

Expanded Programme on Immunization

Tetanus toxoid quality assessment: an update

A critical assumption for global neonatal tetanus (NT) elimination is that the tetanus toxoid vaccine (TT) in use is safe, of high quality and potent. Although over 40 countries reportedly produce TT, only the 9 manufacturers approved to supply TT to UNICEF have had a formal WHO-sponsored review of their production, quality control and national licensing procedures to allow a statement that their products in principle meet WHO production requirements. However, at least 20 TT producing countries also report NT cases (*Table 1*). In 1992, these 20 countries accounted for over 60% of all reported NT cases and almost 63% estimated global deaths due to NT. Over 120 million doses of TT and over 150 million doses of TT were produced by these countries in 1990 and 1991, respectively. The quality, safety and potency of these TT doses have not been evaluated by a WHO review process.

In 1990, an evaluation brought to light subpotent nationally produced TT in one country and, in 1992, potency testing of locally-produced diphtheria/pertussis/tetanus (DPT) vaccine in another country revealed a subpotent tetanus component. Accordingly, WHO and the Children's Vaccine Initiative (CVI) made evaluation of vaccine production a priority and 2 Task Forces of the CVI embarked on a series of country assessments in 1992. The CVI Task Force on Situation Analysis (TFSA) is assisting countries in developing vaccine supply plans based on the TFSA's assessment of demand, supply, financing mechanisms, local production and quality control. The CVI Task Force on Regulatory Needs Assessment (TFRNA) is evaluating national licensing procedures and National Control Authorities, and will develop proposals to strengthen any deficiencies found. These Task Force evaluations will be the basis for further quality assessments of locally produced TT.

Programme élargi de vaccination

Évaluation de la qualité de l'anatoxine tétanique: mise à jour

Une condition essentielle de l'élimination mondiale du tétanos néonatal est de disposer d'une anatoxine tétanique (AT) sûre, de haute qualité et efficace. L'AT est produite dans plus de 40 pays, mais seuls les 9 fabricants agréés comme fournisseurs par l'UNICEF ont fait l'objet d'une évaluation officielle, sous l'égide de l'OMS, des méthodes de production et de contrôle de la qualité, ainsi que des procédures nationales d'autorisation de mise sur le marché, permettant d'affirmer que leurs produits répondent en principe aux normes de production de l'OMS. Toutefois, au moins 20 pays producteurs d'AT déclarent aussi des cas de tétanos néonatal (*Tableau 1*). En 1992, ces 20 pays ont totalisé plus de 60% de l'ensemble des cas de tétanos néonatal signalés et près de 63% des décès attribués à cette maladie dans le monde. Ils ont produit plus de 120 millions de doses d'AT en 1990 et plus de 150 millions en 1991. La qualité, l'innocuité et l'activité de ces doses n'ont pas été vérifiées conformément aux recommandations de l'OMS.

En 1990, une évaluation a montré qu'une AT fabriquée dans un pays présentait une activité insuffisante. En 1992, l'analyse d'un vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC) produit dans un autre pays a donné un résultat non satisfaisant pour la composante antitétanique. En conséquence, l'OMS et l'Initiative pour les Vaccins de l'Enfance (CVI) ont décidé que l'évaluation de la production de vaccin devait être un objectif prioritaire, et, en 1992, 2 équipes spéciales de la CVI ont entrepris une série d'évaluations dans les pays. L'équipe chargée de l'analyse de la situation (TFSA) aide les pays à élaborer des plans d'approvisionnement en vaccin en fonction des résultats de l'évaluation par la TFSA de la demande, de l'offre, des mécanismes de financement, de la production locale et du contrôle de la qualité. L'équipe chargée de l'analyse des besoins en matière de réglementation (TFRNA) évalue les procédures nationales d'autorisation de mise sur le marché et les activités des autorités nationales de contrôle; elle présentera ensuite des propositions pour remédier aux faiblesses constatées. Les travaux de ces 2 équipes serviront de point de départ à une évaluation plus poussée de l'AT produite localement.

Table 1 Countries producing tetanus toxoid, which also report neonatal tetanus (NT) cases, and number of reported NT cases (ranked by highest number of cases reported in 1990), 1990-1992^aTableau 1 Pays producteurs d'anatoxine tétanique qui signalent aussi des cas de tétanos néonatal (TN) et nombre de cas signalés (classement d'après le nombre de cas signalés en 1990), 1990-1992^a

Countries - Pays	Reported number of NT cases ^b - Nombre de cas de TN signalés ^b			Number of estimated NT deaths in 1992 Nombre de décès attribués au TN en 1992
	1990	1991	1992	
Global - Monde entier	64 519	25 116	19 822	576 300
India - Inde	8 345	11 241	5 775	108 000
Egypt - Égypte	3 275	2 728	1 823	4 200
Pakistan ^c	1 067	1 430	1 737	44 700
Indonesia - Indonésie	1 534	717	528	31 700
Bangladesh	740	602	588	41 100
Viet Nam	313	334	338	6 700
Brazil - Brésil	268	272	312	3 000
Cameroon - Cameroun	313	449	372	1 600
Philippines	291	224	116	4 000
Thailand - Thaïlande	212	166	120	3 400
Mexico - Mexique	145	152	137	1 500
Colombia - Colombie	166	141	100	900
Ecuador - Équateur	25	18	25	200
Turkey - Turquie	67	67		1 300
South Africa - Afrique du Sud	58	44	23	..
Venezuela	28	36	27	..
Iran (Islamic Republic of) - Iran (République islamique d')	26	9	18	7 200
Jordan - Jordanie	9	4	6	200
Myanmar	..	31	111	5 900
China - Chine	98 300
Sub-total - Sous-total	16 882	18 665	12 156	363 900
Percentage of global total Pourcentage du total mondial	26%	74%	61%	63%

^a Estimated completeness of reporting varies from 3% to 50% - L'estimation de la complétude des déclarations varie de 3% à 50%

^b Source: WHO/EPI/HQ, September 1993 - Source: OMS/PEV/Geneve, septembre 1993

^c About to begin production. - Sur le point de commencer la production.

No data available - Pas de données disponibles.

Estimates are based on WHO methodology, available upon request from EPI/WHO.

This method takes into consideration pre-intervention expected mortality rates (based on mortality community surveys when available, or allocated baseline rate) and most recent rates of immunization of pregnant women with tetanus toxoid, or more recent rates of deliveries attended by trained attendants.

Les estimations sont fondées sur une méthodologie de l'OMS, disponible sur demande adressée au PEV/OMS.

Cette méthode prend en compte les taux de mortalité auxquels on peut s'attendre avant intervention (d'après les résultats d'enquêtes sur la mortalité dans la communauté s'ils sont disponibles ou en appliquant le taux de base pertinent) et les taux les plus récents de vaccination antitétanique des femmes enceintes, ou encore la proportion la plus récente d'accouchements surveillés en présence de personnel qualifié.

Priority has been given to 13 of these 20 countries: Bangladesh, Brazil (2 manufacturers), China (6 manufacturers), Egypt, India (6 manufacturers), Indonesia, the Islamic Republic of Iran, Mexico, Pakistan, the Philippines, South Africa, Thailand and Viet Nam. The other countries will be evaluated at a later date. So far, 8 priority countries have had CVI TFSA assessments: Bangladesh, Egypt, India, Indonesia, the Islamic Republic of Iran, Pakistan, the Philippines and South Africa. In addition, several countries have had potency testing of nationally produced TT; the majority have been found to have acceptable potency levels, i.e., ≥ 40 IU per human dose (Table 2). The CVI TFRNA has already performed assessments of National Control Authorities in 2 priority countries (China and Viet Nam), and in a third country, Morocco. WHO and the CVI have identified the completion of the assessments of all production facilities and procedures, quality control and potency of all manufacturers in the countries selected as a high and urgent priority. Procedures are presently in place to assess most facilities in all countries by the end of 1997. Although assessments and potency testing are useful to show the current situation, developing a strong quality control system is an ongoing process which cannot be achieved in a single visit. In addition, building up the necessary capacity and infrastructure will take longer. Nevertheless, these assessments will provide important information about TT currently in use.

Sur les 20 pays concernés, 13 ont été considérés comme prioritaires: l'Afrique du Sud, le Bangladesh, le Brésil (2 fabricants), la Chine (6 fabricants), l'Égypte, l'Inde (6 fabricants), l'Indonésie, la République islamique d'Iran, le Mexique, le Pakistan, les Philippines, la Thaïlande et le Viet Nam. Les autres pays seront évalués à une date ultérieure. Jusqu'ici, 8 pays prioritaires ont reçu la visite de la TFSA: l'Afrique du Sud, le Bangladesh, l'Égypte, l'Inde, l'Indonésie, la République islamique d'Iran, le Pakistan et les Philippines. En outre, l'activité de l'AT produite localement a été contrôlée dans plusieurs pays; dans la majorité des cas, le résultat s'est révélé acceptable, c'est-à-dire au moins égal à 40 UI par dose (Tableau 2). La TFRNA a déjà procédé à l'évaluation des autorités nationales de contrôle de 2 pays prioritaires (la Chine et le Viet Nam) et d'un troisième pays, le Maroc. Pour l'OMS et la CVI, l'évaluation de la totalité des installations de production et des procédés de fabrication, du contrôle de la qualité et de l'activité des vaccins produits par tous les fabricants des pays désignés constitue une priorité urgente. Des dispositions ont été prises pour évaluer la plupart des installations de tous ces pays d'ici la fin de 1997. Ces évaluations, ainsi que le contrôle de l'activité des vaccins sont utiles pour connaître la situation à un moment donné, mais la mise en place d'un système efficace de contrôle de la qualité est une entreprise de longue haleine qui ne peut être réalisée au cours d'une seule visite. En outre, le développement des moyens et de l'infrastructure nécessaires prendra du temps. Néanmoins, ces évaluations fourniront des informations importantes sur l'AT actuellement utilisée.

Table 2 Potency testing results^a of tetanus toxoid, by country, September 1993Tableau 2 Résultats du contrôle de l'activité^a de l'anatoxine tétanique, par pays, septembre 1993

Country – Pays	Year – Année	Number of batches – Nombre de lots	Results of potency testing – Résultats des tests d'activité
Bangladesh	1993	5	Passed ^a – Satisfaisants ^a
Brazil – Brésil	1992	3	Passed – Satisfaisants
Colombia – Colombie	1992	3	2 lots passed, 1 failed ^b 2 lots satisfaisants, 1 lot non satisfaisant ^b
Democratic People's Republic of Korea – République populaire démocratique de Corée	1993	3	Results pending – Résultats en suspens
India. – Inde.			
Manufacturer A – Fabricant A	1992	3	Passed – Satisfaisants
Manufacturer A – Fabricant A	1993	3	Passed – Satisfaisants
Manufacturer B – Fabricant B	1993	4	2 lots passed, 2 failed ^b 2 lots satisfaisants, 2 lots non satisfaisants
Manufacturer C – Fabricant C	1993	3	Passed – Satisfaisants
Iran (Islamic Republic of) – Iran (République islamique d')	1993	3	Results pending – Résultats en suspens
Mexico – Mexique	1992	3	Passed – Satisfaisants
Pakistan ^c	1991	1	Failed – Non satisfaisant
Pakistan	1993	3	Results pending – Résultats en suspens
Philippines	1993	3	Failed ^d – Non satisfaisants ^d
South Africa – Afrique du Sud	1993	3	Passed – Satisfaisants
Venezuela	1992	3	Passed – Satisfaisants
Viet Nam	1993	5	4 lots passed, 1 failed ^d 4 lots satisfaisants, 1 lot non satisfaisant ^d

^a Passed = Potency of ≥ 40 IU per human dose by a challenge test for potency relative to an International Standard, as specified by WHO Requirements – Satisfaisant = Activité ≥ 40 UI par dose destinée à l'homme, déterminée par rapport à un étalon international, selon les normes de l'OMS

^b These batches met national requirements, but did not pass the minimum potency levels specified by WHO Requirements – Ces lots étaient conformes aux normes nationales, mais l'activité était inférieure au minimum spécifié dans les normes de l'OMS

^c Nationally produced TT was used only for armed forces and not for EPI, although on occasion it was allocated to EPI. This production has been suspended, and a new process is in the research phase. Pakistan is using imported TT bulk in the interim, the potency of which should be acceptable – L'anatoxine tétanique produite dans le pays n'a été utilisée que pour les forces armées et non pour la PEV, bien qu'une certaine quantité ait été attribuée à ce dernier. La production a été suspendue et un nouveau procédé est actuellement en phase de recherche. En attendant, le Pakistan utilise une AT importée en vrac, dont l'activité devrait être acceptable

^d Tetanus component from DPT and not TT – Composante antitétanique de DTC et non AT