

## **WHO consultation on global monitoring of adverse events following immunization, 9–10 January 2006**

At its June 2005 meeting,<sup>1</sup> WHO's Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) acknowledged the work of the Uppsala Monitoring Centre (UMC),<sup>2</sup> a WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, in analysing drug-related adverse events. However, GACVS noted limitations in the monitoring of vaccine safety, including the comparatively small number of reports made to the UMC and the limited information in those reports, the inherent difficulties in using signalling tools developed for non-vaccine-related adverse drug reactions and problems communicating vaccine safety signals of potential adverse reactions. (A signal is a report on a possible causal relationship between an adverse event and a drug, the relationship being unknown or incompletely documented previously.) The GACVS recommended that WHO convene an in-depth consultation of international experts to discuss means for improving the reporting and analysis of information on vaccine safety globally. Participants at the September 2005 annual meeting of national pharmacovigilance centres<sup>3</sup> supported this initiative and called for a number of issues to be deliberated during the consultation.<sup>4</sup>

**WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 334.–

07.2006

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

## **Consultation OMS sur la surveillance mondiale des manifestations postvaccinales indésirables, 9 et 10 janvier 2006**

Lors de sa réunion en juin 2005,<sup>1</sup> le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) a reconnu les travaux de l'Uppsala Monitoring Centre (UMC),<sup>2</sup> un centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale, analysant les effets indésirables des médicaments. Le Comité a néanmoins noté des limitations dans la surveillance de la sécurité vaccinale, avec un nombre comparativement faible de rapports à l'UMC et des informations limitées dans ces rapports, les difficultés inhérentes à l'utilisation d'outils mis au point pour signaler les réactions indésirables à des médicaments autres que les vaccins et les problèmes pour transmettre les signaux des réactions indésirables potentielles pour la sécurité vaccinale (un signal est dans ce contexte un rapport sur une relation possible de cause à effet entre un effet indésirable et un médicament, cette relation étant encore inconnue ou pas complètement documentée). Le Comité a recommandé à l'OMS d'organiser une consultation d'experts internationaux chargés d'étudier de manière approfondie les moyens d'améliorer à l'échelle mondiale la notification et l'analyse des informations sur la sécurité vaccinale. Les participants à la réunion annuelle des centres nationaux de pharmacovigilance<sup>3</sup> ont apporté leur soutien à cette initiative et ont demandé qu'un certain nombre de questions soient débattues au cours de la consultation.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> See No. 2, 2006, pp. 15–19.

<sup>2</sup> See <http://www.who-umc.org>

<sup>3</sup> See [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/safety/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/safety/en/index.html)

<sup>4</sup> Twenty-eighth Annual Meeting of Representatives of the National Centres participating in the WHO Programme for International Drug Monitoring: observations from working group exercises. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*, 2005, No. 4, pp. 10–11.

<sup>1</sup> Voir N° 2, 2006, p. 15-19.

<sup>2</sup> Voir <http://www.who-umc.org>

<sup>3</sup> Voir [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/en/index.html)

<sup>4</sup> Vingt-huitième Réunion annuelle des représentants des centres nationaux participant au programme OMS de pharmacovigilance internationale: observations ressortant des exercices des groupes de travail. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*, 2005, n° 4, p. 10-11.

The need for the consultation, which was held in Geneva, Switzerland, on 9–10 January 2006, has been highlighted by, among other things, the environment of greater political interest in patient safety, the increasing recognition among immunization programmes of the relevance of vaccine safety to uptake, the importance of pharmacovigilance to public health programmes and the recognition that collaboration between groups monitoring adverse events following immunization and those monitoring adverse drug reactions at country level is not optimal in many situations.

The consultation, jointly organized by WHO's Department of Medicines Policy and Standards and the Department of Immunization, Vaccines and Biologicals, brought together experts from WHO, representatives from selected national pharmacovigilance centres, drug regulation authorities, experts on immunization and vaccine safety, members of the Brighton Collaboration<sup>5</sup> and representatives of the pharmaceutical industry and the GACVS.

The overall objective of the meeting was to review the current status of monitoring of adverse events following immunization and make recommendations on building a high-quality global monitoring system. Specific objectives included identifying concrete steps to:

- improve the quality and comprehensiveness of the reporting of adverse events by countries to the UMC database;
- strengthen communication and exchange mechanisms relating to monitoring of adverse events following immunization and signalling between national pharmacovigilance centres, national regulatory authorities and managers of immunization programmes and other surveillance departments at country level;
- improve the handling and analysis at UMC of adverse events following immunization for rapid signal identification and action.

As part of the consultation, participants were informed of ongoing activities. Currently, only 35% of 192 Member States, and only 25% of 165 non-industrialized countries, have an adequately functioning system for monitoring adverse events following immunization. WHO supports countries in strengthening their monitoring and management by providing direct technical support, building the capacity of national regulatory authorities, providing training and technical documents as well as helping countries develop these documents. Specific initiatives designed to support global monitoring and investigative capacity as well as to communicate vaccine safety issues include the GACVS and its related activities, the Vaccine Safety Net project, a proposal to establish a network of sentinel countries to monitor the effectiveness and safety of newly introduced vaccines, and collaborations with other partners and initiatives, such as the WHO Programme for International Drug Monitoring, the Brighton Collaboration, and the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)–WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance.

Plusieurs éléments ont souligné la nécessité d'organiser la consultation qui s'est tenue à Genève (Suisse) les 9 et 10 janvier 2006: un environnement où se manifeste un intérêt politique plus grand pour la sécurité des patients, la reconnaissance croissante dans les programmes de vaccination de l'intérêt de la sécurité vaccinale pour l'utilisation effective des vaccins, l'importance de la pharmacovigilance pour les programmes de santé publique et la reconnaissance que, dans de nombreux cas, la collaboration entre les groupes surveillant les manifestations postvaccinales indésirables et ceux qui s'occupent des effets indésirables des médicaments au niveau national n'est pas encore optimale.

La consultation, organisée conjointement par les départements OMS Politiques pharmaceutiques et normes et Vaccination, vaccins et produits biologiques, a réuni des experts de l'OMS, des représentants de certains centres nationaux de pharmacovigilance, des autorités nationales de réglementation, des experts de la vaccination et de la sécurité vaccinale, des membres de la Brighton Collaboration<sup>5</sup> et des représentants de l'industrie pharmaceutique et du Comité.

L'objectif général était d'examiner la situation actuelle de la surveillance des manifestations postvaccinales indésirables et de faire des recommandations pour l'établissement d'un système mondial de veille de grande qualité. Dans le détail, il s'agissait de déterminer des mesures concrètes pour:

- améliorer la qualité et l'exhaustivité de la notification des effets indésirables par les pays à la base de données de l'UMC;
- renforcer la communication et les mécanismes d'échange concernant la surveillance des manifestations postvaccinales indésirables, de même que l'envoi des signaux entre les Centres nationaux de pharmacovigilance, les autorités nationales de réglementation et les administrateurs des programmes de vaccination, ainsi que d'autres services de surveillance au niveau des pays;
- améliorer le traitement et l'analyse à l'UMC des manifestations postvaccinales indésirables pour identifier rapidement les signaux et prendre des mesures.

Dans le cadre de la consultation, les participants ont été informés des activités en cours. Actuellement, seulement 35% des 192 Etats Membres et 25% des 165 pays non industrialisés ont un système opérationnel convenable pour surveiller les manifestations postvaccinales indésirables. L'OMS aide les pays à renforcer leur surveillance et la prise en charge par une assistance technique directe, le développement des moyens des autorités nationales de réglementation en fournissant des documents de formation et des documents techniques et en aidant les pays à élaborer eux-mêmes ce type de documents. Plusieurs initiatives ont été spécifiquement conçues pour soutenir la surveillance mondiale et les moyens d'investigation, ainsi que pour communiquer sur les questions de sécurité vaccinale: le Comité et ses activités connexes, le projet de réseau sur la sécurité vaccinale (Vaccine Safety Net project), une proposition de créer un réseau de pays sentinelles pour surveiller l'efficacité et la sécurité des nouveaux vaccins introduits, et des collaborations avec d'autres partenaires et initiatives, comme le programme OMS de pharmacovigilance internationale, la Brighton Collaboration et le groupe de travail sur la pharmacovigilance pour les vaccins du Conseil des organisations internationales des sciences médicales et de l'OMS (CIOMS) – OMS.

<sup>5</sup> See <http://www.brightoncollaboration.org/>

<sup>5</sup> Voir <http://www.brightoncollaboration.org/>

The WHO Programme for International Drug Monitoring was founded in 1968 and provides a forum for Member States to collaborate in pharmacovigilance. Policy decisions are handled by the WHO Secretariat, while the UMC receives case reports of suspected adverse drug reactions and adverse events following immunization from national pharmacovigilance centres and maintains a global database, which contains more than 3.5 million reports that are analysed quarterly. Anatomical therapeutic chemical (ATC) classification codes are included in the reports in the UMC database. The ATC classification system and the defined daily dose (DDD) for drugs, developed and maintained by the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, serve as tools for drug utilization research.

The Brighton Collaboration, the CIOMS–WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance, and other groups, such as the CIOMS Working Group on Standardized MedDRA Queries, play a critical role in the development and dissemination of standardized case definitions and terminology for data collection, analysis and presentation.

Experiences in the surveillance of adverse events following immunization in two countries were shared to highlight specific issues. For example, in Sri Lanka 2 parallel systems exist: a university-associated adverse drug reaction group that also serves as the national pharmacovigilance centre and a surveillance system for adverse events that is linked to the national immunization programme and is the responsibility of the Central Epidemiology Unit of the Ministry of Health. The national pharmacovigilance centre receives a minority of the reports of adverse events following immunization and shares them with the Central Epidemiology Unit and UMC. The Central Epidemiology Unit receives the majority of reports, but they are not sent systematically either to the National Pharmacovigilance Centre or to UMC. A similar situation exists in many non-industrialized countries. Participants at the consultation acknowledged that immunization programmes must be informed about adverse events following immunization in order to respond with appropriate public health action at both sub-national and national levels and that there is often a lack of recognition of or appropriate emphasis placed on the need for data sharing.

Examples of some of the challenges inherent in data management were presented in the context of Canada's reporting system. Through the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, a standard for reporting adverse drug reactions has been agreed; this is known as the E2B format.<sup>6</sup> However, some items essential to vaccine pharmacovigilance are not handled well in this format, including the site and method of administration and other items particularly relevant to vaccines (such as birth weight and gestational age). Although data can be "translated" and exported into the E2B format, there is a

Le programme OMS de pharmacovigilance internationale a été fondé en 1968 et il est une structure de collaboration entre les Etats Membres pour la pharmacovigilance. Les décisions politiques sont traitées par le Secrétariat de l'OOMS, tandis que l'UMC reçoit les rapports de cas suspects de réactions indésirables aux médicaments et de manifestations postvaccinales indésirables envoyés par les centres nationaux de pharmacovigilance et tient à jour une base de données mondiale qui contient plus de 3,5 millions de rapports analysés tous les trimestres. Les codes de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) sont inclus dans les rapports de la base de données UMC. Le système de classification ATC et les doses journalières définies pour les médicaments, élaborées et tenues à jour par le Centre collaborateur OMS pour la méthodologie des statistiques pharmaceutiques, servent d'outils à la recherche sur l'utilisation des médicaments.

La Brighton Collaboration, le groupe de travail CIOMS–OMS sur la pharmacovigilance pour les vaccins et d'autres groupes, comme le groupe de travail CIOMS Standardized MedDRA Queries (demandes standardisées dans le dictionnaire médical pour les activités réglementaires), jouent un rôle essentiel dans la mise au point et la diffusion de définitions de cas standardisées et d'une terminologie pour la collecte, l'analyse et la présentation des données.

Les expériences de la surveillance des manifestations postvaccinales indésirables dans deux pays ont été présentées pour faire ressortir certains problèmes spécifiques. Par exemple, il existe 2 systèmes parallèles au Sri Lanka: un groupe lié à l'université sur les réactions indésirables aux médicaments, qui fait également fonction de centre national de pharmacovigilance, et un système de surveillance des effets indésirables qui est lié au programme national de vaccination et placé sous la responsabilité de l'Unité centrale d'épidémiologie du Ministère de la Santé. Le Centre national de pharmacovigilance reçoit une minorité des rapports sur les manifestations postvaccinales indésirables et les transmet à l'Unité centrale d'épidémiologie et à l'UMC. L'Unité centrale d'épidémiologie reçoit quant à elle la majorité des rapports mais ne les transmet systématiquement ni au Centre national de pharmacovigilance, ni à l'UMC. Une situation semblable existe dans de nombreux pays non industrialisés. Les participants de la consultation ont reconnu que les programmes de vaccination devaient être informés des manifestations postvaccinales indésirables afin de prendre les mesures de santé publique qui conviennent au niveau infranational et national et que, souvent, la nécessité de communiquer les informations n'était pas suffisamment reconnue ou qu'on ne mettait pas suffisamment l'accent sur cet aspect.

Des exemples des difficultés inhérentes à la gestion des données ont été présentés dans le cadre du système de notification au Canada. Par le biais de l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, une norme pour la notification des réactions indésirables aux médicaments a été acceptée; on la connaît sous le nom de format E2B.<sup>6</sup> Toutefois, ce format ne traite pas suffisamment bien certains points essentiels pour la pharmacovigilance dans le domaine des vaccins, notamment le site et la méthode d'administration et d'autres points particulièrement importants pour les vaccins (comme le poids de naissance et l'âge gestationnel). Bien que les données puissent être «traduites» et exportées dans le

<sup>6</sup> ICH. *Revision of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports E2B(R3)*, 2005 (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA632.pdf>).

<sup>6</sup> ICH. *Revision of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports E2B(R3)*, 2005 (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA632.pdf>).

potential for country data that are not accommodated by the format to be lost unless they are captured in a text field.

At the consultation, analyses were presented of the UMC database, which compared reporting patterns of adverse drug reactions and adverse events following immunization, and the results of a survey of national pharmacovigilance centres. As of June 2005, most adverse events following immunization that were reported to UMC (224 000/273 000) came from Canada, the United Kingdom and the United States. Among the 36 countries that responded to the survey of national pharmacovigilance centres and reported to UMC, there is substantial discrepancy between the number of reports of adverse immunization events forwarded to UMC and that recorded on the WHO-UNICEF Joint Reporting Form<sup>7</sup> (a tool used to collect immunization-related information from countries) during 2001-2003. Overall, fewer reports are submitted to UMC; however, some countries sent a smaller number of reports to WHO-UNICEF. In part, this reflects a lack of collaboration at country level between national pharmacovigilance centres and national immunization programmes.

The consultation noted the following:

- the majority of reports in the UMC database involve adults and non-vaccine drugs;
- UMC interacts with all national pharmacovigilance centres but does not necessarily interact with other national or international centres that monitor only adverse events following immunization;
- the present ATC/DDD system needs to be better adapted for vaccines;
- the UMC database analyses and signal generation should be separate for adverse events following immunization and those following administration of other drugs.

## Key recommendations

### Improving reporting to UMC of immunization-related adverse events

- (i) Countries are encouraged to report adverse events following immunization through their government's designated national pharmacovigilance centre.
- (ii) If a national government finds it necessary to maintain separate systems for reporting adverse events following immunization and other adverse drug reactions, then a monitoring centre for immunization-related events may be recognized as an additional reporting centre to UMC.
- (iii) Where there is no national pharmacovigilance centre, a monitoring centre for immunization-related events should be designated to send reports to UMC. In such situations, countries are encouraged to expand monitoring to cover all aspects of drug-safety reporting.

format E2B, il y a un risque que les données des pays qui ne s'intègrent pas dans ce format puissent être perdues si elles ne sont pas saisies dans un champ.

Des analyses de la base de données de l'UMC, comparant les modalités de la notification pour les réactions indésirables aux médicaments et pour les manifestations postvaccinales indésirables, ont été présentées à la consultation, de même que les résultats d'une enquête sur les centres nationaux de pharmacovigilance. En juin 2005, la plupart des notifications de manifestations postvaccinales indésirables que l'UMC avait reçues jusque-là (224 000/273 000) venaient du Canada, du Royaume-Uni et des États-Unis. Parmi les 36 pays qui ont répondu à l'enquête sur les centres de pharmacovigilance et ont fait des rapports à l'UMC, on observe des disparités substantielles entre le nombre de notifications de manifestations postvaccinales indésirables transmises à l'UMC et celles enregistrées avec le formulaire conjoint de notification OMS-UNICEF<sup>7</sup> (un outil servant à recueillir les informations sur la vaccination dans les pays) en 2001 - 2003. Globalement, l'UMC reçoit moins de rapports mais quelques pays ont envoyé un plus petit nombre de notifications à l'OMS-UNICEF. On retrouve ici en partie le manque de collaboration au niveau des pays entre les centres nationaux de pharmacovigilance et les programmes nationaux de vaccination.

La consultation a noté les points suivants:

- Dans leur majorité, les rapports de la base de données de l'UMC concernent des adultes et des médicaments autres que les vaccins;
- L'UMC a des interactions avec tous les centres nationaux de pharmacovigilance, mais pas nécessairement avec d'autres centres nationaux ou internationaux qui surveillent seulement les manifestations postvaccinales indésirables.
- Le système actuel ATC/doses journalières définies doit être mieux adapté aux vaccins.
- Les analyses et la production d'un signal par la base de données de l'UMC doivent être séparées pour les manifestations postvaccinales indésirables et les réactions indésirables consécutives à l'administration d'autres médicaments.

## Principales recommandations

### Amélioration de la notification des manifestations postvaccinales indésirables à l'UMC

- i) Il est vivement conseillé aux pays de notifier les manifestations postvaccinales indésirables par l'intermédiaire du centre national de pharmacovigilance désigné par le gouvernement.
- ii) Si un gouvernement national juge nécessaire de maintenir des systèmes séparés pour la notification des manifestations postvaccinales indésirables et les autres réactions indésirables aux médicaments, il est alors possible de reconnaître un autre centre de surveillance des événements liés à la vaccination comme centre supplémentaire de notification à l'UMC.
- iii) Lorsqu'il n'y a pas de centre national de pharmacovigilance, un centre de surveillance des manifestations postvaccinales doit être désigné pour envoyer les rapports à l'UMC. Dans cette situation, il est conseillé aux pays de développer leur surveillance de façon à couvrir tous les aspects de la notification concernant la sécurité des médicaments.

<sup>7</sup> See No. 42, 2005, pp. 361-367.

<sup>7</sup> Voir N° 42, 2005, p. 361-367.

- 
- (iv) Further work needs to be done to explore the determinants of reporting immunization-related events.

### **Improving resources and methods for reporting and analysis**

- (i) Vigibase online, a web-based tool for reporting adverse drug reactions, should be made available to countries to help them improve reporting of immunization-related events in a timely and efficient manner.
- (ii) A focal point for vaccine-related reports should be identified at national pharmacovigilance centres (for national data) and at UMC (for global data).
- (iii) Terminology used for vaccine-safety monitoring should be further developed and harmonized. The use of Brighton Collaboration case definitions should be encouraged, as should further guidance from the CIOMS–WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance.
- (iv) Poor-quality reports should not be omitted from the database, because developments in signal analysis and other analytical methods may permit better evaluation in the future. Steps should be taken to improve the quality of reports at country level.
- (v) Signal search strategies will need to be developed specifically for vaccines (using the product, antigen, additive, adjuvant or other vaccine constituent).
- (vi) The signal review panel at UMC should be strengthened to include more experts in vaccine safety.
- (vii) Joint training activities are to be encouraged for people involved in monitoring adverse events following immunization and adverse drug reactions, and for regulators, particularly through UMC courses on pharmacovigilance and the Global Training Network course on adverse events following immunization.
- (viii) The ATC classification system should be able to differentiate between types of vaccines, such as conjugate, polysaccharide, acellular, whole cell, monovalent and multivalent. A working group should be formed to address these issues.

### **Improving advocacy and collaboration**

- (i) Advocacy documents on vaccine safety monitoring should be developed and provided to countries.
- (ii) Cross-appointments of drug and vaccine safety experts on the GACVS and the WHO Advisory Committee on the Safety of Medicinal Products should be maintained and expanded if possible.
- (iii) Steps should be taken to establish collaborations between UMC and other international vaccine safety groups. ■

- iv) Des travaux complémentaires seront nécessaires pour étudier les déterminants de la notification des manifestations postvaccinales indésirables.

### **Augmentation des ressources et amélioration des méthodes pour la notification et l'analyse**

- i) Vigibase en ligne, un outil sur le Web pour notifier les réactions indésirables aux médicaments, devrait être mis à la disposition des pays pour les aider à améliorer la notification des manifestations postvaccinales indésirables afin qu'elle se fasse de manière efficace et en temps utile.
- ii) Il faut désigner dans les centres nationaux de pharmacovigilance (données nationales) et à l'UMC (données mondiales) un point focal pour les rapports liés à la vaccination.
- iii) La terminologie employée pour la surveillance de la sécurité vaccinale doit être davantage développée et harmonisée. Le recours aux définitions de cas de la Brighton Collaboration doit être encouragé, de même que l'application des orientations données par le Groupe de travail CIOMS–OMS sur la pharmacovigilance pour les vaccins.
- iv) Les rapports de mauvaise qualité ne devraient pas être éliminés de la base de données, car l'évolution dans l'analyse des signaux et d'autres méthodes analytiques pourraient permettre de meilleures évaluations à l'avenir. Il convient de prendre des mesures pour améliorer la qualité des rapports au niveau des pays.
- v) Il faudra mettre au point des stratégies de recherche des signaux spécifiques pour les vaccins (en s'appuyant sur les produits, les antigènes, les additifs, les adjuvants et les autres composants des vaccins).
- vi) Le groupe d'examen des signaux à l'UMC devrait être renforcé en y intégrant davantage d'experts de la sécurité vaccinale.
- vii) Il faut encourager les activités conjointes de formation pour les personnes impliquées dans la surveillance des manifestations postvaccinales indésirables et des réactions indésirables aux médicaments et pour les responsables de la réglementation, notamment dans le cadre des cours de l'UMC sur la pharmacovigilance et des cours du Réseau mondial de formation sur les manifestations postvaccinales indésirables.
- viii) Le système de classification anatomique, thérapeutique, chimique devrait pouvoir faire la distinction entre les divers types de vaccins, conjugués, polyosidiques, acellulaires, à germes entiers, monovalents, plurivalents. Un groupe de travail sera créé pour se pencher sur ces questions.

### **Amélioration du plaidoyer et de la collaboration**

- i) Il convient d'élaborer des documents de sensibilisation à la surveillance de la sécurité vaccinale et de les fournir aux pays.
- ii) Il faut maintenir et développer si possible les engagements croisés d'experts des médicaments et de la sécurité vaccinale au GACVS et au comité consultatif de l'OMS sur la sécurité des produits médicaux.
- iii) Il faudrait prendre des mesures pour instaurer des collaborations entre l'UMC et d'autres groupes internationaux s'occupant de la sécurité vaccinale. ■