



## Contents

- 13 Report of the Meeting of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), 1–3 December 2020

## Sommaire

- 13 Rapport de la réunion du Comité consultatif mondial de l'OMS pour la sécurité des vaccins (GACVS), 1-3 décembre 2020

### Report of the Meeting of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), 1–3 December 2020

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an independent expert clinical and scientific advisory body,<sup>1</sup> provides WHO with scientifically rigorous advice on vaccine safety issues of potential global importance, provides scientific recommendations for policy-making by WHO, the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization, national governments and international organizations, recommends the creation of ad hoc task forces for methodological and empirical research into potential adverse events and prioritizes aspects of vaccine safety to be monitored during their use. The 43rd GACVS meeting on 1–3 December 2020, held online, addressed pharmacovigilance of COVID-19 vaccines, safety in pregnancy with the Global Vaccine Safety Multi-country Collaboration Project, a new vaccine safety indicator for the immunization agenda 2030, and the safety of RTS,S malaria vaccine. A summary of the session and the recommendations and conclusions of the meeting are presented below.

#### Session on pharmacovigilance of COVID-19 vaccines

This session heard an update on the vaccine safety surveillance plans of the European Medicines Agency and the United States Centres for Disease Control and Prevention, a review of the WHO COVID-19 vaccines safety surveillance manual, an overview of the recommended list of adverse events of special interest (AESI) for COVID-19 vaccines and feedback on the proposed template protocol for surveillance of these AESI. The Committee also discussed the procedure for reviewing the safety profile of COVID-19 vaccines.

### Rapport de la réunion du Comité consultatif mondial de l'OMS pour la sécurité des vaccins (GACVS), 1-3 décembre 2020

Le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS), un organe consultatif indépendant composé d'experts cliniques et scientifiques,<sup>1</sup> fournit à l'OMS des conseils d'une grande rigueur scientifique sur des problèmes de sécurité des vaccins susceptibles d'avoir une portée mondiale, fournit des recommandations scientifiques pour l'élaboration de politiques par l'OMS, par le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination de l'OMS, par les gouvernements nationaux et les organisations internationales, recommande la création de groupes de travail ad hoc pour la recherche méthodologique et empirique sur les manifestations indésirables potentielles et priorise les aspects de la sécurité des vaccins à surveiller pendant leur utilisation. La 43<sup>e</sup> réunion du GACVS, qui s'est tenue en ligne du 1 au 3 décembre 2020, a porté sur la pharmacovigilance des vaccins contre la COVID-19, Sécurité pendant la grossesse avec le projet mondial de collaboration multipays sur la sécurité des vaccins, un nouvel indicateur de sécurité des vaccins pour le programme de vaccination à l'horizon 2030, et la sécurité du vaccin antipaludique RTS,S.

#### Session sur la pharmacovigilance des vaccins contre la COVID-19

Cette session a permis de faire le point sur les plans de surveillance de la sécurité des vaccins de l'Agence européenne des médicaments et des Centres for Disease Control and Prevention des États-Unis, de passer en revue le manuel de surveillance de la sécurité des vaccins anti-COVID-19 de l'OMS, de fournir une vue d'ensemble de la liste recommandée des événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) pour les vaccins anti-COVID-19 et d'obtenir un retour d'information sur le protocole de référence proposé pour la surveillance de ces EIIP. Le Comité a également

<sup>1</sup> See No. 41, 1999, pp. 337–348.

<sup>1</sup> Voir N° 41, 1999, pp. 337-348.

The following salient themes emerged from the robust discussion.

Europe and the USA appear to be well positioned to implement vaccine safety surveillance programmes of unprecedented magnitude. Concern was expressed, however, that low- and middle-income countries (LMIC) might find it more difficult to implement some of the studies that are being designed in Europe and the USA.

The COVID-19 vaccine safety surveillance manual was developed by working groups led by GACVS members and other experts with diverse expertise from all WHO regions. A first draft was submitted for public consultation in early October 2020. All comments were reviewed, and the document was revised accordingly. The aim of the manual is to guide the processes for collecting, analysing and sharing safety data and information on COVID-19 vaccines within and across countries. It builds on the principles described in the Global Vaccine Safety Blueprint (GVSBS),<sup>2</sup> the WHO global manual on surveillance of adverse events following immunization<sup>3</sup> and the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) guide to active vaccine safety surveillance.<sup>4</sup> For ease of use, the manual is divided into an executive summary and nine modules that can be consulted individually and which contain hyperlinks to relevant sections of other modules. The manual will be available on the WHO website with relevant training materials and will be updated as frequently as required.

**GACVS endorsed the document, commending the extensive, high-quality work and the efforts to ensure that it is well aligned with current vaccine development and implementation scenarios within countries. The Committee recognized that it is a “living document”. It recommended the development of a specific module for surveillance of COVID-19 vaccine safety in pregnant and lactating women.**

A synopsis was presented of template protocols with different and complementary methods that are being developed for active surveillance of AESI associated with COVID-19 vaccines in LMIC. The synopsis described 2 methods:

- a cohort event monitoring protocol that can be quickly implemented to monitor the groups that are first vaccinated (e.g. health care workers, high-risk groups) for generation and validation of AESI signals and

discuté de la procédure d'examen du profil de sécurité des vaccins anti-COVID-19. Les thèmes saillants qui sont ressortis de cette discussion approfondie sont présentés ci-après.

L'Europe et les États-Unis semblent être en bonne posture pour mettre en œuvre des programmes de surveillance de la sécurité des vaccins d'une ampleur sans précédent. Toutefois, certains se sont inquiétés du fait que les pays à revenu faible ou intermédiaire pourraient rencontrer davantage de difficultés pour mettre en œuvre certaines des études qui sont en cours de conception en Europe et aux États-Unis d'Amérique.

Le manuel de surveillance de la sécurité des vaccins anti-COVID-19 a été élaboré par des groupes de travail dirigés par des membres du GACVS et d'autres experts aux compétences diversifiées issus de toutes les Régions de l'OMS. Une première ébauche a été présentée au fin d'une consultation publique au début du mois d'octobre 2020. Tous les commentaires ont été examinés et le document a été révisé en conséquence. L'objectif de ce manuel est de guider les processus de recueil, d'analyse et de partage des données et des informations sur la sécurité des vaccins anti-COVID-19 au sein des pays et entre les pays. Il s'appuie sur les principes décrits dans le plan mondial pour la sécurité des vaccins (Global Vaccine Safety Blueprint ou GVSBS),<sup>2</sup> le Manuel mondial pour la surveillance des manifestations postvaccinales indésirables<sup>3</sup> publié par l'OMS et le guide pour la surveillance active de la sécurité des vaccins publié par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS).<sup>4</sup> Pour en faciliter l'utilisation, le manuel est divisé en un résumé d'orientation et 9 modules qui peuvent être consultés individuellement et qui contiennent des liens hypertextes vers des sections pertinentes d'autres modules. Le manuel sera disponible sur le site Web de l'OMS avec des supports de formation et sera mis à jour aussi souvent que nécessaire.

**Le GACVS a approuvé le document, en saluant le travail considérable et de grande qualité ainsi que les efforts déployés pour s'assurer qu'il correspond bien aux scénarios actuels de développement et de mise en œuvre des vaccins au sein des pays. Le Comité a reconnu qu'il s'agit d'un «document évolutif». Il a recommandé l'élaboration d'un module spécifique pour la surveillance de la sécurité des vaccins anti-COVID-19 chez les femmes enceintes et allaitantes.**

Un synopsis des protocoles de référence utilisant des méthodes différentes et complémentaires pour la surveillance active des EIIP associés aux vaccins anti-COVID-19 dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, actuellement en cours d'élaboration, a été présenté. Ce synopsis décrivait 2 méthodes:

- un protocole de surveillance des événements en cohorte, qui peut être rapidement mis en œuvre pour surveiller les groupes qui sont vaccinés en premier (par exemple les agents de santé, les groupes à haut risque) pour la production et la validation des signaux d'EIIP; et

<sup>2</sup> Global vaccine safety blueprint 2.0 (GVSBS2.0). Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://www.who.int/vaccine\\_safety/gvs\\_blueprint-consultation/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/gvs_blueprint-consultation/en/), accessed December 2020).

<sup>3</sup> Global manual on surveillance of adverse events following immunization. Geneva: World Health Organization; 2014 ([https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aefi\\_surveillance/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_surveillance/en/), accessed December 2020).

<sup>4</sup> CIOMS guide to active vaccine safety surveillance. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2017 (<https://cioms.ch/publications/product/cioms-guide-to-active-vaccine-safety-surveillance/>, accessed December 2020).

<sup>2</sup> Global vaccine safety blueprint 2.0 (GVSBS2.0). Genève: Organisation mondiale de la santé; 2019 ([https://www.who.int/vaccine\\_safety/gvs\\_blueprint-consultation/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/gvs_blueprint-consultation/en/), consulté en décembre 2020).

<sup>3</sup> Manuel mondial pour la surveillance des manifestations postvaccinales indésirables. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/206477>, consulté en décembre 2020).

<sup>4</sup> CIOMS guide to active vaccine safety surveillance. Genève, Conseil des organisations internationales des sciences médicales, 2017 (<https://cioms.ch/publications/product/cioms-guide-to-active-vaccine-safety-surveillance/>, consulté en décembre 2020).

- a sentinel surveillance protocol that can be used to recognize and evaluate signals of rare adverse events.

Background rates of AESI vary considerably among populations and areas due to differences in disease frequency and health care utilization. In view of changes in health-seeking behaviour during the COVID-19 pandemic, background rates assessed before (if these data are available) and during the pandemic should be considered for appropriate study design.

The Committee highlighted the importance of aligning this work with other initiatives to enable comparison of data for different study groups.

The Committee discussed the procedures proposed by WHO for reviewing the safety profile of COVID-19 vaccines before and after their introduction in countries.

**GACVS agreed that a subcommittee be established to review, evaluate and interpret post-introduction data on COVID19 vaccine safety, as these become available from different sources, to:**

- advise WHO on the safety of the different COVID19 vaccines;
- provide recommendations on safety studies, to investigate and/or validate emerging safety signals; and
- guide the development of COVID19 vaccines safety advisories and communiques on vaccine safety for Member States.

The subcommittee will include members of the GACVS, external experts and nominees from the office of the WHO Chief Scientist. The terms of reference for the scope of the work, deliverables and working arrangements for the subcommittee were discussed and approved.

### **Safety in pregnancy: the Global Vaccine Safety Multi-country Collaboration Project**

Global efforts are under way to develop new vaccines targeted specifically for use in pregnant women in LMIC. Appropriate surveillance systems with standard tools and methods are critical for monitoring the safety of maternal immunization in LMIC to ensure public confidence and programme success.

In response to the call from WHO for a globally concerted approach to monitoring the safety of vaccines in pregnancy, the Global Alignment of Immunization Safety Assessment in Pregnancy (GAIA) project was launched in 2015. The aim of GAIA, managed by the Brighton Collaboration, was to improve data to facilitate comparability and interpretation among surveillance systems, ultimately leading to strengthened programmes of immunization in pregnancy. Standardized, harmonized definitions of obstetric and neonatal health outcomes were developed to increase meaningful comparisons of safety data among studies. Multiple

- un protocole de surveillance sentinelle qui peut être utilisé pour reconnaître et évaluer les signaux d'événements indésirables rares.

Les taux de base des EIIP varient considérablement selon les populations et les zones en raison de différences dans la fréquence des maladies et le recours aux soins de santé. Compte tenu des changements dans le comportement de recours aux soins pendant la pandémie de COVID-19, les taux de base évalués avant (si ces données sont disponibles) et pendant la pandémie devraient être pris en considération dans le plan des études.

Le Comité a souligné l'importance d'aligner ce travail sur d'autres initiatives pour permettre la comparaison des données des différents groupes d'étude.

Le Comité s'est penché sur les procédures proposées par l'OMS pour examiner le profil de sécurité des vaccins anti-COVID-19 avant et après leur introduction dans les pays.

**Le GACVS a convenu de la création d'un sous-comité pour examiner, évaluer et interpréter les données de sécurité des vaccins anti-COVID-19 après leur introduction, au fur et à mesure qu'elles seront disponibles auprès de différentes sources, pour:**

- conseiller l'OMS sur la sécurité des différents vaccins anti-COVID-19;
- formuler des recommandations sur les études de sécurité, pour étudier et/ou valider les signaux de sécurité émergents; et
- guider l'élaboration d'avis et de communiqués sur la sécurité des vaccins anti-COVID-19 à l'intention des États Membres.

Le sous-comité sera composé de membres du GACVS, d'experts externes et de personnes nommées par le bureau du Scientifique-Chef de l'OMS. Le mandat précisant la portée des travaux, les résultats attendus et les modalités de travail du sous-comité a été examiné et approuvé.

### **Sécurité pendant la grossesse: le projet mondial de collaboration multipays sur la sécurité des vaccins**

Des travaux sont en cours à l'échelle mondiale pour mettre au point de nouveaux vaccins destinés spécifiquement aux femmes enceintes dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Des systèmes de surveillance appropriés, utilisant des outils et des méthodes standard, sont essentiels pour surveiller la sécurité de la vaccination maternelle dans les pays à revenu faible ou intermédiaire afin d'établir la confiance du public et d'assurer le succès du programme.

En réponse à l'appel de l'OMS en faveur d'une approche concertée au niveau mondial pour la surveillance de la sécurité des vaccins pendant la grossesse, le projet d'alignement mondial de l'évaluation de la sécurité des vaccins durant la grossesse (GAIA) visant à harmoniser à l'échelle mondiale l'évaluation de la sécurité vaccinale pendant la grossesse a été lancé en 2015. L'objectif du projet GAIA, géré par la Brighton Collaboration, était d'améliorer les données afin d'en faciliter la comparabilité et l'interprétation entre les systèmes de surveillance pour, à terme, renforcer les programmes de vaccination pendant la grossesse. Des définitions normalisées et harmonisées des résultats en matière de santé obstétricale et néonatale ont été

“levels of diagnostic certainty” are recognized in each case definition, so that the definitions are globally applicable for all immunization safety purposes and in settings with different diagnostic capacity. Use of GAIA case definitions might be challenging in LMIC, as the proposed criteria for some definitions may exceed clinical capacity at some sites. The GACVS stressed the need for field testing and review to test and facilitate their implementation.<sup>5</sup>

A global network of hospital-based sentinel sites was established in 4 the WHO regions, including in LMIC, to assess the applicability of GAIA case definition for selected neonatal outcomes (congenital microcephaly, low birth weight, neonatal death, neonatal infection, preterm birth, small for gestational age and stillbirth). The network was set up according to the model of the proof-of-concept project of the Global Vaccine Safety Multi-country Collaboration<sup>6</sup> and comprised 21 sites in 7 countries (Ghana, India, Islamic Republic of Iran, Nepal, Spain, United Republic of Tanzania, Zimbabwe). During this prospective observational study, more than 84 000 births were recorded over 1 year, and detailed information was recorded on over 8000 outcomes of interest to assess the applicability of GAIA case definitions, which was assessed by measuring the proportion of cases recruited that could be classified at any level of diagnostic certainty. The project also assessed the sites’ capacity for identifying and collecting data on maternal immunization status.

The results showed that the case definitions for preterm birth, low birth weight, neonatal death, bloodstream infections and respiratory infections were applicable at all study sites, whereas those for stillbirth, congenital microcephaly, neonatal meningitis and small for gestational age had limited applicability.

The vaccination status of 26% of the recruited mothers was unknown, and only 2 sites were able to classify the immunization status of most mothers to level 1.

The GACVS recognized the effort involved in conducting such a complex study. The GACVS noted the inconsistencies between case definitions (e.g. different gestational age and birth weight requirements for some definitions) identified by the study team. Some case definitions would also benefit from further details (e.g. case definition of stillbirth) and guidance (e.g. neonatal death, congenital microcephaly) to facilitate their application without subjective interpretation.

élaborées afin d’accroître la pertinence des comparaisons des données de sécurité entre les études. Plusieurs «niveaux de certitude diagnostique» sont pris en considération dans chaque définition de cas, de sorte que ces définitions sont applicables à l’échelle mondiale pour tous les objectifs de sécurité vaccinale et dans des contextes disposant de capacités de diagnostic différentes. L’utilisation des définitions de cas du projet GAIA pourrait s’avérer difficile dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, car les critères proposés pour certaines définitions peuvent dépasser les capacités cliniques de certains sites. Le GACVS a souligné la nécessité de mettre à l’essai et d’examiner ces définitions sur le terrain pour tester et faciliter leur mise en œuvre.<sup>5</sup>

Un réseau mondial de sites sentinelles en milieu hospitalier a été mis en place dans 4 Régions de l’OMS, y compris dans les pays à revenu faible et intermédiaire, afin d’évaluer l’applicabilité des définitions de cas GAIA de certains résultats en santé néonatale (microcéphalie congénitale, faible poids de naissance, décès néonatal, infection néonatale, naissance prématurée, hypotrophie fœtale et mortinaissance). Le réseau a été mis en place selon le modèle du projet de preuve de concept de l’initiative mondiale de collaboration multipays sur la sécurité des vaccins<sup>6</sup> et comprenait 21 sites répartis dans 7 pays (Espagne, Ghana, Inde, Népal, République islamique d’Iran, République-Unie de Tanzanie, Zimbabwe). Au cours de cette étude d’observation prospective, plus de 84 000 naissances ont été enregistrées sur une période de 1 an, et des informations détaillées ont été recueillies sur plus de 8000 résultats d’intérêt pour évaluer l’applicabilité des définitions de cas correspondantes, évaluée en mesurant la proportion de cas recrutés qui ont pu être classés à n’importe quel niveau de certitude diagnostique. Le projet a également évalué la capacité des sites à identifier et à recueillir des données sur le statut vaccinal des mères.

Les résultats ont montré que les définitions de cas pour la naissance prématurée, le faible poids de naissance, le décès néonatal, les infections sanguines et les infections respiratoires étaient applicables dans tous les sites de l’étude, tandis que celles pour la mortalité, la microcéphalie congénitale, la méningite néonatale et l’hypotrophie fœtale avaient une applicabilité limitée.

Le statut vaccinal de 26% des mères recrutées n’était pas connu, et seuls 2 sites ont été en mesure de classer le statut vaccinal de la plupart des mères au niveau 1.

Le GACVS a reconnu les efforts déployés pour mener une étude aussi complexe. Il a relevé les incohérences identifiées par l’équipe d’étude entre certaines définitions de cas (par exemple des critères différents pour l’âge gestationnel et le poids de naissance). En outre, certaines définitions de cas gagneraient à être accompagnées d’informations supplémentaires (par exemple la définition de cas de la mortalité) et d’orientations (par exemple le décès néonatal, la microcéphalie congénitale) pour faciliter leur application en évitant toute interprétation subjective.

<sup>5</sup> See No. 28/29, 2016, pp. 341–348

<sup>6</sup> Guillard-Maure C, et al. Operational lessons learned in conducting a multi-country collaboration for vaccine safety signal verification and hypothesis testing: The global vaccine safety multi country collaboration initiative. *Vaccine*. 2018;36(3):355–362.

<sup>5</sup> Voir Nos 28/29, 2016, pp. 341-348.

<sup>6</sup> Guillard-Maure C, et al. Operational lessons learned in conducting a multi-country collaboration for vaccine safety signal verification and hypothesis testing: The global vaccine safety multi country collaboration initiative. *Vaccine*. 2018;36(3):355–362.

The project contributed to the development of expertise in participating hospitals and countries and built collaboration among maternal and child health programmes, immunization programmes and national regulatory agencies.

GACVS reiterated that the results were a promising proof of principle, even as many challenges were identified that require further consideration. It encouraged the planned workshops for disseminating the study results in participating countries and sites, during which institutional development plans will be developed to address observed site-specific limitations to qualitative and quantitative data. The next steps will include publication of the results and identification of relevant projects to further support the sites in preparing for the introduction of new vaccines.

## Vaccine safety indicator for the immunization agenda 2030

### Background

At its meeting in December 2014, GACVS proposed that the ratio of 10 reports of adverse events following immunization (AEFI) per 100 000 surviving infants per year be a benchmark for determining whether a country has a functional AEFI surveillance system. This indicator has been the mainstay of AEFI reporting globally as part of the Global Vaccine Action Plan<sup>7</sup> monitoring and evaluation framework and has been used as a benchmark to evaluate the progress of vaccine safety performance at national, regional and global levels.

With introduction of the immunization agenda 2030 (IA 2030<sup>8</sup>) and GVS2.0,<sup>9</sup> which focuses on achieving “a world where everyone, everywhere, at every age, fully benefits from vaccines for good health and well-being”, an indicator is required for monitoring progress in AEFI surveillance in *all* age groups.

Changes to the existing indicator are therefore being proposed by a working group of GACVS members, external experts, WHO technical units and the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring:

- It is proposed to introduce a new indicator of the rate of case-based serious AEFI (date of onset in January–December of the previous year) reported per 1 000 000 total population of a country or sub-national area in a year.
- It is proposed that serious AEFI be documented on a reporting form or listed in a line-list with basic information on the patient, reporter, vaccine and

Le projet a contribué au développement du savoir-faire dans les hôpitaux et les pays participants et a établi une collaboration entre les programmes de santé maternelle et infantile, les programmes de vaccination et les autorités nationales de réglementation.

Le GACVS a réitéré que ces résultats constituaient une validation de principe prometteuse, même si de nombreuses difficultés ont été identifiées et nécessitent un examen plus approfondi. Il a encouragé les ateliers programmés pour diffuser les résultats de l'étude dans les pays et sites participants, au cours desquels des plans de développement institutionnel seront élaborés pour remédier aux limites qualitatives et quantitatives constatées dans différents sites en matière de données. Les prochaines étapes comprendront la publication des résultats et l'identification des projets visant à aider davantage les sites à se préparer à l'introduction de nouveaux vaccins.

## Indicateur de sécurité des vaccins pour le programme de vaccination à l'horizon 2030

### Contexte

Lors de sa réunion de décembre 2014, le GACVS a proposé que le ratio de 10 notifications de manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) pour 100 000 nourrissons survivants par an constitue un point de référence pour déterminer si un pays dispose d'un système fonctionnel de surveillance des MAPI. Cet indicateur a été le pilier de la notification des MAPI à l'échelle mondiale dans le cadre de la surveillance et de l'évaluation définies dans le Plan d'action mondial pour les vaccins<sup>7</sup> et a servi de point de référence pour évaluer les progrès des performances en matière de sécurité des vaccins aux niveaux national, régional et mondial.

Avec l'introduction du programme de vaccination à l'horizon 2030 (IA 2030<sup>8</sup>) et du GVS2.0,<sup>9</sup> qui visent à parvenir à «un monde dans lequel chacun, où qu'il se trouve et quel que soit son âge, bénéficie pleinement des vaccins pour sa santé et son bien-être», il est nécessaire de définir un indicateur pour suivre les progrès réalisés dans la surveillance des MAPI pour *toutes* les tranches d'âge.

Un groupe de travail constitué de membres du GACVS, d'experts externes, d'unités techniques de l'OMS et du centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale a donc proposé des changements à l'indicateur existant:

- Il est proposé d'introduire le nouvel indicateur suivant: taux de cas de MAPI grave (date d'apparition comprise entre janvier et décembre de l'année précédente) notifiés pour 1 000 000 d'habitants à l'échelle d'un pays ou d'une zone infranationale au cours d'une année.
- Il est proposé de documenter les MAPI graves au moyen d'un formulaire de notification ou d'une inscription sur une liste de cas avec les renseignements de base sur le

<sup>7</sup> Global vaccine action plan 2011–2020. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/global-vaccine-action-plan>, accessed December 2020).

<sup>8</sup> See <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030>

<sup>9</sup> Global vaccine safety blueprint 2.0 (GVS2.0). Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://www.who.int/vaccine\\_safety/gvs\\_blueprint-consultation/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/gvs_blueprint-consultation/en/), accessed December 2020).

<sup>7</sup> Plan d'action mondial pour les vaccins 2011–2020. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012 (<https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/global-vaccine-action-plan>, consulté en décembre 2020).

<sup>8</sup> Voir <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030>

<sup>9</sup> Global vaccine safety blueprint 2.0 (GVS2.0). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2019 ([https://www.who.int/vaccine\\_safety/gvs\\_blueprint-consultation/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/gvs_blueprint-consultation/en/), consulté en décembre 2020).

event. The United Nations population estimate for the year<sup>10</sup> will be used to determine the country population and the denominator. It is proposed that the initial target be at least 1 serious case report per 1 000 000 individuals (of all ages) per year according to the date of onset of the AEFI.

This benchmark is based on current reporting rates by Member States in different WHO regions and the feasibility of transitioning to the new indicator during the next decade. In alignment with the IA 2030 paradigm, it was considered that the countries might be able to achieve the proposed initial global milestone (1 serious AEFI case report per 1 000 000 population per year) with their current system preparedness and progressively improve to achieve escalated benchmarks during the decade (5 serious AEFI cases per 1 000 000 population per year by 2026 and 10 serious AEFI cases per 1 000 000 population per year by 2030).

- Monitoring the proportion of countries per WHO region that report individual serious AEFI into Vigibase (the WHO global database of individual case safety reports) every year, according to the date of onset of the AEFI, would help to determine whether data are harmonized and shared between the national regulatory agency (NRA) and the national Expanded Programme on Immunization (EPI).

GACVS agreed that case-based reporting rate is a good indicator to aspire for but expressed concern that some LMIC would have difficulty in achieving it, especially initially. GACVS proposed that the new indicator be pilot-tested for feasibility and that the previous practice, of collecting aggregated data, be continued until all countries can report on the new indicator.

Furthermore, as it is challenging to collect case-based information at district level and transmit it to state, provincial and national levels with paper-based tools, electronic tools are preferred, and countries are encouraged to build this capacity.

### Safety of RTS,S malaria vaccine

In 2016, WHO recommended pilot introduction of the RTS,S/AS01 malaria vaccine in selected countries to answer outstanding questions, including the feasibility of reaching children with the recommended 4-dose schedule, the impact and safety signals observed in a phase-III trial for which causality has not been established, including higher relative risks for meningitis (10 times), cerebral malaria (2 times) and female deaths (2 times). The results will inform WHO recommendations on introducing the vaccine for routine use.

patient, le déclarant, le vaccin et l'événement observé. L'estimation de la population des Nations Unies pour l'année considérée<sup>10</sup> sera utilisée pour déterminer la population du pays et le dénominateur. Il est proposé de fixer la cible initiale à au moins 1 cas de MAPI grave notifié pour 1 000 000 d'habitants (tous âges confondus) par an en fonction de la date d'apparition de la MAPI.

Ce point de repère est basé sur les taux de notification actuels des États Membres dans différentes Régions de l'OMS et sur la faisabilité d'une transition vers le nouvel indicateur au cours de la prochaine décennie. Conformément au paradigme de l'IA 2030, il a été estimé que les pays pourraient être en mesure d'atteindre l'étape mondiale initiale proposée (1 cas de MAPI grave notifié pour 1 000 000 d'habitants par an) avec l'état actuel de préparation de leurs systèmes, et d'apporter les améliorations nécessaires pour progressivement atteindre des cibles de référence plus élevées au cours de la décennie (5 cas de MAPI grave pour 1 000 000 d'habitants par an d'ici 2026 et 10 cas de MAPI grave pour 1 000 000 d'habitants par an d'ici 2030).

- Il est proposé de suivre la proportion de pays par Région de l'OMS qui notifie chaque année les cas individuels de MAPI grave dans Vigibase (la base de données mondiale de l'OMS des rapports d'innocuité sur les cas individuels) en fonction de la date d'apparition de la MAPI pour aider à déterminer si les données sont harmonisées et partagées entre l'autorité nationale de réglementation et le Programme élargi de vaccination (PEV) national.

Le GACVS a convenu que le taux de notification des cas était un bon indicateur auquel il faut aspirer, mais il s'est dit préoccupé par le fait que certains pays à revenu faible ou intermédiaire auraient des difficultés à l'atteindre, surtout au début. Le GACVS a proposé que le nouvel indicateur soit mis à l'essai pour en évaluer la faisabilité et que la pratique précédente, consistant à recueillir des données agrégées, se poursuive jusqu'à ce que tous les pays soient en mesure de rendre compte du nouvel indicateur.

En outre, en raison de la difficulté à recueillir des informations sur les cas au niveau des districts et de les transmettre sur papier aux niveaux des États, des provinces et du pays, les outils électroniques sont à privilégier et les pays sont encouragés à renforcer cette capacité.

### Sécurité du vaccin antipaludique RTS,S

En 2016, l'OMS a recommandé l'introduction pilote du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 dans certains pays pour répondre à des questions en suspens, notamment la faisabilité de l'administration des 4 doses recommandées aux enfants, l'impact et les signaux de sécurité observés dans un essai de phase III pour lesquels la causalité n'a pas été établie, y compris le risque relatif plus élevé de méningite (multiplié par 10), de néopaldisme (multiplié par 2) et de décès parmi les sujets de sexe féminin (multiplié par 2). Les résultats obtenus éclaireront les recommandations de l'OMS sur l'introduction du vaccin en vue d'une utilisation systématique.

<sup>10</sup> See <https://population.un.org/wpp/>

<sup>10</sup> Voir <https://population.un.org/wpp/>

Three countries, Ghana, Kenya and Malawi, were selected for pilot implementation of a 4-dose schedule. In each country, 3–5 distinct subnational epidemiological settings were selected, representing moderate- to high-transmission settings in 2019. The malaria vaccine is given as a 3-dose initial series with a minimum interval between doses of 4 weeks, followed by a 4th dose 15–18 months after the 3rd dose. A policy decision on broader use of RTS,S/AS01 will be undertaken in April 2021 when data should be available for evaluation, according to the framework for policy decision endorsed by the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) and the Malaria Policy Advisory Committee, if safety signals are resolved and trends on severe malaria and mortality are reduced in these countries. The pilot tests will continue until 2023 to determine the added incremental benefit of the 4th dose. A final decision on full use of the RTS,S/AS01 vaccine will be made in 2023.

The GACVS heard an update on evaluation of the safety component of the Malaria Vaccine Implementation Programme (MVIP) by four approaches: (i) routine spontaneous AEFI reporting of rare, unexpected AEFI; (ii) WHO-commissioned community mortality surveillance to measure impact, also by sex; (iii) WHO-commissioned in-patient surveillance of meningitis and cerebral malaria at sentinel hospitals; and (iv) a GSK phase-IV enrolled cohort with scheduled visits for AEFI, mortality by sex and in-patient surveillance for meningitis, cerebral malaria, AEFI and AESI. Safety data obtained in these evaluations is reviewed by a data and safety monitoring board that meets quarterly to review quality; outcomes of interest, including meningitis, cerebral malaria and deaths by sex; pharmacovigilance reports presented by NRAs; and GSK safety surveillance data from the phase-IV studies and recommends whether the MVIP should continue. The programme is overseen by a programme coordination group, a programme advisory group, GACVS and SAGE. The MVIP will update the African Advisory Committee on Vaccine Safety at their inaugural meeting in the first quarter of 2021.

GSK updated the GACVS on the activities described above, at baseline and after vaccine implementation, in vaccinated and unvaccinated children. No safety signals have been identified among the 53 459 study participants in the three countries.

WHO will request an interim analysis of data to inform the policy decision in 2021. Further analysis is planned in September 2023 and the final analysis in April 2026.

An update on routine surveillance of RTS,S /AS01 by the NRAs and the EPI in the three countries showed that AEFI reporting has improved in all countries since vaccination was implemented, for both RTS,S/AS01 and other vaccines. The data presented to the Committee did not reveal any unusual AEFIs or AESIs. It was observed, however, that AESI reporting had not kept pace with AEFI reporting. Challenges such as lack of

Trois pays, le Ghana, le Kenya et le Malawi, ont été sélectionnés pour la mise en œuvre pilote d'un schéma de 4 doses. Dans chaque pays, 3 à 5 contextes épidémiologiques infranationaux distincts, représentant des niveaux de transmission modérée à élevée en 2019, ont été sélectionnés. Le schéma vaccinal consiste à administrer une série initiale de 3 doses de vaccin antipaludique espacées d'au moins 4 semaines, suivie d'une 4<sup>e</sup> dose 15 à 18 mois après la 3<sup>e</sup> dose. Une décision politique sur l'utilisation plus étendue du RTS,S/AS01 sera prise en avril 2021 lorsque les données seront disponibles pour l'évaluation, conformément au cadre pour la prise de décision politique approuvé par le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination et le Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique, si les signaux de sécurité sont résolus et si les tendances du paludisme grave et de la mortalité sont à la baisse dans ces pays. Les essais pilotes se poursuivront jusqu'en 2023 pour déterminer l'avantage supplémentaire apporté par la 4<sup>e</sup> dose. Une décision finale sur le déploiement complet du vaccin RTS,S/AS01 sera prise en 2023.

Le GACVS a fait le point sur l'évaluation de la composante sécurité du Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique (MVIP) selon 4 approches: i) la notification spontanée systématique des MAPI rares et inattendues; ii) la surveillance de la mortalité dans la communauté demandée par l'OMS pour mesurer l'impact, y compris la mortalité selon le sexe; iii) la surveillance de la méningite et de neuropaludisme dans les hôpitaux sentinelles demandée par l'OMS; et iv) le suivi d'une cohorte recrutée pour la phase IV de l'essai de GSK avec des visites programmées pour relever les MAPI, la mortalité selon le sexe et les cas de méningite, de neuropaludisme, de MAPI et d'EIIP. Les données sur la sécurité obtenues dans le cadre de ces évaluations sont examinées par un conseil de surveillance des données et de la sécurité qui se réunit tous les trimestres pour examiner la qualité; les résultats d'intérêt, notamment la méningite, le neuropaludisme et les décès selon le sexe; les rapports sur la pharmacovigilance présentés par les autorités nationales de réglementation; et les données de surveillance de la sécurité du vaccin GSK issues des études de phase IV. Le conseil recommande ensuite la poursuite ou non du MVIP. Le programme est supervisé par un groupe de coordination, un groupe consultatif, le GACVS et le SAGE. Le MVIP informera le Comité consultatif africain sur la sécurité des vaccins lors de sa réunion inaugurale au premier trimestre 2021.

GSK a informé le GACVS des activités décrites ci-dessus, au départ et après la mise en œuvre du vaccin, chez les enfants vaccinés et non vaccinés. Aucun signal de sécurité n'a été identifié parmi les 53 459 participants à l'étude dans les 3 pays.

L'OMS demandera une analyse intermédiaire des données pour éclairer la décision politique qui sera prise en 2021. D'autres analyses sont prévues en septembre 2023 et l'analyse finale en avril 2026.

Des données actualisées sur la surveillance systématique du RTS,S/AS01 par les autorités nationales de réglementation et le PEV dans les 3 pays ont montré que la notification des MAPI s'est améliorée dans tous les pays depuis la mise en œuvre de la vaccination, tant pour le RTS,S/AS01 que pour les autres vaccins. Les données présentées au Comité n'ont pas révélé de MAPI ou d'EIIP inhabituels. Il a toutefois été observé que la notification des EIIP n'avait pas suivi le rythme de la notifica-

---

funding and expertise resulted in delays in investigation of serious AEFI. Inadequate training, insufficient details in safety reports for efficient assessment of causality, difficulties in data validation and low reporting rates in some places due to inadequate sensitization of health care professionals and delays due to COVID-19 were observed.

Harmonization and capacity-building have been undertaken in the three countries through partner coordination meetings, focused refresher training programmes and root cause analysis. Innovative approaches such as shared line-lists, printing and distribution of AEFI/AESI reporting tools and manuals, comparison of data within and between countries and data quality checks have been implemented.

GACVS observed that no unusual or unexpected signals had been reported after use of the RTS,S/AS01 vaccine for over 1 year and welcomed the improved reporting of all AEFI that had been a by-product of strengthened AEFI reporting for RTS,S/AS01 in the three countries.

It was suggested that the baseline surveillance systems established in these countries could be used for detecting AESI associated with other vaccine introductions, such as for COVID-19. Lessons learnt from the MVIP could be applied in other countries as other novel vaccines are introduced.

If and when the vaccine is introduced on a larger scale in other countries, targeted training and support for staff at health facilities will be important to improve reporting, in addition to training and supporting peripheral health workers. Countries cannot expect that their own spontaneous (passive) safety surveillance systems will identify other events of interest unless they are strengthened through a specific, targeted approach. In certain circumstances, cohort event monitoring through parents and guardians of beneficiaries would be a better approach.

As additional work is under way in all three countries for targeted capacity-building to strengthen routine AEFI reporting, a performance review after 1 year would be beneficial to assess the impact. ■

tion des MAPI. Des difficultés telles que le manque de financement et d'expertise ont entraîné des retards dans l'enquête sur les MAPI graves. Une formation inadéquate, des informations insuffisantes dans les rapports sur la sécurité pour évaluer efficacement la causalité, des difficultés dans la validation des données, des taux de notification faibles en raison d'une sensibilisation insuffisante des professionnels de la santé et des retards dus à la COVID-19 ont été observés dans certains sites.

Une harmonisation et un renforcement des capacités ont été entrepris dans les 3 pays par le biais de réunions de coordination des partenaires, de programmes de recyclage professionnel ciblé et d'analyses des causes premières. Des approches novatrices telles que des listes de cas partagées, l'impression et la distribution d'outils et de manuels pour la notification des MAPI/EIIP, la comparaison des données au sein des pays et entre les pays, et des contrôles de la qualité des données ont été mises en œuvre.

Le GACVS a constaté qu'aucun signal inhabituel ou inattendu n'avait été signalé avec l'utilisation du vaccin RTS,S/AS01 depuis plus de 1 an et s'est félicité des progrès réalisés dans la notification de toutes les MAPI, conséquence du renforcement de la notification des MAPI pour le RTS,S/AS01 dans les 3 pays.

Il a été suggéré d'utiliser les systèmes de surveillance mis en place dans ces pays pour détecter les EIIP associées à l'introduction d'autres vaccins, comme celui contre la COVID-19. Les leçons tirées du MVIP pourraient être appliquées dans d'autres pays au fur et à mesure de l'introduction d'autres nouveaux vaccins.

Si le vaccin est introduit à plus grande échelle dans d'autres pays, il sera important de prévoir une formation ciblée et un soutien pour le personnel des établissements de santé afin d'améliorer la notification, en plus de former et de soutenir les autres agents de santé. Les pays ne peuvent pas s'attendre à ce que leurs propres systèmes de surveillance spontanée (passive) de la sécurité identifient d'autres événements d'intérêt à moins qu'ils ne soient renforcés par l'adoption d'une approche spécifique et ciblée. Dans certains cas, une surveillance des événements au sein d'une cohorte par l'entremise des parents et des tuteurs des bénéficiaires constituera une meilleure approche.

Etant donné que des travaux supplémentaires sont en cours dans les 3 pays pour développer les capacités de manière ciblée afin de renforcer la notification systématique des MAPI, un examen de la performance après 1 an serait utile pour évaluer l'impact. ■