

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11–12 June 2014

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an expert clinical and scientific advisory body, was established by WHO to provide independent, scientifically rigorous advice on vaccine safety issues of potential global importance.¹ GACVS held its 30th meeting in Geneva, Switzerland, on 11–12 June 2014.² The committee reviewed 4 specific issues: the safety profiles of 2 novel vaccines – a live attenuated rotavirus vaccine and a recombinant hepatitis E vaccine; a study of the safety of meningococcal A conjugate vaccine among pregnant women in Ghana; and issues related to the monitoring of the safety of future anti-malarial vaccines. During the meeting, the committee also reflected on the accomplishments and opportunities after 15 years since the establishment of GACVS.

¹ See No. 41, 1999, pp. 337–338.

² GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to particular topics. These experts included persons affiliated with: Bahrat Biotech, Hyderabad, India; Cincinnati Children's Hospital Medical Centre, Cincinnati OH, USA; Dalhousie University, Halifax, Canada; Food and Drugs Administration, Manila, Philippines; Inovax Biotech, Xiamen, China; London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom; Navrongo Health Research centre, Navrongo, Ghana; Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India; University of Colorado, Aurora CO, USA; University of Ghana, Accra, Ghana.

Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 11-12 juin 2014

Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS), composé d'experts cliniques et scientifiques, a été créé par l'OMS pour la conseiller, en toute indépendance et avec la rigueur scientifique voulue, sur des problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale.¹ Le GACVS a tenu sa trentième réunion à Genève (Suisse), les 11 et 12 juin 2014.² Le Comité a examiné 4 questions spécifiques: les profils d'innocuité de 2 nouveaux vaccins – un vaccin antirotavirus vivant atténué et un vaccin recombinant contre l'hépatite E; une étude sur l'innocuité du vaccin antiméningococcique A conjugué chez les femmes enceintes au Ghana; et les questions relatives au suivi de l'innocuité des futurs vaccins contre le paludisme. Au cours de la réunion, le Comité a également réfléchi aux réalisations et aux opportunités en 15 ans de fonctionnement depuis sa création.

¹ Voir N° 41, 1999, pp. 337-338.

² Le GACVS a invité d'autres experts pour présenter et discuter les données relatives à des sujets particuliers. Il s'agissait notamment de personnes affiliées aux organismes suivants: Bahrat Biotech, Hyderabad (Inde); Cincinnati Children's Hospital Medical Centre, Cincinnati OH (États-Unis d'Amérique); Dalhousie University, Halifax (Canada); Food and Drugs Administration, Manille (Philippines); Inovax Biotech, Xiamen (Chine); London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Royaume Uni); Navrongo Health Research centre, Navrongo, Ghana; Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow (Inde); Université du Colorado, Aurora CO (États-Unis d'Amérique); Université du Ghana, Accra (Ghana).

Safety profile of a novel live attenuated rotavirus vaccine

Rotavirus gastroenteritis remains a major cause of morbidity and mortality among young children. Two rotavirus vaccines are currently widely used in national immunization programmes. A new rotavirus vaccine, Rotavac, was licensed in India in January 2014. The vaccine is derived from a naturally attenuated human neonatal strain containing 1 bovine segment (G9P[11]) that was originally isolated from an asymptomatic infant at the All India Institute of Medical Sciences in 1988. The strain was further studied by Indian and U.S. investigators, with safety trials conducted in adults and children in Cincinnati, United States of America. In 2000, the strain was then licensed to Bharat Biotech International (Hyderabad, India), which developed the vaccine with clinical testing in Phase 1, 2 and 3 studies in India. The current vaccine formulation requires -20 °C storage, although the product may be stored at +2 to +8 °C for the final 6 months prior to expiry. Several different presentations have been licensed, but the manufacturer expects the main presentation to be in a 5-dose vial, which could be used for 8 hours after opening. An oral antacid buffer is currently administered prior to administration of the vaccine.

The randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study was carried out with active monitoring for safety in 4532 infants who received the rotavirus vaccine and 2267 placebo recipients. The study was conducted during their routine childhood immunization series, and the subjects were followed up to the age of 2 years. There was no imbalance noted between the Rotavac and placebo groups with respect to adverse events, death or intussusception.

There were 11 confirmed cases of intussusception; importantly, no case occurred in proximity to the time of vaccination. The earliest case following receipt of placebo was 36 days post dose 3. The earliest case following receipt of Rotavac was 112 days post dose 3. The lack of a temporal association argues strongly against a causative relationship between Rotavac and intussusception since most rotavirus vaccine-attributable cases are expected to occur within the first week following vaccination. The observed incidence of confirmed intussusception was 94 per 100 000 child-years (95% confidence interval [CI]: 41–185) among vaccinated infants and 71 per 100 000 child-years (95% CI: 15–206) among those who received placebo. This incidence is similar to that measured, in the absence of vaccine, from countries with active surveillance systems for intussusception.

As the available safety data support further use of the vaccine, a post-licensure study of at least 45 000 vaccinated infants is planned. However, based on the experience with similar vaccines, it will be important that additional data be continuously collected in order to assess the risk of intussusception as well as to identify any other rare adverse events that may occur. Based on

Profil d'innocuité d'un nouveau vaccin antirotavirus vivant atténué

La gastro-entérite à rotavirus demeure une cause majeure de morbidité et de mortalité chez le jeune enfant. Deux vaccins sont actuellement d'utilisation courante dans les programmes nationaux de vaccination. Un nouveau vaccin, le Rotavac, a été homologué en Inde en janvier 2014. Il dérive d'une souche néonatale naturellement atténuée chez l'homme et renfermant 1 segment d'origine bovine (G9P[11]), isolée à l'origine chez un nourrisson asymptomatique au All India Institute of Medical Sciences en 1988. Cette souche a ensuite été étudiée par des chercheurs indiens et américains, avec des essais d'innocuité menés chez des adultes et des enfants à Cincinnati, États-Unis d'Amérique. En 2000, une licence d'exploitation de la souche a été délivrée au Bharat Biotech International (Hyderabad, Inde), qui a mis au point le vaccin avec des essais cliniques en phases 1, 2 et 3 en Inde. La présentation actuelle du vaccin nécessite une conservation à -20 °C, bien que le produit puisse être stocké entre +2 °C et +8 °C dans les 6 derniers mois précédant la date de péremption. Plusieurs présentations ont été homologuées, mais le fabricant s'attend à ce que la principale d'entre elles soit un flacon de 5 doses, pouvant être utilisé pendant 8 heures après ouverture. Un tampon antiacide oral est actuellement administré avant de donner le vaccin.

L'essai randomisé, en double aveugle, contre placebo en phase 3 a été mené avec une surveillance active de l'innocuité chez 4532 nourrissons ayant reçu le vaccin antirotavirus et 2267 le placebo. L'étude a eu lieu pendant les séries de la vaccination systématiques des enfants et les sujets ont été suivis jusqu'à l'âge de 2 ans. Aucune disparité n'a été notée entre le groupe ayant eu le Rotavac et le groupe du placebo pour ce qui est des effets indésirables, des décès ou de l'invagination intestinale (intussusception).

Il y a eu 11 cas confirmés d'invagination intestinale; point important, aucun ne s'est produit à un moment proche de la vaccination. Le cas le plus précoce après administration du placebo est survenu 36 jours après la 3^e dose. Après administration du Rotavac, le cas le plus précoce s'est produit 112 jours après la 3^e dose. L'absence de lien temporel plaide fortement contre toute relation de cause à effet entre le Rotavac et l'invagination intestinale, la plupart des cas attribuables aux vaccins antirotavirus survenant normalement au cours de la première semaine après la vaccination. L'incidence observée de l'invagination intestinale confirmée a été de 94 pour 100 000 années-enfants (intervalle de confiance [IC] à 95%: 41-185) chez les nourrissons vaccinés et 71 pour 100 000 années-enfants (IC à 95%: 15-206) chez les sujets sous placebo. Cette incidence est similaire à celle mesurée en l'absence de vaccins dans les pays dotés de systèmes de surveillance active de l'invagination intestinale.

Les données disponibles sur l'innocuité étant favorables à la poursuite de l'utilisation du vaccin, une étude après homologation sur au moins 45 000 nourrissons vaccinés est prévue. Toutefois, sur la base de l'expérience acquise avec des vaccins similaires, il sera important de collecter continuellement des données supplémentaires pour évaluer le risque d'invagination intestinale, ainsi que pour identifier tout autre événement indé-

the experience with other rotavirus vaccines, the infrastructure of sentinel sites that exists in India should be utilized for continued intussusception surveillance in order to fully characterize the safety profile of this new rotavirus vaccine.

Safety profile of a recombinant hepatitis E vaccine

The recombinant hepatitis E vaccine (Hecolin), also designated HEV 239, encompasses amino acids 368-606 of the HEV open reading frame 2 (ORF2) capsid protein from HEV genotype 1 and is expressed as a non-fusion protein in *Escherichia coli*. The purified HEV 239 assembles as homodimers resulting in virus-like particles. The vaccine contains 30 µg of the purified antigen and 0.8 mg aluminium hydroxide suspended in 0.5 ml buffered saline. It is manufactured by Xiamen Innovax Biotech, Xiamen China. It was approved by the Chinese Food and Drug Administration in 2011 and has been available since October 2012.

Pre-licensure safety and immunogenicity data were presented. The vaccine was evaluated in Phase 1 and 2 pre-licensure trials designed to evaluate the optimal dose and regimen of Hecolin. The efficacy and safety of the vaccine was evaluated in a randomized, double-blind, controlled Phase 3 clinical trial in >112 000 healthy subjects 16-65 years of age irrespective of anti-HEV antibody status. That study was conducted between August 2007 and June 2009 in the Jiangsu Province of China, a region where HEV genotype 4 is the predominant genotype, with genotype 1 also circulating. Study participants were randomized 1:1 to receive either Hecolin ($n = 56\,302$) or a licensed hepatitis B vaccine ($n = 56\,302$) administered through intramuscular injection in 3 doses (0, 1 and 6 months). Participants were followed for 19 months.

Data showed that the vaccine was immunogenic and efficacious. To assess local and systemic solicited and unsolicited adverse events a subset consisting of 1316 participants in the Hecolin group and 1329 participants in the control group (participants from one township) were observed for 30 minutes and then assessed by home visits at 6, 24, 48 and 72 hours, as well as 7, 14 and 28 days after each dose. Other study participants were asked to report any adverse events to nearby clinics within 1 month after each dose without active follow-up visits. In addition, the investigators used data obtained from the local medical insurance system covering the whole study area (11 townships) to identify hospitalizations and deaths among the trial participants during the 19-month follow-up period. After reviewing the hospital records related to these serious adverse events, the investigators categorized them according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Overall, safety data derived from Phase 1, 2 and 3 clinical trials suggested that the vaccine was well tolerated. Short-term (72 hours) local and systemic solicited adverse event data obtained from

sirable rare susceptible de se produire. En se fondant sur l'expérience accumulée avec d'autres vaccins antirotavirus, l'infrastructure des sites sentinelles existant en Inde devrait être utilisée pour la surveillance continue des invaginations intestinales afin de caractériser complètement le profil d'innocuité de ce nouveau vaccin antirotavirus.

Profil d'innocuité d'un vaccin recombinant contre l'hépatite E

Le vaccin recombinant contre l'hépatite E (Hecolin), aussi appelé HEV 239, comprend les acides aminés 368-606 de la protéine de capsid du génotype 1 du VHE en cadre de lecture ouvert 2 (ORF2) et il est exprimé sous forme de protéine non fusionnée chez *Escherichia coli*. Le HEV 239 purifié s'assemble sous forme d'homodimères aboutissant à des pseudo-particules virales. Le vaccin contient 30 µg de l'antigène purifié et 0,8 mg d'hydroxyde d'aluminium en suspension dans 0,5 mL de tampon salin. Il est fabriqué par Xiamen Innovax Biotech, Xiamen (Chine). Il a été approuvé par l'Administration chinoise des aliments et des médicaments en 2011 et il est disponible depuis octobre 2012.

Des données avant l'homologation sur l'innocuité et l'immunogénicité ont été présentées. Le vaccin a été évalué dans le cadre d'essais en phases 1 et 2 avant homologation conçus pour examiner la dose et la posologie optimales du vaccin Hecolin. L'efficacité et l'innocuité du vaccin ont été évaluées dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle en phase 3 sur >112 000 sujets sains âgés de 16 à 65 ans, sans tenir compte du statut des anticorps anti-VHE. Cette étude a été menée entre août 2007 et juin 2009 dans la province du Jiangsu en Chine, une région où le génotype 4 du VHE prédomine, avec aussi le génotype 1 en circulation. Les participants ont été répartis aléatoirement à égalité 1:1 pour recevoir soit l'Hecolin ($n = 56\,302$), soit un vaccin homologué contre l'hépatite B ($n = 56\,302$) administré en 3 doses par injection intramusculaire (à 0, 1 et 6 mois). Les participants ont été suivis pendant 19 mois.

Les résultats ont montré que le vaccin était immunogène et efficace. Pour évaluer les événements indésirables locaux ou généraux signalés spontanément ou sur demande, un sous-groupe de 1316 participants dans le groupe de l'Hecolin et de 1329 participants dans le groupe témoin (participants d'une municipalité) ont été gardés en observation pendant 30 minutes puis évalués dans le cadre de visites à domicile à 6, 24, 48 et 72 heures, puis à 7, 14 et 28 jours après chaque dose. On a demandé à d'autres participants à l'étude de signaler tout effet indésirable dans des dispensaires proches dans le mois suivant l'administration de chaque dose, sans qu'il y ait de visites actives de suivi. De plus, les chercheurs ont fait appel aux informations obtenues auprès du système local d'assurance maladie couvrant l'ensemble de la zone de l'étude (11 municipalités) pour repérer les hospitalisations et les décès chez les participants à l'essai au cours des 19 mois de suivi. Après examen des dossiers hospitaliers liés à des effets indésirables graves, les chercheurs les ont classés en suivant le *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Globalement, les données sur l'innocuité tirées des essais cliniques en phases 1, 2 et 3 donnent à penser que le vaccin a été bien toléré. Les données sur les effets indésirables locaux ou généraux signalés sur demande à

the "reactogenicity subset" that participated in the Phase 3 clinical trial showed more frequent local adverse events in the Hecolin group compared to the active control group. The solicited systemic adverse events and unsolicited adverse events occurred at similar rates between study groups. There appeared to be no difference in serious adverse events or death identified in the Hecolin group compared to the active control group. Because there was no active follow-up the number of severe adverse events and deaths among trial participants could not be ascertained.

In the Phase 3 clinical trial there were 37 women in the Hecolin group and 31 women in the placebo group who were inadvertently administered vaccine during pregnancy. The vaccine appeared to be well tolerated in pregnant women with rates of adverse events similar to those observed in matched non-pregnant women. Nineteen of the pregnant women in the Hecolin group and 14 in the active placebo group underwent elective abortion. There were 18 and 17 live births in the Hecolin and active control groups, respectively. Weight, body lengths and gestational age of the babies were comparable in the 2 groups. However, the overall sample size was too small to allow a conclusive statement on the safety of Hecolin in pregnant women and their babies. The safety of Hecolin was also evaluated in HBsAg-positive persons and the data are reassuring; however the analysis subset did not include persons with ongoing liver disease as this was an exclusion criterion for the trial.

The Chinese CDC has established an online reporting system to collect post-marketing safety information and to date has not identified any safety concerns. A small Phase 4 trial in the elderly (>65 years of age) is ongoing, as well as an extended follow-up trial of the Phase 3 study cohort. In addition, Hecolin is being used as an active control arm in an ongoing Phase 3 study of a human papilloma virus (HPV) vaccine in approximately 7300 healthy women.

In summary, available safety data on Hecolin derived from Phase 1, 2 and 3 clinical trials in healthy subjects are reassuring. However, GACVS noted that there are no safety data in paediatric subjects (<16 years of age), the elderly (>65 years of age), persons with underlying diseases or conditions such as those who are immunosuppressed persons or have liver disease and thus recommended that studies be conducted to assess the safety of Hecolin in these subpopulations. Any follow-up of those inadvertently vaccinated in pregnancy during the HPV trial should be useful to assess safety in this group. The committee also noted that there are as yet no studies to evaluate the safety and immunogenicity of Hecolin when given concomitantly with other vaccines. In addition, GACVS recommended that a Phase 4 post-marketing study be conducted once the vaccine is in more widespread use to further assess the safety profile of

court terme (72 heures), obtenues à partir du « sous-groupe de la réactogénicité » participant à l'essai clinique en phase 3, ont mis en évidence une plus grande fréquence des effets indésirables locaux dans le groupe de l'Hecolin par rapport au groupe témoin actif. Les effets indésirables généraux signalés spontanément ou sur demande se sont produits à des taux similaires dans les 2 groupes de l'étude. Il semble qu'il n'y ait pas eu de différence au niveau des effets indésirables graves ou des décès repérés dans le groupe de l'Hecolin par rapport au groupe témoin actif. Comme il n'y a pas eu de suivi actif, il a été impossible de déterminer avec certitude le nombre des effets indésirables graves et des décès chez les participants de l'essai.

Lors de l'essai clinique en phase 3, le vaccin a été administré par inadvertance pendant la grossesse à 37 femmes dans le groupe de l'Hecolin et à 31 dans le groupe du placebo. Il semble avoir été bien toléré chez les femmes enceintes, avec des taux d'événements indésirables similaires à ceux observés chez les femmes appariées qui n'étaient pas enceintes. Sur l'ensemble des femmes enceintes, 19 du groupe de l'Hecolin et 14 du groupe du placebo actif ont eu une interruption volontaire de grossesse. Il y a eu respectivement 18 et 17 naissances vivantes dans le groupe de l'Hecolin et dans le groupe témoin actif. Le poids, la taille et l'âge gestationnel des nouveau-nés ont été comparables dans les 2 groupes. Toutefois, la taille totale de l'échantillon était trop faible pour tirer une conclusion définitive sur l'innocuité de l'Hecolin pour les femmes enceintes et leurs enfants. L'innocuité du vaccin a également été évaluée chez les sujets porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et les données sont rassurantes; en revanche, ce sous-groupe de l'analyse ne comportait pas de personnes ayant une maladie du foie en cours, car c'était un critère d'exclusion pour l'essai.

Le CDC chinois a mis en place un système de notification en ligne pour collecter les informations sur l'innocuité après commercialisation et, jusqu'à présent, n'ont pas repéré de problèmes à ce niveau. Un petit essai en phase 4 chez les personnes âgées (de >65 ans) est en cours, ainsi qu'un essai de suivi étendu de la cohorte de l'étude en phase 3. De plus, le vaccin Hecolin est utilisé pour un groupe témoin actif dans une étude en phase 3 d'un vaccin contre le papillomavirus humain (PVH) chez environ 7300 femmes en bonne santé.

En résumé, les données disponibles sur l'innocuité du vaccin Hecolin provenant des essais cliniques en phases 1, 2 et 3 sur des sujets en bonne santé sont rassurantes. Le GACVS a relevé cependant qu'il n'y a pas de données sur l'innocuité chez les enfants (<16 ans), les personnes âgées (>65 ans), les personnes avec des maladies ou des affections sous-jacentes, comme une immunosuppression ou une maladie du foie, et a donc recommandé de mener des études pour évaluer l'innocuité du vaccin dans ces sous-groupes de la population. Le suivi des femmes vaccinées par inadvertance au cours de la grossesse dans le cadre de l'essai du vaccin contre le PVH serait utile pour évaluer l'innocuité dans ce groupe. Le Comité a noté par ailleurs qu'il n'y avait pas encore d'études pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de l'Hecolin lorsqu'il est administré en même temps que d'autres vaccins. Le GACVS a recommandé de plus qu'une étude postcommercialisation en phase 4 soit menée une fois que l'usage du vaccin sera plus étendu pour évaluer davan-

Hecolin, in particular with regard to serious and rare adverse events.

Meningococcal A conjugate vaccine during pregnancy

The Committee was presented with results from an open label observational evaluation of the safety of a meningococcal A conjugate vaccine in pregnancy (MenAfriVac, manufactured by the Serum Institute of India), conducted in Ghana. The vaccine is a lyophilized group A conjugate vaccine developed under the Meningitis Vaccine Project.³ It contains PsA10 µg, TT conjugate 10–33 µg, aluminium phosphate adjuvant 0.3mg Al3+ and thiomersal 0.01%, in each 0.5 ml dose.

The GACVS had been following the vaccine from its initial Phase 1 and 2/3 clinical trials with just over 1100 subjects, through to licensure and the first mass immunization campaigns conducted in early adopter countries.⁴ By the time of the last update, in June 2011, over 50 million doses had been administered. At each update, the GACVS continued to be reassured of its ongoing safety while recommending specific actions be taken to help ensure continued safety vigilance and attention to key aspects of safety. As is common, clinical trials during vaccine development and licensure did not target pregnant women, however inadvertent vaccination in pregnancy throughout the early phases had not revealed any concerns.

GACVS supported WHO's technical guidance⁵ that MenAfriVac should be offered to pregnant and lactating women from the African meningitis belt during any stage of pregnancy or lactation, while recommending that a plan be developed to follow up women in antenatal or obstetric clinics, and to monitor pregnancy outcomes by making appropriate comparisons with unvaccinated pregnant women.⁶

This study was developed in response to those recommendations. The Navrongo Health Research Centre, Ghana, is part of the INDEPTH network that collects continuous longitudinal demographic and health data and outcomes within its populations. In the surveillance area (covering 2 districts – Kassena-Nankana East and Kassena-Nankana West), >156 000 individuals are part of this demographic surveillance, and receive visits by study teams about 3–4 times per year to update their demographic and health status. A mass vaccination campaign was held in Ghana between 9 and 19 October 2012, targeting individuals between 1 and 29 years of age including pregnant women. While pregnancy was not considered a contraindication during this campaign given the benefit of vaccination, some pregnant women elected not to receive the vaccine. Given the participa-

tage le profil d'innocuité de l'Hecolin, en particulier pour ce qui est des effets indésirables graves et rares.

Vaccin antiméningococcique A conjugué pendant la grossesse

Le Comité a pris connaissance des résultats d'une étude ouverte d'observation sur l'innocuité du vaccin antiméningococcique A conjugué pendant la grossesse (MenAfriVac, fabriqué par le Serum Institute of India), menée au Ghana. C'est un vaccin conjugué lyophilisé contre le méningocoque du groupe A, mis au point dans le cadre du Projet de vaccins contre la méningite.³ Chaque dose de 0,5 mL contient 10 µg de polysaccharide du méningocoque A (PsA), 10-33 µg d'anatoxine tétanique conjuguée, 0,3 mg de phosphate d'aluminium Al3+ comme adjuvant et 0,01% de thiomersal.

Le GACVS a suivi ce vaccin depuis les essais cliniques initiaux en phases 1 et 2/3 sur un peu plus de 1100 sujets, jusqu'à l'homologation et aux premières campagnes de vaccination de masse organisées dans les premiers pays ayant adopté le vaccin.⁴ Au moment de la dernière mise à jour, en juin 2011, plus de 50 millions de doses avaient été administrées. À chaque mise à jour, le GACVS a été rassuré sur son innocuité tout en recommandant de prendre des mesures spécifiques pour maintenir la vigilance et l'attention portées à des aspects essentiels de la sécurité. Comme c'est souvent le cas, les essais cliniques au cours de la mise au point du vaccin et de son homologation n'ont pas porté sur les femmes enceintes, mais la vaccination par inadvertance de celles-ci au cours des premières phases n'a pas révélé de problèmes particuliers.

Le GACVS a appuyé les orientations techniques données par l'OMS⁵ selon lesquelles le MenAfriVac doit être proposé aux femmes enceintes et allaitantes dans la ceinture africaine de la méningite quel que soit le stade de la grossesse ou de l'allaitement, tout en recommandant d'élaborer un plan pour le suivi des femmes dans les services de soins prénatals et obstétriques afin de contrôler l'issue des grossesses en faisant les comparaisons appropriées avec les femmes enceintes non vaccinées.⁶

Cette étude a été mise sur pied pour répondre à ces recommandations. Le Navrongo Health Research Centre au Ghana fait partie du réseau INDEPTH, qui recueille en continu des données démographiques et sanitaires longitudinales ainsi que les issues dans les populations qu'il couvre. Dans la zone surveillée (couvrant 2 districts: Kassena-Nankana East et Kassena-Nankana West), >156 000 personnes font partie de cette surveillance démographique et reçoivent 3 à 4 fois par an la visite d'équipes de l'étude pour mettre à jour leur situation démographique et sanitaire. Une campagne de vaccination de masse a été organisée au Ghana du 9 au 19 octobre 2012, en ciblant les personnes âgées de 1 à 29 ans, y compris les femmes enceintes. Bien que la grossesse n'ait pas été considérée comme une contre-indication pendant cette campagne compte tenu des avantages de la vaccination, certaines femmes enceintes ont choisi de ne pas se faire vacciner. Du fait de la participation

³ See <http://www.meningvax.org/>

⁴ See No. 30, 2011, pp. 321–324.

⁵ See http://www.who.int/immunization/sage/4_WHO_Note_Vaccination_Pregnant_Women_during_MenA_conj_Campaigns_22Nov10_april_2011.pdf

⁶ See No. 30, 2010, pp. 285–291.

³ Voir <http://www.meningvax.org/>.

⁴ Voir N° 30, 2011, pp. 321–324.

⁵ Voir http://www.who.int/immunization/sage/4_WHO_Note_Vaccination_Pregnant_Women_during_MenA_conj_Campaigns_22Nov10_april_2011.pdf.

⁶ Voir N° 30, 2010, pp. 285–291.

tion of the districts in the INDEPTH network, this provided an opportunity to evaluate the safety of the meningococcal A vaccine by comparing the rates of pregnancy-related outcomes in vaccine recipients, with rates among unvaccinated pregnant women. In addition, a second age and season matched historical control group was assembled to document pregnancy outcomes in a time period before the immunization campaign. Outcomes included overall maternal, fetal and neonatal mortality, overall rates of spontaneous abortions, still births, perinatal deaths, prematurity, low birth weight, small for gestational age, and rates of caesarean section.

A total of 1730 pregnant women were vaccinated during the campaign, while 919 pregnant women elected not to be vaccinated. A total of 3551 pregnant women were in the historical unvaccinated control group. Comparing the outcomes, there was no significant difference in any of the pre-specified outcomes between women who had received the meningococcal A conjugate vaccine and those who had not, either in the concurrent or historical comparison groups. Mean birth weights were over or near 2900g in each group, and gestational age over 37 weeks. Rates of miscarriage and stillbirth were 1.8% in the vaccinated and 2.2% in both control groups, with prematurity 3.1% among the concurrent controls, 3.6% in the vaccinated and 5.6% among the comparison controls.

The Committee noted the quality of this study and its reassuring results. It highlighted the potential for this study methodology to examine the safety of vaccines in mass immunization contexts, especially in outcomes as complex as pregnancy. Previous attempts to study pregnancy outcomes have been less robust. Some details were more difficult to ascertain in this study, including reasons for spontaneous abortion, impact of vaccination during lactation and other factors that the demographic survey questions had not collected. However, future studies could be planned that would include additional variables added to the survey visits to address these questions.

Given that mass immunization campaigns have been staggered and another 100 million individuals are in line for vaccination over the next 2 years, opportunities for additional evaluation of meningococcal A conjugate vaccine in pregnancy will be available. This may include an opportunity to evaluate the vaccine's safety during lactation. This present study was conducted using existing infrastructure in the Navrongo Health Research Centre and thus may provide a powerful tool in these evaluations.

Overall, in the almost 4 years since MenAfriVac was rolled out in the first mass campaigns, and beginning even earlier with the clinical trials, no concerns have been identified regarding its use in pregnancy. As with other inactivated vaccines, neither pregnancy nor lactation are contraindications for vaccination in situations

des districts au réseau INDEPTH, cela a donné la possibilité d'évaluer l'innocuité du vaccin antiméningococcique A en comparant les taux pour les issues de la grossesse entre les femmes vaccinées et celles qui ne l'ont pas été. De plus, un second groupe témoin historique, apparié selon l'âge et la saison, a été réuni pour documenter les issues des grossesses à une époque antérieure à la campagne de vaccination. On a inclus dans les issues les taux généraux de mortalité maternelle, fœtale et néonatale, les taux généraux d'avortements spontanés, de naissances d'enfants mort-nés, de décès périnataux, de prématurité, de faible poids de naissance, de petite taille par rapport à l'âge gestationnel et de césariennes.

Au total, 1730 femmes enceintes ont été vaccinées pendant la campagne et 919 ont choisi de ne pas se faire vacciner. Il y avait dans le groupe témoin historique non vacciné 3551 femmes enceintes. En comparant les issues des grossesses, il n'y a pas eu de différence significative pour aucune de ces issues déterminées au préalable entre les femmes ayant été vaccinées avec le vaccin antiméningococcique A conjugué et les 2 groupes de comparaison, concomitant ou historique. Le poids moyen de naissance s'est établi au-dessus ou près de 2900 g dans chaque groupe, avec un âge gestationnel de plus de 37 semaines. Les taux de fausses couches et d'enfants mort-nés ont été de 1,8% chez les femmes vaccinées et de 2,2% dans les 2 groupes témoins, avec un taux de prématurité de 3,1% chez les témoins concomitants, 3,6% chez les femmes vaccinées et 5,6% chez le groupe témoin de comparaison.

Le Comité a pris note de la qualité de l'étude et de ses résultats rassurants. Il a attiré l'attention sur le potentiel de la méthodologie de cette étude pour examiner l'innocuité des vaccins dans le cadre des vaccinations de masse, notamment pour des résultats aussi complexes que les issues de la grossesse. Les tentatives antérieures pour étudier les issues de la grossesse ont été moins fiables. Certains détails ont été plus difficiles à déterminer pour cette étude, dont les raisons des avortements spontanés, l'impact de la vaccination pendant l'allaitement et d'autres facteurs pour lesquels les questions de l'enquête démographique ne donnaient pas de réponses. Toutefois, on pourrait planifier à l'avenir des études qui incluront ces variables supplémentaires, ajoutées aux visites dans le cadre de l'enquête pour répondre à ces questions.

Du fait que les campagnes de vaccination de masse ont été étalées dans le temps et que 100 millions de personnes supplémentaires sont prévues pour la vaccination au cours des 2 prochaines années, il y aura de nouvelles occasions de faire des évaluations supplémentaires du vaccin antiméningococcique A conjugué administré pendant la grossesse. Cela pourrait inclure la possibilité d'évaluer l'innocuité de ce vaccin pendant l'allaitement. L'étude dont nous parlons a été menée en utilisant les infrastructures existantes du Navrongo Health Research Centre et pourrait donc fournir un outil puissant pour ces évaluations.

Globalement, depuis près de 4 ans que le MenAfriVac est déployé dans les premières campagnes de vaccination de masse, et même plus si l'on inclut les essais cliniques, aucun problème n'a été repéré quant à son utilisation pendant la grossesse. Comme pour les autres vaccins inactivés, ni la grossesse, ni l'allaitement ne sont des contre-indications à la vaccination

of increased disease risk. Given the emerging evidence of the effectiveness of this meningococcal A conjugate vaccine in controlling disease in the countries of the meningitis belt in Africa, more permissive language in the package insert may be warranted.

Preparing for malaria vaccine introduction

The most recent WHO malaria mortality estimate is 627 000 deaths for the year 2012. While this represents an estimated 42% reduction in global malaria mortality rates since 2000 in association with a large scaling up of WHO recommended preventive, diagnostic and treatment measures, there remains a need for additional preventive measures including vaccines. As one candidate malaria vaccine has reached the regulatory evaluation stage, GACVS considered the need for post-licensure safety assessment for when malaria vaccines become available for public use.

GACVS considers that the development of recommendations for post-licensure safety assessment of malaria vaccines is an important preparatory step, in order to provide early implementing sites with sufficient time for planning, training and improving or developing surveillance systems. Early identification of sites would also have the benefit of allowing the establishment of active surveillance for events of special interest, thereby providing background rates for those events prior to vaccine introduction. GACVS noted that the safety guidance would be developed alongside effectiveness and impact guidance and that it was important to ensure harmonisation with this guidance, as it is likely that studies could be designed to examine the impact of both safety and effectiveness. GACVS also noted the guidance was intended for use by the public sector of implementing countries to assist them to conduct independent studies and be prepared to assess data obtained by the manufacturer.

GACVS discussed the principal elements of such recommendations and suggested that the main components should cover on-going strengthening of routine systems for reporting adverse events following immunization (AEFIs), stimulated passive reporting in selected set-

dans des situations de risque accru de la maladie. Les données émergentes sur l'efficacité de ce vaccin antiméningococcique A conjugué pour lutter contre la maladie dans les pays de la ceinture africaine de la méningite justifieraient de délivrer des messages moins restrictifs dans les notices d'emballage.

Préparation à l'introduction du vaccin antipaludique

L'estimation la plus récente de l'OMS concernant la mortalité par paludisme est de 627 000 décès pour l'année 2012. Alors que cela représente une baisse estimée à 42% des taux mondiaux de mortalité due à cette maladie depuis 2000, liée à une forte intensification des mesures recommandées par l'OMS pour la prévention, le diagnostic et le traitement, des mesures supplémentaires de prévention, dont les vaccins, demeurent nécessaires. Avec l'arrivée d'un vaccin candidat au stade de l'évaluation réglementaire, le GACVS a étudié le besoin d'évaluation posthomologation de l'innocuité pour les vaccins antipaludiques devenant disponibles pour un usage public.

Le Comité considère que l'élaboration de recommandations pour l'évaluation posthomologation de l'innocuité des vaccins antipaludiques est une étape préparatoire importante pour donner aux premiers sites mettant en œuvre la vaccination suffisamment de temps pour la planification, la formation, ainsi que pour l'amélioration ou la création de systèmes de surveillance. La désignation précoce des sites aurait également l'avantage de permettre la mise en place d'une surveillance active des événements présentant un intérêt particulier, donnant ainsi des taux de référence pour ces événements avant l'introduction du vaccin. Le GACVS a relevé que des orientations sur l'innocuité seront élaborées en même temps que celles sur l'efficacité et l'impact et que ce point était important pour assurer leur harmonisation, car il est probable que l'on puisse concevoir des études pour examiner à la fois l'impact de l'innocuité et de l'efficacité. Il a également noté que les orientations étaient destinées au secteur public dans les pays mettant en œuvre la vaccination pour les aider à faire des études indépendantes et à se préparer à évaluer les données fournies par le fabricant.

Le GACVS a discuté des principaux éléments de ces recommandations et proposé qu'ils couvrent le renforcement en cours des systèmes ordinaires de notification des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI), la stimulation de la notification passive dans certaines conditions, comme les sites de surveil-

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_27822

