



## Contents

- 317 Rotavirus vaccine and intussusception: report from an expert consultation  
321 Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, June 2011

## Sommaire

- 317 Vaccins antirotavirus et invaginations intestinales: rapport d'une consultation d'experts  
321 Réunion du Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, juin 2011

## Rotavirus vaccine and intussusception: report from an expert consultation

### Introduction

In 2009, WHO recommended that rotavirus vaccines be included in routine childhood vaccination programmes in all countries, and specifically in countries where  $\geq 10\%$  of mortality among children aged  $< 5$  years is caused by diarrhoea.<sup>1</sup> Two live, attenuated, orally administered rotavirus vaccines are licensed: a monovalent human rotavirus vaccine strain known as RV1 (Rotarix, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) and a pentavalent bovine-human reassortant vaccine with a strain known as RV5 (RotaTeq, Merck and Co., West Point, PA, USA). These vaccines are used in routine childhood immunization schedules in a number of middle-income and high-income countries. Several low-income countries in Africa and Asia which are eligible for funding from GAVI have expressed interest in introducing rotavirus vaccines into their programmes. In anticipation of the introduction of this vaccine into Africa and Asia, a group of technical experts and public health officials met to review emerging data on intussusception related to current rotavirus vaccines and to propose activities to prepare for widespread introduction in these areas. This report summarizes the key issues discussed at a meeting convened by PATH in March 2011.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> See No. 50, 2009, pp. 533–540.

<sup>2</sup> This consultation was organized by PATH and held on 3–4 March 2011 in Seattle. It included representatives from: the Aga Khan University, Karachi, Pakistan; the University of Ghana, Accra, Ghana; the University of Melbourne, Melbourne, Australia; Baylor College, Houston, TX, USA; the University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; the Center for Vaccine Development, Bamako, Mali; the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA; the Bill and Melinda Gates Foundation, Seattle, WA, USA; WHO Headquarters, Geneva, Switzerland; the Pan American Health Organization, Washington, DC, USA; GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium; and Merck Vaccines, West Point, PA, USA.

## Vaccins antirotavirus et invaginations intestinales: rapport d'une consultation d'experts

### Introduction

En 2009, l'OMS a recommandé à tous les pays, et plus particulièrement à ceux où les décès par diarrhée représentent  $\geq 10\%$  de la mortalité chez les enfants de  $< 5$  ans, d'inclure les vaccins antirotavirus dans leurs programmes de vaccination systématique de l'enfant.<sup>1</sup> Deux vaccins vivants, atténués, administrés par voie orale, sont homologués: un vaccin monovalent humain, RV1 (Rotarix, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgique) et un vaccin pentavalent réassorti bovin-humain, RV5 (RotaTeq, Merck and Co., West Point, Pennsylvanie, États-Unis). Ces vaccins sont utilisés dans les programmes de vaccination systématique de l'enfant dans un certain nombre de pays à revenu intermédiaire et élevé. Plusieurs pays à faible revenu en Afrique et en Asie, remplissant les conditions requises pour un financement de l'Alliance GAVI, ont manifesté leur intérêt pour l'introduction des vaccins antirotavirus dans leurs programmes. En prévision de cette introduction en Afrique et en Asie, un groupe d'experts techniques et de responsables de la santé publique se sont réunis pour examiner les données récentes sur les invaginations intestinales en relation avec les vaccins antirotavirus actuels et pour proposer des activités afin de préparer une introduction généralisée dans ces régions. Le présent rapport fait une synthèse des points essentiels étudiés à la réunion convoquée par le programme de technologie appropriée pour la santé (PATH) en mars 2011.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Voir N° 50, 2009, pp. 533–540.

<sup>2</sup> Cette consultation a été organisée par le programme PATH les 3 et 4 mars 2011 à Seattle. Elle a réuni des représentants de l'Université Aga Khan, Karachi (Pakistan); de l'Université du Ghana, Accra (Ghana); de l'Université de Melbourne, Melbourne (Australie); du Baylor College, Houston (Texas – États-Unis); de l'Université de Witwatersrand, Johannesburg (Afrique du Sud); du Centre pour le Développement des Vaccins, Bamako (Mali); des Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (Géorgie – États-Unis); de la Fondation Bill et Melinda Gates, Seattle (Washington – États-Unis); du Siège de l'OMS, Genève (Suisse); de l'Organisation panaméricaine de la Santé, Washington, DC (États-Unis); de GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Belgique); et de Merck Vaccines, West Point (Pennsylvanie – États-Unis).

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

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

07.2011  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

Because a previously licensed rotavirus vaccine was associated with an increased risk of intussusception in the period immediately after vaccination and, as a consequence, was withdrawn from use in the United States in 1999,<sup>3,4</sup> this adverse event has been carefully monitored for current vaccines, initially by conducting large safety and efficacy trials for each vaccine and now through postmarketing surveillance. No increased risk of intussusception has been detected with either RV1 or RV5 in 2 clinical trials, each of which included about 60 000–70 000 infants, and that were designed to detect a risk similar to that seen with the previous rotavirus vaccine.<sup>5,6</sup> However, postmarketing surveillance of both currently available rotavirus vaccines has detected a small increased risk of intussusception (about 1–2/100 000 infants vaccinated) in some settings shortly after the first dose is administered.<sup>7,8,9</sup> This risk is 5–10 times lower than that observed with the previously licensed vaccine, and the benefits of rotavirus vaccination against severe diarrhoea and death from rotavirus infection far exceed the risk of intussusception.<sup>10, 11, 12, 13, 14, 15, 16</sup> WHO reaffirmed its recommendation that rotavirus vaccines should be used globally after reviewing the evidence and assessing the risks and benefits of the vaccines in routine use.<sup>17</sup> Nevertheless, the risk of intussusception should continue to be monitored as the vaccines are introduced into new geographical areas, and this will require strengthening surveillance in countries that do not have adequate capacity to detect adverse events.

Comme un précédent vaccin antirotavirus homologué avait été associé à un risque accru d'invagination intestinale dans les jours suivant la vaccination et, par conséquent, retiré aux États-Unis en 1999,<sup>3, 4</sup> cet effet indésirable a été soigneusement surveillé pour les vaccins actuels, tout d'abord en menant de grands essais d'innocuité et d'efficacité pour chaque vaccin et, maintenant, au moyen de la surveillance après la mise sur le marché. Que ce soit pour le RV1 ou le RV5, aucune augmentation du risque d'invagination n'a été détectée lors de 2 essais cliniques, chacun portant sur environ 60 000 à 70 000 nourrissons et conçu pour détecter un risque semblable à celui observé pour le vaccin antirotavirus précédent.<sup>5, 6</sup> Toutefois, pour les 2 vaccins antirotavirus actuellement disponibles, la surveillance après la mise sur le marché a détecté une légère augmentation du risque d'invagination (de l'ordre de 1–2/100 000 nourrissons vaccinés) dans certains contextes, peu après l'administration de la première dose.<sup>7, 8, 9</sup> Ce risque est 5 à 10 fois plus faible que celui observé pour le précédent vaccin homologué et les bienfaits de la vaccination antirotavirus, qui évite les diarrhées sévères et la mort par infection à rotavirus, dépassent de loin le risque d'invagination.<sup>10, 11, 12, 13, 14, 15, 16</sup> Après avoir examiné les données factuelles et évalué les risques et les avantages de l'utilisation systématique des vaccins antirotavirus, l'OMS a réaffirmé sa recommandation de les utiliser dans le monde entier.<sup>17</sup> Il faut cependant continuer de surveiller le risque d'invagination à mesure que les vaccins sont introduits dans de nouvelles zones géographiques, ce qui supposera un renforcement de la surveillance dans les pays qui n'ont pas des capacités suffisantes de détection des événements indésirables.

<sup>3</sup> Murphy TV et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344:564–572.

<sup>4</sup> Intussusception among recipients of rotavirus vaccine – United States, 1998–1999. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1999, 48:577–581.

<sup>5</sup> Vesikari T et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:23–33.

<sup>6</sup> Ruiz-Palacios GM et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:11–22.

<sup>7</sup> See No. 8, 2011, pp. 66–72.

<sup>8</sup> Buttery JP et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine*, 2011, 29:3061–3066.

<sup>9</sup> Baggs J, Haber P. Continued surveillance for intussusception (IS) following RotaTaq in VAERS and VSD. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, 2010 (<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/mtg-slides-oct10/12-4-rotavirusRotaTaq.pdf>, accessed July 2011).

<sup>10</sup> Richardson V et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362:299–305.

<sup>11</sup> Curns AT et al. Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states. *Journal of Infectious Diseases*, 2010, 201:1617–1624.

<sup>12</sup> Buttery JP et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30 (Suppl. 1):S25–S29.

<sup>13</sup> Yen C et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30 (Suppl. 1):S6–S10.

<sup>14</sup> Quintanar-Solares M et al. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children <5 years of age in Mexico. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30 (Suppl. 1):S11–S15.

<sup>15</sup> Raes M et al. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30(7):e120–e125 doi: 10.1097/INF.0b013e318214b811 ([http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2011/07000/Reduction\\_in\\_Pediatric\\_Rotavirus\\_related.33.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2011/07000/Reduction_in_Pediatric_Rotavirus_related.33.aspx), accessed July 2011).

<sup>16</sup> Paulke-Korinek M et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine*, 2011, 29:2791–2796.

<sup>17</sup> See No. 5, 2011, pp. 38–43.

<sup>3</sup> Murphy TV et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344:564–572.

<sup>4</sup> Intussusception among recipients of rotavirus vaccine—United States, 1998–1999. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1999, 48:577–581.

<sup>5</sup> Vesikari T et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:23–33.

<sup>6</sup> Ruiz-Palacios GM et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:11–22.

<sup>7</sup> Voir N° 8, 2011, pp. 66–72.

<sup>8</sup> Buttery JP et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine*, 2011, 29:3061–3066.

<sup>9</sup> Baggs J, Haber P. Continued surveillance for intussusception (IS) following RotaTaq in VAERS and VSD. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, 2010 (<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/mtg-slides-oct10/12-4-rotavirusRotaTaq.pdf>, accessed July 2011).

<sup>10</sup> Richardson V et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362:299–305.

<sup>11</sup> Curns AT et al. Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states. *Journal of Infectious Diseases*, 2010, 201:1617–1624.

<sup>12</sup> Buttery JP et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30 (Suppl. 1):S25–S29.

<sup>13</sup> Yen C et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30 (Suppl. 1):S6–S10.

<sup>14</sup> Quintanar-Solares M et al. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children <5 years of age in Mexico. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30 (Suppl. 1):S11–S15.

<sup>15</sup> Raes M et al. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30(7):e120–e125 doi: 10.1097/INF.0b013e318214b811 ([http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2011/07000/Reduction\\_in\\_Pediatric\\_Rotavirus\\_related.33.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2011/07000/Reduction_in_Pediatric_Rotavirus_related.33.aspx), accessed July 2011).

<sup>16</sup> Paulke-Korinek M et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine*, 2011, 29:2791–2796.

<sup>17</sup> Voir N° 5, 2011, pp. 38–43.

## Preparing for vaccine introduction in Africa and Asia

There is limited information on the incidence of intussusception and its risk factors in countries in Asia and Africa. Also, no large-scale trials of rotavirus vaccines have been conducted in these settings to assess whether there is an increased risk of intussusception associated with vaccination. It is highly desirable to develop capacities for monitoring the vaccines' safety and assessing their effectiveness because these capacities provide data that enable informed decisions to be made about the benefits and risks of vaccination for local populations. Most low-income and middle-income countries do not yet have such capacities. WHO and its partners (such as regulators, members of industry and technical agencies) are developing a global blueprint for vaccine safety to support countries in increasing their capacity. Essential components of the blueprint include developing an effective, spontaneous reporting system for adverse events following immunization (AEFI) and a national expert advisory body to review serious AEFIs. However, due to the low incidence of intussusception, spontaneous reporting of cases following vaccination is unlikely to be sufficient to detect a low increase in risk. Active approaches to surveillance, in which cases of intussusception are systematically reviewed and vaccination status verified, are more likely to provide timely information. This type of active surveillance has been conducted in the WHO Region of the Americas,<sup>7</sup> and adapting this approach to other parts of the world will require that attention be paid to several important details. It will be necessary to:

- use a clinical definition of intussusception that can be applied in many countries so that cases can be correctly diagnosed, both prior to and after the vaccine is introduced. The feasibility of using the Brighton Collaboration's definition for intussusception in a variety of settings should therefore be assessed. While this definition has been prospectively validated in some settings,<sup>18</sup> it has yet to be validated in Africa;
- establish active surveillance through a network of sentinel hospitals in selected countries that adopt the vaccine early to minimize the impact that variations in diagnostic criteria may have on the analysis of the risk of intussusception. This sentinel network could also conduct etiological studies to understand better the causes of intussusception and to examine treatment patterns and rates of surgery;
- conduct studies in only a few key locations with sufficient populations to estimate reliably the incidence of intussusception because it is a relatively rare condition. Ideally, surveillance should be initiated  $\geq 1$  year prior to introducing the vaccine;
- use a self-control case-series that pools data from several early-adopter countries that are using active surveillance in sentinel hospitals. This

## Préparation de l'introduction du vaccin en Afrique et en Asie

On dispose d'informations limitées sur l'incidence de l'invagination et ses facteurs de risque dans les pays asiatiques et africains. Il n'y a pas eu non plus d'essais de grande envergure des vaccins antirotavirus dans ces pays pour évaluer si un risque accru d'invagination s'associe à la vaccination. Il est fortement souhaitable de développer des capacités de surveillance de l'innocuité des vaccins et d'évaluation de leur efficacité, car c'est ainsi que l'on obtient les données permettant de prendre des décisions en étant bien informé des avantages et des risques de la vaccination pour les populations locales. La plupart des pays à revenu faible ou intermédiaire ne disposent pas encore de ces capacités. L'OMS et ses partenaires (responsables de la réglementation, représentants de l'industrie, organismes techniques) sont en train de mettre au point un projet mondial pour l'innocuité des vaccins, afin d'aider les pays à développer leurs capacités. Ses éléments essentiels sont la mise en place d'un système efficace de notification spontanée des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) et d'un organe national consultatif d'experts pour examiner les MAPI sérieuses. En raison de la faible incidence de l'invagination, il est cependant improbable que la notification spontanée des cas après la vaccination soit suffisante pour détecter une faible augmentation du risque. Des approches actives de la surveillance, consistant à examiner systématiquement les cas d'invagination et à vérifier le statut vaccinal, fourniront plus vraisemblablement des informations en temps voulu. La Région OMS des Amériques<sup>7</sup> a conduit ce type de surveillance active mais l'adaptation de cette méthode dans d'autres régions du monde imposera de prendre en compte plusieurs détails importants. Il sera nécessaire:

- d'utiliser une définition clinique de l'invagination intestinale applicable à de nombreux pays, de façon à diagnostiquer correctement les cas, aussi bien avant qu'après l'introduction du vaccin. Il faudrait donc évaluer si la définition de l'invagination donnée par la Brighton Collaboration est effectivement applicable dans différents cadres. S'il y a bien eu une validation prospective de cette définition dans certains endroits,<sup>18</sup> cela n'a pas encore été le cas en Afrique;
- d'instituer une surveillance active par un réseau d'hôpitaux sentinelles dans des pays sélectionnés parmi les premiers à adopter le vaccin, afin de réduire le plus possible l'impact que les variations des critères de diagnostic pourraient avoir sur l'analyse du risque d'invagination. Ce réseau pourrait également faire des études sur l'étiologie, afin de mieux comprendre les causes d'invagination et d'examiner les modalités de traitement et les fréquences des interventions chirurgicales;
- de faire des études uniquement dans quelques endroits clés ayant une population suffisante pour pouvoir estimer avec fiabilité l'incidence de l'invagination, affection relativement rare. L'idéal serait d'entreprendre la surveillance au moins 1 an avant l'introduction du vaccin;
- de faire appel à une série de cas auto-appariés rassemblant des données provenant de plusieurs pays ayant adopté tôt ces vaccins et utilisant la surveillance active dans des hôpi-

<sup>18</sup> Bines JE et al. Validation of clinical case definition of acute intussusception in infants in Viet Nam and Australia. *Bulletin of the World Health Organization*, 2006, 84:569–575.

<sup>18</sup> Bines JE et al. Validation of clinical case definition of acute intussusception in infants in Viet Nam and Australia. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2006, 84:569–575.

approach may provide cost-efficient monitoring that will be particularly useful in Africa and Asia where a signal of increased incidence of intussusception following vaccination may be difficult to detect, particularly in settings where monitoring capacity is limited or where the population under surveillance for adverse effects may be small.

### **Rotavirus vaccine and age at administration**

WHO recommendations regarding the use of rotavirus vaccine are based on advice from the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization that the first dose of either RV1 or RV5 be administered between the ages of 6 weeks and 15 weeks, and that the maximum age for administering the last dose of either vaccine should be 32 weeks. In June 2009, the Global Advisory Committee on Vaccine Safety conducted a review and found that no data offered statistically significant evidence that the increased relative risk of intussusception associated with the earlier rotavirus vaccine was associated with the age of administration of the first or last dose. Furthermore, at that time neither RV1 nor RV5 had been associated with a risk of intussusception. However, in the clinical trials of RV1 and RV5, few children had been vaccinated outside the recommended 6–15 week age range for the first dose and 32 weeks for the last dose; these trials were the basis for the SAGE recommendations on age restrictions for the first dose and the last dose.<sup>19</sup> Data from countries using rotavirus vaccines indicate that the recommended age limits have generally been respected and, therefore, few data are available for assessing the magnitude of any risk of intussusception associated with vaccination beyond these ages.

### **Developing key messages for risk communication**

Information about the baseline risk of intussusception if it is known or can be estimated, the possible risk of intussusception associated with rotavirus vaccination, and the likely benefits of vaccination are important data for countries considering whether to introduce the vaccine. As has been illustrated by findings from Brazil and Mexico,<sup>20</sup> identification of a low risk of intussusception provides additional reassurance about the ability of a country to assess risks related to vaccine use and to balance those against the protection afforded.

To disseminate this information, a comprehensive risk communication framework could be developed. Information about the possible risk of intussusception associated with rotavirus vaccination needs to be communicated clearly to the national decision-makers and health-care providers. Initially, the estimates of risk within a country would need to be based on other coun-

taux sentinelles. Cette approche pourrait donner un suivi d'un bon rapport coût-efficacité, qui sera particulièrement utile en Afrique et en Asie où il pourra être difficile de détecter le signal d'une augmentation de l'incidence de l'invagination après la vaccination, notamment dans les situations où les capacités de suivi sont limitées ou si les populations dans lesquelles on surveille les effets indésirables sont de taille réduite.

### **Vaccin antirotavirus et âge au moment de l'administration**

Les recommandations de l'OMS sur l'utilisation des vaccins antirotavirus se fondent sur l'avis du Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) pour la vaccination d'administrer la première dose de RV1 ou RV5 à un âge compris entre 6 et 15 semaines et de fixer à 32 semaines l'âge maximal pour l'administration de la dernière dose de l'un ou l'autre des deux vaccins. En juin 2009, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale a procédé à un examen et n'a pas trouvé de données apportant de preuve statistiquement significative liant l'accroissement du risque relatif d'invagination associé au précédent vaccin antirotavirus avec l'âge d'administration de la première ou de la dernière dose. De plus, à cette époque, ni le RV1, ni le RV5 n'avaient été associés à un risque d'invagination. Toutefois, lors des essais cliniques du RV1 et du RV5, quelques enfants ont été vaccinés en dehors de l'âge recommandé de 6 à 15 semaines pour la première dose et de 32 semaines pour la dernière dose.<sup>19</sup> Ce sont sur ces essais que le SAGE a fondé ses recommandations sur les limites d'âge pour la première et la dernière dose. Les données provenant des pays utilisant les vaccins antirotavirus indiquent que les limites d'âge préconisées ont été en général respectées et on ne dispose donc que de peu de données pour évaluer l'ampleur du risque éventuel d'invagination s'associant à une vaccination en dehors de ces limites.

### **Élaboration de messages clés pour la communication sur les risques**

Les informations sur le risque de référence pour l'invagination – s'il est connu ou si on peut l'estimer –, sur le risque possible lié à la vaccination antirotavirus et sur les avantages probables de la vaccination sont des données importantes pour les pays réfléchissant à la possibilité d'introduire le vaccin. Comme les observations faites au Brésil et au Mexique l'ont montré,<sup>20</sup> l'identification d'un faible risque d'invagination donne une garantie supplémentaire de la capacité d'un pays à évaluer les risques associés à l'utilisation d'un vaccin et de les comparer à la protection obtenue.

Pour diffuser ces informations, on peut élaborer un cadre complet de communication sur les risques. Les informations ayant trait au risque éventuel d'invagination s'associant à la vaccination antirotavirus doivent être communiquées clairement aux décideurs et aux personnels de santé dans un pays. Au départ, les estimations du risque devront se fonder sur les expériences dans d'autres pays pour ces vaccins. On peut

<sup>19</sup> See No. 32, 2009, pp. 325–332.

<sup>20</sup> Patel MM et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364:2283–2292.

<sup>19</sup> Voir N° 32, 2009, pp. 325–332.

<sup>20</sup> Patel MM et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364:2283–2292.



tries' experience with the vaccines. Local information about background rates of intussusception could be collected to put this risk in context.

### Summary

Current rotavirus vaccines have been associated with an increased risk of intussusception for a short period after administration of the first dose in some populations. This risk is substantially smaller than was observed with an earlier rotavirus vaccine. After reviewing the data, regulatory agencies and immunization committees in high-income and middle-income countries continue to recommend the use of rotavirus vaccine, given that the benefits in reducing the incidence of severe rotavirus diarrhoea greatly exceed the risk of intussusception. Further research is needed to understand more fully the association between rotavirus vaccination and intussusception, including in Africa and Asia, where the vaccines have not yet been introduced in many countries and where little is known about the natural occurrence of intussusception. Such research should be conducted parallel to the introduction of rotavirus vaccines in early-adopter countries in Africa and Asia. ■

recueillir des informations locales sur la fréquence de fond des invaginations pour remettre ce risque en perspective.

### Résumé

On a associé aux vaccins antirotavirus actuels une augmentation du risque d'invagination intestinale peu après l'administration de la première dose dans certaines populations. Ce risque est sensiblement plus faible que celui observé pour un précédent vaccin. Après avoir examiné les données, les organismes de réglementation et les comités pour la vaccination dans les pays à revenu élevé et intermédiaire continuent de recommander l'utilisation des vaccins antirotavirus, du fait que les avantages de réduire l'incidence des diarrhées sévères à rotavirus dépassent de loin le risque d'invagination. De nouveaux travaux de recherche sont nécessaires pour mieux comprendre l'association entre la vaccination antirotavirus et l'invagination intestinale, y compris en Afrique et en Asie, où peu de pays ont déjà introduit ces vaccins et où l'on connaît peu l'occurrence naturelle des invaginations intestinales. Ces recherches pourraient être menées en parallèle avec l'introduction des vaccins antirotavirus dans les premiers pays d'Afrique et d'Asie à adopter cette mesure. ■

## Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, June 2011

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an expert clinical and scientific advisory body, was established by WHO to provide independent, scientifically rigorous advice on vaccine-safety issues of potential global importance.<sup>1</sup> GACVS held its 24th meeting in Geneva, Switzerland, in June 2011.<sup>2</sup> The committee reviewed (i) new data on the safety profile of meningococcal A conjugate vaccine, (ii) a new approach for assessing the causes of serious adverse events following immunization (AEFI), (iii) preparation of information sheets describing the safety profile of important vaccines, and (iv) the development of global strategies to enhance capacity to monitor and respond to vaccine-safety issues in low-income and middle-income countries.

### Safety profile of meningococcal A conjugate vaccine

GACVS received updated data on vaccine safety from campaigns to introduce MenAfriVac meningococcal A conjugate vaccine in the 3 countries (Burkina Faso, Mali and Niger) where the vaccine was introduced during December 2010. Previously, data presented from 7 phase I and phase II clinical trials at 5 sites (the Gambia, Ghana, India, Mali and Senegal), and from the pilot introduction of the vaccine in September 2010, had not indicated any cause for concern about the safety of

## Réunion du Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, juin 2011

Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS), organe technique consultatif, scientifique et clinique, a été créé par l'OMS pour fournir des avis indépendants, avec la rigueur scientifique voulue, sur des questions de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale.<sup>1</sup> Le Comité a tenu sa 24<sup>e</sup> réunion à Genève (Suisse) en juin 2011.<sup>2</sup> Le Comité a examiné i) de nouvelles données relatives à la sécurité du vaccin antiméningococcique A conjugué, ii) une nouvelle approche pour déterminer les manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) graves, iii) ainsi que des fiches d'information portant sur la sécurité de vaccins importants et iv) la mise au point de stratégies mondiales visant à renforcer les capacités de surveillance et d'intervention en matière de sécurité vaccinale dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

### Sécurité du vaccin antiméningococcique A conjugué

Le GACVS a été saisi de données actualisées sur la sécurité du vaccin provenant de campagnes de vaccination par le vaccin antiméningococcique A conjugué MenAfriVac au Burkina Faso, Mali et Niger, les 3 pays où celui-ci avait été introduit au départ, en décembre 2010. Auparavant, les données présentées portant sur 7 essais cliniques de phase I et de phase II dans 5 sites (Gambie, Ghana, Inde, Mali et Sénégal), et à la suite de l'introduction pilote du vaccin en septembre 2010, n'avaient indiqué aucun motif de préoccupation quant à la sécurité de ce vaccin

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

<sup>2</sup> GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to particular topics. These experts included people affiliated with Bambino Gesù Hospital, Rome, Italy; the Ministry of Health, Ouagadougou, Burkina Faso; and University Children's Hospital, Basel, Switzerland.

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

<sup>2</sup> Le Comité a invité d'autres experts à présenter et examiner des données concernant des sujets particuliers. Parmi ceux-ci figuraient des experts des institutions suivantes: Hôpital Bambino Gesù, Rome (Italie), Ministère de la Santé, Ouagadougou (Burkina Faso), et Hôpital universitaire des Enfants, Bâle (Suisse).

this lyophilized vaccine. The pilot phase was followed by introduction of the vaccine into all 62 districts in Burkina Faso, 20 districts in Mali and 11 districts in Niger, covering a total population of almost 18 million: 10.7 million in Burkina Faso, 4.5 million in Mali and 2.7 million in Niger. Following a recommendation made by GACVS prior to the December 2010 rounds, an active surveillance component has been included in 1 district in Burkina Faso in addition to the enhanced passive surveillance system already in place.

Passive surveillance revealed a total of 1807 AEFIs, including 44 serious events, reported from 18.4 million people vaccinated in the 3 countries during introduction. This corresponds to a reporting rate of 9.8 AEFIs per 100 000 people vaccinated. Fever (39.2%) and local reactions (28.4%) were most commonly reported. Based on a review by national expert committees in each country, only 3/44 serious AEFIs were classified as possibly or probably related to vaccination (1 case each of acute exanthematous pustulosis, bronchospasm, and vomiting). In addition, during the pilot phase another 4 serious events were classified as possibly or probably related to vaccination (bronchospasm, meningitis-like syndrome, vomiting, and urticaria). Active surveillance for 12 pre-identified syndromes was conducted for 52 days (10 days during the vaccination campaign and 42 days after) in 16 health-care facilities in which approximately 100 000 people had been vaccinated. A total of 71 episodes of these syndromes were investigated, of which the most common were convulsion (32 cases), urticaria (18) and bronchospasm (14). The national expert committee of Burkina Faso classified these cases as coincidental. For the 3 most frequent syndromes, the distribution of the intervals between vaccination and the occurrence of symptoms did not reveal any temporal clustering.

A total of 2022 pregnant women vaccinated in Burkina Faso and Mali are also being followed to collect data on AEFIs and pregnancy outcomes.

GACVS concluded that the data from surveillance during the introduction of MenAfriVac do not indicate any reasons for concern about the vaccine's safety. However, reports of bronchospasm and urticaria may suggest hypersensitivity reactions to vaccination, and the committee recommended that a more in-depth review of these cases be made to rule out anaphylaxis.

GACVS recognized that it would not be practical to conduct widespread active surveillance but highlighted the need for AEFI surveillance to continue as the vaccine becomes more widely available, so that additional information about its safety profile can be obtained.

### **Causes of adverse events following immunization**

In December 2010, in view of the difficulties many countries have had in evaluating individual cases or clusters of AEFIs, GACVS convened a group of experts to review the WHO guidelines on assessing the causes of serious AEFIs. The guidelines are intended to be used for assessment of individual cases of serious AEFIs in order

lyophilisé. La phase pilote a été suivie par l'introduction du vaccin dans les 62 districts du Burkina Faso, 20 districts au Mali et 11 districts au Niger, représentant une population totale de pratiquement 18 millions d'habitants: 10,7 millions au Burkina Faso, 4,5 millions au Mali et 2,7 millions au Niger. Conformément à une recommandation formulée par le GACVS avant les tournées de décembre 2010, un élément de surveillance active avait été inclus dans 1 district au Burkina Faso en plus du système de surveillance passive renforcée déjà mis en place.

La surveillance passive a révélé au total 1807 manifestations postvaccinales indésirables (MAPI), dont 44 graves, signalées sur 18,4 millions de personnes vaccinées dans 3 pays au cours de l'introduction du vaccin. Cela correspond à un taux de notification de 9,8 MAPI pour 100 000 personnes vaccinées. Les manifestations les plus couramment signalées ont été la fièvre (39,2%) et des réactions locales (28,4%). Sur la base d'un examen par les comités d'experts nationaux de chaque pays, 3 sur 44 MAPI graves seulement ont été classées comme possiblement ou probablement liées à la vaccination (1 cas de pustulose exanthématique aiguë, 1 cas de bronchospasme et 1 cas de vomissements). De plus, au cours de la phase pilote, 4 autres manifestations graves ont été classées comme possiblement ou probablement liées à la vaccination (bronchospasme, syndrome méningé, vomissements et urticaire). Une surveillance active de 12 syndromes présélectionnés a été menée pendant 52 jours (10 jours au cours de la campagne de vaccination et 42 jours après) dans 16 centres de soins de santé où avaient été vaccinées près de 100 000 personnes. Au total, 71 épisodes de ces syndromes ont fait l'objet d'une investigation, les plus courants étant les convulsions (32 cas), l'urticaire (18) et les bronchospasmes (14). Le Comité national d'experts du Burkina Faso a classé ces cas comme coïncidences. Pour les 3 syndromes les plus fréquents, la distribution des intervalles entre la vaccination et l'apparition des symptômes n'a révélé aucun groupement dans le temps.

Au total, 2022 femmes enceintes vaccinées au Burkina Faso et au Mali sont également suivies afin de recueillir des données sur les MAPI et l'issue de la grossesse.

Le GACVS a conclu que les données de la surveillance au cours de l'introduction du MenAfriVac n'indiquent aucune cause d'inquiétude au sujet de l'innocuité du vaccin. Toutefois, les notifications de bronchospasmes et d'urticaire pourraient suggérer des réactions d'hypersensibilité à la vaccination, et le Comité a recommandé un examen plus approfondi de ces cas pour exclure une anaphylaxie.

Le GACVS a reconnu qu'il ne serait pas faisable de mener une surveillance active généralisée, mais a souligné la nécessité de poursuivre la surveillance des MAPI à mesure que le vaccin sera plus largement disponible, de sorte à pouvoir obtenir des informations supplémentaires sur sa sécurité.

### **Causes des manifestations postvaccinales indésirables**

En décembre 2010, compte tenu des difficultés rencontrées par de nombreux pays pour évaluer des cas individuels ou groupes de MAPI, le GACVS a convoqué un groupe d'experts chargé d'examiner les lignes directrices de l'OMS sur l'évaluation des causes de MAPI graves. Les lignes directrices sont destinées à évaluer la probabilité qu'un cas particulier de MAPI graves soit

to evaluate whether they are related to vaccination. The review is in progress. Its aim is to develop a simple, objective, transparent and evidence-based approach to help national and regional authorities determine whether a serious AEFI reported through pharmacovigilance is likely to have been caused by a specific vaccine.

The new method for assessing AEFIs will be based on previous experience with specific vaccines. However, it is clear that the evaluation of serious AEFIs not previously associated with a specific vaccine will require other approaches, including epidemiological studies to identify the frequency, distribution and presentation of an event, and to investigate whether an event is associated with vaccination.

GACVS also emphasized that AEFI surveillance systems must be strengthened at country level and regional level to improve the reporting of safety signals following immunization.

### **Information about rates of reactions to vaccines**

WHO is developing information sheets that will summarize what is known about the rates of reactions following administration of specific vaccines. The information sheets are part of a series that will be made available on the WHO web site; their aim is to support national and regional regulatory health authorities as well as the staff of immunization programmes. The information sheets can be used as resources during the analysis, investigation and review of possible reactions to vaccines.

A range of experts are collaborating with WHO to develop and review the information sheets. As part of this process GACVS reviewed a draft introduction and 2 draft information sheets that provide data on rates of reactions following immunization with *Haemophilus influenzae* type B vaccine and bacille Calmette-Guérin vaccine. The introduction outlines how the information sheets have been developed.

GACVS supports this initiative and recognizes the value of this resource. GACVS acknowledged that the information sheets are being developed from data derived from literature reviews and expert review rather than from a systematic review of data on each vaccine. GACVS recommended that the introduction describe the methods that have been used to develop the summaries so they can be interpreted appropriately.

The process of reviewing the information sheets and the role of GACVS was discussed. It was decided that each information sheet will be reviewed by experts. Subsequently, each revised information sheet will be reviewed by 2 GACVS members who will make final recommendations to the chair of GACVS regarding the release of the information sheet. It is expected that this process will be completed by early 2012.

### **Developing a global strategy for enhancing vaccine safety**

The need for effective systems to monitor the safety of vaccines and to respond to safety issues in low-income

lié à la vaccination. L'examen est en cours. Il vise à mettre au point une approche simple, objective, transparente et fondée sur des données factuelles pour aider les autorités nationales et régionales à déterminer si une MAPI grave notifiée dans le cadre de la pharmacovigilance est susceptible d'avoir été provoquée par un vaccin particulier.

La nouvelle méthode d'évaluation des MAPI reposera sur l'expérience acquise avec des vaccins particuliers. Mais il est clair que l'évaluation des MAPI graves n'ayant pas précédemment été associée à un vaccin particulier exigera d'autres méthodes, y compris des études épidémiologiques, afin d'identifier la fréquence, la distribution et la présentation d'un événement, et de rechercher si un événement est associé à la vaccination.

Le GACVS a également souligné que les systèmes de surveillance des MAPI doivent être renforcés au niveau des pays et au niveau régional pour améliorer la notification des signaux consécutifs à la vaccination.

### **Information relative au taux de réaction aux vaccins**

L'OMS met au point des fiches d'information qui récapituleront ce que l'on sait des taux de réactions consécutives à l'administration de vaccins déterminés. Les fiches d'information font partie d'une série qui sera mise à disposition sur le site Web de l'OMS; elles ont pour but d'aider les autorités sanitaires nationales et régionales de réglementation, ainsi que le personnel des programmes de vaccination. Elles pourront être utilisées comme ressources au cours de l'analyse, de l'investigation et de l'examen des réactions éventuelles à la vaccination.

Une série d'experts collaborent avec l'OMS à mettre au point et passer en revue ces fiches d'information. Dans le cadre de ce processus, le GACVS a examiné un projet d'introduction et deux projets de fiches d'information qui fournissent des données sur les taux de réactions consécutives à la vaccination par le vaccin contre *Haemophilus influenzae* type B et le vaccin à base de bacille de Calmette et Guérin. L'introduction explique comment les fiches d'information ont été composées.

Le GACVS soutient cette initiative et reconnaît l'utilité de ce moyen d'information. Il a reconnu que les fiches d'information sont mises au point à partir de données dérivées de revues de la littérature et d'examens d'experts plutôt qu'à travers un examen systématique des données sur chaque vaccin. Le GACVS a recommandé que l'introduction décrive les méthodes utilisées pour mettre au point les résumés de façon à ce qu'ils puissent être interprétés de façon appropriée.

Le processus de révision des fiches d'information et le rôle du GACVS ont été examinés. Il a été décidé que chaque fiche d'information serait revue par des experts. Chaque fiche d'information sera ensuite examinée à son tour par 2 membres du GACVS, qui feront des recommandations finales au Président du GACVS quant à la publication de la fiche. Il est prévu que ce processus soit achevé d'ici début 2012.

### **Élaboration d'une stratégie mondiale pour renforcer la sécurité vaccinale**

La nécessité de systèmes efficaces qui permettent de surveiller la sécurité des vaccins et de faire face aux problèmes rencontrés

and middle-income countries has been broadly recognized.<sup>3</sup> To respond to this demand, WHO is coordinating the development of a strategic plan. An early version of this plan, the "global vaccine safety blueprint," was discussed by GACVS. The plan will: (i) assist all low-income and middle-income countries in developing at least a minimal capacity to effectively monitor vaccine safety and respond to safety signals, (ii) enhance the level of active surveillance of vaccine safety in countries that introduce new vaccines, and (iii) foster international collaboration and encourage strategic planning so that all vaccines receive adequate safety surveillance and that safety information is shared internationally.

GACVS identified several elements of the blueprint that could be strengthened. It is important that vaccine programmes evaluate vaccine safety as part of their assessments of benefits and risks. Therefore, developing the capacity to monitor the effectiveness of vaccines in preventing targeted diseases should also be a high priority. A monitoring system for vaccine safety should be designed to detect potential safety problems and respond to them rapidly. It is necessary to create and coordinate the capacity for appropriate epidemiological investigations to be undertaken in response to potential safety signals at country level or intercountry level. Several networks with the relevant capacities exist, and WHO will have a critical role in convening and coordinating these groups. In addition, because investigating safety issues requires close interaction with manufacturers, the blueprint should include a code of conduct to be followed during interactions with the pharmaceutical industry. It will also be important to ensure that a proportion of national budgets for vaccines include funding for assessing and investigating safety because these duties will be fundamental to sustaining the development of safety systems. Finally, because many advanced monitoring and investigational activities require access to patients' information, the blueprint should promote implementation of regulations on data protection that will allow for secondary use of health-care data for public health purposes, including the sharing of data among countries.

The WHO Secretariat and collaborating experts are preparing a version of the draft strategic plan that will be available to all who are considered stakeholders in global vaccine safety and will take into account advice received from GACVS and other stakeholders. It is planned to release this draft during the second half of 2011. ■

<sup>3</sup> Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), WHO secretariat. Global safety of vaccines: strengthening systems for monitoring, management and the role of GACVS. *Expert Review of Vaccines*, 2009, 8:705-716.

dans les pays à revenu faible ou intermédiaire a été largement reconnue.<sup>3</sup> Afin de répondre à cette demande, l'OMS coordonne la mise au point d'un plan stratégique. Le GACVS a examiné une première version de ce plan, baptisée «canevas de plan mondial pour la sécurité vaccinale». Le plan: i) aidera tous les pays à revenu faible ou intermédiaire à mettre sur pied au moins des capacités minimales pour surveiller efficacement la sécurité des vaccins et réagir aux signaux d'alerte, ii) renforcera le niveau de surveillance active de la sécurité des vaccins dans les pays qui introduisent de nouveaux vaccins, et iii) favorisera la collaboration internationale et encouragera la planification stratégique de sorte que tous les vaccins fassent l'objet d'une surveillance adéquate et que les informations relatives à la sécurité des vaccins soient mises en commun au niveau international.

Le GACVS a identifié plusieurs éléments du plan susceptibles d'être renforcés. Il est important que les programmes de vaccination évaluent la sécurité des vaccins dans le cadre de leur évaluation des avantages et des risques. Aussi le développement des capacités de surveillance de l'efficacité des vaccins pour prévenir les maladies cibles devrait-il également être considéré comme hautement prioritaire. Il faudrait concevoir un système de surveillance de la sécurité des vaccins pour déceler les problèmes potentiels de sécurité et réagir rapidement. Il convient de créer et de coordonner les moyens nécessaires pour mener des investigations épidémiologiques appropriées en réaction à des signaux d'alerte éventuels au niveau des pays ou inter pays. Il existe plusieurs réseaux dotés des capacités voulues, et l'OMS jouera un rôle essentiel en réunissant et coordonnant ces groupes. De plus, parce que l'investigation des problèmes de sécurité exige une interaction étroite avec les fabricants, le plan devrait comprendre un code de conduite à respecter au cours des échanges avec l'industrie pharmaceutique. Il sera également important de faire en sorte qu'une proportion des budgets nationaux consacrés aux vaccins soit réservée à l'évaluation de la sécurité et aux investigations en la matière, car ces fonctions seront fondamentales pour soutenir la mise en place de systèmes de sécurité. Enfin, parce que de nombreuses activités de suivi et d'investigation avancées exigent l'accès à des informations relatives aux patients, le plan devrait promouvoir l'application d'une réglementation en matière de protection des données qui permette l'utilisation secondaire de données liées aux soins de santé à des fins de santé publique, y compris la mise en commun de données entre pays.

Le Secrétariat de l'OMS et les experts qui collaborent avec elle sont en train de rédiger une version du projet de plan stratégique qui sera mise à disposition de tous ceux qui sont considérés comme parties prenantes en matière de sécurité vaccinale mondiale et qui tiendra compte des avis reçus du GACVS et d'autres partenaires. Ce projet devrait être publié au cours du deuxième semestre de 2011. ■

<sup>3</sup> Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), WHO Secretariat. Global safety of vaccines: strengthening systems for monitoring, management and the role of GACVS. , 2009, 8: 705-716.