Gulu and Marburg virus Musoke and nucleoprotein from Tai-Forest virus were inserted into the MVA-BN non-coding regions. The MVA-BN vector was safe when administered to the animal models studied, and it is not biodistributed, as the vector is detected mainly at the injection site. Recombinant MVA BN vaccines induce an immune response in individuals previously vaccinated against smallpox. The MVA-BN vector has been administered to >14500 both healthy and immunocompromised individuals in 22 completed clinical trials with the backbone vector and in >20 trials with recombinant constructs, in which it has shown a favourable safety profile and induction of a strong vaccinia-specific immune response.

GACVS noted that, overall, the safety profiles of both the rVSV-ZEBOV-GP vaccine and the Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo vaccine constructs are reassuring and that these vaccines represent breakthroughs as medical countermeasures against EVD. GACVS recommended that any review of the safety of additional vector-based Ebola virus vaccines should be based on the Brighton Collaboration vector template, as it offers a structured approach to evaluating safety.

### Human papilloma virus vaccines and infertility

Mortality due to cervical cancer remains high in several countries in the European Region,<sup>7</sup> and human papillomavirus (HPV) vaccines have been introduced in 38 of 53 countries in the Region, comprising 94% high-income, 29% middle-income and 57% low-middle-income (Gavi-eligible) countries. HPV vaccine coverage of adolescent girls is, however, highly variable, ranging from 6% to 95% in these countries.<sup>8</sup> The reasons for low HPV vaccine coverage include concern about the safety of the vaccine among parents and adolescent girls, including fear that it could cause infertility, and anxiety that discussions about sex might promote early onset

la plateforme Ad26 administrés à >8000 participants avaient un profil d'innocuité acceptable et induisaient de puissantes réponses immunitaires humorales et cellulaires.

Les aspects des vecteurs viraux MVA-BN qui présentent un intérêt particulier pour le développement de vaccins comprennent une incapacité à se répliquer dans les lignées cellulaires humaines, un très faible risque de retour au type sauvage, la capacité d'accueillir des inserts multigéniques, un faible risque d'intégration dans le génome de l'hôte, la stabilité du vecteur, un potentiel négligeable d'excrétion et une transmission peu probable. Le vecteur MVA-BN a été dérivé de la souche Ankara du virus de la vaccine par passages en série dans des fibroblastes d'embryons de poulet, puis par passages multiples dans des œufs, avant d'être purifié par la méthode des plages. Le vecteur présente 6 délétions majeures intéressant des gènes codant l'évasion immunitaire, des protéines de structure et des protéines d'interaction avec l'hôte. Des séquences protéiques de la glycoprotéine du virus Ebola souche Mayinga, du virus Soudan souche Gulu et du virus de Marburg souche Musoke et la nucléoprotéine du virus Forêt de Taï ont été insérées dans les régions non codantes du vecteur MVA-BN. Ce vecteur s'est révélé sûr lorsqu'il a été administré aux modèles animaux étudiés, et il n'est pas distribué dans l'organisme, car le vecteur est principalement détecté au point d'injection. Les vaccins recombinants MVA-BN induisent une réponse immunitaire chez les personnes précédemment vaccinées contre la variole. Le vecteur MVA-BN a été administré à >14500 personnes en bonne santé et immunodéprimées dans le cadre de 22 essais cliniques achevés utilisant la construction principale du vecteur, et de >20 essais utilisant des constructions recombinantes, dans lesquels il a montré un profil d'innocuité favorable et l'induction d'une forte réponse immunitaire spécifique à la vaccine.

Le GACVS a noté que, dans l'ensemble, les profils d'innocuité du vaccin rVSV-ZEBOV-GP et des constructions du vaccin Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo sont rassurants et que ces vaccins constituent des percées en matière de contre-mesures médicales contre la MVE. Le GACVS a recommandé que tout examen de l'innocuité d'autres vaccins contre le virus Ebola à base de vecteurs soit fondé sur le modèle de vecteur de la Brighton Collaboration, car il offre une approche structurée pour évaluer l'innocuité.

### Vaccins contre le papillomavirus humain et infertilité

La mortalité due au cancer du col de l'utérus demeure élevée dans plusieurs pays de la Région européenne, et les vaccins contre le papillomavirus humain (PVH) ont été introduits dans 38 des 53 pays de la Région,<sup>7</sup> dont 94% de pays à revenu élevé, 29% de pays à revenu intermédiaire et 57% de pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure (éligibles au financement de l'Alliance GAVI). La couverture vaccinale des adolescentes contre le PVH est toutefois très variable, allant de 6% à 95% dans ces pays.<sup>8</sup> Les raisons de la faible couverture vaccinale contre le PVH résident dans l'inquiétude concernant l'innocuité du vaccin chez les parents et les adolescentes, notamment la crainte qu'il puisse causer l'infertilité, et l'anxiété générée par

<sup>7</sup> Immunization, vaccines and biologicals. Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/), accessed December 2019).

<sup>8</sup> WHO estimates of human papillomavirus immunization coverage 2010–2018. Geneva: World Health Organization; 2019 ([http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/HPV\\_estimates.xls](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/HPV_estimates.xls), accessed December 2019).

<sup>7</sup> Vaccination, vaccins et produits biologiques. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2019 ([https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/), consulté en décembre 2019).

<sup>8</sup> Estimations OMS de la couverture vaccinale contre le papillomavirus humain 2010-2018. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2019 ([http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/HPV\\_estimates.xls](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/HPV_estimates.xls), consulté en décembre 2019).



of sexual activity among adolescent girls. School teachers and even some health care workers also have concerns and fear; health care workers are concerned about safety (e.g. infertility, stress-related responses), and many are insufficiently informed to understand and trust the safety of HPV vaccines. Some feel insecure when there is a serious AE after HPV vaccination. In some settings, it is difficult to distinguish between good- and poor-quality scientific information. WHO is working in several countries to support vaccine introduction, including formative research to understand the concerns of target groups, communications plans, crisis communications plans and education of health care workers.

To respond to the concern raised in some countries that have recently introduced HPV vaccine, the literature on HPV vaccination and infertility was reviewed. Since the first marketing authorization in 2006, post-licensure monitoring and research have been conducted for the 3 vaccines (bivalent by GlaxoSmithKline, quadrivalent and 9-valent by Merck and Co.), with over 160 studies completed in several countries. HPV vaccines were found to have a favourable safety profile, with no confirmed clinically serious signals about safety. Anaphylaxis and syncope are known AEs. Concern about safety has, however, reduced vaccination rates in some countries.

Since 2012, individual case reports have linked vaccination against HPV with primary ovarian insufficiency (POI), defined as dysfunction or depletion of ovarian follicles, menopausal symptoms and reduced fertility before the age of 40. A systematic review of the literature on HPV vaccines and infertility was conducted, in which 608 articles were identified. After exclusion of duplicates and irrelevant studies, 9 articles were retained for the review, of which 7 addressed HPV vaccination and POI and 2 assessed the association between HPV vaccination and the ability to conceive. The details of the studies were reported to the Committee, which reviewed the evidence in the 9 articles (case reports, passive surveillance and epidemiological studies) and concluded that, although the safety of HPV vaccine has received considerable media attention, the evidence does not suggest a causal relationship between HPV vaccination and infertility.

Three articles reported on cases of POI in 6 girls 8–24 months after they received the first dose of quadrivalent vaccine.<sup>9–11</sup> A temporal association was found, but there was no evidence for a causal association nor

le fait que les discussions sur le sexe puissent favoriser un début précoce de l'activité sexuelle chez les adolescentes. Les enseignants et même certains agents de santé ont également des inquiétudes et des craintes; les agents de santé sont préoccupés par l'innocuité du vaccin (par exemple l'infertilité, les réactions liées au stress), et beaucoup ne sont pas suffisamment informés pour comprendre et avoir confiance dans la sécurité des vaccins contre le PVH. Certains s'inquiètent de la survenue de manifestations indésirables graves après la vaccination. Dans certains contextes, il est difficile de faire la distinction entre les informations scientifiques de bonne et de mauvaise qualité. L'OMS travaille dans plusieurs pays pour soutenir l'introduction des vaccins, y compris par des travaux de recherche formative pour comprendre les préoccupations des groupes cibles, l'élaboration de plans de communication, de plans de communication de crise et l'éducation des agents de santé.

Pour répondre à la préoccupation soulevée par certains pays qui ont récemment introduit le vaccin contre le PVH, la littérature sur la vaccination anti-papillomavirus et l'infertilité a été examinée. Depuis la première autorisation de mise sur le marché en 2006, la surveillance et la recherche post-homologation ont été menées pour les 3 vaccins (bivalent par GlaxoSmithKline, quadrivalent et nonavalent par Merck and Co.), avec plus de 160 études réalisées dans plusieurs pays. On a constaté que les vaccins contre le PVH avaient un profil d'innocuité favorable, sans aucun signe clinique sérieux confirmé concernant l'innocuité. L'anaphylaxie et la syncope sont des manifestations indésirables connues. Les préoccupations relatives à l'innocuité ont toutefois fait baisser les taux de vaccination dans certains pays.

Depuis 2012, des rapports de cas individuels ont établi un lien entre la vaccination contre le PVH et l'insuffisance ovarienne primaire (IOP), définie comme une dysfonction ou une déplétion des follicules ovariens, des symptômes de la ménopause et une réduction de la fertilité avant l'âge de 40 ans. On a conduit une revue systématique de la littérature sur les vaccins contre le PVH et l'infertilité dans laquelle 608 articles ont été identifiés. Après avoir exclu les études dupliquées et les études non pertinentes, 9 articles ont été retenus pour l'examen, dont 7 portaient sur la vaccination contre le PVH et l'IOP et 2 sur l'évaluation de l'association entre la vaccination anti-PVH et la capacité de concevoir. Les informations détaillées de ces études ont été communiqués au Comité, qui a examiné les données probantes contenues dans les 9 articles (rapports de cas, surveillance passive et études épidémiologiques) et a conclu que, même si l'innocuité du vaccin anti-PVH a fait l'objet d'une attention considérable de la part des médias, les données probantes ne laissent pas supposer de lien de causalité entre la vaccination contre le PVH et l'infertilité.

Trois articles ont fait état de cas d'IOP chez 6 filles 8 à 24 mois après avoir reçu la première dose du vaccin quadrivalent.<sup>9–11</sup> Une association temporelle a été mise en évidence, mais il n'y avait pas de preuves d'un lien de causalité ni de l'implication d'un

<sup>9</sup> Colafrancesco S1, et al. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(4):309–316.

<sup>10</sup> Little DT, Ward HR. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. *BMJ Case Rep.* 2012; pii: bcr2012006879.

<sup>11</sup> Little DT, Ward HR. Adolescent premature ovarian insufficiency following human papillomavirus vaccination: a case series seen in general practice. *J Invest Med High Impact Case Rep.* 2014;28(4):2324709614556129.

<sup>9</sup> Colafrancesco S1, et al. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(4):309–316.

<sup>10</sup> Little DT, Ward HR. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. *BMJ Case Rep.* 2012; pii: bcr2012006879

<sup>11</sup> Little DT, Ward HR. Adolescent premature ovarian insufficiency following human papillomavirus vaccination: a case series seen in general practice. *J Invest Med High Impact Case Rep.* 2014;28(4):2324709614556129

for the involvement of a vaccine component in the pathogenic process or of autoimmune disease. The authors did not consistently evaluate patients for POI by the method recommended by the American College of Obstetricians and Gynecologists and other organizations. Publicly available reports of data on POI from passive surveillance were available from Australia,<sup>12</sup> Europe<sup>13</sup> and the USA.<sup>14</sup> All were reassuring, and the Committee concluded that there was no evidence for a causal relation between HPV vaccination and POI and that the safety profiles for both quadrivalent<sup>15</sup> and 9-valent vaccines<sup>16</sup> were consistent with pre-licensure and post-marketing safety data.

The epidemiological studies were reviewed. The first was a prospective cohort study of women planning a pregnancy in Canada and the USA.<sup>17</sup> No association was found between HPV vaccination and fecundability. The second was an ecological evaluation of the association of HPV vaccination with pregnancy based on data from the National Health Nutrition Examination Survey 2007–2017, which was the only study that suggested any association. While women who received HPV vaccine were less likely to report ever having been pregnant, the article was retracted by the journal because of serious flaws in both data analysis and interpretation.<sup>18</sup> The third study was an evaluation of hospital discharges from the National Inpatient Sample database in the USA, which showed no increase in hospital discharges of 15–17-year-old girls before or after introduction of HPV vaccine.<sup>19</sup> A limitation of this study is that POI is rarely evaluated in inpatients. In the fourth, rigorous epidemiological study at one site of the Vaccine Safety Datalink<sup>20</sup> (a population-based vaccine safety network of health care organizations in the USA), no association was found between POI and HPV vaccination. It was noted that no effect of HPV vaccination on fertility was found in 3 studies in rodents.

composant du vaccin dans le processus pathogène ou dans la maladie auto-immune. Les auteurs n'ont pas évalué l'IOPI chez les patientes de façon uniforme, selon la méthode recommandée par l'American College of Obstetricians and Gynecologists et d'autres organismes. Des rapports de données sur l'IOPI issues de la surveillance passive et rendus publics étaient disponibles pour l'Australie,<sup>12</sup> l'Europe<sup>13</sup> et les États-Unis.<sup>14</sup> Tous étaient rassurants et le Comité a conclu qu'il n'y avait pas de preuve d'un lien de causalité entre la vaccination contre le PVH et l'IOPI, et que les profils d'innocuité des vaccins quadrivalents<sup>15</sup> et nonavalents<sup>16</sup> étaient conformes aux données d'innocuité requises avant l'autorisation de mise sur le marché et après la commercialisation.

Des études épidémiologiques ont été examinées. La première était une étude de cohorte prospective de femmes planifiant une grossesse au Canada et aux États-Unis.<sup>17</sup> Aucune association entre le vaccin anti-PVH et la fécondabilité n'a été relevée. La deuxième était une évaluation écologique de l'association entre la vaccination contre le PVH et la grossesse, fondée sur les données de la National Health Nutrition Examination Survey 2007-2017, la seule étude suggérant une association. Bien que les femmes ayant reçu le vaccin contre le PVH étaient moins susceptibles de déclarer avoir déjà été enceintes, l'article a été retiré par la revue en raison de graves lacunes dans l'analyse et l'interprétation des données.<sup>18</sup> La troisième étude était une évaluation des sorties d'hôpital à partir de la base de données National Inpatient Sample aux États-Unis, qui n'a montré aucune augmentation des sorties d'hôpital des jeunes filles âgées de 15 à 17 ans avant ou après l'introduction du vaccin anti-PVH.<sup>19</sup> L'une des limites de cette étude est que l'IOPI est rarement évaluée chez les patientes hospitalisées. Dans la quatrième étude, une étude épidémiologique rigoureuse menée sur un site du Vaccine Safety Datalink<sup>20</sup> (un réseau d'organisations de soins de santé visant à évaluer la sécurité des vaccins dans la population aux États-Unis), aucune association n'a été mise en évidence entre l'IOPI et la vaccination contre le PVH. Par ailleurs, aucun effet de la vaccination contre le PVH sur la fertilité n'a été constaté dans 3 études conduites chez des rongeurs.

<sup>12</sup> Database of Adverse Event Notifications (DAEN). Canberra: Department of Health; 2019 (<https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen>, accessed December 2019).

<sup>13</sup> Eudravigilance – European Database of Suspected Adverse Drug Reactions Reports. Amsterdam: European Medicines Agency; 2019 (<http://www.adrreports.eu/en/index.html>, accessed December 2019).

<sup>14</sup> Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2019 (<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/index.html>, accessed December 2019).

<sup>15</sup> Arana JE, et al. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009–2015. *Vaccine*. 2018;36(13):1781–1788.

<sup>16</sup> Shimabukuro TT, et al. Safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics*. 2019;144(6):e20191791.

<sup>17</sup> McInerney KA, et al. The effect of vaccination against human papillomavirus on fecundability. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017;31(6):531–536.

<sup>18</sup> Statement of retraction: [A lowered probability of pregnancy in females in the USA aged 25–29 who received a human papillomavirus vaccine injection.] *J Toxicol Environ Health Part A*. 2019;81(14):661–674.

<sup>19</sup> Pellegrino P, et al. On the association between human papillomavirus vaccine and primary ovarian failure. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71:293–294.

<sup>20</sup> Naleway AL, et al. Primary ovarian insufficiency and adolescent vaccination. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20180943.

<sup>12</sup> Database of Adverse Event Notifications (DAEN). Canberra: Department of Health, 2019 (<https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen>, consulté en décembre 2019).

<sup>13</sup> Eudravigilance – Base de données européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments. Amsterdam: Agence européenne des médicaments, 2019 (<http://www.adrreports.eu/fr/index.html>, consulté en décembre 2019).

<sup>14</sup> Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2019 (<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/index.html>, consulté en décembre 2019).

<sup>15</sup> Arana JE, et al. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009–2015. *Vaccine*. 2018;36(13):1781–1788.

<sup>16</sup> Shimabukuro TT, et al. Safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics*. 2019;144(6):e20191791.

<sup>17</sup> McInerney KA, et al. The effect of vaccination against human papillomavirus on fecundability. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017;31(6):531–536.

<sup>18</sup> Statement of retraction: [A lowered probability of pregnancy in females in the USA aged 25–29 who received a human papillomavirus vaccine injection.] *J Toxicol Environ Health Part A*. 2019;81(14):661–674.

<sup>19</sup> Pellegrino P, et al. On the association between human papillomavirus vaccine and primary ovarian failure. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71:293–294.

<sup>20</sup> Naleway AL, et al. Primary ovarian insufficiency and adolescent vaccination. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20180943.



GACVS concluded that the available data do not support an association between HPV vaccination and infertility or POI. The current safety profile continues to be extremely favourable, as discussed at 7 previous GACVS meetings, and consistent with the pre-licensure safety profile.<sup>21</sup> HPV vaccine safety will continue to be monitored and will be reviewed by GACVS as appropriate. GACVS recommends that communications strategies about vaccine safety ensure appropriate understanding of the safety profile.

## Hearing on the draft Global Vaccine Safety Blueprint 2.0

The development of the draft Global Vaccine Safety Blueprint 2.0 (GVS2.0) was presented. The process was initiated and aligned with the Immunization Agenda 2030 and the Sustainable Development Goals. A landscape analysis was conducted during the first semester of 2019 to review progress by the Global Vaccine Safety Initiative in achieving the first Blueprint,<sup>22</sup> to build on that Blueprint and to identify gaps and new priorities.

Work on the GVS2.0 started at the end of June 2019, with identification of major strategic areas, which were:

- governance and systems development;
- coordination of safety systems;
- regulatory framework;
- AE following immunization (AEFI) surveillance, including analysis and causality assessment;
- enhanced vaccine safety communication;
- fragile states and crisis systems and
- an accountability framework.

The document provides high-level strategic guidance according to the maturity achieved by a country. It applies the WHO Global Benchmarking Tool for evaluating indicators of pharmacovigilance in regulatory systems,<sup>23</sup> which are used to measure performance in countries and to assess their maturity. The GVS2.0 is aligned with the priorities of the Immunization Agenda 2030 and will thus be “people focused”, “country owned”, “partnership based” and “data driven”.

A first draft was submitted for public comments in early October 2019. The document was then revised and re-submitted publicly on 18 November 2019 and discussed at the Global Summit for Vaccine Safety on 2 December 2019. Suggestions, critiques and comments made at the Summit were collected and collated and further discussed with GACVS members and the SAGE Chair on 4 December 2019. It

Le GACVS a conclu que les données disponibles ne sont pas en faveur d'une association entre la vaccination contre le PVH et l'infertilité ou l'IOPI. Le profil d'innocuité actuel continue d'être extrêmement favorable, comme cela avait été dit lors de 7 réunions précédentes du GACVS, et il est conforme au profil d'innocuité requis avant l'autorisation de mise sur le marché.<sup>21</sup> L'innocuité du vaccin anti-PVH continuera d'être surveillée et sera examinée par le GACVS comme il convient. Le GACVS recommande que les stratégies de communication sur la sécurité des vaccins assurent une bonne compréhension du profil d'innocuité.

## Ébauche du Projet mondial pour la sécurité des vaccins 2.0

L'élaboration de l'ébauche du Plan mondial pour la sécurité des vaccins 2.0 (GVS2.0) provisoire a été présentée. Le processus a été lancé et aligné sur l'Agenda de la vaccination 2030 et les objectifs de développement durable. Une analyse de la situation a été réalisée au cours du premier semestre de 2019 pour examiner les progrès réalisés par l'Initiative mondiale pour la sécurité des vaccins dans la réalisation du premier Plan<sup>2</sup> afin de s'appuyer sur ce Plan et d'identifier les lacunes et les nouvelles priorités.

Les travaux sur le GVS2.0 ont commencé à la fin de juin 2019, avec l'identification des principaux domaines stratégiques, à savoir:

- la gouvernance et le développement des systèmes;
- la coordination des systèmes de sécurité;
- le cadre réglementaire;
- la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI), y compris l'analyse et l'évaluation de la causalité;
- une communication améliorée sur l'innocuité des vaccins;
- les États fragiles et les systèmes de crise; et
- un cadre de responsabilisation.

Le document fournit des orientations stratégiques de haut niveau en fonction de la maturité atteinte par un pays. Il applique l'outil de référence mondial de l'OMS pour l'évaluation des indicateurs de pharmacovigilance dans les systèmes de réglementation,<sup>23</sup> qui sont utilisés pour mesurer la performance des pays et évaluer leur maturité. Le GVS2.0 est aligné sur les priorités de l'Agenda de la vaccination 2030 et sera donc «axé sur les personnes», favorisera l'«appropriation par les pays», sera fondé sur des «partenariats» et «axé sur les données».

Une première ébauche a été soumise aux commentaires du public au début d'octobre 2019. Le document a ensuite été révisé et soumis à nouveau publiquement le 18 novembre 2019, puis a fait l'objet d'un débat lors du Sommet mondial pour la sécurité des vaccins qui s'est tenu le 2 décembre 2019. Les suggestions, critiques et observations faites lors du Sommet ont été recueillies et rassemblées, puis débattues avec les membres du GACVS et le Président du SAGE le 4 décembre 2019. Il a été

<sup>21</sup> See No. 28, 2017, pp. 398–401.

<sup>22</sup> Global Vaccine Safety 2.0 background research. Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/2019\\_Landscape\\_Analysis.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/2019_Landscape_Analysis.pdf?ua=1), accessed December 2019).

<sup>23</sup> WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of regulatory systems. Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking\\_tool/en/](https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool/en/), accessed December 2019).

<sup>21</sup> Voir N° 28, 2017, pp. 398–401.

<sup>22</sup> Global Vaccine Safety 2.0 background research. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2019 ([https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/2019\\_Landscape\\_Analysis.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/2019_Landscape_Analysis.pdf?ua=1), consulté en décembre 2019).

<sup>23</sup> WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of regulatory systems. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2019 ([https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking\\_tool/en/](https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool/en/), consulté en décembre 2019).

was suggested that, once the strategy has been endorsed, an accompanying “implementation document” be issued to operationalize the strategic guidance.

Major comments from the Summit discussions included integration of specific examples throughout the document, greater clarity regarding the audiences and responsible parties, an enhanced role for stakeholders and the importance of monitoring and evaluation. One important comment was on improving health literacy to combat misinformation. Comments on each strategic area will be considered, and appropriate responses will be incorporated into each chapter by the drafting group and sent to the authors of each strategic area for comments and amendments.

Other considerations suggested by GACVS members were:

- Demonstrate financing and governance at different levels.
- Include research to build trust with evidence.
- Ensure a strong monitoring and evaluation framework for accountability.
- Avoid advocacy in safety communications in GVS2.0.
- Set links to databases with standardized case definitions and transparency; the guidelines should indicate clear pathways for reporting events.

Before GVS2.0 is submitted to SAGE for review, questions will be proposed for their consideration and advice. Questions suggested by GACVS members included:

- What strategic shift could be made to move from GVS1.0 to GVS2.0?
- Are there strategies for identifying resources and mechanisms for finding funds without using those reserved for vaccination?
- What are the recommendations for moving forward, including possible adjustments to the Global Vaccine Safety Initiative?

The GVS2.0 secretariat and drafting group will work with SAGE in preparation for the April 2020 meeting. Pending endorsement by SAGE, GVS2.0 implementation will be discussed at the GACVS meeting in June 2020.

## **Review of case studies of vaccine safety communications and lessons learnt**

An adverse vaccine safety event and the related crisis communication preparedness and response can have important consequences for the perceived safety of vaccines, including an adverse effect on vaccine confidence. Examples of such events include information about a serious AEFI, the release of new findings or other data related to vaccine safety, a report in the media, a local rumour about vaccine safety or a change

suggéré qu’une fois la stratégie approuvée, un «document de mise en œuvre» soit publié pour mettre en application les orientations stratégiques.

Parmi les principales observations formulées lors des discussions du Sommet figurent l’intégration d’exemples précis tout au long du document, une plus grande clarté concernant les publics visés et les parties responsables, un rôle accru des parties prenantes et l’importance du suivi et de l’évaluation. Une observation importante portait sur l’amélioration de la littératie en matière de santé pour lutter contre la désinformation. Les observations dans chaque domaine stratégique seront prises en compte, et les réponses appropriées seront intégrées dans chaque chapitre par le groupe de rédaction et envoyées aux auteurs de chaque domaine stratégique pour commentaires et amendements.

Les membres du GACVS ont également suggéré d’autres considérations:

- Faire état du financement et de la gouvernance à différents niveaux.
- Inclure la recherche pour établir la confiance grâce aux données probantes.
- Assurer un cadre de suivi et d’évaluation solide pour la responsabilisation.
- Éviter de faire de la promotion dans la communication sur l’innocuité dans le GVS2.0.
- Établir des liens vers des bases de données avec des définitions de cas standardisées et de la transparence; les lignes directrices devraient clairement indiquer la marche à suivre pour la notification des manifestations indésirables.

Avant de soumettre le GVS2.0 à l’examen du SAGE, des questions lui seront adressées pour qu’il les étudie et donne son avis. Les questions suggérées par les membres du GACVS sont les suivantes:

- Quel changement stratégique pourrait être effectué pour passer du GVS1.0 au GVS2.0?
- Existe-t-il des stratégies pour identifier les ressources et les mécanismes permettant de trouver des fonds sans utiliser ceux réservés à la vaccination?
- Quelles sont les recommandations pour aller de l’avant, y compris concernant les ajustements possibles à l’Initiative mondiale pour la sécurité des vaccins?

Le secrétariat du GVS2.0 et le groupe de rédaction travailleront avec le SAGE pour préparer la réunion d’avril 2020. S’il obtient l’approbation du SAGE, la mise en œuvre du GVS2.0 sera débattue lors de la réunion du GACVS en juin 2020.

## **Examen des études de cas sur la communication relative à la sécurité des vaccins et enseignements tirés**

Une manifestation indésirable liée à la sécurité d’un vaccin et la préparation et la réponse y afférentes en matière de communication de crise peuvent avoir d’importantes conséquences sur la perception de la sécurité des vaccins, y compris un effet néfaste sur la confiance dans les vaccins. Il peut s’agir par exemple d’informations sur une MAPI grave, de la publication de nouveaux résultats ou d’autres données relatives à la sécurité des vaccins, d’un rapport dans les médias, d’une rumeur locale

in the vaccination programme, such as recall of a vaccine or introduction of a new vaccine. Situations in which vaccine fears have reduced coverage and information on how programmes recovered from such experiences and how they could have acted to mitigate the negative consequences provide valuable lessons. Such “stories” can be considered central to cognition and communication.

The subgroup on vaccine safety communication was asked to examine several cases in which communication at several levels might have fuelled or mitigated a crisis in confidence. The communication responses in 7 countries in different regions were assessed to better understand what went wrong and what went right. To identify patterns and lessons learnt from the various situations, a WHO supporting document<sup>24</sup> was used as a framework. Thus, the cases were assessed for: coordination and engagement, understanding the problem, informing the public and continued monitoring of public opinion.

In all the cases reviewed, crisis appeared to have been averted or fuelled according to whether the actions were taken. Consistent themes suggested that the set of actions result in effective communications in all countries and in diverse contexts. The insufficient action taken in some cases is of concern, as it negatively affected programmes. A crisis communications plan and personnel with the knowledge and expertise to execute it may help avert a crisis. The personnel may include a person or a group in charge of coordinating or leading the communications plan. The plan should also be aligned with a routine communications strategy that includes an “inner circle” of key personnel who are involved in all communications. Communities were identified as important stakeholders. Continuous monitoring of public opinion can guide adjustments to communications strategies to ensure that they are responsive to local needs and perspectives and contribute to maintaining and restoring vaccine confidence. A document synthesizing the case studies and key messages was made available to the Committee for review, which expressed interest in extending the repository of case studies on vaccine safety communications.

Examples of successful approaches, best practices and interventions were inclusion of a communications subgroup in the AEFI review committee and prompt management of a major crisis fuelled by misinformation during an HPV vaccination session in a school and a polio vaccination campaign in a hard-to-reach community, with stakeholders including schoolteachers and religious leaders. A systems approach to error management rather than treating it as an individual failure was recommended. Protection of health workers was emphasized as well as training in disclosure of errors. The importance of transparency in highly sensitive, politicized situations was stressed. The case studies

sur la sécurité des vaccins ou de la modification d'un programme de vaccination, comme le rappel d'un vaccin ou l'introduction d'un nouveau vaccin. Les situations dans lesquelles les craintes liées aux vaccins ont réduit la couverture et les informations sur la manière dont les programmes se sont remis de ces expériences et sur la façon dont ils auraient pu agir pour atténuer les conséquences négatives sont riches d'enseignements. Ces «récits» peuvent être considérés comme essentiels à la connaissance et à la communication.

On a demandé au sous-groupe pour la communication sur la sécurité des vaccins d'examiner plusieurs cas où la communication à plusieurs niveaux aurait pu alimenter ou atténuer une crise de confiance. Les réponses en termes de communication dans 7 pays de différentes régions ont été évaluées pour mieux comprendre ce qui a fonctionné et ce qui n'a pas fonctionné. Pour identifier les schémas et les enseignements tirés des différentes situations, un document d'appui de l'OMS<sup>24</sup> a été utilisé comme cadre. Ainsi, les cas ont été évalués pour: la coordination et la participation, la compréhension du problème, l'information du public et le suivi continu de l'opinion publique.

Dans tous les cas examinés, la crise semble avoir été évitée ou alimentée selon que les mesures ont été prises ou non. Des éléments récurrents ont suggéré que cet ensemble de mesures aboutit à une communication efficace dans tous les pays et dans des contextes divers. L'insuffisance des mesures prises dans certains cas est préoccupante, car elle a eu des répercussions négatives sur les programmes. Un plan de communication de crise et du personnel possédant les connaissances et l'expertise nécessaires pour l'exécuter peuvent aider à éviter une crise. Le personnel peut inclure une personne ou un groupe chargé de coordonner ou de diriger le plan de communication. Ce plan devrait également être aligné sur une stratégie de communication systématique qui comprend un «cercle intérieur» de personnes clés qui participent à toutes les communications. Les communautés ont été identifiées comme des parties prenantes importantes. Le suivi continu de l'opinion publique peut guider l'ajustement des stratégies de communication pour s'assurer qu'elles répondent aux besoins et aux perspectives locaux et qu'elles contribuent à maintenir et à rétablir la confiance dans les vaccins. Un document résumant les études de cas et les messages clés a été mis à la disposition du Comité pour examen, lequel s'est dit intéressé par une extension du corpus des études de cas sur la communication relative à la sécurité des vaccins.

Parmi les exemples d'approches, de meilleures pratiques et d'interventions réussies, on peut citer l'inclusion d'un sous-groupe consacré à la communication dans le comité d'examen des MAPI et la gestion rapide d'une crise majeure alimentée par la désinformation lors d'une séance de vaccination contre le PVH dans une école et lors d'une campagne de vaccination contre la poliomyélite dans une communauté difficile à atteindre, avec des parties prenantes comprenant des enseignants et des chefs religieux. Il a été recommandé d'adopter une approche systémique de la gestion des erreurs plutôt que de les traiter comme des échecs individuels. La protection des agents de santé a été mise en avant ainsi que la formation à la divulgation des erreurs. L'importance de la transparence dans des situations

<sup>24</sup> Four immediate steps when responding to an event that may erode trust. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2017 ([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0018/333135/VSS-4-steps-trust.PDF?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/333135/VSS-4-steps-trust.PDF?ua=1), accessed December 2019).

<sup>24</sup> Four immediate steps when responding to an event that may erode trust. Copenhagen: Bureau régional OMS de l'Europe, 2017 ([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0018/333135/VSS-4-steps-trust.PDF?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/333135/VSS-4-steps-trust.PDF?ua=1), consulté en décembre 2019).



were considered to lack detail on community feedback and concerns. The Committee invited the subgroup to include the level of preparedness in each case study. It emphasized that investment is needed to assist countries in enhancing their safety communication. Reference was made to the important contribution to safety communications of the new manual on “immunization stress-related responses” (ISRR).<sup>25</sup> A series of measures to prevent and mitigate the negative impact of ISRR are proposed for programme managers and health professionals.

The subgroup was advised to continue monitoring cases as they arise, to focus its work on misinformation and “fake news” and to propose proactive communication and listening strategies. The next steps will include a work plan on communications for vaccine safety crisis management and a framework for evaluating the enhanced communications section of Blueprint 2.0. For this purpose, indicators of vaccine safety communication will have to be defined and aligned with the indicators of vaccine pharmacovigilance regulatory communications. Cumulative case studies and facilitated access to a repository of data will provide the best evidence on vaccine safety science. GACVS highlighted the need to respond to programmatic needs continuously, although work on vaccine safety communications remains distinct from communication on vaccine demand and promotion. ■

<sup>25</sup> Immunization stress-related responses. Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/global\\_AEFI\\_monitoring/ISRR\\_Dec\\_2018/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/global_AEFI_monitoring/ISRR_Dec_2018/en/), accessed January 2020).

très sensibles et politisées a également été soulignée. On a estimé que les études de cas ne présentaient pas suffisamment d'informations détaillées sur le retour d'expérience et les préoccupations des communautés. Le Comité a invité le sous-groupe à inclure dans chaque étude de cas le niveau de préparation. Il a souligné que des investissements étaient nécessaires pour aider les pays à améliorer leur communication en matière de sécurité. On a mentionné l'importante contribution du nouveau manuel sur les «réponses liées au stress dans le cadre de la vaccination» à la communication sur la sécurité.<sup>25</sup> Une série de mesures visant à prévenir et à atténuer l'impact négatif des réponses liées au stress dans le cadre de la vaccination est proposée aux administrateurs de programmes et aux professionnels de la santé.

Il a été conseillé au sous-groupe de continuer à suivre les cas à mesure qu'ils se présentent, de concentrer ses travaux sur la désinformation et les «fausses nouvelles» et de proposer des stratégies de communication et d'écoute proactives. Les prochaines étapes comprendront un plan de travail sur la communication en situation de gestion de crise liée à la sécurité des vaccins et un cadre d'évaluation de la communication améliorée dans la section correspondante du Plan 2.0. A cette fin, il faudra définir des indicateurs pour la communication sur la sécurité des vaccins et les aligner sur les indicateurs pour la communication réglementaire sur la pharmacovigilance des vaccins. Les études de cas cumulées et l'accès facilité à un recueil de données fourniront les meilleures données probantes sur la science de la sécurité des vaccins. Le GACVS a souligné la nécessité de répondre aux besoins programmatiques de manière continue, bien que le travail sur la communication relative à la sécurité des vaccins demeure distinct de la communication sur la demande et la promotion des vaccins. ■

<sup>25</sup> Réponses liées au stress dans le cadre de la vaccination. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2019 ([https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/global\\_AEFI\\_monitoring/ISRR\\_Dec\\_2018/fr/](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/global_AEFI_monitoring/ISRR_Dec_2018/fr/), consulté en janvier 2020).

### How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW server: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int). The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

### Comment accéder au REH sur Internet?

- (1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- (2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int) en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh. Une demande de confirmation vous sera envoyée en retour.

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

Email • send message **subscribe wer-reh** to [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)  
Content management & production • [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) or [werreh@who.int](mailto:werreh@who.int)

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

Email • envoyer message **subscribe wer-reh** à [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)  
Gestion du contenu & production • [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) or [werreh@who.int](mailto:werreh@who.int)