



## Contents

- 53 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, December 2011
- 59 Monthly report on dracunculiasis cases, January–November 2011

## Sommaire

- 53 Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, décembre 2011
- 59 Rapport mensuel des cas de dracunculose, janvier–novembre 2011

## Global Advisory Committee on Vaccine Safety, December 2011

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.<sup>1</sup> GACVS held its 25th meeting in Geneva, Switzerland, on 7–8 December 2011.<sup>2</sup> The committee reviewed the following:

1. New data related to (i) the safety profile of influenza A(H1N1)pdm09 vaccines and (ii) the risk of intussusception related to the use of second generation rotavirus vaccines.
2. Generic issues concerning vaccine pharmacovigilance: (i) safety of immunization during pregnancy and lactation (ii) progress with the global vaccine safety network and (iii) implementation of the Global Vaccine Safety Blueprint.

### Safety of influenza A(H1N1)pdm09 vaccines

Overall, the safety information for the pandemic influenza vaccines continues to be reassuring. Other than the association of narcolepsy/cataplexy with an adjuvanted pandemic influenza vaccine in people aged 4–19 years, seen mainly in Finland and Sweden,<sup>3</sup> there were no new

## Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, décembre 2011

Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS), un organe consultatif, composé de spécialistes des questions scientifiques et cliniques, a été créé par l'OMS pour traiter en toute indépendance et avec la rigueur scientifique voulue des problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale.<sup>1</sup> Le GACVS a tenu sa 25<sup>ème</sup> réunion à Genève (Suisse) les 7 et 8 décembre 2011.<sup>2</sup> Il s'est penché sur les thèmes suivants:

1. Les nouvelles données relatives i) au profil d'innocuité des vaccins contre la grippe A (H1N1)pdm09 et ii) au risque d'invagination lié à l'utilisation des vaccins antirotavirus de deuxième génération.
2. Les aspects génériques de la pharmacovigilance vaccinale: i) innocuité de la vaccination pendant la grossesse et l'allaitement, ii) progrès accomplis à l'aide du Réseau mondial de sécurité vaccinale et iii) mise en œuvre du plan pour la sécurité vaccinale dans le monde.

### Innocuité des vaccins contre la grippe A (H1N1)pdm09

Dans l'ensemble, les données relatives à l'innocuité des vaccins contre la grippe pandémique continuent d'être rassurantes. En dehors des cas de narcolepsie/cataplexie associés à un vaccin grippal pandémique adjuvanté observés chez des sujets âgés de 4 à 19 ans, principalement en Finlande et en Suède,<sup>3</sup> il n'y a eu aucun

<sup>1</sup> See No. 41, 1999, pp. 337–338.

<sup>2</sup> GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to particular topics. These experts included persons affiliated with: Medical Products Agency, Sweden; Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands; Mount Sinai Hospital Toronto, Canada; Naval Health Research Center, San Diego, United States of America; Institut National de santé publique du Québec, Beauport, Canada; Children's Hospital Boston, United States; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, United States; Program for Applied Technologies in Health, Seattle, United States; London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom.

<sup>3</sup> Statement on narcolepsy and Pandemrix. Geneva, World Health Organization, 2011 ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/influenza/pandemic/h1n1\\_safety\\_assessing/narcolepsy\\_statement\\_Jul2011/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/influenza/pandemic/h1n1_safety_assessing/narcolepsy_statement_Jul2011/en/index.html); accessed January 2012).

<sup>1</sup> Voir N° 41, 1999, pp. 337–338.

<sup>2</sup> Le GACVS a invité d'autres experts à présenter et à analyser des données relatives à des sujets particuliers. Parmi eux figuraient des personnes affiliées à: l'Agence des Produits médicaux de Suède; l'Université Erasmus, Rotterdam, Pays-Bas; au Mount Sinai Hospital de Toronto, Canada; au Naval Health Research Center, San Diego, États-Unis; à l'Institut national de Santé publique du Québec, Beauport, Canada; au Children's Hospital de Boston, États-Unis; aux Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis; au Program for Applied Technologies in Health de Seattle, États-Unis; à la London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni.

<sup>3</sup> Communiqué sur la narcolepsie et le Pandemrix. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011 ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/influenza/pandemic/h1n1\\_safety\\_assessing/narcolepsy\\_statement\\_Jul2011/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/influenza/pandemic/h1n1_safety_assessing/narcolepsy_statement_Jul2011/en/index.html); consulté en janvier 2012).

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

02.2012

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

proven safety signals from passive surveillance systems.

Population-based epidemiological studies on the association of narcolepsy with the adjuvanted pandemic vaccine (Pandemrix) have been completed in Sweden<sup>4</sup> and Finland. Adhering to the precautionary principle, the European Medical Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use concluded "that the benefits of Pandemrix continue to outweigh its risks but that it may only be used in people <20 years of age if the recommended annual seasonal trivalent influenza is not available and if immunization against A(H1N1) is still needed, for instance in people at risk of the complications from infection". Pandemrix marketing authorization has now expired and this vaccine is no longer in use. Epidemiological studies in other countries in Europe and Canada are under way. Immunological and animal model studies to help elucidate the biological mechanism of the observed association are also in progress.

Although preliminary analyses of active surveillance studies for Guillain-Barré syndrome in the United States, which evaluated both adjuvanted and non-adjuvanted pandemic influenza vaccines, indicated an increased risk, this finding has not been replicated elsewhere to date. Available data do not provide conclusive evidence for this increased risk. Were the risk to be confirmed, it would be much lower than that observed following the 1976 swine influenza vaccination campaign in the United States and would be similar to that observed with use of seasonal influenza vaccines.

GACVS reviewed results from additional epidemiological studies on a possible association between influenza A(H1N1)pdm09 vaccines and certain autoimmune and other clinical syndromes. No major safety concerns appeared, although it was noted that the sample size or methodology of these studies might not have been optimal for establishing causal relations. The Committee acknowledged the need for further analysis in this area.

The safety of pandemic vaccines when administered to pregnant women was reassuring. Data from an observational cohort study in Canada and from a birth and infant health registry in the United States did not point to any safety concerns related to pandemic vaccines among women during gestation or their offspring. Several studies on the safety of pandemic vaccines among pregnant women are still being completed in other regions.

### Rotavirus vaccines and intussusception

Rotavirus vaccines (RotaTeq and Rotarix) are being introduced into immunization programmes in many countries. In Brazil and Mexico, use of Rotarix has been associated with large reductions in all-cause diarrhoeal deaths. However, because a previous rotavirus vaccine (Rotashield) was associated with a ~30-fold increase in

nouveau signalement confirmé de la part des systèmes de surveillance passive.

Des études épidémiologiques en population sur l'association de la narcolepsie avec le vaccin contre la grippe pandémique adjuvanté (Pandemrix) ont été achevées en Suède<sup>4</sup> et en Finlande. Restant fidèle au principe de précaution, le Comité des Produits médicaux à usage humain de l'Agence européenne des Médicaments a conclu que les avantages présentés par le Pandemrix continuent de l'emporter sur les risques qu'il présente, mais qu'il ne faut l'utiliser chez les sujets âgés de <20 ans que si l'on ne dispose pas du vaccin trivalent recommandé contre la grippe saisonnière et que la vaccination contre la grippe A (H1N1) est toujours nécessaire, par exemple chez les sujets présentant un risque de complications. L'autorisation de mise sur le marché du Pandemrix est désormais arrivée à son terme et ce vaccin n'est plus utilisé. Des études épidémiologiques sont en cours dans d'autres pays d'Europe et au Canada. On procède également à des études immunologiques et à des études sur des modèles animaux afin d'élucider le mécanisme biologique qui sous-tend l'association observée.

Bien que des analyses préliminaires des études portant sur la surveillance active du syndrome de Guillain Barré aux États-Unis, qui ont évalué aussi bien les vaccins contre la grippe pandémique adjuvantés que ceux sans adjuvants, aient indiqué une augmentation du risque avec les premiers, ce résultat n'a jusqu'ici pas été reproduit ailleurs. Les données disponibles n'apportent pas d'éléments concluants concernant cette majoration du risque. Si ce dernier devait être confirmé, il serait bien inférieur à celui observé suite à la campagne de vaccination contre la grippe porcine de 1976 aux États-Unis et serait comparable à celui observé lors de l'utilisation des vaccins contre la grippe saisonnière.

Le GACVS a examiné les résultats d'autres études épidémiologiques sur une association éventuelle entre les vaccins contre la grippe A (H1N1)pdm09 et certains syndromes auto-immuns et autres syndromes cliniques. Aucune préoccupation majeure n'est apparue quant à leur innocuité, même si l'on a noté que la taille de l'échantillon ou la méthodologie employée pour ces études n'a peut-être pas été optimale pour établir des relations de cause à effet. Le Comité a reconnu la nécessité de procéder à des analyses plus approfondies de la question.

L'étude de l'innocuité des vaccins contre la grippe pandémique administrés aux femmes enceintes s'est avérée rassurante. Les données d'une étude d'observation de cohortes réalisée au Canada et celles d'un registre des naissances et de la santé des nourrissons aux États-Unis n'ont relevé aucun problème d'innocuité lié au vaccin contre la grippe pandémique chez les femmes enceintes et leurs nourrissons. Plusieurs études sur l'innocuité de ces vaccins chez les femmes enceintes sont toujours en cours d'achèvement dans d'autres régions.

### Vaccins antirotavirus et invagination

Des vaccins antirotavirus (RotaTeq et Rotarix) sont actuellement introduits dans les programmes de vaccination de nombreux pays. Au Brésil et au Mexique, l'utilisation du Rotarix a été associée à des diminutions importantes du nombre de décès par diarrhée toutes causes confondues. Cependant, du fait qu'un vaccin antirotavirus antérieur (le Rotashield) avait été

<sup>4</sup> Bardage C et al. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ*, 2011, 343:d5956.

<sup>4</sup> Bardage C et al. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ*, 2011, 343:d5956.

risk of intussusception during the week following receipt of the first vaccine dose, large clinical trials involving more than 70 000 children were carried out with RotaTeq and Rotarix. In the trials of RotaTeq, children were vaccinated with dose 1 at age 6–12 weeks; with Rotarix, children were vaccinated at age 6–14 weeks (in Latin America) or age 6–15 weeks (in Europe). RotaTeq is delivered in a 3-dose schedule; Rotarix requires only 2 doses. After licensure, the maximum age indicated for the last dose of vaccine was 32 weeks for RotaTeq or 24 weeks and 6 days for Rotarix. No evidence of increased risk of intussusception was identified during clinical trials with administration at those recommended ages.

Based on these data, and in order to align schedules between the vaccines, the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization and GACVS recommended in 2009 that the first dose of either Rotarix or RotaTeq should be administered at age 6–15 weeks, and the maximum age for administering the last dose of either vaccine should be 32 weeks. It was noted that this expansion of the age range for use of these vaccines might potentially increase coverage of the first dose in developing countries from about 57% to 70% and full-course coverage from about 36% to 54%.

Not all countries are able to deliver early childhood immunization to most children by the recommended ages; delays in timing of vaccination are noted in many countries, in particular in countries with high rates of rotavirus-associated infant mortality.<sup>5</sup> Therefore, there has been consideration of liberalizing the age restrictions for use of both Rotarix and RotaTeq, in order to extend the benefits of vaccination to children who otherwise would not receive the vaccines.

Since the recommendation in 2009, postlicensure safety investigations in some countries revealed an increased risk of intussusception after use of Rotarix (Australia and Mexico) and RotaTeq (Australia). The risks – where they have been found – are substantially lower than those previously associated with Rotashield. Studies with active case finding indicated that, with the current vaccines in use, 4- to 6-fold increases in risk were clustered within the first week after the first dose. In other populations, no increase in risk has been observed or reported. An updated risk–benefit analysis predicted that use of current rotavirus vaccines without age restriction would prevent an additional 49 500 (range: 35 000–67 000) rotavirus deaths while potentially causing about 300 (range: 180–400) excess intussusception deaths, compared with the current age-restricted strategy. This analysis incorporated updated estimates of risk of intussusception (similar to those hypothesized in the 2009 published analysis), updated estimates of rotavirus mortality for the year 2008, and newly available data on efficacy of rotavirus vaccines in low-income settings in Africa and Asia.

<sup>5</sup> Clark A, Sanderson C. Timing of children's vaccinations in 45 low-income and middle-income countries: an analysis of survey data. *Lancet*, 2009, 373:1543–1549.

associé à une multiplication par presque 30 du risque d'invagination au cours de la semaine suivant l'administration de la première dose, de grands essais cliniques portant sur >70 000 enfants ont été réalisés avec le RotaTeq et le Rotarix. Dans les essais sur le RotaTeq, les enfants ont reçu la première dose à un âge compris entre 6 et 12 semaines; pour le Rotarix, les enfants ont été vaccinés entre 6 et 14 semaines (en Amérique latine) ou entre 6 et 15 semaines (en Europe). Le RotaTeq est administré selon un calendrier en 3 doses; le Rotarix ne nécessite que 2 doses. Après autorisation de mise sur le marché, l'âge maximum indiqué pour la dernière dose de vaccin était de 32 semaines pour le RotaTeq et de 24 semaines et 6 jours pour le Rotarix. Rien ne permet de penser qu'il y ait eu un risque accru d'invagination au cours des essais cliniques lorsque les doses ont été administrées aux âges recommandés.

En se basant sur ces données et de manière à aligner les calendriers des différents vaccins, le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination et le GACVS ont recommandé en 2009 d'administrer la première dose de Rotarix ou de RotaTeq entre 6 et 15 semaines et la dernière au plus tard à 32 semaines. Il a été noté que cet élargissement de l'éventail des âges auquel utiliser ces vaccins pourrait potentiellement permettre d'accroître la couverture de la première dose dans les pays en développement, qui passerait ainsi de 57% à 70%, de même que la couverture de la vaccination complète, qui passerait de 36% à 54%.

Tous les pays ne sont pas en mesure d'administrer les vaccins de la petite enfance à la plupart des enfants avant l'âge recommandé; on note des retards à la vaccination dans de nombreux pays, en particulier dans les pays où les taux de mortalité des nourrissons associés aux rotavirus sont élevés.<sup>5</sup> Par conséquent, on a envisagé de lever les restrictions liées à l'âge associées à l'utilisation du Rotarix et du RotaTeq, de façon à étendre les bienfaits de la vaccination aux enfants qui autrement ne recevraient pas ces vaccins.

Depuis la recommandation de 2009, des analyses d'innocuité après commercialisation réalisées dans certains pays ont révélé un risque accru d'invagination lié à l'utilisation du Rotarix (Australie et Mexique) et du RotaTeq (Australie). Ces risques – lorsqu'ils ont été mis en évidence – sont nettement inférieurs à ceux précédemment associés au Rotashield. Des études portant sur la recherche active de cas ont indiqué qu'avec les vaccins actuellement utilisés, une multiplication par 4 à 6 du risque était enregistrée essentiellement au cours de la première semaine suivant la première dose. Dans d'autres populations, aucune augmentation de ce risque n'a été observée ni signalée. Une analyse risque-avantage actualisée a indiqué que l'utilisation des vaccins antirotavirus actuels sans restriction d'âge permettrait de prévenir 49 500 décès supplémentaires liés au rotavirus (éventail: 35 000 à 67 000), tout en causant potentiellement environ 300 (éventail: 180 à 400) décès supplémentaires par invagination, par comparaison avec la stratégie actuelle limitant l'âge de la vaccination. Cette analyse a incorporé les estimations actualisées du risque d'invagination (comparables à celles conjecturées dans l'analyse publiée en 2009), les estimations actualisées de la mortalité due au rotavirus pour l'année 2008 et les nouvelles données dont on dispose sur l'efficacité des vaccins antirotavirus dans les zones à faible revenu d'Afrique et d'Asie.

<sup>5</sup> Clark A, Sanderson C. Timing of children's vaccinations in 45 low-income and middle-income countries: an analysis of survey data. *Lancet*, 2009, 373:1543–1549.

Because Rotarix and RotaTeq are now generally being used in accordance with the recommended age restrictions, data on the risk of intussusception for administration of either vaccine at older ages are not available. However, an analysis of intussusception risk following Rotashield in the USA found no significant difference in the relative risk of intussusception after administration of the first dose at 7–13 weeks, 14–21 weeks, or 22–52 weeks, although the confidence limits of those estimates were wide.

The Committee concluded that available data suggest that both Rotarix and RotaTeq continue to exhibit a good safety profile, but may be associated with an increased (up to 6-fold) risk of intussusception after the first dose of vaccine in some populations. The levels of risk observed are substantially less than those observed with the previous vaccine, Rotashield. The Committee reiterates that, based on available evidence, the benefits of rotavirus vaccination to all infants, without age restriction, would greatly exceed the risks, particularly in developing countries with moderate and high mortality from rotavirus disease. Active surveillance of intussusception in African and Asian countries that plan to introduce rotavirus vaccines should be seriously considered, because the data accrued would eventually provide additional benefit–risk information related to these important vaccines.

### **Vaccine safety in pregnancy and lactation**

Significant morbidity due to vaccine-preventable diseases among women and infants could be prevented by immunization of pregnant women. Policy formulation regarding vaccination during pregnancy is challenging because the evidence base to guide decisions is extremely limited. SAGE recently requested GACVS to provide guidance on the safety of vaccines used among pregnant and lactating women.

The concerns include risks to the fetus because there have been a small number of demonstrated instances of live vaccine transmission. For other live vaccines and all inactivated vaccines no evidence of such risk exists. For newer vaccines, several of which are used primarily in low- and middle-income countries, there is no evidence of pregnancy-related harm. Despite of the lack of apparent safety issues for many vaccines, precautions and contraindications are often included in product labelling with respect to immunization during pregnancy and lactation, thereby limiting their benefit to women. In developing countries, pregnancy is one of the few opportunities for women to be in contact with the health care system.

Several important questions need to be addressed. These include the possibility of assessing safety of vaccines in pregnancy and lactation during the vaccine development process and additional opportunities for generating postlicensure data. Adverse events may occur with vaccination only coincidentally, giving rise to a false perception of increased risk from vaccination during pregnancy. Better understanding and analysis of

Du fait qu'à présent le Rotarix et le RotaTeq sont généralement utilisés conformément aux restrictions d'âge recommandées, on ne dispose pas de données sur le risque d'invagination lié à l'administration de ces vaccins à des âges plus élevés. Toutefois, une analyse du risque d'invagination suite à l'administration du Rotashield réalisée aux États-Unis n'a pas mis en évidence de différence significative dans le risque relatif d'invagination après administration de la première dose entre 7 et 13 semaines, 14 et 21 semaines ou 22 et 52 semaines, bien que les limites de confiance de ces estimations aient été larges.

La conclusion du Comité a été que les données disponibles laissent à penser que le Rotarix et le RotaTeq continuent de montrer un bon profil d'innocuité mais peuvent être associés à un risque accru d'invagination après la première dose (risque qui peut être multiplié par 6) dans certaines populations. Les degrés de risque observés sont nettement inférieurs à ceux observés avec le vaccin antérieur, à savoir le Rotashield. Le Comité réaffirme donc que, d'après les données disponibles, les avantages que présente la vaccination antirotavirus pour les nourrissons de tous âges l'emportent largement sur les risques, en particulier dans les pays en développement ayant une mortalité liée aux infections à rotavirus modérée à élevée. Il faut sérieusement envisager de mettre en place une surveillance active de l'invagination dans les pays d'Afrique et d'Asie qui prévoient d'introduire les vaccins antirotavirus, parce que les données ainsi accumulées permettraient en fin de compte d'obtenir des informations supplémentaires sur le rapport risque-avantage de ces vaccins importants.

### **Innocuité des vaccins pendant la grossesse et l'allaitement**

L'importante morbidité due à des maladies évitables par la vaccination chez les femmes et les nourrissons pourrait être prévenue par la vaccination des femmes enceintes. La formulation de politiques relatives à la vaccination pendant la grossesse pose des problèmes parce que les bases factuelles permettant d'orienter les décisions sont extrêmement limitées. Le SAGE a récemment demandé au GACVS de fournir les indications sur l'innocuité des vaccins utilisés chez les femmes enceintes et qui allaitent.

Les préoccupations portent sur les risques pour le fœtus parce qu'il y a eu un petit nombre de cas dans lesquels on a démontré la transmission du vaccin vivant. Pour d'autres vaccins vivants et pour tous les vaccins inactivés, rien ne permet de penser qu'un tel risque existe. Pour les vaccins plus récents dont plusieurs sont utilisés principalement dans les pays à revenu faible ou moyen, rien ne permet de penser qu'ils puissent représenter un danger pendant la grossesse. Malgré l'absence apparente de problèmes d'innocuité constatée avec de nombreux vaccins, des précautions et contre-indications figurent souvent dans l'étiquetage de ces derniers pour ce qui concerne la vaccination pendant la grossesse et l'allaitement, limitant ainsi les avantages qu'ils peuvent présenter pour les femmes. Dans les pays en développement, la grossesse constitue l'une des quelques occasions qu'ont les femmes d'être en contact avec le système de soins de santé.

Il faut s'atteler à plusieurs questions importantes. Parmi celles-ci, figurent la possibilité d'évaluer l'innocuité des vaccins durant la grossesse et l'allaitement au cours du processus de développement de ces derniers et les autres permettant d'obtenir des données après commercialisation. Les manifestations indésirables peuvent apparaître après la vaccination par pure coïncidence, donnant lieu à une perception erronée selon laquelle la vaccination pendant la grossesse comporterait plus de risques.

the frequency of occurrence of adverse events that occur during pregnancy in the absence of vaccination («background rates») would be of great benefit. An agenda for continued monitoring, better definitions, availability of background rates, inclusion of pregnant women in cohort studies, and collaboration with regulatory authorities could be developed and proposed. Likewise, since labelling of vaccines package inserts is highly variable around the world, there is a possible role for WHO to help harmonize practices in this area.

Based on the presentation and discussion, GACVS recognizes the need to address safety issues related to the use of vaccines during pregnancy and lactation. GACVS proposes to review the relevant evidence. It will also consider including methodological points for planning and analysis of clinical trials and postmarketing studies.

### **Global network for postmarketing surveillance and AEFI monitoring**

GACVS was presented with an update on the progress of the global network for postmarketing surveillance (PMS Network) of adverse events following immunization (AEFI), a WHO-led pilot project aimed at enhancing the monitoring, reporting and sharing of vaccine safety data for countries introducing new prequalified vaccines.

Started in 2007, the aim of the project was to establish a network of at least 20 countries that have introduced newly prequalified vaccines, to stimulate the reporting of AEFI to a central database (Vigibase) located at the WHO Collaborating Centre for international drug monitoring (Uppsala Monitoring Centre; UMC), in Sweden. By 2011, 12 countries had been included in the network: Albania, Brazil, China, India, Islamic Republic of Iran, Kazakhstan, Mexico, Senegal, Sri Lanka, Tunisia, Uganda, and Viet Nam. Countries enrolled in the network have had a baseline evaluation of their national vaccine regulatory process and their AEFI surveillance system capability. In addition, countries were trained in the use of Vigiflow, a software platform to report and upload AEFI cases to UMC, and on the methods of causality assessment for vaccine AEFI classification.

The PMS Network has improved the reporting of AEFI for vaccines in most participating countries. Participating countries have recognized the need for and benefits of the network, but operational challenges exist. Due to lack of harmonization of current surveillance and reporting systems, including case report forms, software systems, and type of AEFI reported, the heterogeneous data accumulated at UMC is likely to provide only limited vaccine safety signals globally. Even though the network primarily focused on newly prequalified vaccines, data collected relates mainly to other, more traditional, vaccines prequalified or not. In addition, the network countries have identified the need for a simpler data processing tool that could be more specific for vaccines and that could be operated offline given the internet connectivity limitations in most countries.

Une meilleure compréhension et une meilleure analyse de la fréquence de survenue des manifestations indésirables au cours de la grossesse en l'absence de vaccination («taux de base») présenteraient bien des avantages. On pourrait proposer et développer un programme de suivi permanent, de meilleures définitions, le fait de pouvoir disposer de taux de base, l'inclusion des femmes enceintes dans les études de cohorte et la collaboration avec les autorités de réglementation. De la même façon, puisque le libellé des notices d'information des vaccins est extrêmement variable à travers le monde, l'OMS pourrait avoir un rôle pour aider à harmoniser les pratiques dans ce domaine.

En se basant sur la présentation qui a été faite et la discussion qui s'en est suivie, le GACVS reconnaît la nécessité de se pencher sur les problèmes d'innocuité liés à l'utilisation de vaccins pendant la grossesse et l'allaitement. Il propose d'examiner les données pertinentes. Il envisagera également d'ajouter des points d'ordre méthodologique dans la planification et l'analyse des essais cliniques et des études postcommercialisation.

### **Réseau mondial de surveillance postcommercialisation et suivi des MPI**

Le GACVS a été mis au courant des derniers développements survenus dans les réalisations du Réseau mondial de surveillance postcommercialisation des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI), un projet pilote dirigé par l'OMS visant à renforcer le suivi, la notification et l'échange des données relatives à la sécurité vaccinale dans les pays introduisant de nouveaux vaccins présélectionnés.

Débuté en 2007, ce projet visait à établir un réseau d'au moins 20 pays ayant introduit de nouveaux vaccins présélectionnés, afin d'inciter à notifier les MAPI à une base de donnée centrale (Vigibase) située dans le centre collaborateur OMS pour la pharmacovigilance internationale d'Uppsala, en Suède. En 2011, 12 pays participaient à ce réseau: l'Albanie, le Brésil, la Chine, l'Inde, le Kazakhstan, le Mexique, l'Ouganda, la République islamique d'Iran, le Sénégal, le Sri Lanka, la Tunisie et le Viet Nam. Les pays inscrits dans ce Réseau ont bénéficié au départ d'une évaluation de leur processus national de réglementation des vaccins et de la capacité de leur système de surveillance des MAPI. En outre, ces pays ont été entraînés à l'utilisation de Vigiflow, un logiciel permettant de notifier et de télécharger les cas de MAPI vers le centre d'Uppsala, ainsi qu'aux méthodes d'évaluation de la causalité permettant de classer les MAPI.

Le Réseau de surveillance postcommercialisation a amélioré la notification des MAPI dans la plupart des pays participants. Ceux-ci ont reconnu la nécessité et les bienfaits du Réseau, mais il existe des difficultés opérationnelles. En raison de l'absence d'harmonisation des systèmes actuels de surveillance et de notification, notamment des formulaires de notification des cas, des systèmes logiciels et du type de MAPI notifié, les données hétérogènes accumulées à Uppsala ne donneront probablement que des signaux limités sur la sécurité vaccinale dans le monde. Même si le Réseau est principalement axé sur les nouveaux vaccins présélectionnés, les données collectées concernent principalement d'autres vaccins plus traditionnels, présélectionnés ou non. En outre, les pays du Réseau ont ressenti la nécessité de disposer d'un instrument de traitement des données plus simple, qui pourrait être plus spécifique des vaccins et qui pourrait fonctionner de façon autonome étant donné l'insuffisance de la connectabilité à l'Internet dans la plupart des pays.

GACVS also recognized the limited value of spontaneous reports to generate comprehensive data that can later be used to determine vaccine safety/risk profiles via standard methods. Nevertheless, spontaneous reports of AEFI are important to generate signals for vaccine safety monitoring systems and can inform the design and conduct of careful epidemiological studies to assess potential risks.

GACVS also acknowledges the importance of a global and centralized database for all drugs and vaccines. A more comprehensive and active database for vaccines could allow countries, regions, and investigators to detect global vaccine safety signals that could go unrecognized at a country level, as well as provide background data on common and uncommon adverse events. UMC has the capability and know-how to provide the data infrastructure needed for such an endeavour. UMC could develop a simple data entry tool, based on a minimal dataset, to serve the perceived needs of lower and middle income countries.

As part of the PMS Network activities, a dictionary for prequalified vaccines has been developed. This vaccine dictionary is considered an essential tool for the countries and AEFI systems to determine the components of vaccines that could be implicated in serious or relevant adverse events. It is therefore paramount to expand this dictionary to ensure the inclusion of other licensed vaccines in use, transparent participation from manufacturers, and free availability to countries that need it most.

GACVS also emphasized the need for strengthening AEFI surveillance systems at country and regional levels to improve the current reporting of safety signals following immunization. The development of regional networks could be the next step towards improving the reporting of AEFI and vaccine safety signals at the global level.

### **Implementing the Global Vaccine Safety Blueprint**

At the 24th meeting of GACVS, the Global Vaccine Safety Blueprint was presented in order to obtain committee input into this strategic plan. The wide-ranging discussions are documented in previous reports. In September 2011, a number of stakeholders, including GACVS members, met in Geneva to discuss this Blueprint. The purpose of this GACVS session was to review the Global Vaccine Safety meeting and the Blueprint discussions, which occurred at the SAGE meeting. The expected outcome was to clarify the role of GACVS in implementation of the Blueprint through a Global Vaccine Safety Initiative (GVSI).

GACVS members who attended the meeting commented that the Blueprint provides a common platform for all stakeholders and recognized the clear need to strengthen vaccine safety surveillance in low- and middle-income countries. The Blueprint is very ambitious and is likely

Le GACVS a également reconnu l'intérêt limité que présentent les rapports spontanés pour ce qui est de générer des données complètes pouvant être utilisées par la suite pour déterminer les profils d'innocuité/de risque des vaccins par des méthodes standard. Néanmoins, les notifications spontanées de MAPI sont importantes pour envoyer des signaux aux systèmes de surveillance de l'innocuité des vaccins et peuvent éclairer la conception et la conduite d'études épidémiologiques soigneuses visant à déterminer quel est le risque.

Il reconnaît également l'importance d'une base de données mondiale et centralisée pour l'ensemble des médicaments et vaccins. Une base de donnée plus complète et plus concrète sur les vaccins pourrait permettre aux pays, aux régions et aux chercheurs de détecter à l'échelle mondiale des signaux liés à la sécurité vaccinale qui pourraient passer inaperçus à l'échelle d'un pays, et fournir des données de base sur les manifestations indésirables courantes ou peu fréquentes. Le Centre d'Uppsala dispose des moyens et du savoir faire voulus pour fournir l'infrastructure nécessaire à une telle entreprise. Il pourrait élaborer un instrument simple d'entrée des données, basé sur une série de données minimales, pour répondre aux besoins ressentis par les pays à revenu faible ou moyen.

Dans le cadre des activités du Réseau mondial de surveillance postcommercialisation, un dictionnaire des vaccins présélectionnés a été élaboré. Ce dernier est considéré comme un instrument essentiel pour les pays et les systèmes d'enregistrement des MAPI afin de déterminer les éléments des vaccins qui pourraient être impliqués dans des manifestations indésirables graves ou dont il faut tenir compte. C'est pourquoi il est extrêmement important d'enrichir ce dictionnaire de façon à y inclure les autres vaccins homologués utilisés, à assurer la participation des fabricants en toute transparence et à le mettre gratuitement à la disposition des pays qui en ont le plus besoin.

Le GACVS a également souligné la nécessité de renforcer les systèmes de surveillance des MAPI au niveau des pays et au niveau régional afin d'améliorer la notification courante des signaux liés à la sécurité vaccinale. Le développement de réseaux régionaux pourrait être la prochaine étape en vue d'améliorer la notification des MAPI et de renforcer les signaux liés à la sécurité vaccinale au niveau mondial.

### **Mise en œuvre du Plan pour la sécurité vaccinale dans le monde**

Lors de la 24<sup>ème</sup> réunion du GACVS, le Plan pour la sécurité vaccinale dans le monde a été présenté de manière à obtenir la participation du Comité à ce plan stratégique. Les discussions portant sur toute une série d'aspects figurent dans les comptes rendus précédents. En septembre 2011, un certain nombre de parties prenantes, notamment les membres du GACVS, se sont réunies à Genève afin d'examiner ce plan. Le but du GACVS était d'examiner les résultats de la réunion sur la sécurité vaccinale dans le monde et des discussions relatives au plan, évoqués lors de la réunion du SAGE. On en attendait des éclaircissements sur le rôle du GACVS dans la mise en œuvre du Plan par le biais d'une Initiative mondiale sur la sécurité vaccinale (GVSI).

Les membres du GACVS qui ont assisté à la réunion ont indiqué que le Plan offrait une plate forme commune à toutes les parties prenantes et reconnu la nécessité manifeste de renforcer la surveillance de la sécurité vaccinale dans les pays à revenu faible ou moyen. Ce Plan est très ambitieux et il est probable

to be achievable only by step-wise increments and prioritization of goals. It was thought that developing novel pilot or demonstration projects to achieve surveillance goals may be more achievable in terms of resources and attraction of funding.

GACVS concurs with SAGE in emphasizing the critical importance of country ownership in monitoring vaccine safety and responding to safety concerns. SAGE also suggested focusing the Vision Statement on vaccine pharmacovigilance and listing specific objectives. While this focus was recognized as important in order to provide specific direction to the Blueprint, it would be important that vaccine safety monitoring was not seen in isolation from other surveillance systems and data. There was also general agreement that methods of surveillance that are alternative and complementary to passive surveillance should be evaluated. The importance of surveillance for burden of vaccine-preventable disease is a critical component of a full evaluation of vaccine risks and benefits.

The proposed terms of reference for the management structure of the GVSI were presented. GACVS members recommended that this structure should be designed to deliver the programmatic changes required of the GVSI. In particular, the lines of reporting and evaluation and the relationship with WHO immunization advisory bodies including GACVS and SAGE should be defined such that the proposed structure aligns its efforts with those of other WHO advisory groups. GACVS identifies its main roles in supporting the GVSI in relation to the development of safety communication plans, the development of internationally harmonized tools, and the provision of international expert advice. GACVS could also have a role in prioritization of GVSI activities and could also review and guide any demonstration surveillance projects.

WHO and its partners should lead the Blueprint implementation. It should be aligned with other related WHO capacity-building efforts. This includes in particular the strengthening of immunization programmes and national regulatory authorities, together with the development of national expert advisory bodies. SAGE suggested that a mechanism be developed to enable prioritization of both activities and countries in the implementation of the Blueprint and SAGE invited the GAVI Alliance and other partners to support this implementation.<sup>6</sup> ■

<sup>6</sup> See No. 1, 2012, pp. 1–16.

qu'on ne pourra l'appliquer que progressivement et en établissant un ordre de priorité des objectifs. Ils ont estimé qu'il serait peut être plus réalisable sur le plan des ressources et de la mobilisation d'un financement d'élaborer de nouveaux projets pilotes ou de démonstration pour atteindre les objectifs de la surveillance.

Le GACVS partage l'avis du SAGE en soulignant l'importance critique de l'appropriation par les pays du suivi de la sécurité vaccinale et de la réponse à apporter aux préoccupations liées à la sécurité. Le SAGE a également proposé d'axer l'énoncé de sa vision de la pharmacovigilance appliquée aux vaccins et d'établir une liste d'objectifs précis. Si l'on a reconnu que ce point était important pour fournir une orientation spécifique au Plan, il serait important que le suivi de la sécurité vaccinale ne soit pas isolé des autres systèmes et données de la surveillance. L'accord a également été général sur le fait qu'il faudrait évaluer des méthodes de surveillance autres que la surveillance passive et qui soient complémentaires de cette dernière. L'importance de la surveillance pour établir le poids des maladies évitables par la vaccination est un élément essentiel dans le cadre d'une évaluation complète des risques et avantages des vaccins.

Le mandat proposé pour la structure de gestion de la GVSI a été présenté. Les membres du GACVS ont recommandé de concevoir cette structure de façon qu'elle exécute les modifications programmatiques de la GVSI nécessaires. En particulier, il convient de définir ses modalités de notification et d'évaluation et ses rapports avec les organes consultatifs de l'OMS sur la vaccination, notamment le GACVS et le SAGE, de façon que la structure proposée aligne ses efforts sur ceux des autres groupes consultatifs de l'OMS. Le GACVS estime qu'il a un rôle à jouer pour soutenir la GVSI dans l'élaboration des plans de communication en matière de sécurité, la mise au point d'instruments harmonisés à l'échelle internationale et la fourniture d'avis d'experts internationaux. Le GACVS pourrait également jouer un rôle dans l'établissement des priorités des activités de la GVSI et guider les projets de démonstration de la surveillance.

Il appartient à l'OMS et à ses partenaires de diriger la mise en œuvre de ce Plan. Celui-ci doit être aligné avec les autres efforts connexes de l'OMS pour le renforcement des capacités, en particulier le renforcement des programmes de vaccination et des autorités nationales de réglementation, ainsi que la mise en place d'organes consultatifs nationaux d'experts. Le SAGE a suggéré d'élaborer un mécanisme permettant d'établir les priorités respectives des activités et des pays lors de la mise en œuvre du Plan, et le SAGE a invité l'Alliance GAVI et d'autres partenaires à soutenir cette mise en œuvre.<sup>6</sup> ■

<sup>6</sup> Voir N° 1, 2012, pp. 1-16.

## Monthly report on dracunculiasis cases, January–November 2011

In order to monitor the progress accomplished, the number of cases reported to WHO by national programmes is regularly published in the *Weekly Epidemiological Record*. ■

## Rapport mensuel des cas de dracunculose, janvier-novembre 2011

Afin de suivre les progrès réalisés, le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* publiera régulièrement le nombre de cas signalés à l'OMS par les programmes nationaux. ■

Country – Pays	Date of last report received – Date du dernier rapport reçu	Total no. of rumours <sup>a</sup> of suspected dracunculiasis cases in 2011 – Nombre total de rumeurs <sup>a</sup> de cas suspects de dracunculose en 2011	No. of new dracunculiasis cases reported <sup>b</sup> – Nombre de nouveaux cas de dracunculose signalés <sup>b</sup>												Total no. of reported cases for the same months of – Nombre total de cas signalés pour les mêmes mois en		Total no. of villages reporting cases in – Nombre total de villages signalant des cas en		Month of emergence of last reported indigenous case – Mois d'émergence du dernier cas autochtone signalé
			2011												2011	2010	2011	2010	
			January – Janvier	February – Février	March – Mars	April – Avril	May – Mai	June – Juin	July – Juillet	August – Août	Sept. – Sept.	Oct. – Oct.	Nov. – Nov.						
<b>Endemic countries – Pays d'endémie</b>																			
Ethiopia <sup>c</sup> – Ethiopie <sup>c</sup>	19 Dec. 2011 – 19 déc. 2011	286	0	0	2	1	4	1	0	0	0	0	0	0	8	20	5	10	June 2011 – juin 2011
Ghana	17 Dec. 2011 – 17 déc. 2011	227	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	4	May 2010 – mai 2010	
Mali	4 Jan. 2012 – 4 jan. 2012	59	0	0	0	0	0	3	3	3	1	1	1	12	56	6	22	Nov. 2011 – nov. 2011	
Sudan <sup>d</sup> – Soudan <sup>d</sup>	8 August 2011 – 8 août 2011	126	6	60	137	174	244	173	–	–	–	–	–	794	1691	358	732	June 2011 – juin 2011	
South Sudan <sup>d</sup> – Sud-Soudan <sup>d</sup>	5 Jan. 2012 – 5 jan. 2012	173	–	–	–	–	–	–	102	49	36	28	20	235	–	107	–	Nov. 2011 – nov. 2011	
<b>Precertification countries – Pays au stade de la précertification</b>																			
Burkina Faso	8 Dec. 2011 – 8 déc. 2011	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Nov. 2006 – nov. 2006
Chad <sup>e</sup> – Tchad <sup>e</sup>	16 Dec. 2011 – 16 déc. 2011	91	0	1	0	1	0	0	2	4	0	0	0	8	10	7	8	August 2011 – août 2011	
Côte d'Ivoire	13 Jan. 2012 – 13 jan. 2012	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	July 2006 – juillet 2006
Kenya	13 Jan. 2011 – 13 janv. 2011	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	ND	0	0	Oct. 1994 – oct. 1994
Niger <sup>f</sup>	7 Dec. 2011 – 7 déc. 2011	112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	Oct. 2008 – oct. 2008
Nigeria – Nigéria	12 Dec. 2011 – 12 déc. 2011	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Nov. 2008 – nov. 2008
Sudan <sup>g</sup> – Soudan <sup>g</sup>	14 Dec. 2011 – 14 déc. 2011	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2002
Togo	16 Dec. 2011 – 16 déc. 2011	43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dec. 2006 – déc. 2006
<b>Total</b>		<b>1165</b>	<b>6</b>	<b>61</b>	<b>139</b>	<b>176</b>	<b>248</b>	<b>177</b>	<b>107</b>	<b>56</b>	<b>37</b>	<b>29</b>	<b>21</b>	<b>1057</b>	<b>1788</b>	<b>483</b>	<b>779</b>		

Source: Ministries of Health – Ministères de la Santé.

ND = No data received. – Aucune donnée reçue.

<sup>a</sup> Rumour of dracunculiasis. Information about an alleged case of dracunculiasis (Guinea-worm disease) obtained from any source (informants). – Rumeur de dracunculose. Information au sujet d'un cas présumé de dracunculose (maladie du ver de Guinée) obtenue à partir de n'importe quelle source (informateurs).

<sup>b</sup> The total number of dracunculiasis cases includes both indigenous and imported cases. – Le nombre total de cas de dracunculose regroupe les cas autochtones et les cas importés.

<sup>c</sup> Two cases reported to be imported from South Sudan in March and June 2011, respectively. – Deux cas ont été signalés comme ayant été importés du Sud-Soudan, respectivement en mars et en juin 2011.

<sup>d</sup> Data for the January–June period was previously reported under Sudan. – Les données concernant la période janvier-juin ont été précédemment signalées sous le Soudan.

<sup>e</sup> Chad reported a dracunculiasis outbreak during its precertification phase in 2010. – Le Tchad a signalé une flambée de dracunculose au cours de sa phase de précertification en 2010.

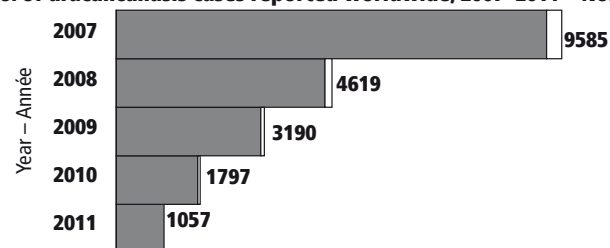
<sup>f</sup> Three cases reported to be imported from Mali in 2010. – Trois cas ont été signalés comme ayant été importés du Mali en 2010.

<sup>g</sup> The cases reported by Sudan for the period January–June all originated from the southern states which formed a new state on the 9th July 2011. – Tous les cas signalés par le Soudan de janvier à juin étaient originaires des états du sud, lesquels forment un nouvel état depuis le 9 juillet 2011.

<sup>h</sup> The number of cases reported in Sudan for the month of May 2011 modified to 244 (earlier reported as 245). – Le nombre de cas signalés au Soudan pour le mois de mai 2011 est passé à 244 (alors qu'il était précédemment de 245).

Note: a country is considered to have re-established endemicity if 1) no confirmed indigenous case of dracunculiasis was reported for >3 years and 2) indigenous transmission of laboratory-confirmed cases subsequently occurred during ≥ 3 consecutive calendar years. (These criteria were defined by a subgroup of experts during the 15th annual meeting of the National Guinea-worm eradication programme managers, which was held in Atlanta, United States, 15–18 February 2011). – On considère qu'il y a rétablissement de l'endémicité dans un pays si 1) aucun cas indigène n'a été signalé pendant >3 ans et 2) s'il y a eu ensuite transmission indigène de cas confirmés en laboratoire pendant ≥ 3 années civiles consécutives. (Ces critères ont été définis par un sous-groupe d'experts au cours de la 15<sup>ème</sup> réunion annuelle des administrateurs du Programme national d'éradication du ver de guinée, qui s'est tenue à Atlanta, États-Unis, du 15 au 18 février 2011).

#### No. of dracunculiasis cases reported worldwide, 2007–2011 – Nombre de cas de dracunculose signalés dans le monde, 2007-2011



The shaded portion indicates the number of dracunculiasis cases reported for the same month in 2011. – La portion colorée indique le nombre de cas de dracunculose pour le même mois en 2011.

The value outside the bar indicates the total number of dracunculiasis cases for that year. – La valeur à l'extérieur de la barre indique le nombre total de cas de dracunculose pour l'année en question.