



## Contents

- 37 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 17–18 December 2008

## Sommaire

- 37 Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 17-18 décembre 2008

## Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 17–18 December 2008

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an expert clinical and scientific advisory body, was established by WHO to deal with vaccine-safety issues of potential global importance independently from WHO and with scientific rigour.<sup>1</sup> GACVS held its nineteenth meeting in Geneva, Switzerland, during 17–18 December 2008.<sup>2</sup> The committee reviewed the safety profiles of rotavirus vaccines and human papillomavirus (HPV) vaccines, discussed several vaccine safety alerts in immunization programmes supported by WHO and reviewed the progress of its subgroups.

### Safety of rotavirus vaccines

The committee had previously reviewed the safety of Rotateq and Rotarix vaccines, mainly in the context of data gathered from large-scale clinical trials set up before both vaccines had been registered. The results of these trials had been reassuring in terms of providing information indicating that any risk of intussusception associated with either of the 2 new vaccines was lower than the level that had been associated with the (withdrawn) Rotashield vaccine. It was recognized that as the new vaccines were used in public health programmes, and as larger numbers of infants were vaccinated, it would be possible to get better estimates of any risk of intussusception or other adverse effects associated with either vaccine. The committee has previously emphasized the importance of such studies.

At the meeting, the committee was presented with post-marketing information on the rotavirus vaccines from each of the 2 manufacturers, from the Immunization Safety Office of the United States Centers

## Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 17-18 décembre 2008

Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS), composé de spécialistes des questions scientifiques et techniques, a été créé par l'OMS pour traiter, en toute indépendance et avec la rigueur scientifique voulue, des problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale.<sup>1</sup> Le GACVS a tenu sa dix-neuvième réunion à Genève (Suisse), les 17 et 18 décembre 2008.<sup>2</sup> Il s'est penché sur les profils d'innocuité des vaccins antirotavirus et des vaccins anti-papillomavirus humain (PVH), a examiné plusieurs alertes à la sécurité vaccinale survenues dans des programmes de vaccination soutenus par l'OMS et a examiné les progrès accomplis par ses sous-groupes.

### Innocuité des vaccins antirotavirus

Le Comité avait précédemment examiné l'innocuité du Rotateq et du Rotarix, principalement dans le cadre des données rassemblées à partir d'essais cliniques à grande échelle organisés avant que ces deux vaccins n'aient été homologués. Les résultats de ces essais avaient été rassurants en ce qu'ils avaient fourni des informations indiquant que tout risque d'invagination associé à l'un quelconque de ces 2 nouveaux vaccins était inférieur à celui associé au vaccin Rotashield (retiré). Il a été reconnu que, comme ces nouveaux vaccins étaient utilisés dans des programmes de santé publique et qu'un plus grand nombre de nourrissons étaient vaccinés, il serait possible d'obtenir de meilleures estimations concernant un quelconque risque d'invagination ou d'autres effets indésirables associés à l'un ou à l'autre vaccin. Le Comité a précédemment souligné l'importance de ces études.

Lors de la réunion, des informations postcommercialisation sur les vaccins antirotavirus ont été présentées au Comité par chacun des 2 fabricants, l'Immunization Safety Office des Centers for Disease Control and Prevention des

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

01.2009  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

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

<sup>2</sup> GACVS invited additional experts to present evidence with respect to the safety of rotavirus vaccines and human papillomavirus vaccines. Depending on the session, these experts were affiliated with the University of Melbourne Royal Children's Hospital in Australia; the United States Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, GA, USA; RTI International in Atlanta, GA, USA; Merck Research Laboratories in West Point, PA; and GlaxoSmithKline Biologicals in Rixensart, Belgium.

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

<sup>2</sup> Le GACVS a invité d'autres experts à présenter des données relatives à l'innocuité des vaccins antirotavirus et des vaccins anti-papillomavirus humain. Selon la question abordée, ces experts étaient affiliés au Royal Children's Hospital de l'Université de Melbourne en Australie; aux Centers for Disease Control and Prevention d'Atlanta, GA, Etats-Unis; au RTI International d'Atlanta, GA, Etats-Unis; aux Merck Research Laboratories de West Point, PA, Etats-Unis; ou à GlaxoSmithKline Biologicals de Rixensart, Belgique.

for Disease Control and Prevention using data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) and Vaccine Safety Datalink (VSD) surveillance systems, from the Australian National Immunization Program and from the PAHO Network for Rotavirus Vaccines.

Surveillance data from the manufacturer of Rotateq from several ongoing studies did not indicate an increased risk of intussusception following vaccination compared with background rates, but these studies were relatively small and the confidence intervals of the possible risk were wide.

Data from 2 years of experience in VAERS with the use of Rotateq in the United States were presented. During this time, 267 cases of intussusception had been reported among recipients of >14 million doses of vaccine distributed. Analyses of these data did not identify signals indicative of an increased risk of intussusception associated with Rotateq, but use of VSD would provide a better assessment. In VSD, analysis of 5 cases of intussusception (only 2 of which were validated after medical record review) among recipients of 205 000 doses of Rotateq did not indicate an increased risk of intussusception and enabled a risk of the level of 1/25 000 doses to be ruled out with reasonable confidence (a risk about 10-fold lower than that associated with Rotashield).

Data from the manufacturer on cases of intussusception following vaccination with Rotarix indicated that about 32 million doses of Rotarix had been distributed, predominantly in several Latin American countries. A total of 161 cases of intussusception had been reported following vaccination, 106 within 30 days of vaccination. Crude analysis indicated that the measured incidence rates were generally below background rates of disease incidence, but these data were difficult to interpret because of the likely high level of underreporting and some possible delays in the use of distributed doses. More detailed prospective studies are ongoing in Mexico and are due to start in the United States.

The committee was also informed of ongoing studies to assess the safety of Rotarix in healthy infants, HIV-infected infants and pre-term infants in Africa, and noted the encouraging early findings of these studies with respect to both efficacy and safety.

In Australia, rotavirus vaccines had been introduced for the indigenous population in October 2006 and nationally in July 2007. Different vaccines had been chosen by different states. Data on cases of intussusception are being ascertained through a national passive reporting system, and enhanced surveillance is being undertaken in 4 sentinel sites. The committee was presented with preliminary data indicating that a small number of cases of intussusception had been observed in infants who had received a rotavirus vaccine and that there appeared to be some clustering in the first 10 days following vaccination. However, a reporting bias could not be excluded and it was not yet clear whether the number of cases was raised above background rates; detailed analysis was pending the acquisition of further data.

The committee was encouraged by the description of the surveillance network being developed in some Latin American countries, with facilitation by PAHO. No clear signals of vaccine-related adverse effects were yet apparent, but further strengthening of the surveillance network is a priority. These studies were also serving to accumulate data on the background natural frequency of

Etats-Unis se servant des données des systèmes de surveillance que sont le Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) et le Vaccine Safety Datalink (VSD), le Programme national de vaccination australien et le Réseau de l'OPS concernant les vaccins antirotavirus.

Les données de la surveillance provenant du fabricant du Rotateq et tirées de plusieurs études en cours n'ont pas indiqué un risque accru d'invagination suite à la vaccination par comparaison avec les taux de base, mais ces études étaient relativement petites et les intervalles de confiance du risque éventuel grands.

Les données du VAERS portant sur 2 ans d'expérience de l'utilisation du Rotateq aux Etats-Unis ont été présentées. Au cours de cette période, 267 cas d'invagination avaient été notifiés chez des vaccinés et >14 millions de doses distribuées. Les analyses de ces données n'ont pas permis d'identifier des signaux indiquant un risque accru d'invagination associé au Rotateq, mais le recours au VSD fournirait une meilleure évaluation. Dans le système VSD, l'analyse de 5 cas d'invagination (dont seulement 2 ont été validés après examen du dossier médical) survenus chez les vaccinés ayant reçu en tout 205 000 doses de Rotateq n'a pas indiqué un risque accru d'invagination et a permis d'écartier un degré de risque de 1/25 000 doses avec une confiance raisonnable (soit un risque environ 10 fois plus faible que celui associé au Rotashield).

Les données du fabricant relatives aux cas d'invagination survenus à la suite d'une vaccination par le Rotarix ont indiqué qu'environ 32 millions de doses de Rotarix avaient été distribuées, principalement dans plusieurs pays d'Amérique latine. Cent soixante et un cas d'invagination ont été notifiés au total après vaccination, dont 106 dans les 30 jours suivant celle-ci. Une analyse sommaire a indiqué que ces taux d'incidence étaient en général situés au-dessous des taux de base de l'incidence naturelle de la maladie, mais ces données ont été difficiles à interpréter du fait du niveau probablement élevé de la sous-notification et des retards possibles dans l'utilisation des doses distribuées. Des études prospectives plus précises sont en cours au Mexique et doivent débiter aux Etats Unis.

Le Comité a également été informé des études en cours visant à évaluer l'innocuité du Rotarix chez des nourrissons en bonne santé, des nourrissons infectés par le VIH et des nourrissons prématurés en Afrique, et a pris note des premiers résultats encourageants de ces études concernant aussi bien l'efficacité que l'innocuité.

En Australie, les vaccins antirotavirus ont été introduits en octobre 2006 pour la population autochtone et en juillet 2007 à l'échelle nationale. Différents vaccins ont été choisis par les différents états. Les données relatives aux cas d'invagination sont vérifiées au moyen d'un système national de notification passive, et une surveillance renforcée est appliquée dans 4 sites sentinelles. Des données préliminaires ont été présentées au Comité indiquant qu'un petit nombre de cas d'invagination avaient été observés chez des nourrissons ayant reçu un vaccin antirotavirus et qu'il semblait y avoir un certain regroupement des cas au cours des 10 premiers jours suivant la vaccination. Toutefois, il n'a pas été possible d'exclure un biais de notification, et on ne sait pas encore avec certitude si le nombre de cas était supérieur au taux de base; pour une analyse détaillée, il faudra attendre de disposer de données supplémentaires.

Le Comité a été favorablement impressionné par la description du réseau de surveillance mis en place dans certains pays d'Amérique latine, avec l'aide de l'OPS. Aucun signal net d'effets indésirables associés aux vaccins n'est apparu jusqu'ici, mais le renforcement de ce réseau de surveillance est une priorité. Ces études ont également servi à accumuler les données sur la fréquence naturelle de base de l'invagination chez le nourris-

intussusception among infants. From the above-mentioned reports, the committee was reassured that an intussusception risk of the order of that which had been associated with Rotashield could be ruled out with confidence, but the available post-marketing surveillance data were still too few to rule out, with confidence, a risk of substantially lower magnitude. The committee emphasized the importance of continuing to accumulate post-marketing surveillance data on intussusception and other possible adverse effects and stressed particularly the importance of setting up surveillance systems for such effects as the vaccines were introduced into increasing numbers of developing countries.

### Safety of human papillomavirus vaccines

The committee reviewed the latest SAGE recommendations on HPV vaccines as well as data related to their large-scale use as well as publications on early post-marketing surveillance. The post-licensure data from the United States regarding one HPV vaccine (Gardasil) were reassuring; the safety profile was similar to that found in the pre-licensure trials. No evidence of previously undetected serious adverse events had been found that were causally related with use of this vaccine. Of the several new scientific articles on the use of HPV vaccines published since the GACVS meeting in June 2007,<sup>3</sup> 3 focused on safety findings with observations on syncope, hypersensitivity, anaphylaxis and central demyelinating diseases. Of note was the finding of a study by Brotherton and colleagues<sup>4</sup> conducted in New South Wales, Australia following the introduction of Gardasil. They reported 7 cases of anaphylaxis occurring within 30 minutes of vaccination during the administration of 269 000 doses of the vaccine. This rate was significantly higher than had been observed in a comparable school-based programme with meningococcal C vaccination. However, there were no serious sequelae following appropriate management. After careful methodological review, neither this report nor the other reports raised sufficient concern to change previous advice given by GACVS. In particular, there was no convincing evidence in the publication purporting an association between HPV vaccination and central demyelinating diseases.<sup>5</sup> While allergic reactions and syncope can occur after injection with HPV vaccine, usual safety precautions should suffice.

As many countries have only recently introduced HPV vaccines at the national level, and as plans exist to introduce the vaccines in numerous countries with varying capabilities for monitoring of adverse events following immunization (AEFI), the committee calls for increased attention to building capacity for post-marketing surveillance in those countries where introduction is being planned. The committee also agreed to update comprehensively the review of post-marketing safety profile of HPV vaccines at its June 2009 meeting.

son. D'après les rapports mentionnés ci-dessus, le Comité a pu être rassuré quant au fait qu'on pouvait exclure avec certitude un risque d'invagination de l'ordre de celui qui avait été associé au Rotashield, mais les données de la surveillance postcommercialisation disponibles étaient encore trop fragmentaires pour pouvoir exclure avec certitude un risque d'une ampleur nettement inférieure. Le Comité a souligné qu'il était important de continuer à accumuler les données de la surveillance postcommercialisation sur l'invagination et d'autres effets indésirables possibles, et a particulièrement insisté sur l'importance de la mise en place de systèmes de surveillance de ces effets au fur et à mesure que ces vaccins sont introduits dans un nombre toujours plus grand de pays en développement.

### Innocuité des vaccins anti-papillomavirus humain

Le Comité a examiné les dernières recommandations du SAGE relatives aux vaccins anti-PVH, ainsi que les données liées à leur utilisation à grande échelle et les publications sur les débuts de la surveillance postcommercialisation. Les données après mise sur le marché provenant des États-Unis concernant un vaccin (Gardasil) ont été rassurantes: le profil de sécurité du vaccin anti-PVH était semblable à celui trouvé dans les essais avant homologation. On n'a trouvé aucune preuve de la présence de manifestations indésirables graves qui n'auraient pas été détectées auparavant et qui seraient en rapport avec l'utilisation de ce vaccin. Parmi les nouveaux articles scientifiques relatifs à l'utilisation des vaccins anti-PVH publiés depuis la réunion de juin 2007 du GACVS,<sup>3</sup> 3 se sont intéressés aux résultats concernant l'innocuité, faisant état d'observations relatives à des cas de syncope, d'hypersensibilité, d'anaphylaxie et de maladies démyélinisantes centrales. La découverte d'une étude de Brotherton et al.<sup>4</sup> menée en Nouvelle-Galles du Sud (Australie) à la suite de l'introduction du Gardasil est à noter. Ils ont notifié 7 cas d'anaphylaxie survenus dans les 30 minutes suivant la vaccination au cours de l'administration de 269 000 doses de vaccin. Ce taux était significativement plus élevé que celui observé dans un programme de vaccination antiméningococcique C comparable mené en milieu scolaire. Toutefois, il n'y a pas eu de séquelles graves après une prise en charge appropriée. Après un examen méthodologique soigneux, pas plus cette notification que les autres n'ont suscité suffisamment de préoccupations pour que l'on modifie le conseil donné précédemment par le GACVS. En particulier, il n'y a pas eu de preuve convaincante en faveur d'une association entre la vaccination anti-PVH et les maladies démyélinisantes centrales dans la publication qui a suivi.<sup>5</sup> Si des réactions allergiques et une syncope peuvent se produire après l'injection du vaccin anti-PVH, l'application des précautions habituelles devrait suffire à en limiter les effets.

Comme de nombreux pays n'ont introduit que récemment les vaccins anti-PVH à l'échelle nationale et qu'il existe des plans visant à introduire ces vaccins dans de nombreux pays où les possibilités de surveillance des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) ne sont pas toujours les mêmes, le Comité demande qu'on porte une attention accrue à la création des moyens nécessaires à la surveillance postcommercialisation dans les pays où une telle introduction est prévue. Le Comité a également convenu de mettre totalement à jour l'examen du profil d'innocuité postcommercialisation des vaccins anti-PVH lors de sa réunion de juin 2009.

<sup>3</sup> See No. 28/29, 2007, pp. 255-256.

<sup>4</sup> Brotherton JML et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Canadian Medical Association Journal*, 2008, 179:525-533.

<sup>5</sup> Sutton I et al. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Multiple Sclerosis*, 19 September 2008. [e-publication ahead of print].

<sup>3</sup> Voir N° 28/29, 2007, pp. 255-256.

<sup>4</sup> Brotherton JML et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Canadian Medical Association Journal*, 2008, 179:525-533.

<sup>5</sup> Sutton I et al. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Multiple Sclerosis*, 19 septembre 2008. [publication en ligne avant impression].

## Vaccine safety alerts

A brief description of recent safety alerts following vaccination was presented. These included reports of 3 clusters of deaths following administration of 2 measles-containing vaccine products in India; a cluster of deaths following administration of pentavalent DTP-HepB-Hib<sup>6</sup> vaccine in Sri Lanka; an isolated death following administration of DTP, HepB and oral poliovirus vaccine in the Lao People's Democratic Republic; and a cluster of AEFI with a combined measles-rubella vaccine, including 1 death in the Ukraine. There is a paucity of information concerning the outcomes of 2 of the 3 investigations conducted in India, and delays or incompleteness in addressing safety issues associated with the mass immunization campaign in the Ukraine. In no instance could evidence of safety issues with the vaccine products be demonstrated. However, failure to capture relevant information and to respond to requests for additional work-up, as well as decision-making not supported by evidence, limit capacity to reach an unequivocal judgement on potential underlying causes of the events. Improved capacity for investigation and analysis, as well as clear communication regarding risks of immunization, is critical to avoid unnecessary and harmful disruption of immunization programmes. GACVS recommends that countries review their capacity to respond to vaccine safety issues and their strategies in addressing risks associated with immunization. Finally, GACVS had recently responded to the publication of a scientific article that had suggested a possible association between the use of one particular hepatitis B vaccine product and the delayed occurrence of multiple sclerosis. The details of a GACVS assessment of those findings, which in the view of the committee did not provide convincing evidence of an association of the vaccine with multiple sclerosis, can be found on the GACVS web site.<sup>7</sup>

## GACVS subgroups

There are 4 GACVS subgroups. Each subgroup has the mandate to further knowledge in its respective area. The subgroup on immune deficiencies has developed an agenda for systematically reviewing published data on vaccine adverse events for primary and acquired immune deficiencies. The subgroup on global monitoring of AEFI provides guidance to the WHO Secretariat on optimal ways to improve monitoring of AEFI at the global level, with particular reference to low-income and middle-income countries. The subgroup on safety of vaccine components is considering how to create a vaccine excipient database and how to address scientifically concerns involving non-immunogenic vaccine components. Finally, the subgroup on influenza vaccines safety reviews the available evidence about reactions to various seasonal and pandemic influenza vaccines. The findings from these subgroups are regularly discussed with GACVS and will be reported upon once consideration of a specific topic or subtopic has been completed. ■

## Alertes à la sécurité vaccinale

Une description brève des alertes récentes à la sécurité vaccinale a été présentée. Elle comprenait des rapports faisant état de 3 groupes de décès ayant fait suite à l'administration de 2 produits vaccinaux contenant le vaccin antirougeoleux en Inde; un groupe de décès ayant fait suite à l'administration d'un vaccin DTC-HepB-Hib pentavalent<sup>6</sup> au Sri Lanka; un décès isolé ayant fait suite à l'administration du vaccin DTC, du HepB et du VPO en République démocratique populaire lao; et un groupe de MAPI dues à un vaccin antirougeoleux/antirubéoleux, dont 1 décès, en Ukraine. Il y a très peu d'informations concernant les résultats de 2 des 3 études menées en Inde et des retards ou des manquements dans la réponse apportée aux problèmes de sécurité associés à la campagne de vaccination de masse en Ukraine. En aucun cas, on n'a pu mettre en évidence des problèmes d'innocuité des vaccins. Toutefois, l'impossibilité d'obtenir des informations utiles et de répondre aux demandes d'éléments supplémentaires, de même qu'une prise de décision non étayée par des preuves limitent la capacité que l'on a de parvenir à un jugement clair sur les causes sous-jacentes possibles de ces manifestations. Il est essentiel d'améliorer les moyens d'investigation et d'analyse, et d'avoir une communication claire concernant les risques que présente la vaccination, si l'on veut éviter de désorganiser inutilement et de façon dommageable les programmes de vaccination. Le GACVS recommande que les pays examinent les moyens dont ils disposent pour répondre aux problèmes de sécurité vaccinale et leurs stratégies pour faire face aux risques associés à la vaccination. Enfin, le GACVS a récemment répondu à la publication d'un article scientifique ayant laissé entendre qu'il pouvait y avoir une association entre l'utilisation d'un vaccin anti hépatite B précis et la survenue différée d'une sclérose en plaques. Le détail d'une évaluation de ces résultats par le GACVS qui, de l'opinion du Comité, n'a pas fourni des preuves convaincantes d'une association de ce vaccin avec la sclérose en plaques peut être consulté sur le site Web du GACVS.<sup>7</sup>

## Sous-groupes du GACVS

Il existe 4 sous-groupes du GACVS. Chacun d'entre eux a pour mandat de compléter les connaissances dans son domaine respectif. Le sous-groupe sur les immunodéficiences a élaboré un programme visant à examiner systématiquement les données publiées relatives aux manifestations indésirables des vaccins en cas d'immunodéficiences primaires ou acquises. Le sous-groupe sur la surveillance mondiale des MAPI fournit des indications au Secrétariat de l'OMS sur la meilleure façon d'améliorer la surveillance des MAPI à l'échelle mondiale, et plus particulièrement dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Le sous-groupe sur la sécurité des constituants vaccinaux étudie la façon dont on pourrait créer une base de données des excipients vaccinaux et dont on pourrait répondre scientifiquement aux préoccupations relatives à des constituants non immunogènes des vaccins. Enfin, le sous-groupe sur l'innocuité des vaccins antigrippaux examine les données disponibles sur les réactions aux divers vaccins contre la grippe saisonnière et la grippe pandémique. Les résultats de ces sous-groupes sont régulièrement analysés avec le GACVS et feront l'objet d'un rapport une fois que l'étude d'un sujet ou l'une de ses composantes aura été achevée. ■

<sup>6</sup> Vaccination with diphtheria-tetanus-pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* type b.

<sup>7</sup> See [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/hepatitisb/multiple\\_sclerosis/oct\\_2008/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/hepatitisb/multiple_sclerosis/oct_2008/en/index.html)

<sup>6</sup> Vaccination par le DTC, le vaccin anti-hépatite B et le vaccin anti-*Haemophilus influenzae* de type b.

<sup>7</sup> Voir [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/hepatitisb/multiple\\_sclerosis/oct\\_2008/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/hepatitisb/multiple_sclerosis/oct_2008/en/index.html).