



## Contents

- 321 WHO procedures for certification of malaria elimination
- 325 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11–12 June 2014

## Sommaire

- 321 Procédures de l'OMS pour la certification de l'élimination du paludisme
- 325 Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 11-12 juin 2014

## WHO procedures for certification of malaria elimination

Malaria elimination is defined as the reduction to zero of the incidence of infection caused by human malaria parasites<sup>1</sup> in a defined geographical area as a result of deliberate efforts. Certification of malaria elimination is the official recognition of the achievement of malaria elimination in a specific country. It is granted by WHO when it has been proved, beyond reasonable doubt, that the chain of local malaria transmission by *Anopheles* mosquitoes has been fully interrupted throughout the country for at least 3 consecutive years. The procedures currently in place for WHO certification of malaria elimination are summarized below.

For malaria-endemic countries, elimination may provide benefits not only for the resident population but also in areas such as tourism and investment. Certification confirms to the international community that the country at that point in time has halted local transmission, and that it has created an adequate system for preventing its re-establishment. Reliable information on the global distribution of malaria is needed to assess the clinical risk for international travellers as well as the epidemiological risk of importation of malaria parasites into malaria-free areas that are receptive to resumption of transmission. Therefore, at the request of member states, WHO established an official register listing the countries/territories where malaria elimination has been achieved, after inspection and verification by a WHO evaluation team.

In total, 33 countries and territories have over the last 55 years been certified and entered in the WHO official register as having eliminated malaria with specific

## Procédures de l'OMS pour la certification de l'élimination du paludisme

L'élimination du paludisme est définie comme la réduction à zéro, suite à des efforts délibérés, de l'incidence de l'infection causée par les parasites du paludisme humain<sup>1</sup> dans une zone géographique déterminée. La certification de l'élimination du paludisme désigne la reconnaissance officielle de l'élimination du paludisme dans un pays donné. Elle est accordée par l'OMS lorsqu'il a été prouvé, au-delà de tout doute raisonnable, que la chaîne de transmission locale du paludisme par le moustique du genre *Anopheles* a été interrompue dans tout le pays depuis au moins 3 années consécutives. Les procédures en vigueur pour la certification par l'OMS sont résumées ci-dessous.

Dans les pays d'endémie palustre, l'élimination peut bénéficier non seulement à la population résidente, mais aussi au tourisme et à l'investissement, entre autres. La certification confirme à la communauté internationale qu'au moment considéré le pays a interrompu la transmission locale, et qu'il a créé un système adéquat pour empêcher qu'elle reprenne. Des informations fiables sur la répartition du paludisme dans le monde sont nécessaires pour évaluer le risque clinique pour les voyageurs internationaux ainsi que le risque épidémiologique d'importation des parasites dans les zones exemptes où la transmission pourrait reprendre (zones réceptives). Par conséquent, à la demande des États Membres, l'OMS a créé un registre officiel dans lequel les pays et territoires où le paludisme a été éliminé sont inscrits après inspection et vérification par une équipe d'évaluation de l'OMS.

Au total, au cours des 55 dernières années, 33 pays et territoires ont été certifiés et ont ainsi été inscrits dans le registre officiel de l'OMS comme ayant éliminé le paludisme par

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

07.2014  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

<sup>1</sup> *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* and *P. ovale*.

<sup>1</sup> *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*.

measures. A supplementary list records the countries where malaria never existed or disappeared without specific measures. The latest updates of both lists are available in the *World Malaria Report 2012*.<sup>2</sup> Under current practice, certified countries remain indefinitely on the WHO register, even in case of a subsequent outbreak of local transmission. Changes in the malaria risk situation are reported in the WHO annual publication *International Travel and Health*.

For a successful outcome of the certification process, documentation must be presented setting out evidence that, beyond reasonable doubt (i) malaria transmission has ended in the country at a given time and (ii) a surveillance and response system that would rapidly detect and respond to any malaria case and local transmission has been established and can be sustained. Certified countries continue reporting on an annual basis to WHO on the maintenance of their malaria-free status, including information on any reported malaria cases and their classification.

The certification of malaria elimination is managed by the WHO Global Malaria Programme and involves field assessments and rounds of expert review. Certification procedures can be initiated after an official request from the country has been submitted through the WHO Regional Office.<sup>3</sup>

The requesting country provides proof of the absence of transmission and ability to detect and respond to any malaria case, by means of a national report that includes a complete history of disappearing local malaria transmission in the country, and shows how the country has met the prerequisites for certification (see below). The elimination database, only available in-country, forms the basis for this report, and includes the following major components: (i) a national malaria case register with individual case investigation forms on all malaria infections detected in the country for the past 3 years; (ii) annual malaria surveillance reports covering the past 10 years; (iii) full information about active malaria foci in the 5 years before the last indigenous case; (iv) reports of quality-assurance activities for diagnosis; and (v) a central repository of information related to entomological monitoring and application of chosen vector control interventions.

To verify the national certification report, WHO arranges for a team of independent experts, the evaluation team, to visit the country and gather additional information as deemed necessary. The team will ascertain whether the following prerequisites for certification have been satisfactorily met:

des mesures spécifiques. Une liste supplémentaire répertorie les pays où le paludisme soit n'a jamais existé, soit a disparu sans mesures spécifiques. Les dernières versions de ces 2 listes figurent dans le *Rapport sur le paludisme dans le monde 2012*.<sup>2</sup> Dans la pratique actuelle, les pays certifiés demeurent indéfiniment dans le registre de l'OMS, même si une flambée de transmission locale survient ultérieurement. L'évolution du risque palustre est relatée dans la publication annuelle de l'OMS *Voyages internationaux et santé*.

Pour que le processus de certification aboutisse, il faut présenter un dossier prouvant au-delà de tout doute raisonnable: i) que la transmission du paludisme s'est arrêtée dans le pays à un moment donné; et ii) qu'un système de surveillance et de riposte permettant de détecter rapidement tout cas de paludisme et toute transmission locale, et d'intervenir en conséquence, a été mis en place et peut être pérennisé. Les pays certifiés continuent de faire rapport chaque année à l'OMS sur le maintien de leur statut de pays exempt, en communiquant notamment des informations sur les cas de paludisme éventuellement notifiés et leur classification.

La certification de l'élimination du paludisme est gérée par le Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS et suppose des évaluations de terrain et une série d'examen d'experts. Les procédures de certification peuvent être lancées une fois que le pays a soumis une demande officielle par l'intermédiaire du Bureau régional de l'OMS.<sup>3</sup>

Le pays demandeur apporte la preuve de l'absence de transmission et de la capacité à détecter tout cas de paludisme et à intervenir en conséquence, au moyen d'un rapport national retraçant notamment l'historique complet de la disparition de la transmission locale dans le pays, et démontre comment le pays a rempli les conditions requises pour la certification (voir ci-dessous). La base de données sur l'élimination, uniquement accessible dans le pays, sert de base à ce rapport. Ses principaux éléments sont les suivants: i) un registre national des cas de paludisme contenant des formulaires d'enquête individuels sur toutes les infections palustres détectées dans le pays au cours des 3 dernières années; ii) les 10 derniers rapports annuels sur la surveillance du paludisme; iii) des informations complètes sur les foyers actifs de paludisme au cours des 5 années précédant le dernier cas autochtone; iv) des rapports sur les activités d'assurance de la qualité pour le diagnostic; et v) un répertoire central d'informations sur le suivi entomologique et la mise en œuvre des interventions de lutte antivectorielle qui ont été retenues.

Afin de vérifier le rapport national de certification, l'OMS charge une équipe d'experts indépendants (l'équipe d'évaluation) de se rendre dans le pays en vue d'y collecter les informations supplémentaires nécessaires. L'équipe évalue si les conditions de certification suivantes sont bien remplies:

<sup>2</sup> Available at [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2012/wmr2012\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/wmr2012_full_report.pdf); accessed June 2014.

<sup>3</sup> Of note: sub-national validation of achievement of malaria elimination by the Ministry of Health may be an option in decentralized health systems. This process is independent of WHO.

<sup>2</sup> Disponible à l'adresse [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2012/wmr2012\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/wmr2012_full_report.pdf) (page consultée en juin 2014).

<sup>3</sup> Remarque: dans les systèmes de santé décentralisés, il arrive que le ministère de la santé puisse valider l'élimination du paludisme au niveau infranational. Ce processus est indépendant de l'OMS.

- a good surveillance mechanism with full coverage of all geographical areas;
- quality-assured laboratory services to diagnose malaria;
- notification and full immediate reporting by public and private health services, with epidemiological investigation of every malaria infection (case) and focus;
- vigilant health services for detection, treatment and follow-up of all possible malaria cases, supported by continued education on malaria for health workers;
- services to raise awareness and provide practical advice on malaria prevention for nationals travelling abroad;
- entomological surveillance in receptive areas;
- systems for early detection of and rapid response to epidemics;
- inter-country information-sharing and coordination mechanisms for malaria control and elimination, wherever relevant due to migration patterns or adjacent malarious areas;
- a national comprehensive plan of action with continued political and financial support to carry out activities needed to prevent re-establishment of transmission.

The evaluation team will also review the quality and completeness of the elimination database, and cross-check the information in the elimination database against the information provided in the national certification report. Attention will be paid to the classification of individual cases and foci.

During the field visit, the evaluation team will pay particular attention to:

- Coverage of populations by health services with capacity for malaria diagnosis and treatment, especially in former transmission foci and newly receptive areas.
- The possible presence, in malaria risk areas, of treatment outlets that do not always report cases to the surveillance system. Such services could be private pharmacies or medical practitioners, drug vendors, services in neighbouring countries or even public hospitals that have not been included in the malaria surveillance system.
- A cross-check of surveillance reports with health facility records and antimalarial drug supply figures.
- Surveillance coverage of populations at risk of malaria in time and space, based on a matrix showing the populations of the smallest population units and the number of diagnostic tests from each of these units by month during the transmission season.
- The existence and performance, or need for introduction, of special measures that may be necessary to ensure coverage of mobile populations, temporary labourers and others, whose allocation to an

- un bon mécanisme de surveillance assurant une couverture complète de toutes les zones géographiques;
- des services de laboratoire de qualité garantie pour le diagnostic du paludisme;
- la notification et la soumission immédiate de rapports complets par les services de santé publics et privés, une enquête épidémiologique étant menée pour chaque infection palustre (cas) et chaque foyer;
- des services de santé vigilants pour la détection, le traitement et le suivi de tous les cas possibles de paludisme, une formation continue sur la maladie étant prodiguée aux agents de santé;
- des services de sensibilisation et des conseils pratiques sur la prévention du paludisme pour les ressortissants qui voyagent à l'étranger;
- une surveillance entomologique dans les zones réceptives;
- des systèmes de détection précoce et de riposte rapide face aux épidémies;
- des mécanismes inter-pays d'échange d'informations et de coordination pour la lutte et l'élimination, là où ils sont nécessaires du fait des flux migratoires ou de la présence de zones impaludées adjacentes;
- un plan d'action national complet bénéficiant d'un appui politique et financier constant afin de mener les activités nécessaires pour empêcher une reprise de la transmission.

L'équipe d'évaluation examine également la qualité et l'exhaustivité de la base de données sur l'élimination et recoupera les informations qui y figurent avec celles du rapport de certification national. Elle s'intéresse aussi à la classification des cas individuels et des foyers.

Durant la visite de terrain, l'équipe d'évaluation accordera une attention particulière:

- à la couverture des populations par des services de santé dotés de capacités de diagnostic et de traitement du paludisme, en particulier dans les anciens foyers de transmission et les nouvelles zones réceptives;
- à la présence possible, dans les zones à risque, de services de traitement qui ne notifient pas systématiquement les cas au système de surveillance (il peut s'agir de pharmacies privées ou de praticiens médicaux, de fournisseurs de médicaments, de services situés dans des pays voisins, voire d'hôpitaux publics qui n'ont pas été intégrés au système de surveillance du paludisme);
- au recoupement des rapports de surveillance avec les dossiers des établissements de santé et les chiffres sur l'approvisionnement en antipaludiques;
- à la couverture de la surveillance des populations exposées au risque de paludisme, dans le temps et dans l'espace, sur la base d'une matrice présentant les plus petites unités de population et le nombre de tests diagnostiques pour chacune d'elles, par mois, durant la saison de transmission;
- à l'existence et à l'efficacité des mesures spéciales éventuellement nécessaires pour assurer la couverture des populations mobiles, des travailleurs temporaires et des autres personnes qui n'ont pas été affectées de manière certaine à

administrative unit is uncertain and who may not habitually use established stationary services.

- Standard operating procedures for laboratory diagnosis and microscopy quality assurance; the designated central reference laboratory; and quality assurance reports.
- Timeliness of diagnosis and treatment specific for malaria.

The team will also assess whether the systems and activities implemented by the national programme can be considered adequate to monitor the malaria potential in the country, with ability to (i) identify the areas that are receptive to resumption of transmission; (ii) identify areas that are likely to become receptive; (iii) capture changes in risk of parasite importation (vulnerability) to prevent its consequences; and (iv) take adequate measures to control the situation.

une unité administrative et qui n'utilisent peut-être pas de manière habituelle les services fixes existants (ou à la nécessité d'introduire de telles mesures);

- aux modes opératoires normalisés pour l'assurance de la qualité du diagnostic en laboratoire et de la microscopie, au laboratoire de référence central désigné, et aux rapports d'assurance de la qualité;
- à la rapidité du diagnostic et du traitement antipaludique.

L'équipe évalue également si l'on peut considérer que les systèmes et les activités mis en œuvre par le programme national sont adéquats pour suivre le potentiel palustre dans le pays et permettent à ce titre: i) de recenser les zones réceptives à une reprise de la transmission; ii) de recenser celles qui le deviendront probablement; iii) d'observer l'évolution du risque d'importation du parasite (vulnérabilité) afin d'en prévenir les conséquences; et iv) de prendre des mesures adaptées pour maîtriser la situation.

**Box 1 Steps in the malaria elimination certification process\* – Encadré 1 Étapes du processus de certification de l'élimination du paludisme\***

1. **The country, after reporting zero locally acquired malaria cases for the last 3 consecutive years, submits an official request for certification to the WHO Regional Director.** – Après que 3 années consécutives se sont écoulées sans qu'il ne notifie aucun cas de paludisme acquis localement, le pays soumet une demande officielle de certification au Directeur régional de l'OMS.
2. **The WHO Secretariat and the country jointly prepare a plan of action and timeline for the certification process. This takes place during an initial WHO assessment mission.** – À l'occasion d'une mission initiale d'évaluation de l'OMS, le Secrétariat de l'OMS et le pays établissent conjointement un plan d'action et un calendrier pour le processus de certification.
3. **The country finalizes the required national certification documentation and submits the national certification report to WHO.** – Le pays termine le dossier requis pour la certification nationale et soumet le rapport de certification national à l'OMS.
4. **An independent evaluation team visits the country to verify the national certification report; it prepares a comprehensive report on its findings and recommendations.** – Une équipe d'évaluation indépendante se rend dans le pays pour vérifier le rapport de certification national. Elle établit un rapport complet présentant ses observations et ses recommandations.
5. **A wider group of external and WHO experts reviews the independent evaluation report.** – Un groupe plus large d'experts externes et d'experts de l'OMS examine le rapport d'évaluation indépendant.
6. **The WHO Expert Committee on Malaria reviews all the evidence and formulates a recommendation to the WHO Director-General.** – Le Comité OMS d'experts du Paludisme passe en revue tous les éléments d'appréciation et formule une recommandation à l'intention du Directeur général de l'OMS.
7. **The WHO Director-General takes a final decision on granting malaria-free status and communicates this in an official letter to the national government.** – Le Directeur général de l'OMS prend une décision finale sur l'octroi du statut de pays exempt du paludisme et en informe le gouvernement national dans une lettre officielle.
8. **WHO publishes the certification in the *Weekly Epidemiological Record*.** – L'OMS publie la certification dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*.
9. **The country continues its efforts to prevent the reintroduction of local malaria transmission and annual reporting to WHO on the maintenance of the malaria-free status.** – Le pays poursuit ses efforts pour empêcher le rétablissement de la transmission locale du paludisme et fait rapport chaque année à l'OMS en ce qui concerne le maintien de son statut de pays exempt.

\* Adapted from: (WHO, 2007) *Malaria elimination: a field manual for low and moderate endemic countries*. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241596084\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241596084_eng.pdf) – D'après *Malaria elimination: a field manual for low and moderate endemic countries*. OMS, 2007. Disponible à l'adresse: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241596084\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241596084_eng.pdf)

The evaluation team prepares a comprehensive report of their findings and recommendations, addressing the core questions:

1. Is it proven beyond reasonable doubt that there is no longer any mosquito-borne malaria transmission in the country, and if so, what evidence is this based on?
2. Can it be stated with full confidence that the national health system, as it is, will be able to prevent re-establishment of malaria transmission in the country, and if so, what evidence is this based on?

This report is reviewed by a wider group of external and WHO experts, including invited topic experts if specific technical issues arise on specialized aspects of malaria control and elimination that have been highlighted by the evaluation team. The country will be asked to respond to questions that arise during this review. The collected reports and information are then reviewed by the WHO Expert Committee on Malaria. After any further clarifications from the country or provision of supplementary information that may be needed, the WHO Expert Committee submits a recommendation to the WHO Director-General regarding inclusion of the country in the WHO official register of countries where malaria elimination has been achieved. The certification process is summarized in *Box 1*. ■

L'équipe d'évaluation rédige ensuite un rapport complet qui présente ses observations et ses recommandations et répond aux questions centrales:

1. Est-il prouvé au-delà de tout doute raisonnable qu'il n'y a plus, dans le pays, aucune transmission du paludisme véhiculée par les moustiques et, le cas échéant, sur quelles données factuelles s'est-on fondé?
2. Peut-on affirmer sans crainte de se tromper que le système de santé national, dans sa forme actuelle, permettra d'empêcher la reprise de la transmission dans le pays et, le cas échéant, sur quelles données factuelles s'est-on fondé?

Ce rapport est examiné par un groupe plus large d'experts externes et d'experts de l'OMS, y compris, éventuellement, des spécialistes invités à s'exprimer sur des questions techniques spécifiques relevant d'aspects spécialisés de la lutte ou de l'élimination qui ont été mis en lumière par l'équipe d'évaluation. Il est demandé au pays de répondre aux questions qui se posent au cours de l'examen. Les rapports et les informations collectés sont ensuite passés en revue par le Comité OMS d'experts du Paludisme. Après que le pays a apporté d'éventuelles clarifications ou que les informations éventuellement nécessaires ont été fournies, le Comité d'experts de l'OMS soumet une recommandation au Directeur général de l'OMS concernant l'inscription du pays au Registre officiel de l'OMS des pays où l'élimination du paludisme a été réalisée. Le processus de certification est résumé dans l'*Encadré 1*. ■

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

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an expert clinical and scientific advisory body, was established by WHO to provide independent, scientifically rigorous advice on vaccine safety issues of potential global importance.<sup>1</sup> GACVS held its 30th meeting in Geneva, Switzerland, on 11–12 June 2014.<sup>2</sup> The committee reviewed 4 specific issues: the safety profiles of 2 novel vaccines – a live attenuated rotavirus vaccine and a recombinant hepatitis E vaccine; a study of the safety of meningococcal A conjugate vaccine among pregnant women in Ghana; and issues related to the monitoring of the safety of future anti-malarial vaccines. During the meeting, the committee also reflected on the accomplishments and opportunities after 15 years since the establishment of GACVS.

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

Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS), composé d'experts cliniques et scientifiques, a été créé par l'OMS pour la conseiller, en toute indépendance et avec la rigueur scientifique voulue, sur des problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale.<sup>1</sup> Le GACVS a tenu sa trentième réunion à Genève (Suisse), les 11 et 12 juin 2014.<sup>2</sup> Le Comité a examiné 4 questions spécifiques: les profils d'innocuité de 2 nouveaux vaccins – un vaccin antirotavirus vivant atténué et un vaccin recombinant contre l'hépatite E; une étude sur l'innocuité du vaccin antiméningococcique A conjugué chez les femmes enceintes au Ghana; et les questions relatives au suivi de l'innocuité des futurs vaccins contre le paludisme. Au cours de la réunion, le Comité a également réfléchi aux réalisations et aux opportunités en 15 ans de fonctionnement depuis sa création.

<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: Bahrat Biotech, Hyderabad, India; Cincinnati Children's Hospital Medical Centre, Cincinnati OH, USA; Dalhousie University, Halifax, Canada; Food and Drugs Administration, Manila, Philippines; Innovax Biotech, Xiamen, China; London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom; Navrongo Health Research centre, Navrongo, Ghana; Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India; University of Colorado, Aurora CO, USA; University of Ghana, Accra, Ghana.

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

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

## Safety profile of a novel live attenuated rotavirus vaccine

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Safety profile of a recombinant hepatitis E vaccine**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

### **Meningococcal A conjugate vaccine during pregnancy**

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

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

GACVS supported WHO's technical guidance<sup>5</sup> that MenAfriVac should be offered to pregnant and lactating women from the African meningitis belt during any stage of pregnancy or lactation, while recommending that a plan be developed to follow up women in antenatal or obstetric clinics, and to monitor pregnancy outcomes by making appropriate comparisons with unvaccinated pregnant women.<sup>6</sup>

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

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

### **Vaccin antiméningococcique A conjugué pendant la grossesse**

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

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

Le GACVS a appuyé les orientations techniques données par l'OMS<sup>5</sup> selon lesquelles le MenAfriVac doit être proposé aux femmes enceintes et allaitantes dans la ceinture africaine de la méningite quel que soit le stade de la grossesse ou de l'allaitement, tout en recommandant d'élaborer un plan pour le suivi des femmes dans les services de soins prénatals et obstétriques afin de contrôler l'issue des grossesses en faisant les comparaisons appropriées avec les femmes enceintes non vaccinées.<sup>6</sup>

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

<sup>3</sup> See <http://www.meningvax.org/>

<sup>4</sup> See No. 30, 2011, pp. 321–324.

<sup>5</sup> See [http://www.who.int/immunization/sage/4\\_WHO\\_Note\\_Vaccination\\_Pregnant\\_Women\\_during\\_MenA\\_conj\\_Campaigns\\_22Nov10\\_april\\_2011.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/4_WHO_Note_Vaccination_Pregnant_Women_during_MenA_conj_Campaigns_22Nov10_april_2011.pdf)

<sup>6</sup> See No. 30, 2010, pp. 285–291.

<sup>3</sup> Voir <http://www.meningvax.org/>.

<sup>4</sup> Voir N° 30, 2011, pp. 321-324.

<sup>5</sup> Voir [http://www.who.int/immunization/sage/4\\_WHO\\_Note\\_Vaccination\\_Pregnant\\_Women\\_during\\_MenA\\_conj\\_Campaigns\\_22Nov10\\_april\\_2011.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/4_WHO_Note_Vaccination_Pregnant_Women_during_MenA_conj_Campaigns_22Nov10_april_2011.pdf).

<sup>6</sup> Voir N° 30, 2010, pp. 285-291.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Preparing for malaria vaccine introduction**

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

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

GACVS discussed the principal elements of such recommendations and suggested that the main components should cover on-going strengthening of routine systems for reporting adverse events following immunization (AEFIs), stimulated passive reporting in selected settings, such as health demographic surveillance system sites and active follow-up for specific events of interest using suitable epidemiological designs – such as case-control, self-controlled case series and cohort event monitoring – to enable testing of hypotheses and quantification of risks. These components would allow detection and evaluation of signals for rare unexpected events as well as assessment of events of interest from clinical trials – in particular febrile convulsions and meningitis. It was noted that it is important that lessons are learnt from the experience in Africa of safety studies for meningococcal serogroup A vaccine introduction, but that a key difference was that the vaccine would probably be introduced with a routine schedule rather than through large mass campaigns. It was also

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

### **Préparation à l'introduction du vaccin antipaludique**

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

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

Le GACVS a discuté des principaux éléments de ces recommandations et proposé qu'ils couvrent le renforcement en cours des systèmes ordinaires de notification des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI), la stimulation de la notification passive dans certaines conditions, comme les sites de surveillance démographique et sanitaire et le suivi actif de certains événements spécifiques intéressants à l'aide de modèle épidémiologiques adaptés – comme la méthode cas-témoins, les séries de cas autocontrôlées et le suivi des événements par cohorte – pour permettre de tester les hypothèses et de quantifier les risques. Ces éléments permettraient de détecter et d'évaluer les signaux concernant des événements rares et inattendus, ainsi que d'évaluer les événements intéressants survenant dans le cadre des essais cliniques, notamment les convulsions fébriles et la méningite. Il a été noté qu'il était important de tirer les enseignements de l'expérience en Afrique des études d'innocuité pour l'introduction du vaccin antiméningococcique contre le sérotype A, à la différence essentielle toutefois que le vaccin allait probablement être introduit dans le cadre d'un calendrier de vaccination systématique plutôt que dans celui de

noted that it is important that the guidance balances the need for high quality studies with what is feasible in the settings where these studies are likely to be done. This includes, for example, use of case definitions adapted to local clinical practice. Further discussion focused on the importance of considering rare but serious events and possible mechanisms for following up vaccine recipients such as diary cards, issuing of mobile telephones or identifying patients through hospital admissions. It is expected that a guidance document will be available in mid-2015.

### **Fifteen years of GACVS: challenges and opportunities**

On the occasion of its 15th anniversary, the Committee reviewed its accomplishments and reflected on new challenges in view of the evolving public health environment. The first GACVS meeting took place on 14–15 September 1999, and the Committee's first report addressed macrophagic myofasciitis.<sup>7</sup> Since then, the Committee has met regularly twice yearly and has also been convened by telephone conference more frequently when needed. The Committee's regular reports are published soon after each meeting in the WHO *Weekly Epidemiological Record*, while urgent reports are posted separately on-line, and a compendium is available on the GACVS website maintained by WHO.<sup>8</sup> Since its establishment the Committee has produced >100 reports related to vaccine safety issues. The role of the GACVS is primarily to assess risks related to vaccine use in order to assist policy-makers in identifying benefit and risks as part of evidence-based vaccination policies. GACVS risk assessments are regularly used by WHO advisory bodies, including the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE), the Expert Committee on Biological Standards (ECBS) as well as regional technical advisory groups related to immunization.

In addition to its regular committee reports, GACVS also issues statements in response to urgent vaccine safety issues. If required, the committee can be convened urgently by conference call in order to respond to alerts of international significance. More recently, GACVS has also looked into capacity building aspects of global vaccine pharmacovigilance. The committee has, in particular, provided advice on the development of the Global Vaccine Safety Blueprint<sup>9</sup> – WHO's strategy to optimize the safety of vaccines through effective use of pharmacovigilance principles and methods in all countries – and is now advising on the development of specific tools for vaccine safety monitoring, including the classification of AEFI, core data elements, and indicators for surveillance systems.

grandes vaccinations de masse. Les participants ont également relevé qu'il était important que les orientations maintiennent l'équilibre entre le besoin de faire des études de grande qualité et ce qui est faisable dans l'environnement où ces études auront probablement lieu. Cela comporte, par exemple, l'utilisation de définitions de cas adaptées à la pratique clinique locale. D'autres discussions ont porté sur l'importance de tenir compte des événements rares mais graves et des dispositifs possibles pour le suivi des sujets vaccinés, comme des fiches journalières, la distribution de téléphones portables ou l'identification des patients au moyen des admissions hospitalières. Un document d'orientation devrait être disponible d'ici la mi-2015.

### **Les quinze ans du GACVS: défis et opportunités**

À l'occasion de son quinzième anniversaire, le Comité a passé en revue ses réalisations et réfléchi aux nouveaux défis devant l'évolution de l'environnement de la santé publique. La première réunion du Comité s'est tenue les 14-15 septembre 1999 et le premier rapport a traité de la myofasciite à macrophages.<sup>7</sup> Depuis lors, le Comité s'est réuni régulièrement 2 fois par an et a également été convoqué en téléconférence plus fréquemment si nécessaire. Ses rapports réguliers sont publiés peu après chaque réunion dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* de l'OMS, tandis que les rapports urgents paraissent séparément en ligne; un compendium est disponible sur le site du GACVS géré par l'OMS.<sup>8</sup> Depuis sa création, le Comité a publié >100 rapports sur des questions liées à la sécurité des vaccins. Son rôle consiste principalement à évaluer les risques liés à l'utilisation des vaccins afin d'aider les responsables politiques à déterminer les avantages et les risques dans le cadre de politiques vaccinales fondées sur des données probantes. Les évaluations du risque par le GACVS sont régulièrement utilisées par des organes consultatifs de l'OMS, comme le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE), le Comité d'experts de la standardisation biologique (ECBS) ainsi que des groupes techniques consultatifs régionaux concernés par la vaccination.

En plus de ses rapports réguliers, le GACVS publie aussi des déclarations en réponse à des problèmes urgents de sécurité vaccinale. Si nécessaire, le Comité peut être convoqué en urgence par téléconférence afin de réagir aux alertes d'importance internationale. Plus récemment, il s'est aussi penché sur les aspects liés au renforcement des capacités en matière de pharmacovigilance mondiale pour les vaccins. Le Comité a, en particulier, donné des conseils pour l'élaboration du plan «Global Vaccine Safety Blueprint»<sup>9</sup> – une stratégie de l'OMS visant à optimiser l'innocuité des vaccins par une application efficace des principes et méthodes de la pharmacovigilance dans tous les pays –, et il émet des avis sur la mise au point d'outils spécifiques pour la surveillance de la sécurité vaccinale, dont la classification des MAPI, des données de base et des indicateurs pour les systèmes de surveillance.

<sup>7</sup> See No. 41, 1999, pp. 338–340.

<sup>8</sup> See [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/en/)

<sup>9</sup> WHO 2012. Global Vaccine Safety Blueprint. WHO/IVB/12.07

<sup>7</sup> Voir N° 41, 1999, pp. 338-340.

<sup>8</sup> Voir [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/en/).

<sup>9</sup> OMS, 2012. Global Vaccine Safety Blueprint. WHO/IVB/12.07.

A total of 39 experts have served on GACVS to date, the current committee being composed of 15 members. Current and past members represent all WHO regions, although a majority (26) originate from industrialized countries in Europe, North America or Australia. They provide expertise in multiple fields related to vaccine safety including epidemiology, statistics, clinical medicine, pharmacology and toxicology, infectious diseases, public health, immunology, vaccinology, pathology, ethics and health product regulation. GACVS members, in addition to participating in bi-annual in-person meetings also contribute to the work of the committee through various subgroups which develop statements on selected topics between regular meetings.

Perspectives were presented on the relevance of the work of the GACVS, including views from an immunization programme, a regulatory authority, a vaccine clinician, a vaccine communication expert, a pharmacovigilance collaborating centre, and a WHO advisory committee. The discussion highlighted several specific examples where GACVS provided timely and useful guidance. Those have addressed some time-limited issues such as the risk of Bell's palsy following intranasal vaccination in 2002,<sup>10</sup> transmissible spongiform encephalopathy raised in 2004<sup>11</sup> and conjugate meningococcal vaccines and Guillain-Barre syndrome in 2005.<sup>12</sup> Other vaccines were reviewed and re-visited over time as new evidence accumulated or in response to new concerns. An example concerned the vaccine preservative thiomersal which was first discussed in 2002; additional reassuring evidence became available over time and a more comprehensive review was provided in preparation for the United Nations Environmental Program development of a global legally binding instrument on mercury, now known as the Minamata Convention on Mercury (2013).<sup>13</sup> Similarly, evolving evidence related to the risk of intussusception associated with rotavirus vaccines has been continuously reviewed since 2005.<sup>14</sup>

The discussion highlighted the needs for an evolving approach in several domains. Particular considerations were given to: i) the evolving technical aspects of vaccine pharmacovigilance; ii) process issues related to GACVS operations; and iii) communication of GACVS findings. With respect to technical aspects, the main needs relate to the increasing number of new vaccine products that are becoming available for immunization programmes and their rapid availability for populations that are not served with robust safety monitoring systems. In some instances, some vaccines are specifically

Au total, 39 experts ont servi le GACVS jusqu'à présent, le Comité actuel se composant de 15 membres. Les membres actuels et du passé représentent toutes les Régions de l'OMS, bien qu'une majorité (26) viennent des pays industrialisés d'Europe, d'Amérique du Nord et de l'Australie. Ils apportent leur expertise dans de nombreux domaines liés à la sécurité vaccinale, comme l'épidémiologie, les statistiques, la médecine clinique, la pharmacologie, la toxicologie, les maladies infectieuses, la santé publique, l'immunologie, la vaccinologie, la pathologie, l'éthique et la réglementation des produits sanitaires. En plus de participer en personne aux réunions semestrielles, les membres du GACVS contribuent aux travaux du Comité en faisant partie de divers sous-groupes qui élaborent des déclarations sur certains sujets entre les réunions régulières.

Des points de vue ont été présentés sur la pertinence des travaux du GACVS, notamment de la part d'un programme de vaccination, d'une autorité de réglementation, d'un clinicien spécialiste des vaccins, d'un expert de la communication sur les vaccins, d'un centre collaborateur pour la pharmacovigilance et d'un comité consultatif de l'OMS. La discussion a souligné plusieurs exemples spécifiques d'orientations utiles données rapidement par le GACVS. Elles ont porté sur des problèmes limités dans le temps, comme le risque de paralysie de Bell à la suite de la vaccination intranasale en 2002,<sup>10</sup> la question des encéphalopathies spongiformes transmissibles soulevée en 2004<sup>11</sup> et celle concernant le vaccin antiméningococcique conjugué et le syndrome de Guillain-Barré en 2005.<sup>12</sup> D'autres vaccins ont été réexaminés avec un œil neuf à mesure que de nouvelles données se sont accumulées ou en réponse à de nouvelles inquiétudes. Un exemple en a été le thiomersal, agent de conservation des vaccins dont on a discuté pour la première fois en 2002; de nouvelles données probantes rassurantes sont parvenues avec le temps et un examen plus complet a été fourni en préparation de l'élaboration par le Programme des Nations Unies pour le Développement d'un instrument juridique mondial contraignant sur le mercure, désormais appelé Convention de Minamata sur le mercure (2013).<sup>13</sup> De même, l'évolution des faits connus relatifs au risque d'invagination intestinale lié aux vaccins antirotavirus a fait l'objet d'un examen continu depuis 2005.<sup>14</sup>

La discussion a souligné le besoin de faire évoluer l'approche dans plusieurs domaines. Une attention particulière a été consacrée: i) à l'évolution des aspects techniques de la pharmacovigilance pour les vaccins; ii) au fonctionnement du GACVS; et iii) à la communication des conclusions du GACVS. Concernant les aspects techniques, les principaux besoins sont liés au nombre croissant de nouveaux produits vaccinaux mis à la disposition des programmes de vaccination et à leur disponibilité rapide dans des populations qui ne sont pas couvertes par des systèmes robustes de surveillance de la sécurité. Il arrive que certains vaccins soient spécifiquement

<sup>10</sup> See No. 47, 2002, p. 393.

<sup>11</sup> See No. 1, 2005, pp. 4-5.

<sup>12</sup> See No. 2, 2006, p. 18.

<sup>13</sup> See [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/thiomersal/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/thiomersal/en/)

<sup>14</sup> See [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/rotavirus/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/en/)

<sup>10</sup> Voir No 47, 2002, p. 393.

<sup>11</sup> Voir N° 1, 2005, pp. 4-5.

<sup>12</sup> Voir N° 2, 2006, p. 18.

<sup>13</sup> Voir [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/thiomersal/fr/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/thiomersal/fr/).

<sup>14</sup> Voir [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/rotavirus/fr/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/fr/).

designed for rapid roll-out in parts of the world that report very few AEFIs and have not developed strong expertise for investigating specific concerns or actively monitoring them. This requires additional guidance from GACVS, not only in assessing available evidence but in identifying gaps in knowledge and proposing approaches that could be reasonably expected to answer the most pressing questions in those particular settings (e.g. the safety of meningococcal A conjugate vaccine used during pregnancy, as reviewed during this meeting). In addition, the methods by which vaccines are developed and produced is evolving, relying on newer technologies and processes. Likewise, individual susceptibility to vaccine reactions varies and new methodologies, including genomics, could potentially provide useful insights with respect to predisposing factors and ways to minimize such risks.

With respect to the GACVS process, the committee's independence – including from the WHO secretariat – and high level of individual expertise are the main features that can maintain the credibility and impact of its advice. Participants also highlighted the need to maintain the highest possible standards with respect to the review of scientific evidence and adjusting with evolving methodologies. This implies a greater use of systematic and graded reviews when an association between a vaccine and a particular health event has been studied in many parts of the world. However this requirement will not affect most of GACVS' work, since it has increasingly focused on accompanying the early post-licencing use of new vaccine products for which the scientific evidence is usually available from a limited number of sources. Throughout its existence, GACVS has operated through closed sessions. This confidential process was deemed necessary in order to ensure that all available data, including proprietary information, could be considered. Ensuring that committee deliberations could be protected from undue influence was another consideration. In view of evolving standards relating to committees of public importance, it was recommended that a transparency policy be developed with a view to providing more specific information on how conclusions were reached.

GACVS communication is currently directed to WHO technical audiences through the WHO *Weekly Epidemiological Record* and website. These audiences are immunization managers and policy makers in health ministries, regulatory authorities, professional organizations and immunization advisory groups in Ministries of Health. One GACVS initiative to reach out to broader audiences, and help counteract anti-immunization groups, was launched in 2003 through the creation of the Vaccine Safety Net. In order to assess information on vaccines publicly available on the internet, GACVS developed 4 categories of criteria for good information practices – regarding credibility, content, accessibility

conçus pour être lancés dans des régions du monde qui notifient très peu de MAPI et n'ont pas développé une expertise puissante leur permettant d'enquêter sur des inquiétudes particulières ou de les surveiller. Ce point nécessite des orientations supplémentaires de la part du GACVS, pas seulement pour évaluer les données factuelles disponibles, mais aussi pour déterminer les lacunes dans les connaissances et proposer des approches qui devraient raisonnablement permettre de répondre aux questions les plus pressantes dans ces circonstances particulières (par exemple l'innocuité du vaccin antiméningococcique A conjugué utilisé pendant la grossesse, un point examiné pendant la réunion). De plus, on assiste à une évolution des méthodes de mise au point et de production des vaccins, s'appuyant sur de nouvelles technologies et procédés. De même, la sensibilité individuelle aux réactions vaccinales varie et de nouvelles méthodes, dont la génomique, pourraient apporter potentiellement des perspectives utiles pour ce qui est des facteurs de prédisposition et des moyens de réduire au maximum les risques.

Pour ce qui est du fonctionnement du GACVS, l'indépendance du Comité, y compris par rapport au Secrétariat de l'OMS, et le haut niveau d'expertise individuelle sont les principales caractéristiques pouvant maintenir la crédibilité et l'impact de ses avis. Les participants ont également souligné la nécessité de maintenir les normes les plus élevées possible lorsqu'il s'agit d'examiner les preuves scientifiques et de s'ajuster à l'évolution des méthodologies. Cela implique d'avoir davantage recours aux examens systématiques et avec gradation lorsqu'un lien entre un vaccin et un événement sanitaire particulier a été étudié dans de nombreuses régions du monde. Toutefois, cette exigence n'aura pas d'incidence sur la majorité des travaux du GACVS, puisqu'il s'est de plus en plus axé sur l'accompagnement de l'utilisation de nouveaux produits vaccinaux peu après leur homologation et, dans ce cadre, les données scientifiques ne sont en général disponibles qu'auprès d'un nombre limité de sources. Tout au long de son existence, le GACVS a fonctionné à huis clos. Cette méthode de travail confidentielle a été jugée nécessaire pour s'assurer que toutes les données disponibles, y compris les informations protégées, puissent être étudiées. La garantie que les délibérations du Comité puissent être protégées d'influences indues a été une autre considération prise en compte. Au vu de l'évolution des normes liées aux comités d'importance publique, il a été recommandé d'élaborer une politique de la transparence, l'objectif étant de donner des informations plus spécifiques sur le cheminement suivi pour parvenir aux conclusions.

Les communications du GACVS sont actuellement adressées au public technique de l'OMS par l'intermédiaire du *Relevé épidémiologique hebdomadaire* et du site Web. Font partie de ce public les administrateurs de la vaccination et les responsables politiques dans les ministères de la santé, les autorités de réglementation, les organisations professionnelles et les groupes consultatifs des ministères de la santé sur la vaccination. En 2003, le GACVS a pris une initiative pour toucher un public plus large et contrecarrer les groupes anti-vaccination en créant le «Vaccine Safety Net». Afin d'évaluer les informations sur les vaccins disponibles pour le grand public sur Internet, le GACVS a mis au point 4 catégories de critères pour de bonnes pratiques en matière d'information, concernant la

and design – to which sites providing information on vaccine safety should adhere. WHO evaluates websites for their adherence to these criteria and provides a list of resources in multiple languages. Vaccine safety communication, however, should be developed further and it was proposed that WHO examine approaches taken in other sciences where public risk is an important consideration, in order to develop and promote more effective practices.

The Committee concluded that although its work is well established and recognized, it was critical to remain mindful of current vulnerabilities. The evolving global vaccination landscape requires a continuous adjustment of methods and processes. A detailed report in preparation will provide a more comprehensive account of this analysis and propose a way forward to ensure that independent advice on vaccine safety issues for WHO remains relevant and timely. ■

crédibilité, le contenu, l'accessibilité et la conception, que les sites donnant des informations sur la sécurité vaccinale doivent respecter. L'OMS évalue les sites en fonction de leur respect de ces critères et fournit une liste de ressources dans de multiples langues. Il faut cependant développer davantage la communication sur la sécurité des vaccins et il a été proposé que l'OMS examine les approches suivies dans d'autres domaines scientifiques où le risque pour le public est un élément important, afin de mettre au point et de promouvoir des pratiques plus efficaces.

Le Comité a conclu que, bien que ses travaux soient bien établis et reconnus, il était essentiel de garder à l'esprit ses vulnérabilités actuelles. L'évolution du paysage mondial de la vaccination impose un ajustement permanent des méthodes et des processus. Un rapport détaillé en préparation rendra compte de manière plus complète de cette analyse et proposera une voie à suivre pour s'assurer que les conseils indépendants sur les questions de sécurité vaccinale pour l'OMS restent pertinents et soient donnés en temps utile. ■

### How to obtain the WER through the Internet

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

### Comment accéder au REH sur Internet?

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

WWW access • **<http://www.who.int/wer/>**

E-mail • send message **subscribe wer-reh** to **[listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)**

Fax: (+4122) 791 48 21/791 42 85

Contact: [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) or [wer@who.int](mailto:wer@who.int)

Accès WWW • **<http://www.who.int/wer/>**

Courrier électronique • envoyer message **subscribe wer-reh** à **[listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)**

Fax: +41-(0)22 791 48 21/791 42 85

Contact: [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) ou [wer@who.int](mailto:wer@who.int)

## WHO web sites on infectious diseases – Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

Avian influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/</a>	Grippe aviaire
Buruli ulcer	<a href="http://www.who.int/buruli/en/">http://www.who.int/buruli/en/</a>	Ulcère de Buruli
Child and adolescent health and development	<a href="http://www.who.int/child_adolescent_health/en/">http://www.who.int/child_adolescent_health/en/</a>	Santé et développement des enfants et des adolescents
Cholera	<a href="http://www.who.int/cholera/en/">http://www.who.int/cholera/en/</a>	Choléra
Deliberate use of biological and chemical agents	<a href="http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/">http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/</a>	Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques
Dengue (DengueNet)	<a href="http://apps.who.int/globalatlas/">http://apps.who.int/globalatlas/</a>	Dengue (DengueNet)
Epidemic and pandemic surveillance and response	<a href="http://www.who.int/csr/en/">http://www.who.int/csr/en/</a>	Alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie
Eradication/elimination programmes	<a href="http://www.who.int/infectious-disease-news/">http://www.who.int/infectious-disease-news/</a>	Programmes d'éradication/élimination
Filariasis	<a href="http://www.filariasis.org">http://www.filariasis.org</a>	Filariose
Geographical information systems (GIS)	<a href="http://gamapserver.who.int/mapLibrary/">http://gamapserver.who.int/mapLibrary/</a>	Systèmes d'information géographique
Global atlas of infectious diseases	<a href="http://apps.who.int/globalatlas/">http://apps.who.int/globalatlas/</a>	Atlas mondial des maladies infectieuses
Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	<a href="http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/">http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/</a>	Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	<a href="http://www.who.int/topics/en">http://www.who.int/topics/en</a>	La santé de A à Z
Influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/</a>	Grippe
Influenza network (FluNet)	<a href="http://who.int/flunet">http://who.int/flunet</a>	Réseau grippe (FluNet)
International Health Regulations	<a href="http://www.who.int/ihr/en/">http://www.who.int/ihr/en/</a>	Règlement sanitaire international
International travel and health	<a href="http://www.who.int/ith/en/">http://www.who.int/ith/en/</a>	Voyages internationaux et santé
Intestinal parasites	<a href="http://www.who.int/topics/intestinal_diseases_parasitic/en/">http://www.who.int/topics/intestinal_diseases_parasitic/en/</a>	Parasites intestinaux
Leishmaniasis	<a href="http://www.who.int/leishmaniasis/en">http://www.who.int/leishmaniasis/en</a>	Leishmaniose
Leprosy	<a href="http://www.who.int/lep/en">http://www.who.int/lep/en</a>	Lèpre
Lymphatic filariasis	<a href="http://www.who.int/lymphatic_filariasis/en/">http://www.who.int/lymphatic_filariasis/en/</a>	Filariose lymphatique
Malaria	<a href="http://www.who.int/malaria/en">http://www.who.int/malaria/en</a>	Paludisme
Neglected tropical diseases	<a href="http://www.who.int/neglected_diseases/en/">http://www.who.int/neglected_diseases/en/</a>	Maladies tropicales négligées
Outbreak news	<a href="http://www.who.int/csr/don/en">http://www.who.int/csr/don/en</a>	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	<a href="http://www.polioeradication.org/casecount.asp">http://www.polioeradication.org/casecount.asp</a>	Poliomyélite
Rabies network (RABNET)	<a href="http://www.who.int/rabies/en">http://www.who.int/rabies/en</a>	Réseau rage (RABNET)
Report on infectious diseases	<a href="http://www.who.int/infectious-disease-report/">http://www.who.int/infectious-disease-report/</a>	Rapport sur les maladies infectieuses
Global Foodborne Infections Network (GFN)	<a href="http://www.who.int/gfn/en">http://www.who.int/gfn/en</a>	Réseau mondial d'infections d'origine alimentaire
Smallpox	<a href="http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en">http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en</a>	Variole
Schistosomiasis	<a href="http://www.who.int/schistosomiasis/en/">http://www.who.int/schistosomiasis/en/</a>	Schistosomiase
Tropical disease research	<a href="http://www.who.int/tdr/">http://www.who.int/tdr/</a>	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	<a href="http://www.who.int/tb/en">http://www.who.int/tb/en</a> and/et <a href="http://www.stoptb.org">http://www.stoptb.org</a>	Tuberculose
Immunization, Vaccines and Biologicals	<a href="http://www.who.int/immunization/en/">http://www.who.int/immunization/en/</a>	Vaccination, Vaccins et Biologiques
Weekly Epidemiological Record	<a href="http://www.who.int/wer/">http://www.who.int/wer/</a>	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response	<a href="http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html">http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html</a>	Bureau OMS de Lyon pour la préparation et la réponse des pays aux épidémies
WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)	<a href="http://www.who.int/whopes/en">http://www.who.int/whopes/en</a>	Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)
WHO Mediterranean Centre for Vulnerability Reduction, Tunis	<a href="http://wmc.who.int/">http://wmc.who.int/</a>	Centre Méditerranéen de l'OMS pour la Réduction de la Vulnérabilité à Tunis (WMC)
Yellow fever	<a href="http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/">http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/</a>	Fièvre jaune