



## Contents

337 Revised guidance on the choice of pertussis vaccines: July 2014

341 WHO Global rotavirus surveillance network – a strategic review of the first 5 years (2008–2012)

## Sommaire

337 Recommandations révisées concernant le choix des vaccins antioquelucheux: juillet 2014

341 Réseau mondial OMS de surveillance des rotavirus – examen stratégique des 5 premières années (2008–2012)

## Revised guidance on the choice of pertussis vaccines: July 2014

### Background

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. The last position paper on the use of pertussis vaccines was published in 2010<sup>1</sup> and included the following statements and recommendations:

- The efficacies of acellular pertussis vaccines (aP) and whole cell pertussis vaccines (wP) vary depending upon the case definition of pertussis used. However, the best aP vaccines have higher efficacy than low-efficacy wP vaccines but they may be less efficacious than the highest-efficacy wP vaccines in preventing whooping cough. Data suggest that for aP-containing vaccines used in low-incidence settings, a 3-dose primary series and a booster in the second year of life may provide insufficient protection for children aged >6 years; thus, these should be followed by an additional booster dose administered at the time of school entry.
- Protection against severe pertussis in infancy and early childhood can be obtained after a primary series of vaccination with wP or aP vaccine.
- Although local and systemic reactivity are more commonly associated with wP-containing vaccines, both aP-containing and wP-containing vaccines have excellent safety records. The aP-containing vaccines continue to be significantly more expensive

## Recommandations révisées concernant le choix des vaccins antioquelucheux: juillet 2014

### Généralités

Conformément à son mandat qui est de fournir aux États Membres des conseils sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre des maladies ayant des répercussions sur la santé publique internationale. La dernière note de synthèse sur l'utilisation des vaccins antioquelucheux avait été publiée en 2010<sup>1</sup> et contenait les déclarations et les recommandations suivantes:

- L'efficacité des vaccins antioquelucheux acellulaires et des vaccins antioquelucheux à germes entiers est variable selon la définition d'un cas de coqueluche employée. Néanmoins, les meilleurs vaccins acellulaires offrent une plus grande efficacité que les vaccins à germes entiers peu efficaces, mais ils peuvent s'avérer moins efficaces que les vaccins entiers les plus performants dans la prévention de la coqueluche. Les données laissent à penser qu'avec les vaccins contenant le vaccin antioquelucheux acellulaire utilisés dans des endroits où l'incidence de la maladie est faible, une primovaccination en 3 doses et un rappel administré au cours de la 2<sup>e</sup> année de vie pourraient conférer une protection insuffisante aux enfants de >6 ans, et devraient donc être suivis d'une dose de rappel supplémentaire au moment de l'entrée à l'école.
- Il est possible d'obtenir une protection contre la coqueluche sévère chez les nourrissons et les jeunes enfants après leur avoir administré une série primaire de doses du vaccin antioquelucheux à germes entiers ou acellulaire.
- Bien qu'une réactivité locale ou systémique soit courante avec les vaccins contenant le vaccin antioquelucheux à germes entiers, les vaccins renfermant l'un ou l'autre type de vaccin contre la coqueluche présentent d'excellents profils d'innocuité. Les vaccins contenant la forme acellulaire continuent

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> See No 40, 2010, pp. 385-400.

<sup>1</sup> Voir N° 40, 2010, pp. 385-400.

than wP-containing vaccines, and for many countries there is insufficient marginal benefit to consider changing from wP-containing vaccine to aP-containing vaccine. However, in countries where the higher non serious reactogenicity of wP would be an impediment to high vaccination coverage, the use of aP vaccine may be a mechanism to help improve acceptability. In these cases, aP vaccine should replace the wP vaccine in the national childhood immunization programme, either for the booster dose only or for the entire vaccination series.

In November 2012, The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization<sup>2</sup> expressed concern about the apparent resurgence of pertussis in some industrialized countries despite high vaccine coverage with aP vaccines; in some settings this resurgence was associated with an increase in infant deaths due to pertussis. SAGE had then advised countries considering a switch from wP to aP vaccines to await further SAGE guidance, or to themselves carefully review the latest evidence on aP pertussis vaccine effectiveness and the possibility that such a switch may lead to a less favourable outcome in terms of disease control. SAGE then established a pertussis working group which presented its report to SAGE in April 2014.

Following the April 2014 SAGE conclusions and recommendations,<sup>2</sup> the present document updates the WHO guidance provided in 2010 on the choice of pertussis vaccines. A full updated position paper on the use of pertussis vaccines will be published in early 2015 after SAGE has reviewed the ongoing systematic review (including effectiveness and safety) of the optimal primary immunization schedules (in association with diphtheria and tetanus toxoid-containing vaccine). This review is planned for the October 2014 SAGE meeting.

### Current evidence

A review has been carried out of epidemiological data on pertussis from 19 developing and industrialized countries in various world regions<sup>3</sup> which have wP vaccine or aP vaccine programmes achieving high coverage rates, effective disease control, and providing surveillance data that meet quality indicators. The data indicate that pertussis vaccination is highly effective in reducing disease caused by *Bordetella pertussis*, with a large decline in overall global incidence and mortality compared with the pre-vaccination era in both wP vaccine and aP vaccine using countries.<sup>4</sup> To date, there is no evidence of a widespread global resurgence of pertussis.<sup>5</sup> However there is evidence that resurgence has occurred in 5 of the 19 countries reviewed, 4 of which were exclusively using aP vaccines. Potentially, this resurgence may lead to an increase in infant deaths. The

d'être notablement plus onéreux que ceux renfermant le vaccin anticoquelucheux à germes entiers, et dans de nombreux pays, le bénéfice marginal qui justifierait le passage de vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux à germes entiers à des vaccins renfermant la forme acellulaire est insuffisant. Néanmoins, dans les pays où la réactogénicité plus forte, mais sans gravité, du vaccin à germes entiers ferait obstacle à l'obtention d'une couverture vaccinale plus étendue, l'emploi du vaccin acellulaire pourrait offrir un moyen de contribuer à une meilleure acceptabilité de la vaccination anticoquelucheuse. Dans les cas de ce type, un vaccin acellulaire remplacerait le vaccin à germes entiers dans le programme national de vaccination infantile, soit pour la dose de rappel uniquement, soit pour la totalité de la série vaccinale.

En novembre 2012, le Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination<sup>2</sup> a exprimé sa préoccupation à propos de la résurgence apparente de la coqueluche dans certains pays industrialisés, malgré le fort taux de couverture vaccinale par des vaccins acellulaires; dans certains pays, cette résurgence a été associée à une augmentation de la mortalité due à la coqueluche chez les nourrissons. Le SAGE a ensuite conseillé aux pays envisageant de passer de vaccins contenant le vaccin anticoquelucheux à germes entiers à des vaccins renfermant la forme acellulaire d'attendre d'autres recommandations de sa part ou de procéder eux-mêmes à un examen soigneux des derniers éléments d'information sur l'efficacité des vaccins anticoquelucheux acellulaires et sur le risque qu'un tel remplacement aboutisse à un résultat moins favorable en matière de lutte contre la coqueluche. Le SAGE a alors mis en place un groupe de travail sur la coqueluche, qui lui a présenté son rapport en avril 2014.

Suite aux conclusions et recommandations formulées en avril 2014 par le SAGE,<sup>2</sup> le présent document met à jour les recommandations publiées en 2010 par l'OMS concernant le choix des vaccins anticoquelucheux. Une note de synthèse totalement actualisée sur l'utilisation de ces vaccins sera publiée début 2015 après examen par le SAGE de la revue systématique en cours (couvrant l'efficacité et l'innocuité) des calendriers de primovaccination optimaux (en association avec le vaccin antidiphthérique et antitétanique). Cet examen est prévu lors de la réunion du SAGE d'octobre 2014.

### Éléments actuellement disponibles

Il a été procédé à un examen des données épidémiologiques sur la coqueluche provenant de 19 pays industrialisés ou en développement appartenant à diverses régions du monde<sup>3</sup> qui disposent de programmes de vaccination incluant l'administration du vaccin anticoquelucheux à germes entiers ou acellulaire et obtiennent des taux élevés de couverture, assurent une lutte efficace contre la maladie et disposent de données de surveillance répondant aux critères de qualité au vu des indicateurs. Les données indiquent que la vaccination anticoquelucheuse est hautement efficace pour réduire la morbidité causée par *Bordetella pertussis*, avec une baisse de grande ampleur de l'incidence et de la mortalité globales due à ce germe à l'échelle mondiale, par rapport à l'ère pré-vaccinale, dans les pays utilisant le vaccin à germes entiers, comme dans ceux mettant en œuvre le vaccin acellulaire.<sup>4</sup> À ce jour, il n'existe pas de preuve d'une résurgence étendue à l'échelle mondiale de la coqueluche.<sup>5</sup> Cependant, des

<sup>2</sup> See No.21, 2014, pp. 221–236.

<sup>3</sup> Australia, Brazil, Canada, Chile, Cuba, Denmark, Finland, France, Germany, Israel, Japan, Mexico, Norway, Portugal, Singapore, Sweden, Thailand, UK, and USA.

<sup>4</sup> WHO SAGE pertussis working group. Background paper. SAGE April 2014. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_Pertussis\\_background\\_FINAL4\\_web.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf?ua=1); accessed June 2014.

<sup>5</sup> Resurgence" is defined as a larger burden of disease than expected, given the periodic variability of naturally recurring pertussis disease, when compared to previous cycles in the same setting.

<sup>2</sup> Voir N° 21, 2014, pp. 221-236.

<sup>3</sup> Allemagne, Australie, Brésil, Canada, Chili, Cuba, Danemark, États-Unis d'Amérique, Finlande, France, Israël, Japon, Mexique, Norvège, Portugal, Singapour, Suède, Royaume-Uni et Thaïlande.

<sup>4</sup> WHO SAGE pertussis working group. Background paper. SAGE April 2014. Disponible à l'adresse: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_Pertussis\\_background\\_FINAL4\\_web.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf?ua=1); consulté en juin 2014.

<sup>5</sup> Une «résurgence» est définie comme la présence d'une charge de morbidité plus importante qu'attendu, compte tenu de la variabilité périodique de la coqueluche maladie, naturellement récurrente, par comparaison avec des cycles antérieurs dans le même pays.

increased number of cases in the one wP-using country in which resurgence was observed was considered to mainly reflect factors other than the wP vaccine used (such as differences in surveillance and laboratory methods, and low vaccine coverage).

Recent mathematical modelling studies from Australia, England and Wales, and the USA, as well as data from a baboon model of pertussis that closely resembles the human disease,<sup>6</sup> supported the hypothesis that transition from wP to aP vaccines may be associated with disease resurgence. In particular the baboon model shows that aP vaccines protect against disease but are not fully effective in preventing infection and transmission of pertussis to other animals.<sup>7</sup> It also shows that the diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) vaccines are less effective than diphtheria-tetanus-whole cell pertussis (DTwP) vaccines in preventing infection.<sup>6</sup> As in the nonhuman primates, asymptomatic transmission of *B. pertussis* to others may also occur in DTaP-immunized persons and may drive pertussis outbreaks. The other notable finding in the baboon study is the role of both Th1 and Th17 cells in the immune response to natural infection and to DTwP vaccine. It appears that both Th1 and Th17 memory responses are needed to produce sterilizing mucosal immunity. The aP vaccines induce a different type of immune response (higher Th2-promoting antibody responses, but lower Th1 and Th17 responses), and are less effective in clearing mucosal infections. The aP vaccine therefore has a lesser ability to prevent infection and reduce subsequent transmission, relative to wP and natural infection.

Although the reasons for the resurgence were found to be complex and varied by country, SAGE concluded that the shorter duration of protection and likely reduced impact on infection and transmission conferred by aP vaccines play critical roles. The influence of changes in circulating pertussis strains on the effectiveness of aP or wP vaccines was not found to contribute to observed country level resurgence.

### WHO update on the use and choice of vaccines

The main aim of pertussis vaccination is to reduce the risk of severe pertussis in infants and young children, due to the high mortality caused by the disease in this age group. All children worldwide should be immunized against pertussis, and every country should seek to achieve early and timely vaccination, initiated  $\geq 6$  weeks and no later than at 8 weeks of age, and maintain high levels of coverage ( $\geq 90\%$ ) with at least 3 doses of assured quality pertussis vaccine.

Individual protection against severe or fatal pertussis in infancy and early childhood is acquired after a pri-

éléments indiquent qu'une résurgence s'est produite dans 5 des 19 pays dont les données ont été examinées, dont 4 utilisent exclusivement des vaccins anticoquelucheux acellulaires. Cette résurgence serait susceptible d'entraîner une augmentation de la mortalité des nourrissons. L'accroissement du nombre de cas dans le pays employant le vaccin entier et pour lequel une résurgence avait été observée a été considéré comme reflétant l'influence de facteurs autres que le vaccin à germes entiers mis en œuvre (comme des différences dans les méthodes de surveillance et de laboratoire, et une faible couverture vaccinale).

Des études par modélisation récemment réalisées en Australie, en Angleterre, aux États Unis et au Pays de Galles, ainsi que des données fournies par un modèle de la coqueluche chez le babouin, qui présente des ressemblances étroites avec la maladie humaine,<sup>6</sup> étayaient l'hypothèse d'une association possible entre le passage du vaccin à germes entiers au vaccin acellulaire et la résurgence de la maladie. En particulier, le modèle de la coqueluche chez le babouin montre que les vaccins acellulaires protègent contre cette maladie, mais ne sont pas totalement efficaces dans la prévention de l'infection et de la transmission à d'autres animaux.<sup>7</sup> Il montre aussi que les vaccins vaccins antidiphthériques- anticoquelucheux – antitétaniques à composante coquelucheuse acellulaire (DTCa) sont moins efficaces que les vaccins de type antidiphthériques- anticoquelucheux – antitétaniques à cellules entières (DTCe) dans la prévention de l'infection.<sup>6</sup> Comme chez les primates non humains, la transmission asymptotique de *B. pertussis* peut également se produire chez des personnes vaccinées avec le DTCa et entraîner des flambées de coqueluche. L'autre résultat notable fourni par l'étude sur le babouin est le rôle des cellules Th1 et Th17 dans la réponse immunitaire à l'infection naturelle et à la vaccination par le DTCe. Il apparaît que les réponses mémoires en Th1 et Th17 sont l'une et l'autre nécessaires pour produire une immunité mucosale stérilisante. Le vaccin acellulaire induit un type différent de réponse immunitaire (réponse en anticorps promoteurs Th2 plus forte, mais des réponses en TH1 et Th17 plus faibles) et présente une moindre efficacité dans l'élimination des infections mucosales. Il possède donc une capacité plus faible à prévenir l'infection et à réduire ultérieurement la transmission, par rapport au vaccin à germes entiers et à l'infection naturelle.

Même si les raisons de la résurgence ont été trouvées complexes et variables d'un pays à l'autre, le SAGE a conclu que la plus faible durée de protection et l'effet probablement réduit sur l'infection et la transmission fournis par les vaccins acellulaires jouent un rôle critique. Il n'a pas été constaté de contribution à la résurgence observée à l'échelle des pays d'un impact éventuel du changement des souches de *B. pertussis* circulantes sur l'efficacité des vaccins.

### Mise à jour de l'OMS sur l'utilisation et le choix des vaccins

Le but principal de la vaccination anticoquelucheuse est de réduire le risque de coqueluche sévère chez le nourrisson et le jeune enfant en raison de la mortalité provoquée par cette maladie dans cette tranche d'âge. Tous les enfants dans le monde devraient être vaccinés contre la coqueluche et chaque pays devrait s'efforcer de pratiquer une vaccination précoce et en temps utile (débutée à 6 semaines ou plus et au plus tard à 8 semaines) et de maintenir des taux de couverture élevés ( $\geq 90\%$ ) par au moins 3 doses de vaccin anticoquelucheux de qualité garantie.

La protection individuelle contre la coqueluche sévère ou mortelle pendant la petite enfance est acquise après une série

<sup>6</sup> Warfel JM, Beren J, Kelly VK, Lee G, Merkel TJ. Nonhuman primate model of pertussis. *Infect Immun* 2012;80(4):1530–1536.

<sup>7</sup> Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(2):787–792.

<sup>6</sup> Warfel JM, Beren J, Kelly VK, Lee G, Merkel TJ. Nonhuman primate model of pertussis. *Infect Immun* 2012; 80(4):1530-1536.

<sup>7</sup> Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(2):787-792.

mary series of vaccination with either wP or aP vaccine in healthy infants.

Evidence suggests that  $\geq 90\%$  coverage with highly efficacious vaccines leads to high levels of protection in children in the  $< 5$  year age group. Any reduction in overall coverage can lead to an increase in cases of pertussis.

Available evidence indicates that licensed aP vaccines have lower initial efficacy, faster waning of immunity, and possibly a reduced impact on transmission relative to currently internationally available wP vaccines.

When considering a switch from wP to aP vaccines, countries need to consider the overall goal of their immunization programme. Disease-related mortality in the first year of life can be significantly reduced using a primary series of either wP or aP vaccination, whereas the protection of older children or adults requires repeated boosting with the less reactogenic aP vaccines.

Countries where  $< 5$  doses of pertussis vaccine (only 3 primary doses, or 3 primary doses plus 1 booster) are used/affordable should continue to use wP vaccines for primary pertussis infant vaccination. Surveillance and modeling data suggest that the use of aP vaccines will result in a resurgence of pertussis after a number of years and this resurgence might also lead to an increased risk of death in those too young to be vaccinated. The magnitude and timing of this resurgence are difficult to predict, given the many factors that intervene such as vaccine coverage, natural immunity, vaccine type, and vaccination schedules. Thus, the switch from wP to aP vaccines for primary infant immunization should only be considered if the inclusion in the national immunization schedules of large numbers of doses (including several boosters) can be assured; this has major financial implications due to the much higher cost of aP vaccines and much larger number of doses required.

Countries currently using aP vaccine may continue using this vaccine but should consider the need for additional booster doses and strategies to prevent early childhood mortality in case of resurgence of pertussis.<sup>4</sup> ■

primaire de vaccinations avec le vaccin à germes entiers ou acellulaire chez le nourrisson en bonne santé.

Les données laissent à penser qu'une couverture  $\geq 90\%$  avec des vaccins hautement efficaces conduit à des niveaux de protection élevés dans la tranche d'âge des moins de 5 ans. Toute diminution de la couverture globale est susceptible d'entraîner une augmentation des cas de coqueluche.

Les éléments disponibles indiquent que les vaccins acellulaires homologués fournissent une moindre efficacité initiale, une immunité disparaissant plus rapidement et potentiellement un impact plus limité sur la transmission que les vaccins à germes entiers actuellement disponibles sur le marché international.

Lorsqu'ils envisagent de passer des vaccins à germes entiers aux vaccins acellulaires, les pays doivent tenir compte de l'objectif global de leur programme de vaccination. La mortalité par coqueluche au cours de la première année de vie peut être notablement réduite par une série primaire de vaccinations avec un vaccin à germes entiers ou acellulaire, tandis que la protection des enfants plus âgés ou des adultes nécessite des doses de rappel répétées de vaccin acellulaire moins réactogène.

Les pays qui n'utilisent/ne peuvent se permettre que  $< 5$  doses de vaccin anticoquelucheux (3 doses primaires seulement, ou 3 doses primaires plus une dose de rappel) devraient continuer à mettre en œuvre le vaccin à germes entiers pour la primovaccination des nourrissons contre la coqueluche. Les données de surveillance et de modélisation amènent à penser que l'utilisation de vaccins acellulaires entraînera une résurgence de la coqueluche au bout d'un certain nombre d'années et que cette résurgence pourra aussi conduire à un risque accru de décès chez les enfants trop jeunes pour être vaccinés. Le moment où interviendra cette résurgence et son ampleur sont difficiles à prévoir compte tenu des nombreux facteurs qui interviennent tels que la couverture vaccinale, l'immunité naturelle, le type de vaccin et les calendriers de vaccination. Ainsi, le passage des vaccins à germes entiers aux vaccins acellulaires pour la primovaccination des nourrissons ne devra être envisagé que s'il est possible de garantir l'inclusion dans les calendriers nationaux de vaccination d'un plus grand nombre de doses (y compris plusieurs doses de rappel); cette condition a des implications financières importantes en raison du coût nettement plus élevé des vaccins acellulaires et du nombre bien plus important de doses requises.

Les pays qui utilisent actuellement le vaccin acellulaire peuvent continuer à l'utiliser mais devront répondre à la nécessité de doses de rappel supplémentaires et de stratégies pour prévenir la mortalité pendant la petite enfance en cas de résurgence de la coqueluche.<sup>4</sup> ■

## WHO Global rotavirus surveillance network – a strategic review of the first 5 years (2008–2012)

Rotavirus is a leading cause of severe gastroenteritis among children aged  $< 5$  years worldwide, accounting for  $\sim 5\%$  of child deaths annually.<sup>1</sup> Since 2009, WHO has recommended that rotavirus vaccines be included in all national immunization programmes, particularly in countries with high diarrhoea-related child mortality.<sup>2</sup> As of April 2014, 56 (29%) of 194 WHO Member States had introduced rotavirus vaccine, with 20 (38%) of those countries eligible for financial support from the GAVI Alliance, a public-private global health partnership that helps increase access to immunization in low-

<sup>1</sup> See No. 5, 2013, pp. 49–64.

<sup>2</sup> See No. 51/52, 2009, pp. 533–540.

## Réseau mondial OMS de surveillance des rotavirus – examen stratégique des 5 premières années (2008–2012)

Dans le monde entier, le rotavirus est une cause majeure de gastro-entérite sévère chez l'enfant de  $< 5$  ans et il est à l'origine de  $\sim 5\%$  des décès d'enfants chaque année.<sup>1</sup> Depuis 2009, l'OMS a recommandé d'inclure les vaccins antirotavirus dans tous les programmes nationaux de vaccination, en particulier dans les pays enregistrant une mortalité élevée de l'enfant imputable à la diarrhée.<sup>2</sup> En avril 2014, 56 (29%) des 194 États Membres de l'OMS avaient introduit le vaccin antirotavirus, 20 d'entre eux (38%) pouvant prétendre à l'appui financier de l'Alliance GAVI, un partenariat mondial public-privé pour la santé qui aide à développer l'accès à la vaccination dans les

<sup>1</sup> Voir N° 5, 2013, pp. 49–64.

<sup>2</sup> Voir N° 51/52, 2009, pp. 533–540.

income countries.<sup>3,4</sup> Key factors for countries to consider in the decision to introduce rotavirus vaccine include local burden, trends, and age distribution of disease.<sup>5</sup> Disease surveillance systems can play a key role in providing such information and potentially serve as platforms for impact assessments following vaccine introduction.

## Background

In 2008, WHO brought together existing regional surveillance networks to establish a standardized global sentinel hospital surveillance network for rotavirus disease, with financial support from the GAVI Alliance. The Global Rotavirus Surveillance Network, coordinated by WHO, includes sentinel surveillance hospitals and laboratories that report clinical features and rotavirus testing data for children <5 years of age hospitalized with acute gastroenteritis to Ministries of Health (MoH) and WHO. In addition to managerial oversight, WHO provides technical assistance to countries, as well as financial support for surveillance activities to countries eligible for GAVI funding. During the period prior to introduction of the vaccine, original objectives of the network were to: (i) provide data for describing disease epidemiology, including disease burden; (ii) establish a platform to measure impact after vaccine introduction; and (iii) identify circulating strains and strain distribution. Objectives following vaccine introduction were to: (i) assess disease trends; (ii) monitor changes in circulating strains; and (iii) use the platform for assessment of vaccine effectiveness.

During 2008 to 2012, WHO established a network of sentinel hospital and national laboratories supported by regional reference laboratories and a global reference laboratory. Additionally, WHO launched an annual external quality assessment programme targeting participating laboratories, developed a standardized protocol for sentinel site assessments, provided technical advice and laboratory supplies to sites, and shared data semi-annually via a global surveillance and information bulletin.<sup>6</sup> In 2011, WHO established an informal Technical Advisory Group (iTAG) of experts for new vaccine surveillance and a laboratory technical working group to provide guidance for further improvement and standardization of the global surveillance network. Between 2008 and 2012, the global network expanded from 131 sites in 36 countries to 178 sites in 60 countries (72% of which were eligible for GAVI support) from all 6 WHO regions.

In 2013, WHO conducted a strategic review of surveillance network performance within the context of the recommendation for quality case-based disease surveillance in the 2011–2020 Global Vaccine Action Plan.<sup>7</sup> The objectives

pays à faible revenu.<sup>3,4</sup> Les facteurs essentiels à envisager par les pays pour décider d'introduire le vaccin antirotavirus comportent la charge locale, les tendances et la répartition de la maladie selon l'âge.<sup>5</sup> Les systèmes de surveillance des maladies peuvent jouer un rôle essentiel pour fournir ces informations et servir potentiellement de plateformes pour les évaluations de l'impact après l'introduction du vaccin.

## Informations générales

En 2008, l'OMS a réuni 2 réseaux régionaux de surveillance existants pour créer un réseau mondial et standardisé de surveillance des rotaviroses par hôpitaux sentinelles, avec l'appui financier de l'Alliance GAVI. Le Réseau mondial de surveillance des rotavirus (Global Rotavirus Surveillance Network), coordonné par l'OMS, comporte des hôpitaux sentinelles et des laboratoires qui notifient aux ministères de la santé et à l'OMS les caractéristiques cliniques et les résultats des tests de recherche des rotavirus pour les enfants de <5 ans hospitalisés pour une gastro-entérite aiguë. En plus de la supervision administrative, l'OMS fournit une assistance technique aux pays, ainsi qu'une aide financière pour les activités de surveillance dans ceux qui peuvent prétendre à un financement de l'Alliance GAVI. Au cours de la période précédant l'introduction du vaccin, le réseau avait à l'origine pour objectifs: i) de fournir des données pour décrire l'épidémiologie de la maladie, charge de morbidité comprise; ii) de créer une plateforme pour mesurer l'impact du vaccin après son introduction; et iii) d'identifier les souches en circulation et leur répartition. Après l'introduction du vaccin, les objectifs sont devenus les suivants: i) évaluer les tendances de la maladie; ii) suivre les modifications des souches en circulation; et iii) utiliser la plateforme pour évaluer l'efficacité du vaccin.

De 2008 à 2012, l'OMS a mis en place un réseau d'hôpitaux sentinelles et de laboratoires nationaux soutenus par des laboratoires régionaux et un laboratoire mondial de référence. De plus, elle a lancé un programme d'évaluation annuelle externe de la qualité pour les laboratoires participants, élaboré un protocole standardisé pour l'évaluation des sites sentinelles, donné aux sites des avis techniques et des fournitures de laboratoire et communiqué tous les 6 mois les informations au moyen d'un bulletin mondial de surveillance et d'information.<sup>6</sup> En 2011, l'OMS a constitué un groupe consultatif technique informel (iTAG) d'experts pour la surveillance des nouveaux vaccins et un groupe de travail technique sur les laboratoires pour améliorer et standardiser encore le réseau mondial de surveillance. De 2008 à 2012, le réseau mondial est passé de 131 sites sentinelles dans 36 pays à 178 sites dans 60 pays (dont 72% pouvant prétendre à l'aide de l'Alliance GAVI) dans l'ensemble des 6 Régions de l'OMS.

En 2013, l'OMS a procédé à une examen stratégique du fonctionnement du réseau de surveillance dans le cadre de la recommandation du Plan d'action mondial pour les vaccins 2011–2020, qui demande une surveillance des cas de maladie de qualité.<sup>7</sup> Les

<sup>3</sup> International Vaccine Access Center. VIMS report: global vaccine introduction. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, March 2014.

<sup>4</sup> PATH. Rotavirus vaccine introductions: worldwide. PATH; April 2014. Available from: <http://sites.path.org/rotavirusvaccine/rotavirus-advocacy-and-communications-toolkit/country-introduction-maps-and-list>; accessed June 2014.

<sup>5</sup> World Health Organization. Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme: from decision to implementation and monitoring. World Health Organization; April 2014. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111548/1/9789241506892\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111548/1/9789241506892_eng.pdf); accessed June 2014.

<sup>6</sup> See [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/resources/NUVI/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/resources/NUVI/en/)

<sup>7</sup> World Health Organization. Global vaccine action plan 2011–2020. World Health Organization: Geneva, Switzerland; 2013.

<sup>3</sup> International Vaccine Access Center. VIMS report: global vaccine introduction. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, mars 2014.

<sup>4</sup> PATH. Rotavirus vaccine introductions: worldwide. PATH; April 2014. Disponible sur: <http://sites.path.org/rotavirusvaccine/rotavirus-advocacy-and-communications-toolkit/country-introduction-maps-and-list>, consulté en juin 2014.

<sup>5</sup> Organisation mondiale de la Santé. Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme: from decision to implementation and monitoring. Organisation mondiale de la Santé, avril 2014. Disponible sur: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111548/1/9789241506892\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111548/1/9789241506892_eng.pdf), consulté en juin 2014.

<sup>6</sup> Voir [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/resources/NUVI/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/resources/NUVI/en/)

<sup>7</sup> Organisation mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour les vaccins 2011–2020. Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse), 2013.

of the review were to: (i) assess whether, and to what extent, the 2008 objectives for the network were met; (ii) assess MoH perspectives on the need for and value of the network; (iii) assess laboratory network management; (iv) review existing data management systems; (v) assess the adequacy of resources available to WHO; and (vi) provide recommendations for strengthening the network and assess the network's utility as a platform for other vaccine-preventable disease surveillance.

### Structure of the strategic review

WHO, in accordance with iTAG and technical partner guidance, carried out the following assessments to review surveillance network performance during 2008–2012: (i) self-administered questionnaires to obtain country-level expert and MoH staff opinions about the value of the surveillance data for supporting national decisions on vaccine introduction; (ii) reviews of the laboratory network and data management systems by external consultants; (iii) review of published scientific literature and GAVI vaccine introduction applications to evaluate the use of rotavirus surveillance data; and (v) internal review of WHO activities and funding disbursement. WHO also analysed data from sentinel sites that had reported  $\geq 10$  months of data and tested  $\geq 100$  stool specimens each year in 2011 and 2012. Data analysis for sites that met these inclusion criteria included description of the burden, trends, and age distribution of rotavirus disease, rotavirus genotype distribution, and rotavirus disease trends pre- and post-vaccine introduction in countries which had sufficient data.

WHO and iTAG members discussed review methodology and preliminary findings during monthly teleconferences, leading to a comprehensive review of all findings during a meeting in September 2013. Findings and proposed actions to strengthen the surveillance network and further improve surveillance data quality and use were presented to the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) in November 2013.<sup>8</sup>

### Summary of strategic review findings

Countries in all WHO regions valued and used the rotavirus surveillance platform and data for vaccine introduction decisions, as well as for disease burden estimates and advocacy. In some cases, countries used the platform to conduct special studies to assess vaccination impact on rotavirus disease. During 2011–2012, 169 sites in 55 countries reported all rotavirus surveillance data for both years to WHO (*Map 1*). A total of 79 (47%) sites in 37 countries met the reporting and testing inclusion criteria for data analysis, including 63 (80%) sites in 32 countries eligible for GAVI Alliance support. Of the 37 countries with sites meeting the inclusion criteria, 13 (35%) had introduced rotavirus vaccine nationally and 1 had introduced rotavirus vaccine sub-nationally in 1 province. Among sites included in the analysis, the median monthly proportion of eligible children enrolled in surveillance was 93%. The mean percentage of rotavirus detection among 75 353 tested children was 36%, with the largest percentage positive

objectifs de cet examen étaient les suivants: i) évaluer si, et dans quelle mesure, les objectifs de 2008 pour le réseau ont été atteints; ii) évaluer les points de vue des ministères de la santé quant à la nécessité et à l'utilité du réseau; iii) évaluer la gestion du réseau de laboratoires; iv) examiner les systèmes existants de gestion des données; v) évaluer si les ressources disponibles pour l'OMS sont suffisantes; et vi) faire des recommandations pour renforcer le réseau et évaluer son utilité en tant que plateforme pour la surveillance d'autres maladies évitables par la vaccination.

### Structure de l'examen stratégique

Suivant les orientations données par l'iTAG et le partenaire technique, l'OMS a procédé aux évaluations suivantes pour examiner le fonctionnement du réseau de surveillance de 2008 à 2012: i) questionnaires auto-administrés pour connaître les opinions des experts au niveau des pays et du personnel des ministères de la santé sur l'utilité des données de la surveillance pour aider à prendre des décisions nationales sur l'introduction de vaccins; ii) examen du réseau de laboratoire et des systèmes de gestion des données par des consultants externes; iii) examen de la littérature scientifique publiée et des demandes d'introduction de vaccins soumises à l'Alliance GAVI pour évaluer l'utilisation des données de la surveillance du rotavirus; et iv) examen interne des activités de l'OMS et des versements de fonds. L'OMS a aussi analysé les données provenant des sites sentinelles ayant transmis  $\geq 10$  mois de données et ayant analysé  $\geq 100$  échantillons de selles chaque année, en 2011 et 2012. L'analyse des données pour les sites répondant aux critères d'inclusion comportait la description de la charge, des tendances et de la répartition des rotavirus selon l'âge, la répartition des génotypes viraux, et les tendances de la maladie avant et après l'introduction du vaccin dans les pays disposant de suffisamment de données.

L'OMS et les membres de l'iTAG ont discuté de la méthodologie de l'examen et des résultats préliminaires lors de téléconférences mensuelles, pour aboutir à un examen complet de tous les résultats lors d'une réunion en septembre 2013. Les conclusions et les mesures proposées pour renforcer le réseau de surveillance et améliorer davantage la qualité des données et leur utilisation ont été présentées à la réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) en novembre 2013.<sup>8</sup>

### Résumé des conclusions de l'examen stratégique

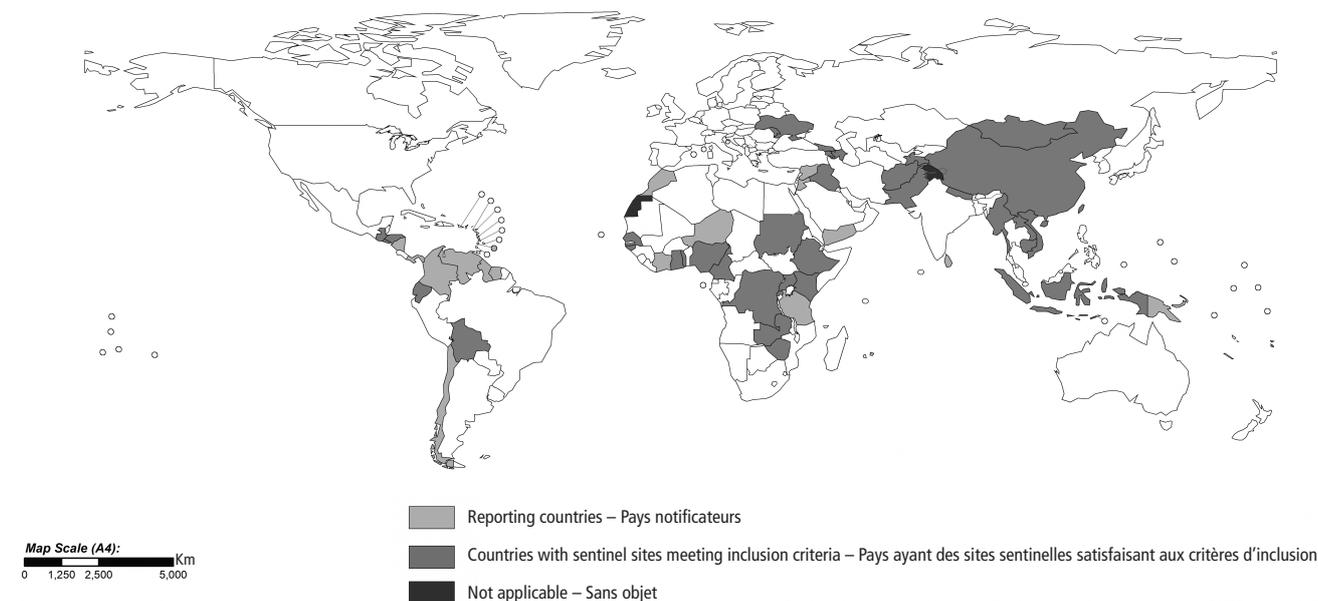
Dans toutes les Régions de l'OMS, les pays ont apprécié et utilisé la plateforme de surveillance des rotavirus et les données pour prendre les décisions d'introduction du vaccin, pour estimer la charge de morbidité et pour mener des actions de plaidoyer. Dans certains cas, les pays ont utilisé la plateforme pour faire des études spéciales afin d'évaluer l'impact de la vaccination sur les rotaviroses. En 2011–2012, 169 sites dans 55 pays ont transmis à l'OMS toutes les données de la surveillance des rotavirus pour les 2 années (*Carte 1*). Au total 79 sites (47%) dans 37 pays ont satisfait aux critères d'inclusion en matière de transmission des rapports et de tests pour l'analyse des données, dont 63 sites (80%) dans 32 pays pouvant prétendre à l'aide de l'Alliance GAVI. Sur les 37 pays ayant des sites remplissant les critères d'inclusion, 13 (35%) avaient introduit le vaccin antirotavirus sur le plan national et 1 à un niveau inférieur, dans une province. Dans les sites inclus dans l'analyse, la proportion médiane mensuelle d'enfants éligibles recrutés dans la surveillance a été de 93%. Le pourcentage moyen de détection de rotavirus parmi les 75 353 enfants ayant eu des tests a été de 36%, la proportion de

<sup>8</sup> For further information on SAGE see <http://www.who.int/immunization/sage/en/>

<sup>8</sup> Pour en savoir plus sur le SAGE, consulter: <http://www.who.int/immunization/sage/en/>

Map 1 **Reporting countries and countries with sentinel sites meeting inclusion criteria, WHO – Global Rotavirus Surveillance Network, 2011–2012**

Carte 1 **Pays notificateurs et pays ayant des sites sentinelles satisfaisant aux critères d'inclusion, OMS – Réseau mondial de surveillance des rotavirus, 2011-2012**



Source: World Health Organization/ Family, Women's, and Children's Health cluster – Organisation mondiale de la santé / Groupe Santé de la famille, de la femme et de l'enfant

Map: Expanded Programme on Immunization (EPI) of the Department of Immunization, Vaccines and Biologicals – Carte: Programme élargi de vaccination du Département Vaccination, vaccins et produits biologiques

© WHO 2014. All rights reserved. – © OMS 2014. Tous droits réservés.

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. – Les limites et appellations figurant sur cette carte ou les désignations employées n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

(42%) in those aged 6–11 months. The most frequently observed rotavirus genotypes during 2009–2012 were the 5 considered globally prevalent – (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] and G9P[8]) – although there were regional differences.

The strategic review team concluded that sites included in the analysis were meeting the 2008 objectives for documenting presence of disease, describing disease epidemiology, using surveillance as a platform for special studies in some countries, and using the data for policy decisions. The majority of countries eligible for GAVI support and sites receiving financial support consistently met performance indicator targets for recruitment, testing, and reporting. The review team considered that the network would benefit from enhanced management to ensure accountability at all levels and noted that lack of standardized data formats and incomplete linkage of clinical and laboratory data in some locations limited the network's ability to undertake real-time performance monitoring and analysis. To fully support the global network, additional human and financial resources are needed at all levels to support management, data processing and analysis, and recommended on-site assessments, and also to support countries not eligible for GAVI support. Short-term, year-to-year funding inhibited longer term programme planning and investment at all network levels.

positifs la plus importante (42%) étant chez les enfants âgés de 6 à 11 mois. Les génotypes de rotavirus les plus fréquemment observés de 2009 à 2012 ont été les 5 considérés comme ayant une prévalence mondiale – (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] and G9P[8]) – avec toutefois des différences régionales.

L'équipe de l'examen stratégique a conclu que les sites inclus dans l'analyse remplissaient les objectifs fixés en 2008 s'agissant d'attester la présence de la maladie, de décrire l'épidémiologie, d'utiliser la surveillance comme une plateforme pour des études spéciales dans certains pays et de se servir des données pour les décisions politiques. La majorité des pays pouvant prétendre à l'aide de l'Alliance GAVI et les sites recevant l'appui financier atteignaient régulièrement les cibles des indicateurs de performance fixées pour le recrutement, les tests et la notification. L'équipe d'examen a considéré qu'un renforcement de la gestion bénéficierait à l'ensemble du réseau pour garantir la responsabilisation à tous les niveaux et a relevé que l'absence de formats standardisés pour la présentation des données et le lien incomplet entre les informations cliniques et celles des laboratoires dans certains endroits limitaient la capacité du réseau à entreprendre un suivi et une analyse des performances en temps réel. Pour soutenir pleinement le réseau mondial, il faut des ressources humaines et financières supplémentaires à tous les niveaux, pour appuyer la gestion, le traitement et l'analyse des données, pour faire les évaluations recommandées sur site, et pour soutenir les pays ne pouvant pas prétendre à l'aide de l'Alliance GAVI. Le financement à court terme, d'une année sur l'autre, empêche la planification du programme et les investissements sur le plus long terme à tous les niveaux du réseau.

## SAGE-endorsed findings and recommendations

In November 2013, SAGE endorsed the strategic review findings and agreed that the experience of the network's first 5 years should inform future surveillance needs.<sup>9</sup> SAGE also noted that surveillance data will be essential to secure long-term national funding for rotavirus vaccines in some countries, and that it will be important to demonstrate vaccine impact in epidemiologic settings not reflected by existing impact data.<sup>7</sup> Key recommendations endorsed by SAGE included:<sup>7</sup>

- i. revision of the surveillance objectives to align more closely with the current and future vaccine introduction landscape;
- ii. further standardization to ensure the generation of credible, well-defined data with linking of clinical and laboratory data at all levels and real-time monitoring of system performance;
- iii. sharing of standardized, case-based data at all levels; use of identifiers for linking of clinical and laboratory results; zero/negative reporting to differentiate absence of cases from lack of reporting; and progress on data management including the use of software with editing and verification capability;
- iv. development of performance measures and agreements on: (i) sentinel site eligibility for on-going participation in the network; (ii) standards for the reference laboratories including site visits, conduct of specialized testing, and testing of a systematic sample of specimens from all sites for laboratory quality control; and (iii) WHO roles in support of the network; and
- v. additional human and financial resources to strengthen the networks, through increased access to technical assistance, laboratory quality assurance/control processes, data management systems, exchange of lessons learnt, and collaboration.

### Comment

The Global Rotavirus Surveillance Network has met its original objectives to document and describe rotavirus disease burden and provide useful data to inform policy decisions. However, the network can be enhanced further and will require continual performance monitoring for it to be responsive to the changing information needs of all immunization stakeholders. Moving forward, WHO, under guidance of the iTAG and technical immunization partners, will work to implement the strategic review recommendations and to monitor sentinel hospital site and laboratory performance on a quarterly basis. WHO has developed a management framework that defines implementation activities and timelines. Implementation of the strategic review recommendations will improve the network's performance and ability to integrate with other surveillance platforms, and will provide higher quality surveillance data for use in decisions related to vaccine introduction and vaccination programme sustainability. ■

## Conclusions et recommandations approuvées par le SAGE

En novembre 2013, le SAGE a approuvé les conclusions de l'examen stratégique et convenu que l'expérience ressortant des 5 premières années du réseau devait apporter un éclairage sur les besoins futurs de la surveillance.<sup>9</sup> Il a également relevé que les données de la surveillance seront essentielles pour assurer le financement national des vaccins antirotavirus sur le long terme dans certains pays et qu'il sera important de démontrer l'impact du vaccin dans des contextes épidémiologiques pour lesquels on ne dispose pas de données à ce sujet.<sup>7</sup> Les principales recommandations approuvées par le SAGE sont les suivantes:<sup>7</sup>

- i. révision des objectifs de la surveillance pour s'aligner plus étroitement sur la situation actuelle et future des introductions de vaccins;
- ii. continuation de la standardisation pour garantir la production de données crédibles et bien définies, avec un lien entre les données cliniques et celles des laboratoires à tous les niveaux, et le suivi en temps réel des performances du système;
- iii. échanges de données standardisées, basées sur les cas, à tous les niveaux; recours à des identifiants pour associer les résultats cliniques à ceux des laboratoires; notification zéro/négative pour faire la distinction entre l'absence de cas et le manque de notification; progrès sur la gestion des données, avec l'utilisation de logiciels ayant des fonctions d'édition et de vérification;
- iv. élaboration de mesures de la performance et d'accords sur: i) l'éligibilité des sites sentinelles pour une participation continue au réseau; ii) les normes pour les laboratoires de référence, avec des visites sur site, la réalisation de tests spécialisés et un échantillonnage systématique de spécimens provenant de tous les sites pour le contrôle de la qualité des laboratoires; et iii) les rôles de l'OMS en appui au réseau; et
- v. ressources humaines et financières supplémentaires pour renforcer les réseaux, par un accès accru à l'assistance technique, aux processus de contrôle/assurance de la qualité des laboratoires, aux systèmes de gestion des données, à l'échange des enseignements tirés et à la collaboration.

### Commentaire

Le Réseau mondial de surveillance des rotavirus a atteint ses objectifs de départ, à savoir attester et décrire la charge de morbidité due au rotavirus et fournir des informations utiles pour orienter les décisions politiques. Il est cependant possible de renforcer encore le réseau, qui nécessitera un suivi continu de ses performances pour être réactif à l'évolution des besoins d'information au niveau de toutes les parties prenantes dans le domaine de la vaccination. Allant de l'avant, l'OMS, guidée par l'iTAG et les partenaires techniques de la vaccination, travaillera à la mise en œuvre des recommandations de l'examen stratégique et au suivi trimestriel des sites hospitaliers sentinelles et des performances des laboratoires. L'OMS a mis au point un cadre de gestion qui définit les activités et les calendriers de la mise en œuvre. L'application des recommandations de l'examen stratégique améliorera les résultats du réseau et sa capacité à s'intégrer avec d'autres plateformes de surveillance, et elle fournira des données de surveillance de meilleure qualité pour prendre des décisions relatives à l'introduction de vaccins et à la pérennité des programmes de vaccination. ■

<sup>9</sup> See No. 1, 2014, pp. 1–20.

<sup>9</sup> Voir N° 1, 2014, pp. 1-20.