

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 17 September 2021

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) was established in 1999 to provide independent, authoritative, scientific advice to WHO on vaccine safety issues of global or regional concern.¹ GACVS held a virtual full meeting, on 17 September 2021 to examine safety and genetic stability data of the novel type-2 monovalent oral poliovirus (nOPV2) vaccine implemented under WHO Emergency Use Listing (EUL) in 4 countries presented to the GACVS nOPV2 sub-committee.

Framework for nOPV2 vaccine use

In 2019 a roadmap was developed to outline the steps to follow for the submission and assessment of nOPV2, the first vaccine to be listed under WHO's EUL procedure.^{2,3} In October 2020, the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) endorsed a framework for the roll out of nOPV2 in 4 phases:⁴

- Phase A: pre-EUL recommendation, preparing for nOPV2 use;
- Phase B: initial use of nOPV2 under EUL recommendation;
- Phase C: wider use of nOPV2 under EUL recommendation;
- Phase D: nOPV2 licensed and pre-qualified

During the initial use period (Phase B), countries must meet the EUL conditions

¹ See No. 41, 1999, pp. 337–338.

² Draft WHO Roadmap for assessment of nOPV2 manufactured by PT Biofarma under the EUL procedure. Geneva: World Health Organization, 2020 (<https://www.who.int/publications/m/item/roadmap-for-assessment-of-nopv2manufactured-by-pt-biofarma-under-the-eul-procedure>, accessed September 2021).

³ Novel oral polio vaccine type 2 (nOPV2) granted EUL recommendation. Geneva: World Health Organization, 2020 (<https://polioeradication.org/news-post/novel-oral-polio-vaccine-type-2-nopv2-granted-interim-emergency-use-listing-recommendation/>, accessed September 2021).

⁴ See No. 48, 2020, pp. 596–598.

Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 17 septembre 2021

Le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS), créé en 1999, a pour mandat de fournir à l'OMS des conseils scientifiques indépendants et fiables sur des questions de portée mondiale ou régionale relatives à la sécurité des vaccins.¹ Le 17 septembre 2021, le GACVS a tenu une réunion plénière virtuelle afin d'examiner les données présentées au sous-comité du GACVS sur le nVPO2 concernant l'innocuité et la stabilité génétique du nouveau vaccin antipoliomyélitique oral monovalent de type 2 (nVPO2) qui a été déployé dans 4 pays dans le cadre du protocole OMS d'autorisation d'utilisation d'urgence (EUL).

Cadre pour l'utilisation du vaccin nVPO2

En 2019, une feuille de route a été élaborée afin de définir les étapes requises pour la soumission et l'évaluation du nVPO2, le premier vaccin à faire l'objet de la procédure EUL de l'OMS.^{2,3} En octobre 2020, le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) a approuvé un cadre pour le déploiement du nVPO2 en 4 phases:⁴

- Phase A: phase préalable à la recommandation EUL, préparation à l'utilisation du nVPO2;
- Phase B: utilisation initiale du nVPO2 au titre de la recommandation EUL;
- Phase C: utilisation plus large du nVPO2 au titre de la recommandation EUL;
- Phase D: homologation et préqualification du nVPO2.

Pendant la période d'utilisation initiale (phase B), les pays doivent respecter les condi-

¹ Voir N° 41, 1999, pp. 337-338.

² Draft WHO Roadmap for assessment of nOPV2 manufactured by PT Biofarma under the EUL procedure. Genève: Organisation mondiale de la Santé ; 2020 (<https://www.who.int/publications/m/item/roadmap-for-assessment-of-nopv2manufactured-by-pt-biofarma-under-the-eul-procedure>, consulté en septembre 2021).

³ Recommandation d'autorisation d'utilisation d'urgence pour un nouveau vaccin. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018 (<https://polioeradication.org/news-post/recommandation-provisoire-dautorisation-dutilisation-durgence-pour-un-nouveau-vaccin-antipoliomyelitique-oral-de-type-2-nvpo2/>, consulté en septembre 2021).

⁴ Voir N° 48, 2020, pp. 596-598.

for monitoring and use of the vaccines as well as specific additional requirements (“initial use criteria”) which were designed to ensure the first uses of nOPV2 could be monitored more closely and any unexpected events would be detected and identified. SAGE also endorsed, in principle, that nOPV2 would be the vaccine of choice to respond to cVDPV2 outbreaks. SAGE specified that the transition from Phase B to Phase C was dependent on several factors, including a review of safety data (adverse effects following immunization (AEFIs) and adverse effects of special interest (AESIs)) demonstrating an absence of red flags or clusters of concern, as well as genetic stability data and global epidemiology.

A GACVS nOPV2 subcommittee was established in January 2021 to provide an independent assessment of safety data generated from nOPV2 use for the duration of the EUL, and has met 4 times. As per their terms of reference, the GACVS nOPV2 subcommittee has provided periodic updates on their assessments to the full GACVS group. A Global Polio Eradication Initiative (GPEI) Genetic Characterization Subgroup was also established to assess the genetic data for nOPV2. The safety and genetic stability data, together with the assessment of the GACVS nOPV2 subcommittee was presented to SAGE during their meeting on 5–8 October 2021 to inform SAGE’s decision about the move from initial (Phase B) to wider use (Phase C).

Update on nOPV2 roll-out and implications for wider use

As nOPV2 is the first vaccine to be listed under EUL it is important to monitor its performance in the field. One of the conditions of the EUL is that nOPV2 can only be used for active outbreak response. This means that the first few countries to use the vaccine could not be pre-selected based on having strong safety monitoring capacity. Therefore, the GPEI set up safeguards to ensure that the countries initially using nOPV2 were able to meet minimum standards demonstrating their ability to collect the real-world safety data so that any safety signals or clusters and unexpected events could be identified. In the Phase B of the rollout, only countries that were verified i.e., could satisfy pre-specified readiness requirements could use nOPV2 for outbreak response, so that any safety signals or clusters and unexpected events could be identified. In August 2021, the GACVS nOPV2 subcommittee was presented with data from the use of approximately 66 million doses of nOPV2 administered in Benin, Congo, Liberia, and Nigeria. These data provide a solid base for the detection of safety signals and assessing the performance of the nOPV2 vaccine in a variety of settings.

The transition from the initial to the wider phase use is a key component in the strategy of the GPEI and will enable faster and more sustainable outbreak response. There is high demand for nOPV2 and moving to wider

tions énoncées dans le protocole EUL en matière de surveillance et d’utilisation des vaccins, ainsi que des exigences supplémentaires spécifiques («critères d’utilisation initiale») visant à garantir une surveillance plus étroite des premières utilisations du nVPO2 et la détection et l’identification de tout événement inattendu. Le SAGE a également donné son accord de principe pour que le nVPO2 devienne le vaccin à privilégier en riposte aux flambées épidémiques de PVDVc2. Le SAGE a précisé que le passage de la phase B à la phase C dépendrait de plusieurs facteurs, notamment d’un examen des données d’innocuité (manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) et événements indésirables présentant un intérêt particulier (EIIP)), lesquelles doivent démontrer l’absence de signaux d’alerte ou de groupes de cas préoccupants, ainsi que des données sur la stabilité génétique du vaccin et de la situation épidémiologique mondiale.

Un sous-comité du GACVS sur le nVPO2 a été créé en janvier 2021 pour mener une évaluation indépendante des données d’innocuité recueillies dans le cadre de l’utilisation du nVPO2 pendant toute la durée de la procédure EUL. Il s’est réuni 4 fois. Conformément à son mandat, le sous-comité du GACVS sur le nVPO2 a tenu le GACVS régulièrement informé du résultat de ses évaluations. Un sous-groupe de l’Initiative mondiale pour l’éradication de la poliomyélite (IMEP) chargé de la caractérisation génétique a également été créé afin d’évaluer les données génétiques relatives au nVPO2. Les données d’innocuité et de stabilité génétique, ainsi que les résultats de l’évaluation menée par le sous-comité du GACVS sur le nVPO2, ont été présentés au SAGE lors de sa réunion du 5 au 8 octobre 2021 en vue d’éclairer la décision du SAGE concernant le passage de la phase initiale (phase B) à la phase d’utilisation plus large (phase C).

Mise à jour sur le déploiement du nVPO2 et implications pour l’utilisation plus large du vaccin

Étant donné que le nVPO2 est le premier vaccin à être autorisé au titre du protocole EUL, il est important d’assurer un suivi de sa performance sur le terrain. L’une des conditions énoncées dans le protocole EUL est que le nVPO2 ne peut être utilisé qu’à des fins de riposte à une flambée épidémique active. Cela signifie que les premiers pays à bénéficier du vaccin n’ont pas pu être présélectionnés en fonction de leur forte capacité de pharmacovigilance. C’est pourquoi l’IMEP a fixé des conditions visant à garantir que les pays participant à la phase initiale d’utilisation du nVPO2 étaient en mesure de satisfaire à des normes minimales démontrant leur capacité à recueillir des données d’innocuité en situation réelle pour permettre l’identification d’éventuels signaux de sécurité, groupes de cas ou événements inattendus. Pendant la phase B du déploiement, seuls les pays dont les capacités ont été vérifiées, c’est-à-dire ceux satisfaisant à des exigences prédéfinies en termes de préparation, ont pu utiliser le nVPO2 à des fins de riposte aux flambées, l’objectif étant de garantir l’identification de tout signal de sécurité, groupe de cas ou événement inattendu. En août 2021, le sous-comité du GACVS sur le nVPO2 a reçu des données provenant de l’administration d’environ 66 millions de doses de nVPO2 au Bénin, au Congo, au Libéria et au Nigéria. Ces données constituent une base solide pour la détection des signaux de sécurité et l’évaluation de la performance du nVPO2 dans divers contextes.

La transition de la phase initiale à la phase d’utilisation plus large est un élément clé de la stratégie de l’IMEP et permettra une riposte plus rapide et plus durable aux flambées épidémiques. Il existe une forte demande pour le nVPO2 et le passage

use (Phase C) will enable more countries to use nOPV2 instead of the monovalent Sabin OPV2 (mOPV2) vaccine, which is less genetically stable and has a higher risk of seeding cVDPV2 outbreaks.

During the wider use phase, countries must continue to meet minimum readiness requirements for nOPV2 use prior to the vaccine being released from the global stockpile by the Director General of WHO. These requirements cover areas such as approvals (regulatory, national decision making), cold chain and vaccine management, surveillance, safety monitoring, laboratory, and advocacy, communications and social mobilization. The key change with a move to wider use is the removal of requirements to meet prespecified quantitative thresholds for surveillance indicators prior to use of the vaccine. Given that cVDPV2 outbreaks often occur in countries with weak systems, this will enable nOPV2 to be deployed more widely.

Update on nOPV2 clinical development

Clinical data, which is one component of the safety assessment, includes Phase 1 and Phase 2 data, some of which have already been published.^{5, 6, 7} Recently in 2 single-centre, multi-site, partly-masked, randomised trials comparing nOPV2 and mOPV2 in infants and children, in Panama with 6 months follow-up safety data, none of the serious adverse events or important medical events were considered as related to vaccine, as assessed by an independent data safety monitoring board (DSMB). From the same study, it was shown that nOPV2 viruses shed from infants and children had statistically significantly lower neurovirulence in mice compared with mOPV2 viruses shed from infants and children.⁸

Preliminary assessment by independent DSMB of 3 ongoing clinical trials assessing safety (2 in Bangladesh and 1 in The Gambia that enrolled about 4000 participants) have not reported any vaccine-related safety issues.⁹ In addition, there are 3 ongoing or planned field studies or surveys in various countries, and 2 planned field studies to assess an interval of 1 or 2 weeks vs. the current 4 weeks between doses and

à une utilisation plus large (phase C) permettra à davantage de pays d'utiliser le nVPO2 au lieu du VPO2 monovalent de souche Sabin (VPOm2), qui est moins stable sur le plan génétique et est plus susceptible de donner lieu à l'émergence de nouvelles flambées de PVDVc2.

Pendant la phase d'utilisation élargie, les pays doivent continuer de satisfaire aux exigences minimales de préparation à l'utilisation du nVPO2, condition nécessaire pour que le vaccin soit mis à leur disposition à partir du stock mondial par le Directeur général de l'OMS. Ces exigences portent sur différents éléments, notamment: approbations (organismes de réglementation, décisions des autorités nationales), gestion de la chaîne du froid et des stocks de vaccins, surveillance, suivi de l'innocuité, capacités des laboratoires, et activités de sensibilisation, de communication et de mobilisation sociale. Le principal changement associé au passage à une utilisation plus large du vaccin est la suppression de l'obligation d'atteindre des seuils quantitatifs préétablis pour les indicateurs de la surveillance avant l'utilisation du vaccin. Étant donné que les flambées de PVDVc2 surviennent souvent dans des pays dotés de systèmes peu performants, cela permettra un déploiement à plus grande échelle du nVPO2.

Mise à jour sur le développement clinique du nVPO2

Les données cliniques, qui font partie des éléments étudiés pour évaluer l'innocuité, comprennent des données de phase 1 et de phase 2, dont certaines ont déjà été publiées.^{5, 6, 7} Dans 2 essais randomisés monocentriques multisites à insu partiel récemment effectués au Panama pour comparer le nVPO2 et le VPOm2 chez les nourrissons et les enfants, avec un suivi de 6 mois des données d'innocuité, aucun des événements indésirables graves ou des événements médicaux importants observés n'a été considéré comme étant lié au vaccin, selon l'évaluation d'un comité indépendant de surveillance et de suivi des données (DSMB). Dans la même étude, il a été constaté que la neurovirulence chez la souris des virus vaccinaux excrétés par les nourrissons et les enfants était statistiquement plus faible pour le nVPO2 que pour le VPOm2.⁸

Une évaluation préliminaire, menée par un comité DSMB indépendant, de 3 essais cliniques en cours sur l'innocuité du vaccin (2 au Bangladesh et 1 en Gambie, avec environ 4000 participants) n'a relevé aucun problème de sécurité lié au vaccin.⁹ En outre, 3 études ou enquêtes de terrain sont en cours ou planifiées dans divers pays, et il est prévu de mener 2 études de terrain pour évaluer un schéma vaccinal reposant sur un intervalle de 1 ou 2 semaines entre les doses, par rapport aux

⁵ Van Damme P et al. The safety and immunogenicity of two novel live attenuated monovalent (serotype 2) oral poliovirus vaccines in healthy adults: a double-blind, single-centre Phase 1 study. *Lancet*. 2019;394(10193):148-158. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31279-6.

⁶ De Coster I et al. Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in healthy adults: two clinical trials. *Lancet*. 2021;397(10268):39-50. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32541-1.

⁷ Sáez-Llorens X et al. Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in children and infants: two clinical trials. *Lancet*. 2021;397(10268):27-38. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32540-X.

⁸ Intraspinal inoculation of culture-amplified shed virus at 4 log and 5 log CCID50 doses into TgPVR21 mice (N=36 per group).

⁹ Bangladesh: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04579510?term=nOPV2&draw=2&rank=2&view=record) IDs: NCT04579510 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04579510?term=nOPV2&draw=2&rank=2&view=record>) and NCT04693286 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04693286?term=nOPV2&draw=2&view=record>) (Phase 2 studies); Gambia: WHO International Clinical Trials Registry Platform: PACTR20201070557776 (<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PACTR20201070557776>) (Phase 3 study, regulatory commitment)

⁵ Van Damme P et al. The safety and immunogenicity of two novel live attenuated monovalent (serotype 2) oral poliovirus vaccines in healthy adults: a double-blind, single-centre Phase 1 study. *Lancet*. 2019;394(10193):148-158. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31279-6.

⁶ De Coster I et al. Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in healthy adults: two clinical trials. *Lancet*. 2021;397(10268):39-50. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32541-1.

⁷ Sáez-Llorens X et al. Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in children and infants: two clinical trials. *Lancet*. 2021;397(10268):27-38. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32540-X.

⁸ Inoculation intraspinale de virus excrété amplifié en culture cellulaire à des doses de 4 log et 5 log DICC50 chez des souris TgPVR21 (N=36 par groupe).

⁹ Bangladesh: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04579510?term=nOPV2&draw=2&rank=2&view=record) IDs: NCT04579510 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04579510?term=nOPV2&draw=2&rank=2&view=record>) and NCT04693286 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04693286?term=nOPV2&draw=2&view=record>) (Phase 2 studies); Gambia: WHO International Clinical Trials Registry Platform: PACTR20201070557776 (<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PACTR20201070557776>) (Phase 3 study, regulatory commitment)

administration to children aged 5 to 10 and 10 to 15 years versus the current 0 to 5 years. Three post-EUL commitment studies are planned to assess the safety of nOPV2 in subpopulations; 2 in pregnant women and 1 in individuals with primary immunodeficiency.

In summary, there is an ongoing, spreading Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) for cVDPV2 virus outbreaks, which can be attributed to the current mOPV2 vaccine, that requires an early and widespread response with a more genetically-stable vaccine such as nOPV2. The data show that the nOPV2 vaccine has a similar safety profile, is genetically more stable and has significantly lower risk of neurovirulence compared with mOPV2 vaccine. No safety flags have been detected either during the clinical development programme or based on data available in the Phase B rollout. Further data from ongoing studies is expected to reinforce this good safety and genetic stability profile.

Update on recent results from genetic characterization of nOPV2

As part of the nOPV2 roll-out under EUL, samples are collected from both acute flaccid paralysis (AFP) and environmental surveillance systems in countries where nOPV2 is being used. Samples are sent to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the United States of America and the National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) in the United Kingdom for full genome sequencing.

GPEI has convened a group of experts who review the results of the sequencing monthly to identify any genetic modifications with a potential to reduce genetic stability or to increase neurovirulence or transmissibility. These include restoration of original base pairs in the V domain of the 5' untranslated region (UTR), reversion at the secondary attenuation site, at amino acid VP1-143, which is known to occur in the mOPV2 vaccine and to look for recombination with other human enteroviruses including other polio viruses, that could result in domain V being replaced by the 5' non-coding region, or a non-structural coding region which could restore wild-type functional CRE or replace 3D. Also, mutations in cre5 and other 5' UTR domains and VP1 genetic drift would indicate sustained (6–12 months) replication of the virus and could be classified as a VDPV strain. All these variations are accompanied by phylogeographical analysis to see how far the strains have gone from the original vaccine strain.

A detailed algorithm has been developed by the subject matter experts for interpretation of genetic changes, based on the results of these analyses. Isolates are classified from 1 to 9 using this algorithm. A level 1–2 isolate would feature restoration of the wild-type domain V and a high likelihood of neurovirulence; whereas level 8–9, on the other end of the scale, would have minimal or no nucleotide changes compared with the original nOPV2 strain, indicating no public health consequence.

To date, 46 isolates from the thousands of field samples processed have been shown to contain nOPV2, with

4 semaines actuelles, ainsi que l'administration du vaccin aux enfants âgés de 5 à 10 ans et de 10 à 15 ans, par rapport à la tranche d'âge actuelle de 0 à 5 ans. Trois études d'engagement post-EUL sont prévues pour évaluer la sécurité du nVPO2 dans certaines sous-populations: 2 chez les femmes enceintes et 1 chez les personnes présentant un déficit immunitaire primaire.

En bref, les flambées épidémiques de PVDVc2 constituent une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) persistante et croissante qui peut être attribuée à l'utilisation du vaccin VPOM2 actuel et qui nécessite une intervention rapide et de grande envergure au moyen d'un vaccin doté d'une plus grande stabilité génétique, comme le nVPO2. Les données montrent que le nVPO2 a un profil d'innocuité comparable à celui du VPOM2, tout en présentant une meilleure stabilité génétique et un risque sensiblement plus faible de neurovirulence. Aucun signal de sécurité n'a été détecté, que ce soit au cours du développement clinique ou parmi les données recueillies lors de la phase B de déploiement. Les données supplémentaires qui seront tirées des études en cours devraient confirmer ce profil favorable en termes d'innocuité et de stabilité génétique.

Mise à jour sur la caractérisation génétique du nVPO2

La procédure EUL de déploiement du nVPO2 prévoit que des échantillons soient prélevés, tant chez des cas de paralysie flasque aiguë (PFA) que dans le cadre de la surveillance environnementale, dans les pays où le nVPO2 est utilisé. Ces échantillons sont envoyés aux Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis d'Amérique et au National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) du Royaume-Uni à des fins de séquençage complet du génome.

L'IMEP a constitué un groupe d'experts chargé d'examiner les résultats de séquençage une fois par mois afin d'identifier toute modification génétique susceptible d'entraîner une réduction de la stabilité génétique ou une augmentation de la neurovirulence ou de la transmissibilité. Il s'agit notamment de repérer les modifications suivantes: un rétablissement des paires de bases d'origine dans le domaine V de la région 5' non traduite (UTR); une réversion sur le site d'atténuation secondaire, au niveau de l'acide aminé 143 de la VP1, dont on sait qu'elle peut se produire avec le VPOM2; et une recombinaison avec d'autres entérovirus humains, y compris d'autres poliovirus, qui pourrait entraîner le remplacement du domaine V par la région 5' non codante, ou une région codante non structurale susceptible de rétablir un CRE fonctionnel de type sauvage ou de remplacer la région 3D. En outre, la présence de mutations sur cre5 et d'autres domaines 5' UTR et d'une dérive génétique de la région VP1 serait révélatrice d'une répllication durable (6-12 mois) du virus et la souche pourrait être qualifiée de PVDV. L'observation de toutes ces variations s'accompagne d'une analyse phylogéographique pour déterminer le degré de divergence des souches par rapport à la souche vaccinale d'origine.

Un algorithme détaillé a été mis au point par des experts pour faciliter l'interprétation des changements génétiques survenus, sur la base des résultats de ces analyses. Cet algorithme permet de classer les isolats selon une échelle allant de 1 à 9. Ainsi, un isolat pourrait être considéré comme étant de niveau 1-2 s'il présente un rétablissement du domaine V de type sauvage et une forte probabilité de neurovirulence; à l'autre extrémité de l'échelle, un isolat sera classé de niveau 8-9 si les changements nucléotidiques par rapport à la souche originale de nVPO2 sont minimes ou inexistantes, sans conséquence pour la santé publique.

À ce jour, parmi les milliers d'échantillons prélevés sur le terrain qui ont été analysés, 46 isolats contenant le nVPO2 ont été identi-

another 92 awaiting next-generation sequencing. The sequenced isolates were from 15 different patients with AFP and their contacts, and the remaining isolates were from environmental samples. In terms of geographic distribution, 35 were from Nigeria, 10 from Liberia and 1 from Benin. There were between 0 and 3 nucleotide changes detected in the VP1 coding region, none of the isolates showed changes in the primary attenuation site and none were recombinant, resulting in all isolates being classified as level 8 or 9, the lowest levels of concern.

Summary of nOPV2 safety data

The safety surveillance for the nOPV2 vaccine has 3 components; AFP and environmental surveillance, AEFI surveillance, via the passive surveillance system which detects serious and unexpected adverse events (AEs); and AESI surveillance, which is an active, time-limited surveillance system which detects rare and complex AEs that can be expected, based on what is currently known about polio and polio vaccines.

Safety data from Nigeria

Data were reviewed from 2 rounds of nOPV2 vaccination campaigns in Nigeria, with a total of 58.4 million doses administered between March and July 2021. Safety data was from the routine AEFI system as well as from the intensive AESI activities, whereby surveillance officers go to health facilities, communities, and house-to-house to gather data for case ascertainment.

The baseline AFP surveillance (1 January–31 December 2020) and the AFP and environmental surveillance (1 January–10 September 2021) data show that the surveillance system is functioning well and is above the minimum expected surveillance requirements, both before and during the vaccination campaigns.

The causality committee has held 2 meetings to review 194 AEFIs/AESIs. Two cases were classified as being consistent with a causal association with immunization; 1 case of anaphylaxis and 1 case of suspected VAPP. However, 1 suspected case of vaccine-associated polio paralysis (VAPP) after 58.4 million nOPV2 doses is substantially lower than with mOPV2, which has an approximate rate of 1 case per 4 million mOPV2 doses.¹⁰ Seven of the 194 cases were classified as indeterminate and further data are being sought.

In summary, generally timely and accurate data are available from the different surveillance components, although there are some limitations in the detail of the diagnostic work up and classification, according to Brighton Collaboration or other case definition. There are some concerns with the performance of the AEFI surveillance as most nOPV2 AEFIs were reported in one state, however the system is performing to the expected

fiés et 92 autres sont en attente d'une analyse de séquençage de nouvelle génération. Les isolats séquencés provenaient de 15 cas de PFA distincts et de leurs contacts, et les autres étaient issus d'échantillons environnementaux. En termes de répartition géographique, 35 provenaient du Nigéria, 10 du Libéria et 1 du Bénin. Ces isolats contenaient entre 0 et 3 changements nucléotidiques dans la région codant pour la protéine VP1, aucun ne présentait de modification du site d'atténuation primaire et aucun n'était recombinant; de ce fait, tous les isolats ont été classés comme étant de niveau 8 ou 9, soit les niveaux les moins préoccupants.

Synthèse des données d'innocuité du nVPO2

La surveillance de la sécurité du nVPO2 comporte 3 volets: la surveillance de la PFA et la surveillance environnementale; la surveillance des MAPI, reposant sur le système de surveillance passive destiné à détecter les événements indésirables graves et inattendus; et la surveillance des EIIP, consistant en une surveillance active menée pendant une période limitée pour détecter les événements indésirables rares et complexes auxquels on peut s'attendre sur la base des connaissances actuelles sur la poliomyélite et les vaccins antipoliomyélitiques.

Données d'innocuité provenant du Nigéria

Les données de 2 tournées de campagnes de vaccination par le nVPO2 menées au Nigéria entre mars et juillet 2021, représentant au total 58,4 millions de doses administrées, ont été examinées. Les données d'innocuité provenaient du système de surveillance systématique des MAPI, ainsi que des activités de surveillance intensive des EIIP, dans le cadre desquelles des agents chargés de la surveillance effectuent des visites dans les établissements de santé, dans les communautés et de porte à porte pour recueillir des données aux fins de la vérification des cas.

Les données de référence de la surveillance de la PFA (période du 1^{er} janvier 2020 au 31 décembre 2020) et les données de surveillance de la PFA et de surveillance environnementale (période du 1^{er} janvier 2021 au 10 septembre 2021) montrent que le système de surveillance fonctionne bien et qu'il a surpassé les exigences minimales attendues, tant avant que pendant les campagnes de vaccination.

Le comité chargé d'examiner les liens de causalité s'est réuni à deux reprises pour passer en revue 194 MAPI/EIIP. La présence d'un lien de causalité avec la vaccination a été jugée plausible pour deux cas: 1 cas d'anaphylaxie et 1 cas suspect de poliomyélite paralytique associée à la vaccination (PPAV). Cependant, 1 cas suspect de PPAV sur 58,4 millions de doses de nVPO2 administrées représente une proportion nettement inférieure à celle observée avec le VPOm2, qui est d'environ 1 cas pour 4 millions de doses de VPOm2.¹⁰ Sept des 194 cas ont été classés comme indéterminés et demeurent à l'étude, des données supplémentaires ayant été demandées.

En résumé, les différentes composantes de la surveillance parviennent généralement à fournir des données exactes et rapides, malgré quelques faiblesses en termes de précision du diagnostic et de la classification selon la Brighton Collaboration et d'autres définitions de cas. Il existe quelques incertitudes quant à la performance de la surveillance des MAPI, car la plupart des cas de MAPI associés au nVPO2 ont été signalés dans un seul État; toutefois, le système atteint le seuil de perfor-

¹⁰ Kohler KA et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in India during 1999: decreased risk despite massive use of oral polio vaccine. Bull World Health Organ. 2002;80(3):210–216.

¹⁰ Kohler KA et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in India during 1999: decreased risk despite massive use of oral polio vaccine. Bull World Health Organ. 2002;80(3):210–216.

limit for non-nOPV2 AEFIs, except in one state. Despite these limitations, no new or unexpected safety concerns have been detected to date.

Safety data from Liberia

In Liberia, 2 rounds of nOPV2 vaccination campaigns have been done, 26–29 March 2021 and 28–31 May 2021 with 1.8 million doses administered. There is ongoing AEFI and AESI surveillance. Up to August 2021, 28 AEFI have been reported via the AEFI surveillance system, with fever being the most frequent. One of these cases of fever was classified as consistent with a causal association with immunization by the national AEFI committee. The causality committee has held 2 meetings in June and September 2021.

The baseline AFP surveillance (1 January–31 December 2020) and the AFP and environmental surveillance (1 January–10 September 2021) data show that the surveillance system is functioning well and is above the minimum expected surveillance requirements, both before and during the vaccination campaigns.

The AFP and AEFI surveillance systems are functional in Liberia, and the AESI surveillance systems are being established.

Safety data from Benin

In Benin the AEFI surveillance system is functional (83.0 reports per 100 000 doses administered) and 137 AEFIs were assessed by the national causality committee. More data have been requested for 5 cases that were classified as indeterminate.

The baseline AFP surveillance (1 January–31 December 2020) and the AFP and environmental surveillance (1 January–23 July 2021) data show that the surveillance system is functioning well and is above the minimum expected surveillance requirements, both before and during the vaccination campaigns.

AFP and AESI surveillance data are currently partially in place. Training in documentation and data analysis is essential for establishing more robust systems for AEFI data collection, causality assessment and case classification. The documentation processes need to be further strengthened.

Safety data from Congo

In Congo, 2 rounds of nOPV2 vaccination campaigns have been completed, 27–29 May 2021 and 20–22 August 2021 with 1.9 million doses administered. The causality assessment committee meeting is planned for late September 2021. Training of clinician associates is planned in September 2021, and after this retrospective and prospective AESI surveillance will start.

The baseline AFP surveillance (1 January–31 December 2020) and the AFP and environmental surveillance (1 January–8 September 2021) data show that the surveillance system is functioning well and is above the minimum expected surveillance requirements, both before and during the vaccination campaigns. Data collection is still partial and is ongoing.

mance attendu pour les MAPI non liées au nVPO2, sauf dans un État. Malgré ces limitations, aucun problème de sécurité nouveau ou inattendu n'a été détecté à ce jour.

Données d'innocuité provenant du Libéria

Au Libéria, 2 tournées de campagnes de vaccination par le nVPO2 ont été menées du 26 au 29 mars 2021 et du 28 au 31 mai 2021, avec 1,8 million de doses administrées. La surveillance des MAPI et des EIIP est en cours. Dans la période allant jusqu'à août 2021, 28 MAPI ont été signalées par le système de surveillance des MAPI, la fièvre étant l'événement le plus fréquemment rapporté. Le comité national d'examen des MAPI a jugé que la présence d'un lien de causalité avec la vaccination était plausible pour l'un de ces cas de fièvre. Le comité chargé d'examiner les liens de causalité s'est réuni à deux reprises, en juin et septembre 2021.

Les données de référence de la surveillance de la PFA (période du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2020) et les données de surveillance de la PFA et de surveillance environnementale (période du 1er janvier 2021 au 10 septembre 2021) montrent que le système de surveillance fonctionne bien et qu'il a surpassé les exigences minimales attendues, tant avant que pendant les campagnes de vaccination.

Le Libéria est doté de systèmes de surveillance fonctionnels de la PFA et des MAPI et œuvre à la mise en place de systèmes de surveillance des EIIP.

Données d'innocuité provenant du Bénin

Au Bénin, le système de surveillance des MAPI est fonctionnel (83,0 rapports pour 100 000 doses administrées) et 137 MAPI ont été évaluées par le comité national chargé d'examiner les liens de causalité. Des données supplémentaires ont été demandées pour 5 cas classés comme indéterminés.

Les données de référence de la surveillance de la PFA (période du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2020) et les données de surveillance de la PFA et de surveillance environnementale (période du 1er janvier 2021 au 23 juillet 2021) montrent que le système de surveillance fonctionne bien et qu'il a surpassé les exigences minimales attendues, tant avant que pendant les campagnes de vaccination.

Les données de surveillance de la PFA et des EIIP sont actuellement partiellement disponibles. Il est essentiel qu'une formation sur la documentation et l'analyse des données soit dispensée pour mettre en place des systèmes plus robustes de collecte des données sur les MAPI, d'évaluation des liens de causalité et de classification des cas. Les processus de documentation doivent encore être renforcés.

Données d'innocuité provenant du Congo

Au Congo, 2 tournées de campagnes de vaccination par le nVPO2 ont été menées à bien, du 27 au 29 mai 2021 et du 20 au 22 août 2021, avec 1,9 million de doses administrées. Il est prévu que le comité d'évaluation des liens de causalité se réunisse à la fin septembre 2021. Une formation des cliniciens associés est prévue en septembre 2021, après quoi la surveillance rétrospective et prospective des EIIP commencera.

Les données de référence de la surveillance de la PFA (période du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2020) et les données de surveillance de la PFA et de surveillance environnementale (période du 1er janvier 2021 au 8 septembre 2021) montrent que le système de surveillance fonctionne bien et qu'il a surpassé les exigences minimales attendues, tant avant que pendant les campagnes de vaccination. La collecte des données reste partielle et se poursuit.

Conclusions for safety data

The most complete and largest set of data from the initial use countries is from Nigeria, but the other countries are working towards completing their data. Despite the limitations discussed above, no new or unexpected safety signals have been detected to date.

GACVS nOPV2 subcommittee meeting 3 August 2021

The GACVS nOPV2 subcommittee commended all countries for their hard work in collecting, synthesizing and analyzing their national data, making it possible for the GACVS nOPV2 subcommittee to assess the safety data.

The subcommittee reviewed the safety data for Benin, Nigeria, Congo and Liberia as well as the nOPV2 genetic characterization subgroup report on nOPV2 isolates from AFP cases, contacts and environmental samples from Nigeria, Liberia and Benin. 225, 12, 137 and 202 AESI were reported from Nigeria, Liberia, Benin and Congo respectively. These data showed no clusters, or unusual or unexpected events. It was observed that for all 46 sequenced isolates, the primary attenuation site (domain V) had no changes, and all isolates were non-recombinant and the few nOPV2 isolates that contained changes in the VP1 coding region (between 0 and 3 nucleotide mutations) were classified as low concern.

The committee expressed concern over the accuracy of classification and causality assessment of some cases of serious AEFIs and some apprehension over inadequate case documentation, especially for cases classified as indeterminate. Follow-up of these cases is necessary to obtain these data and finalise the classification.

The committee recognized the large number of vaccine doses successfully administered in the field and the substantial quantity of field data available.

In summary, the GACVS nOPV2 subcommittee concluded that, there were no obvious red flags or safety concerns that should be drawn to the attention of the SAGE nOPV2 working group, based on the available data.

GACVS meeting on 17 September 2021

The full GACVS Committee was convened to assess the data presented by the nOPV2 team as well as the safety data from 4 countries. The Chair of GACVS the nOPV2 subcommittee presented a summary of their assessment and suggestions made to move forward to “wider” use, as detailed above.

It was stressed that there are no plans to use nOPV2 other than for outbreak response. It was also confirmed that national regulatory approval must be obtained prior to the shipment of the nOPV2 vaccine to any country.

After review of the data, the GACVS highlighted that classification of an AEFI as “indeterminate” by national causality committees is not an acceptable outcome, particularly when there is a lack of adequate documentation for community-detected events. The crucial importance of initial training but also on-going support

Conclusions concernant les données d'innocuité

Parmi les pays participant à la phase d'utilisation initiale du vaccin, le Nigéria est celui qui dispose de l'ensemble de données le plus complet et le plus volumineux, mais les autres pays sont en train de compléter leurs données. Malgré les limitations évoquées ci-dessus, aucun signal de sécurité nouveau ou inattendu n'a été détecté à ce jour.

Réunion du 3 août du sous-comité du GACVS sur le nVPO2

Le sous-comité du GACVS sur le nVPO2 a salué le travail assidu accompli par tous les pays pour recueillir, synthétiser et analyser leurs données nationales, ce qui a permis au sous-comité de procéder à l'évaluation des données d'innocuité.

Le sous-comité a examiné les données d'innocuité provenant du Bénin, du Nigéria, du Congo et du Libéria, ainsi que le rapport communiqué par le sous-groupe chargé de la caractérisation génétique du nVPO2 concernant les isolats de nVPO2 détectés parmi les cas de PFA, les contacts et les échantillons environnementaux au Nigéria, au Libéria et au Bénin. En tout, 225, 12, 137 et 202 EIIP ont été signalés au Nigéria, au Libéria, au Bénin et au Congo respectivement. Ces données n'ont pas mis en évidence de groupes de cas, ni d'événements inhabituels ou inattendus. Il a été observé qu'aucun des 46 isolats séquencés ne présentait de modification sur le site d'atténuation primaire (domaine V), que tous les isolats étaient non recombinants et que les quelques isolats de nVPO2 qui contenaient des modifications dans la région codant pour la protéine VP1 (entre 0 et 3 mutations nucléotidiques) étaient considérés comme peu préoccupants.

Le comité a émis des réserves quant à l'exactitude de la classification et de l'évaluation des liens de causalité pour certains cas de MAPI graves et quelques inquiétudes concernant la documentation inadéquate des cas, en particulier pour les cas classés comme indéterminés. Un suivi de ces cas est nécessaire pour obtenir les données manquantes et les classer de manière définitive.

Le comité s'est félicité du grand nombre de doses de vaccin administrées avec succès sur le terrain et du volume substantiel de données de terrain disponibles.

En résumé, le sous-comité du GACVS sur le nVPO2 a conclu que les données disponibles ne révélaient pas de signaux d'alarme ou de problèmes de sécurité manifestes devant être portés à l'attention du groupe de travail du SAGE sur le nVPO2.

Réunion du GACVS le 17 septembre 2021

Le GACVS s'est réuni en plénière pour examiner les données présentées par l'équipe chargée du nVPO2 et les données d'innocuité de 4 pays. La Présidente du sous-comité du GACVS sur le nVPO2 a présenté un résumé des évaluations et des propositions faites par le sous-comité concernant le passage à la phase d'utilisation plus large du vaccin, comme exposé ci-dessus.

Il a été souligné qu'il n'est pas prévu d'utiliser le nVPO2 à d'autres fins que pour une riposte aux flambées épidémiques. Il a par ailleurs été confirmé que le nVPO2 doit être approuvé par les autorités nationales de réglementation avant de pouvoir être expédié vers un pays donné.

Après avoir examiné les données, le GACVS a souligné que la classification d'une MAPI comme étant «indéterminée» par les comités nationaux d'évaluation des liens de causalité ne constitue pas un résultat acceptable, en particulier en l'absence de documentation adéquate des événements détectés au niveau communautaire. L'accent a été mis sur l'importance fondamen-

for detection and management of AEFIs and for investigations and causality assessment was emphasized.

The GACVS nOPV2 subcommittee made the following suggestions for consideration as part of the transition from initial use (Phase B) to wider use (Phase C) to the full GACVS:

- Under wider use (Phase C), AFP surveillance should be the backbone of safety surveillance as it is well established and captures diseases that are most likely to be related to events of interest connected to nOPV2, such as vaccine-associated paralytic poliomyelitis, Guillain-Barré Syndrome, and transverse myelitis. However high quality AEFI and AESI surveillance should continue and be further strengthened in the implementing countries so as to have a system that is sensitive enough to identify adverse events that may not manifest as an acute flaccid paralysis. It was emphasized that stool adequacy rates are important and it is planned to work with countries who have adequacy rates below the 80% threshold to help them to improve them.
- WHO and its partners should continue to strengthen the capacity for both field and hospital workers, including doctors, to better diagnose and document findings to support the causality committees. In particular, additional training and support is needed in Benin to clarify case classification and review of causality.
- To improve clarity, WHO should provide a more standardized, simple guidance tool, such as an algorithm to national causality committees for the identification of AEFI, AESI and AFP cases.
- Baseline figures, for example AFP reporting rates, would be more reliable if the mean rate for several years was calculated, rather than just take that for the previous year. In particular, data from 2020 may not be that reliable due to the impact of the COVID-19 pandemic on surveillance systems.
- The data that are reported should be harmonized so that the summary statistics from the different countries can be compared more systematically.
- The roll-out of nOPV2 in the wider use period should not be too fast, as it could hamper the ability of surveillance systems to capture field data to identify safety signals and clusters, and other flags of concern.

The members of the full GACVS present at the meeting expressed their satisfaction with the assessment and suggestions made and their agreement with the GACVS nOPV2 subcommittee's conclusions about the absence of red flags or safety concerns. They fully supported taking these recommendations forward to SAGE for their meeting on 5 to 8 October 2021 for their review and endorsement. ■

tale que revêtent les activités de formation initiale et de soutien continu pour faciliter la détection et la prise en charge des MAPI, les enquêtes et l'évaluation des liens de causalité.

Le sous-comité du GACVS sur le nVPO2 a formulé les recommandations suivantes pour la transition de la phase d'utilisation initiale (phase B) à la phase d'utilisation plus large (phase C):

- Lors de la phase d'utilisation plus large du vaccin (phase C), la surveillance de la PFA doit être le pilier central de la surveillance de l'innocuité, car il s'agit d'une activité bien établie permettant de détecter les maladies qui sont le plus susceptibles d'être liées à des événements d'intérêt associés au nVPO2, comme la poliomyélite paralytique associée à la vaccination, le syndrome de Guillain-Barré et la myélite transverse. Cependant, une surveillance de qualité des MAPI et des EIIP doit se poursuivre et être renforcée dans les pays ayant déployé le vaccin afin qu'ils disposent d'un système suffisamment sensible pour identifier les événements indésirables susceptibles de se manifester autrement que par une paralysie flasque aiguë. Il a été souligné que le taux de prélèvement d'échantillons de selles adéquats est important et qu'une collaboration sera engagée avec les pays où ce taux est inférieur au seuil de 80% pour les aider à apporter les améliorations nécessaires.
- L'OMS et ses partenaires doivent continuer d'œuvrer au renforcement des compétences des agents de terrain et du personnel hospitalier, y compris des médecins, pour améliorer leurs capacités de diagnostic et les aider à mieux documenter leurs observations, facilitant ainsi le travail des comités chargés d'évaluer les liens de causalité. Des efforts supplémentaires de formation et de soutien sont en particulier nécessaires au Bénin pour obtenir une classification plus claire des cas et faciliter l'examen des liens de causalité.
- Pour plus de clarté, l'OMS devrait fournir aux comités nationaux d'évaluation des liens de causalité un outil d'orientation simple et standardisé, par exemple sous forme d'algorithme, pour l'identification des cas de MAPI, d'EIIP et de PFA.
- Les données utilisées à titre de référence, par exemple les taux de notification de la PFA, seraient plus fiables si elles s'appuyaient sur un taux moyen calculé sur plusieurs années, plutôt que sur le seul taux de l'année précédente. Pour 2020 en particulier, les données risquent d'être peu fiables compte tenu de l'impact qu'a eu la pandémie de COVID-19 sur les systèmes de surveillance.
- Les données communiquées devraient être harmonisées afin que les statistiques récapitulatives des différents pays puissent être comparées de manière plus systématique.
- Pendant la phase d'utilisation plus large, il convient que le déploiement du nVPO2 ne soit pas trop rapide, car cela pourrait entraver la capacité des systèmes de surveillance à recueillir les données sur le terrain pour identifier les signaux de sécurité, les groupes de cas et d'autres signaux préoccupants.

Les membres du GACVS présents à la réunion se sont déclarés satisfaits des évaluations et des propositions présentées et ont souscrit aux conclusions du sous-comité du GACVS sur le nVPO2 concernant l'absence de signaux d'alerte ou de problèmes de sécurité. Ils se sont dits pleinement favorables à ce que ces recommandations soient soumises au SAGE pour examen et approbation lors de sa réunion du 5 au 8 octobre 2021. ■