



## Contents

- 329 Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2018 – conclusions and recommendations

## Sommaire

- 329 Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, avril 2018 – conclusions et recommandations

### Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2018 – conclusions and recommendations

The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization<sup>1</sup> met on 17–18 April 2018. This report summarizes the discussions, conclusions and recommendations.<sup>2</sup>

### Report from the WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals and Regional updates

The report from the Director of the WHO Immunization Vaccines and Biologicals programme focused on the theme “Immunization in a changing world.” In line with WHO’s mission to keep the world safe, promote health, and serve the vulnerable, as detailed in the WHO 13th Global Plan of Work (GPW 13), it was noted that immunization makes important contributions to all 3 objectives.<sup>3</sup> The Global Vaccine Action Plan (GVAP) goal on new vaccine introduction has been accomplished, but other GVAP goals have not yet been achieved. In particular, gaps and inequity in coverage remain. Population growth, population migration within and between countries, and ever increasing urbanization challenge even the current coverage levels. Population growth in Africa causes coverage to plateau even though ever more children are being vaccinated – African countries need to vaccinate half a million additional children every year just to keep up with growth. The recent diphtheria outbreaks in Bangladesh, Bolivarian Republic of

### Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, avril 2018 – conclusions et recommandations

Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination<sup>1</sup> s'est réuni les 17 et 18 avril 2018. Le présent rapport résume les discussions, conclusions et recommandations auxquelles il est parvenu.<sup>2</sup>

### Rapport du Département Vaccination, vaccins et produits biologiques de l'OMS et bilans régionaux

Le directeur du programme Vaccination, vaccins et produits biologiques de l'OMS a présenté un rapport axé sur le thème «Vaccination dans un monde en évolution». Il a observé que la vaccination contribue de manière importante aux 3 objectifs de la mission de l'OMS, tels qu'énoncés dans le 13<sup>e</sup> programme général de travail (PGT13) de l'OMS: préserver la sécurité mondiale, promouvoir la santé et servir les populations vulnérables.<sup>3</sup> Parmi les objectifs du Plan d'action mondial pour les vaccins (GVAP), celui qui traite de l'introduction des nouveaux vaccins a été atteint, mais d'autres restent inachevés. Il subsiste en particulier des lacunes et des inégalités en matière de couverture vaccinale. La croissance démographique, les migrations de population à l'intérieur des pays et d'un pays à l'autre, ainsi que l'urbanisation toujours croissante, présentent d'importantes difficultés, ne serait-ce que pour maintenir les niveaux de couverture actuels. En Afrique, la croissance démographique se traduit par un plafonnement de la couverture, bien que le nombre d'enfants vaccinés ne cesse d'augmenter: pour suivre le rythme de la croissance, il

ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

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

06.2018  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

<sup>1</sup> See [www.who.int/immunization/sage/en/index.html](http://www.who.int/immunization/sage/en/index.html), accessed April 2018.

<sup>2</sup> Presentations and background materials used for the SAGE meeting together with the list of SAGE members and summarized declarations of interests are available at [www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/en](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/en) (accessed April 2018).

<sup>3</sup> WHO. Draft thirteenth general programme of work 2019–2023 (available at <http://www.who.int/about/what-we-do/gpw-thirteen-consultation/en/>, accessed April 2018).

<sup>1</sup> Voir [www.who.int/immunization/sage/en/index.html](http://www.who.int/immunization/sage/en/index.html), consulté en avril 2018.

<sup>2</sup> Les communications et les documents de travail utilisés pour la réunion du SAGE, ainsi que la liste des membres du SAGE et une synthèse de leurs déclarations d'intérêts sont disponibles à l'adresse: [www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/en](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/en) (consulté en avril 2018).

<sup>3</sup> OMS. Projet de treizième programme général de travail 2019–2023 (disponible à l'adresse: <http://www.who.int/about/what-we-do/gpw-thirteen-consultation/fr/>, consulté en avril 2018).

Venezuela (Venezuela), Haiti, Indonesia and Yemen are consequences of conflicts, migration and economic downturns that challenge and impede immunization and health systems. Global use of diphtheria anti-toxin increased from 200 vials in 18 years (2000–2017) to 18 000 vials during 2017–2018. Pockets of unvaccinated and under-vaccinated populations associated with these outbreaks indicate the need for a greater degree of granularity in coverage data in order to direct timely preventive action.

For immunization, the changing world also entails changes in available funding, including graduation by countries from GAVI support, and the polio transition. Fragile and polio priority countries account for a disproportionate share of the unvaccinated and under-vaccinated children. However, inadequate vaccination coverage is not only an issue for low-income countries. For example, in the European Region, middle-income countries without GAVI support have the highest proportions of unvaccinated children. Regarding new vaccines, more ambitious targets are now being defined for human papilloma virus vaccine as part of the WHO GPW 13 and sustainable development goal 3.7 and with the creation of a broad alliance aiming towards the long-term goal of elimination of cervical cancer. Building and strengthening vaccine delivery platforms across the life-course requires work but also offers further opportunities for preventing more diseases and creating more opportunities for catch-up vaccinations that were missed earlier and increase coverage, as well as providing opportunities for integration with other health services. Efforts are underway to align immunization work with emerging global health and development agendas. WHO will convene partners to develop the post-2020 immunization agenda in a manner that will put country level impact at the centre and align with WHO's strategic objectives.

The WHO African Region (AFR) reported on progress towards the goals of the regional strategic plan. Two countries in the Region are currently transitioning from GAVI support which will require coordination of all stakeholders to ensure sustainability of immunization. Efforts to ensure additional funding with special attention to middle-income countries (MICs) that are not GAVI-eligible should be intensified. As the pace with which immunization improves in the Region does not match the pace of the demographic changes, including growth of the younger populations and increasing urbanization, more nuanced approaches to immunization are necessary. In April 2018, the implementation of the Eliminate Yellow Fever Epidemics (EYE) strategy was launched. The next regional meeting of the technical advisory group (TAG) will take place in June 2018.

faudrait que les pays africains vaccinent un demi-million d'enfants supplémentaires chaque année. Les récentes flambées de diphtérie au Bangladesh, en Haïti, en Indonésie, en République bolivarienne du Venezuela (Venezuela) et au Yémen sont le résultat de conflits, de migrations et de récessions économiques qui entravent le bon fonctionnement des systèmes de vaccination et de santé. La quantité d'antitoxine diphtérique utilisée dans le monde est passée de 200 flacons sur une période de 18 ans (2000-2017) à 18 000 flacons en 2017-2018. Ces flambées ont été associées à la présence de poches de populations non vaccinées ou insuffisamment vaccinées, ce qui indique qu'une plus grande granularité des données de couverture est nécessaire pour permettre une mise en œuvre ciblée et rapide des mesures de prévention.

Un monde en évolution implique également un changement des financements disponibles aux fins de la vaccination, notamment dans le cadre de l'affranchissement de certains pays du soutien de l'Alliance GAVI et de la transition pour la poliomyélite. Les pays fragiles et les pays prioritaires pour la poliomyélite représentent une part disproportionnée des enfants non vaccinés ou sous-vaccinés dans le monde. Cependant, une couverture vaccinale inadéquate est un problème qui ne se pose pas uniquement dans les pays à faible revenu. Par exemple, dans la Région européenne, les pays à revenu intermédiaire ne bénéficiant pas de l'aide de GAVI enregistrent la plus forte proportion d'enfants non vaccinés. Concernant les nouveaux vaccins, des cibles plus ambitieuses sont en cours de définition pour le vaccin contre le papillomavirus humain dans le cadre du 13<sup>e</sup> PGT de l'OMS et de l'objectif 3.7 de développement durable, avec la création d'une vaste alliance dont l'objectif à long terme est d'éliminer le cancer du col de l'utérus. La mise en place et le renforcement de plateformes assurant une distribution des vaccins tout au long de la vie représentent beaucoup de travail, mais offrent également de nouvelles opportunités, permettant de prévenir un nombre accru de maladies, de faciliter la vaccination de rattrapage en cas de doses omises, d'accroître la couverture vaccinale et de favoriser l'intégration de la vaccination avec d'autres services de santé. Des efforts sont en cours pour aligner les activités de vaccination sur les nouveaux programmes mondiaux de santé et de développement. L'OMS réunira divers partenaires afin d'élaborer le programme de vaccination de l'après-2020, qui devra donner une place centrale à l'impact de la vaccination dans les pays et s'aligner sur les objectifs stratégiques de l'OMS.

La Région africaine de l'OMS a rendu compte des progrès accomplis vers la réalisation des objectifs du plan stratégique régional. Deux pays de la Région sont en voie de s'affranchir de l'aide de l'Alliance GAVI; cette transition exigera une coordination entre toutes les parties prenantes pour veiller à la pérennité de la vaccination. Des efforts accrus devront être déployés pour mobiliser des fonds supplémentaires, en accordant une attention particulière aux pays à revenu intermédiaire qui ne répondent pas aux critères fixés pour recevoir une aide de l'Alliance GAVI. Étant donné que la vaccination dans la Région ne progresse pas au même rythme que les changements démographiques, comme l'augmentation de la proportion de jeunes dans la population et l'urbanisation croissante, des approches plus nuancées de la vaccination s'imposent. En avril 2018, la stratégie d'élimination de la fièvre jaune (EYE) a été lancée. La prochaine réunion régionale du groupe consultatif technique aura lieu en juin 2018.

The WHO Region of the Americas (AMR) reported progress and challenges for their immunization programmes. Sustaining high levels of coverage in all districts is of major concern. The Region reported outbreaks of diphtheria, measles and yellow fever. Cases of measles in 11 countries were mainly imported cases. However, an important measles outbreak has been underway in Venezuela since 2017 and has led to cases in Brazil, Ecuador, and Colombia. Supplementary immunization activities (SIAs) are being carried out in Venezuela. A major yellow fever outbreak occurred in Brazil in areas hitherto unaffected by the virus, triggering a massive vaccination campaign. A special Regional TAG meeting took place in March 2018 to discuss the responses to the yellow fever and measles outbreaks. Special attention was given to the use of fractional yellow fever vaccine. Several vaccine communication campaigns are linked to the upcoming World Immunization Week and the 16th Vaccination Week of America.

The WHO Eastern Mediterranean Region (EMR) is a highly heterogeneous Region. Regarding immunization, it includes many very well performing countries and others among the lowest performing in the world. Coverage >90% with 3 doses of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine (DTP3) has been reported annually by 14 countries for many years. Countries that have not achieved the target for DTP3 coverage are mainly those suffering from ongoing humanitarian emergencies. The Region is moving forward with verification of measles and rubella elimination in the 7 countries that had measles incidence <1/million population in 2017. Somalia continues to have measles vaccination coverage <50% and repeatedly experiences major measles outbreaks.

The WHO European Region (EUR) will present a full progress report at the October 2018 SAGE meeting, when the European Vaccine Action Plan mid-term review will have been completed. The large majority of the under-vaccinated individuals in the Region are living in MICs that are not eligible for GAVI support. In February 2018, 11 health ministers of non-GAVI eligible MICs met and committed to the development of a road map on immunization. France and Italy have recently implemented mandatory vaccination, and a dialogue is needed on the impact of such strategies. A European Commission Joint Action on Vaccination (which is complementary to the regional action plan) will be launched this year. The Region requested SAGE to maintain the momentum and interest in promoting dialogue on vaccine demand, hesitancy, and acceptance.

The WHO South-East Asia Region (SEAR) reported that the Region has maintained its polio-free status for more than 7 years and has had no circulating vaccine-derived poliovirus (cVDPV) outbreaks since December 2015. Bangladesh, India and Sri Lanka are using fractional IPV in routine immunization services, and Nepal is planning to do so. To mitigate the programmatic and

La Région OMS des Amériques a rendu compte des progrès accomplis et des défis rencontrés par les programmes de vaccination. Le maintien d'une couverture vaccinale élevée dans tous les districts présente d'importantes difficultés. Des flambées de diphtérie, de rougeole et de fièvre jaune ont été notifiées dans la Région. Les cas de rougeole signalés dans 11 pays étaient principalement des cas importés. Toutefois, une importante flambée de rougeole sévit au Venezuela depuis 2017, entraînant des cas au Brésil, en Colombie et en Équateur. Des activités de vaccination supplémentaire (AVS) sont en cours au Venezuela. Une flambée de fièvre jaune de grande ampleur s'est produite au Brésil dans des zones jusqu'alors non touchées par le virus, conduisant à une campagne de vaccination de masse. Une réunion spéciale du groupe consultatif technique régional s'est tenue en mars 2018 pour examiner les activités de riposte aux flambées de fièvre jaune et de rougeole. Une attention particulière a été portée à l'administration de doses fractionnées du vaccin anti-amaril. Plusieurs campagnes de communication sur les vaccins sont prévues en liaison avec la prochaine Semaine mondiale de la vaccination et la 16e Semaine de la vaccination dans les Amériques.

La Région OMS de la Méditerranée orientale est une région très hétérogène. En matière de vaccination, de nombreux pays de la Région affichent de très bons résultats, tandis que d'autres comptent parmi les moins performants du monde. Depuis plusieurs années, 14 pays enregistrent chaque année une couverture >90% par 3 doses de vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC3). Les pays n'ayant pas atteint la cible de couverture par le DTC3 sont principalement ceux qui sont confrontés à des situations d'urgence humanitaire. La Région poursuit ses activités de vérification de l'élimination de la rougeole et de la rubéole dans les 7 pays où l'incidence de la rougeole était <1 cas/million d'habitants en 2017. En Somalie, la couverture de la vaccination antirougeoleuse demeure <50% et des flambées majeures de rougeole se déclarent régulièrement.

La Région européenne de l'OMS présentera un rapport de situation complet lors de la réunion du SAGE d'octobre 2018, une fois que l'examen à mi-parcours du Plan d'action européen pour les vaccins sera achevé. La grande majorité des personnes insuffisamment vaccinées de la Région vivent dans des pays à revenu intermédiaire (PRI) ne pouvant prétendre au soutien de l'Alliance GAVI. En février 2018, 11 ministres de la santé de PRI non éligibles à l'aide de GAVI se sont réunis et se sont engagés à élaborer une feuille de route sur la vaccination. La France et l'Italie ont récemment mis en œuvre de nouvelles obligations vaccinales et un dialogue doit être engagé sur l'impact de ces stratégies. La Commission européenne lancera cette année une action commune sur la vaccination (qui s'inscrira en complément du plan d'action régional). La Région a demandé au SAGE de préserver l'élan et l'intérêt qui se manifestent actuellement en faveur de l'instauration d'un dialogue sur la demande, l'acceptation et la réticence à l'égard des vaccins.

La Région OMS de l'Asie du Sud-Est a indiqué qu'elle était parvenue à maintenir son statut de région exempte de poliomyélite depuis plus de 7 ans et qu'elle n'avait connu aucune flambée due à des poliovirus circulants dérivés d'une souche vaccinale (PVDVc) depuis décembre 2015. Le Bangladesh, l'Inde et le Sri Lanka administrent des doses fractionnées de VPI dans le cadre de la vaccination systématique, et le Népal prévoit de



financial risks associated with polio transition, the Region is finalizing polio transition plans and exploring alternative sources of funding. Measles elimination and rubella/congenital rubella syndrome control is a flagship programme of the Region. Bhutan and Maldives have been verified as having eliminated measles in 2016. Efforts to close immunity gaps for measles and rubella continue by strengthening routine immunization services and conducting supplementary immunization activities (SIAs) using measles-rubella vaccine. Nearly 113 million children in the Region have received measles-rubella vaccine since January 2017, with plans to vaccinate an additional 364 million in the next year. The Region has applied innovative approaches to strengthen routine immunization services and to improve equity in vaccination coverage. Most notable has been the effort in India to improve immunization coverage in the lowest performing 190 districts of the country, with vaccination of 5.3 million children and 1.7 million pregnant women between September 2017 and January 2018. Close to 12.5 million individuals in Myanmar were vaccinated against Japanese encephalitis during the 4th quarter of 2017. Following the sudden influx of migrants from Myanmar into Cox's Bazar (Bangladesh) in late 2017, a swift immunization response was mounted in the area, with 7 vaccination campaigns conducted between September 2017 and March 2018. Several vaccines were used during each of the campaigns and 3.5 million doses of vaccines were administered, averting potential measles and cholera outbreaks and controlling the diphtheria outbreak. Routine immunization services and surveillance for vaccine-preventable diseases have been established for both migrant and local populations in Cox's Bazar.

The WHO Western Pacific Region (WPR) reported further progress towards measles and rubella elimination. After recording historically low measles incidence in 2012, a region-wide resurgence of measles was experienced between 2013 and 2016. The new Regional Strategy and Plan of Action for Measles and Rubella Elimination was endorsed by the Regional Committee in October 2017. Several countries are developing or updating their national plans of action for measles and rubella elimination in alignment with this strategy and plan. The regional measles incidence reached its lowest recorded level in 2017. Lao PDR successfully stopped a massive polio outbreak due to cVDPV type 1 by means of intensive mass vaccination campaigns from 2015 to 2017. The Region has successfully maintained its polio-free status since this was declared in 2000. The Philippines achieved maternal and neonatal tetanus elimination (MNTE) in 2017. Only one country in the Region has yet to achieve MNTE elimination by 2020. The Region is using disease elimination initiatives to strengthen immunization and health systems and to enhance immunization service delivery. In 2016, the Region as a whole achieved DTP3 coverage of 97% and 22 countries and areas reached the GVAP goal of >90% coverage. A formal process for development of the vision and strategy for the next decade will start with the next Regional TAG meeting in June 2018.

faire de même. Afin de limiter les risques programmatiques et financiers associés à la transition pour la poliomyélite, la Région met actuellement la dernière main aux plans de transition et explore d'autres sources de financement. L'élimination de la rougeole et la lutte contre la rubéole et le syndrome de rubéole congénitale constituent un programme phare pour la Région. L'élimination de la rougeole a été vérifiée au Bhoutan et aux Maldives en 2016. Des efforts continuent d'être déployés pour combler les déficits de l'immunité antirougeoleuse et antirubéoleuse en renforçant les services de vaccination systématique et en menant des activités de vaccination supplémentaire (AVS) avec le vaccin antirougeoleux-antirubéoleux. Près de 113 millions d'enfants de la Région ont été vaccinés contre la rougeole et la rubéole depuis janvier 2017, et il est prévu d'en vacciner 364 millions de plus l'année prochaine. La Région a adopté des approches innovantes pour renforcer les services de vaccination systématique et rendre la couverture vaccinale plus équitable. L'initiative la plus notable est celle qui a été menée en Inde en vue d'améliorer la couverture vaccinale dans les 190 districts les moins performants du pays, menant à la vaccination de 5,3 millions d'enfants et de 1,7 million de femmes enceintes entre septembre 2017 et janvier 2018. Au Myanmar, près de 12,5 millions de personnes ont été vaccinées contre l'encéphalite japonaise au cours du 4<sup>e</sup> trimestre 2017. À Cox's Bazar (Bangladesh), l'afflux soudain de migrants venus du Myanmar à la fin 2017 a donné lieu à une intervention vaccinale rapide, avec 7 campagnes de vaccination menées entre septembre 2017 et mars 2018. Plusieurs vaccins ont été utilisés dans chacune de ces campagnes et 3,5 millions de doses de vaccins ont été administrés, ce qui a permis de prévenir d'éventuelles flambées de rougeole et de choléra et de juguler la flambée de diphtérie. Des services de vaccination systématique et de surveillance des maladies évitables par la vaccination ont été mis en place pour les populations migrantes et locales de Cox's Bazar.

La Région OMS du Pacifique occidental a fait état de nouveaux progrès sur la voie de l'élimination de la rougeole et de la rubéole. Alors que la Région avait enregistré un niveau historiquement faible d'incidence rougeoleuse en 2012, une importante résurgence de la rougeole a été observée entre 2013 et 2016. En Octobre 2017, le Comité régional a approuvé une nouvelle stratégie et un nouveau plan d'action régional pour l'élimination de la rougeole et de la rubéole. Plusieurs pays ont entrepris d'élaborer ou de mettre à jour leurs plans d'action nationaux pour l'élimination de la rougeole et de la rubéole, conformément à cette stratégie et à ce plan régional. L'incidence régionale de la rougeole a atteint son niveau le plus bas en 2017. La République démocratique populaire lao est parvenue à endiguer une flambée massive de poliomyélite due à des PVDVc de type 1 grâce à d'intensives campagnes de vaccination de masse menées entre 2015 et 2017. Depuis que la Région a été déclarée exempte de poliomyélite en 2000, elle a réussi à maintenir ce statut. Les Philippines ont éliminé le tétanos maternel et néonatal (TMN) en 2017. Seul un pays de la Région doit encore parvenir à l'élimination du TMN d'ici à 2020. La Région s'appuie sur les initiatives d'élimination des maladies pour renforcer les systèmes de vaccination et de santé et améliorer la prestation des services de vaccination. En 2016, la couverture régionale globale par le DTC3 était de 97% et 22 pays et zones de la Région avaient atteint l'objectif du GVAP visant une couverture >90%. Le processus d'élaboration de la vision et de la stratégie pour la prochaine décennie débutera officiellement à l'occasion de la prochaine réunion du groupe consultatif technique régional en juin 2018.

## Report from GAVI, the Vaccine Alliance

SAGE plays an important role in providing GAVI with policy and technical guidance and SAGE members are involved in the decision-making processes of GAVI – including in the Programme and Policy Committee, the 2018 Vaccine Investment Strategy and the Vaccine Innovation Prioritization Strategy.

With more countries transitioning from GAVI support, in November 2017 the GAVI Board approved continued GAVI engagement with transitioned countries and targeted support under its Partners' Engagement Framework. The Board also approved extension of the grace period for applying for new vaccine introductions from 1 year to 5 years during the accelerated transition phase. A Board decision is pending in relation to the transitioning of Nigeria from GAVI support.

Several questions with significant implications for GAVI funding were posed to SAGE: How can coverage and equity be improved in non-fragile countries and what additional approaches are needed for fragile countries? What further specific guidance to countries on measles control strategies could be provided? How might yellow fever vaccination through routine immunization be strengthened to achieve vaccination coverage that would prevent epidemics? How much Ebola vaccine is required for stockpiling and for preventive use?

Development of the GAVI Vaccine Investment Strategy is ongoing; the prioritization methodology was defined recently and vaccine investment portfolio shortlist options were developed. The options include hepatitis B vaccine birth dose, preventive cholera vaccination, multivalent meningococcal vaccine, diphtheria-tetanus-pertussis booster doses, respiratory syncytial virus vaccine development, and rabies post-exposure prophylaxis.

GAVI is also assessing vaccine investments for epidemic preparedness and response and strategic support to pandemic influenza preparedness. As part of the reflection on the new 5-year strategy, GAVI is considering 4 trajectories: the further reduction of under-5 mortality, contributions to global health security, possible engagement to reach unreached populations in MICs, and better use of immunization platforms to advance other health interventions. GAVI is also moving forward in: defining its vaccine innovation prioritization strategy (VIPS); possible new investment in strengthening yellow fever surveillance and laboratory capacity; calls for tried and tested innovations that have the potential to improve vaccine delivery as part of the Innovation for Uptake, Scale and Equity in immunization initiative (INFUSE); and the timeline of its mid-term review and its funding replenishment for 2021–2025.

## Rapport de l'Alliance GAVI

Les orientations politiques et techniques du SAGE constituent une contribution importante pour l'Alliance GAVI. Les membres du SAGE participent en outre au processus de prise de décision de l'Alliance – notamment dans le cadre du Comité des programmes et des politiques, de la Stratégie d'investissement en faveur de la vaccination pour 2018 et de la Stratégie d'établissement des priorités en matière d'innovation vaccinale.

En novembre 2017, alors que les pays en voie de s'affranchir de l'aide de l'Alliance GAVI étaient de plus en plus nombreux, le Conseil d'administration s'est dit favorable à ce que l'Alliance continue de travailler en étroite collaboration avec les pays ayant opéré cette transition et qu'elle leur apporte un soutien ciblé au titre de son Cadre d'engagement avec les partenaires. Le Conseil d'administration a également accepté que la période de grâce pour les demandes relatives à l'introduction de nouveaux vaccins soit prolongée, passant de 1 an à 5 ans, pendant la phase de transition accélérée. Le Conseil n'a pas encore rendu sa décision concernant la transition du Nigeria et son affranchissement de l'aide de l'Alliance.

Plusieurs questions présentant d'importantes ramifications pour le financement de l'Alliance ont été posées au SAGE: Comment améliorer la couverture et l'équité dans les pays non fragiles et quelles actions supplémentaires sont nécessaires dans les pays fragiles? Quelles autres orientations spécifiques pourraient être fournies aux pays concernant les stratégies de lutte contre la rougeole? Comment renforcer la vaccination contre la fièvre jaune dans le cadre de la vaccination systématique afin d'obtenir une couverture vaccinale suffisante pour prévenir les épidémies? Quelle quantité de vaccin anti-Ebola est nécessaire pour constituer des stocks de réserve et répondre aux besoins de prévention?

La Stratégie d'investissement de l'Alliance GAVI en faveur de la vaccination est en cours d'élaboration; la méthode d'établissement des priorités a été définie récemment, ainsi que la liste de présélection des options vaccinales pour le portefeuille d'investissement. Parmi ces options figurent la dose à la naissance du vaccin anti-hépatite B, la vaccination préventive contre le choléra, le vaccin antiméningococcique multivalent, les doses de rappel de vaccin antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux, la mise au point d'un vaccin contre le virus respiratoire syncytial et la prophylaxie antirabique postexposition.

L'Alliance GAVI évalue également les investissements à consentir pour les vaccins destinés aux activités de préparation et de riposte aux épidémies, ainsi qu'au soutien stratégique à des fins de préparation à la grippe pandémique. Dans le cadre de sa nouvelle stratégie quinquennale, l'Alliance mène une réflexion autour de 4 grands axes: continuer de réduire la mortalité chez les enfants de moins de 5 ans, contribuer à la sécurité sanitaire mondiale, étudier les possibilités de coopération pour atteindre les populations non vaccinées dans les pays à revenu intermédiaire, et mieux exploiter les plateformes de vaccination pour faire progresser d'autres interventions de santé. L'Alliance avance également dans les domaines suivants: définition de la stratégie d'établissement des priorités en matière d'innovation vaccinale; nouveaux investissements possibles pour renforcer la surveillance de la fièvre jaune et les moyens de laboratoire; appels à propositions pour des innovations éprouvées susceptibles d'améliorer la distribution des vaccins dans le cadre de l'initiative INFUSE (Innovation for Uptake, Scale and Equity in Immunization); et calendrier de l'examen à mi-parcours et de la reconstitution des ressources pour 2021–2025.

## Malaria Vaccine Implementation Programme

SAGE was provided with an overview of the Malaria Vaccine Implementation Programme (MVIP) and an update on the status of preparatory activities in the 3 countries (Ghana, Kenya and Malawi) where the MVIP pilot studies will be conducted. These studies are planned in response to the recommendations made by SAGE and the Malaria Policy Advisory Committee (MPAC) in October 2015, on the need to have further clinical information on the safety and implementation of the RTS,S/AS01 malaria vaccine before SAGE could make a recommendation about its general use by countries. The programme, which is financed jointly by GAVI, the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, and UNITAID, has 3 components: (i) subnational introduction of the malaria vaccine, in areas with moderate to high malaria transmission, led by country immunization programmes; (ii) rigorous evaluation, supported by country-based research institutions, to measure the programmatic feasibility of delivering RTS,S/AS01, the vaccine's impact on mortality (overall and sex-specific), and the vaccine's safety in the context of routine immunization, with emphasis on meningitis and cerebral malaria; and (iii) manufacturer-led observational Phase 4 studies with hospital and active surveillance as part of the Risk Management Plan agreed between the manufacturer and the European Medicines Agency, to be conducted in a small sub-set of the pilot areas.

SAGE noted the relatively low coverage levels of the second dose of measles vaccine provided to children aged 15–18 months in MVIP countries which could indicate challenges in fully vaccinating children with 4 doses of RTS,S/AS01. SAGE was reassured that uptake of the RTS,S/AS01 vaccine, as well as use of other vaccines and other childhood health interventions, will be monitored through countries' routine data monitoring systems. Three consecutive cross-sectional household surveys will provide representative community estimates of RTS,S/AS01 coverage, along with coverage estimates for other vaccines, for recommended malaria prevention and control measures, and for other childhood health interventions of interest. In addition, a qualitative research study will explore and document any changes in health-seeking behaviour that may occur following RTS,S/AS01 introduction. Findings will be shared with immunization and malaria programmes to inform development of additional measures or corrective actions as needed. SAGE re-emphasized the importance of communication and community engagement to ensure acceptance and understanding of the new vaccine in the context of other malaria control interventions. Experience from other efforts related to strengthening the second year of life (2YL) platform could prove useful.

While the implementation follows standard practice, the pilot evaluations will rely on experienced researchers and enhanced surveillance systems to capture key outcome measures. SAGE was reassured that the evalu-

## Programme de mise en œuvre de la vaccination antipaludique

Un aperçu du programme de mise en œuvre de la vaccination antipaludique (MVIP) a été présenté au SAGE, ainsi que des informations sur l'avancement des activités de préparation dans les 3 pays où seront menées des études pilotes de ce programme (Ghana, Kenya et Malawi). La réalisation de ces études fait suite aux recommandations formulées en octobre 2015 par le SAGE et le Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique (MPAC), faisant état de la nécessité de recueillir des informations cliniques supplémentaires sur la sécurité et l'introduction du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 avant que le SAGE puisse émettre une recommandation sur son utilisation générale dans les pays. Ce programme, financé conjointement par l'Alliance GAVI, le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme et UNITAID, comporte 3 volets: i) introduction infranationale du vaccin antipaludique dans les zones où la transmission palustre est modérée à élevée, sous la direction des programmes nationaux de vaccination; ii) évaluation rigoureuse, avec l'appui d'institutions de recherche nationales, pour mesurer la faisabilité programmatique de la distribution du RTS,S/AS01, l'impact du vaccin sur la mortalité (globale et par sexe) et l'innocuité du vaccin dans le contexte de la vaccination systématique, en accordant une attention particulière à la méningite et au neuropaludisme; et iii) études d'observation de phase 4 sous la direction du fabricant, avec une surveillance active et en milieu hospitalier dans le cadre du plan de gestion des risques convenu entre le fabricant et l'Agence européenne des médicaments, à réaliser dans un sous-ensemble restreint de zones pilotes.

Le SAGE a constaté que les taux de couverture par la deuxième dose de vaccin antirougeoleux, administrée aux enfants âgés de 15 à 18 mois, étaient relativement faibles dans les pays de mise en œuvre du programme MVIP, signe qu'il pourrait être difficile d'assurer la vaccination complète des enfants par 4 doses de RTS,S/AS01. Le SAGE a été rassuré sur le fait que l'adoption du vaccin RTS,S/AS01, ainsi que le recours à d'autres vaccins et d'autres interventions de santé de l'enfant, feront l'objet d'un suivi à l'aide des systèmes de surveillance des données de routine des pays; 3 enquêtes transversales consécutives auprès des ménages fourniront des estimations représentatives de la couverture communautaire du RTS,S/AS01 et d'autres vaccins, permettant de définir les mesures recommandées de prévention et de lutte contre le paludisme, ainsi que d'autres interventions relatives à la santé de l'enfant. En outre, une étude qualitative sera réalisée pour analyser et documenter l'évolution éventuelle des comportements de recours aux soins après l'introduction du RTS,S/AS01. Les résultats seront communiqués aux programmes de vaccination et de lutte antipaludique afin de guider l'élaboration de mesures supplémentaires ou d'actions correctives si nécessaire. Le SAGE a réitéré l'importance que revêtent la communication et la mobilisation communautaire, intégrées à d'autres interventions de lutte antipaludique, pour faire en sorte que la communauté accepte le nouveau vaccin et en comprenne l'utilité. L'expérience acquise dans le cadre d'autres initiatives impliquant un renforcement de la plateforme de vaccination lors de la deuxième année de vie pourrait s'avérer utile.

L'introduction du vaccin se déroulera selon la pratique courante, mais les évaluations pilotes s'appuieront sur la participation de chercheurs expérimentés et sur des systèmes de surveillance améliorés pour mesurer les résultats au regard des principaux



ation has been sufficiently powered to assess whether the safety signals (i.e. meningitis and cerebral malaria) and the imbalance in mortality between males and females identified during the Phase 3 trial are causally related to RTS,S/AS01 vaccination.

SAGE agreed on the importance of having a framework to clarify how data collected through the MVIP might be used to answer identified questions and inform future policy recommendations for vaccine use beyond the pilot introduction. Deliberation on the framework with SAGE and MPAC will provide an opportunity to align views and expectations on requirements for a policy recommendation at the end of the pilots, or prior to that should emerging findings meet certain criteria. SAGE specifically recommended that the modelling inputs incorporate different scenarios and levels of uncertainty to enable interpretation of the MVIP results in the context of real-world settings.

SAGE recommended further development of the framework, with due consideration of the evidence-to-decision framework that is applied in WHO's vaccine recommendation process. Nominated SAGE representatives will serve on a joint working group together with MPAC and MVIP Advisory Group members. Further updates and steps are to be discussed in follow-up calls with SAGE.

## Polio eradication

SAGE acknowledged the ongoing efforts of the Global Polio Eradication Initiative (GPEI) and the progress achieved towards wild polio virus (WPV) eradication.

In 2017, 22 WPV1 cases were reported (14 in Afghanistan, 8 in Pakistan), compared to 37 in 2016. In 2018, as of 17 April, 7 WPV1 cases were reported from Afghanistan and 1 from Pakistan.

In 2017, 98 cVDPV type 2 cases were reported (22 in the Democratic Republic of the Congo (DRC), 74 in the Syrian Arab Republic, and 2 in Somalia). In 2018, as of 17 April, 3 cVDPV type 2 cases have been detected in DRC, 3 from Somalia, and 1 from Kenya.

SAGE shared concern over continuing WPV circulation in Afghanistan and Pakistan through the active corridors of transmission, as evidenced by the continued detection of WPV1 in environmental samples during 2016 and 2017.

SAGE noted that the supply of inactivated poliovirus vaccine (IPV) is sufficient to introduce IPV in routine immunization globally in 2018, but not to conduct catch-up campaigns for cohorts that did not receive IPV because of supply constraints. SAGE reviewed the available data on fractional IPV (fIPV) and emphasized that 2 doses of fIPV are superior to 1 full IPV dose. SAGE agreed that IPV should not be used routinely in outbreak response; however in specific situations such as where there is co-circulation of WPV1 and cVDPV2, fIPV should be used. SAGE recommended that instead

critères. Le SAGE a reçu l'assurance que la puissance de l'évaluation sera suffisante pour déterminer si les signaux de sécurité (méningite et neuropaludisme) et l'écart de mortalité entre les sujets masculins et féminins observés au cours de l'essai de phase 3 présentent un lien de causalité avec la vaccination RTS,S/AS01.

Le SAGE a convenu qu'il était important de disposer d'un cadre précisant comment les données recueillies dans le programme MVIP pourraient être utilisées pour répondre aux questions identifiées et guider les futures recommandations politiques sur l'utilisation du vaccin au-delà de la phase pilote d'introduction. Les délibérations du SAGE et du MPAC concernant ce cadre seront l'occasion d'harmoniser les positions et les attentes quant aux exigences à satisfaire pour qu'une recommandation politique soit formulée une fois les projets pilotes terminés, ou plus tôt si les résultats obtenus répondent à certains critères. Le SAGE a expressément recommandé que les données d'entrée utilisées dans la modélisation couvrent différents scénarios et niveaux d'incertitude pour permettre l'interprétation des résultats du programme MVIP dans des situations réelles.

Le SAGE a préconisé de poursuivre le développement de ce cadre en tenant dûment compte du cadre «Evidence to Decision» (passage des preuves à la décision) qui est appliqué par l'OMS pour élaborer les recommandations relatives aux vaccins. Des représentants désignés du SAGE siègeront dans un groupe de travail conjoint avec des membres du MPAC et du Groupe consultatif sur le programme MVIP. Un suivi téléphonique sera assuré avec le SAGE pour faire le point de la situation et discuter des prochaines étapes.

## Éradication de la poliomyélite

Le SAGE a salué les efforts déployés par l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP) et les progrès réalisés vers l'éradication des poliovirus sauvage (PVS).

En 2017, 22 cas de poliomyélite dus aux PVS1 ont été notifiés (14 en Afghanistan et 8 au Pakistan), contre 37 cas en 2016. Pour 2018, les données disponibles au 17 avril font état de 7 cas de PVS1 en Afghanistan et 1 au Pakistan.

En 2017, 98 cas dus aux PVDVc de type 2 ont été signalés (74 en République arabe syrienne, 22 en République démocratique du Congo (RDC) et 2 en Somalie). Pour 2018, les cas de PVDVc de type 2 notifiés au 17 avril étaient au nombre de 1 au Kenya, 3 en RDC et 3 en Somalie.

Le SAGE s'est dit préoccupé par la circulation persistante des PVS en Afghanistan et au Pakistan le long de corridors actifs de transmission, comme en témoigne le fait que le PVS1 a continué d'être détecté dans des échantillons environnementaux en 2016 et 2017.

Le SAGE a noté que l'approvisionnement en vaccin antipoliomyélique inactivé (VPI) est suffisant pour introduire le VPI dans les programmes de vaccination systématique à l'échelle mondiale en 2018, mais pas pour mener des campagnes de rattrapage parmi les cohortes n'ayant pas reçu le VPI suite aux difficultés d'approvisionnement rencontrées. Le SAGE a examiné les données disponibles concernant l'utilisation de doses fractionnées du VPI (VPIf) et a souligné que l'administration de 2 doses fractionnées donne de meilleurs résultats qu'une dose complète unique de VPI. Le SAGE a convenu que le VPI ne doit pas être systématiquement utilisé à titre de riposte aux flam-

of the term “fractional”, another term such as “intra-dermal” might be considered to avoid any impression that fIPV is sub-standard. Studies to examine duration of immunity and protection following 2 doses of fIPV are in progress.

SAGE reviewed the post-certification strategy (PCS) for polio. This is a high-level working document which aims to guide Member States and stakeholders on the polio-essential functions required to sustain a polio-free world after WPV eradication and dissolution of the GPEI. The PCS does not provide specific or detailed country level guidance. Its aim is to serve as a roadmap to ensure that the oversight, infrastructure, and funding are in place to (i) contain polioviruses, (ii) protect populations from polio, and (iii) retain capacity to detect and respond to any poliovirus event. SAGE endorsed the content and approach of the PCS which will be submitted for consideration at the World Health Assembly (WHA) in May 2018.

In order to align the Global Action Plan (GAP) III and SAGE recommendations on IPV immunization schedules, SAGE reviewed recommendations on IPV schedules in countries with poliovirus-essential facilities (PEFs). Currently 29 countries plan to host 92 PEFs. While the majority of countries proposing to host PEFs are located in Europe and North America and have introduced exclusive or sequential IPV schedules, some of the PEF hosting countries are currently using only a single dose of IPV, together with bivalent oral poliovirus vaccine (bOPV), in their immunization schedules.

SAGE endorsed the proposal to align the recommendations of the future IPV schedule for countries hosting PEFs or storing or manipulating WPVs and/or Sabin/OPV. SAGE recommended that those countries with PEFs and using a single dose of IPV should adjust their IPV schedule, coverage targets and geographical scope as soon as possible and no later than at the time of all OPV cessation, as follows:

1. Implement a routine immunization schedule with a minimum of 2 IPV doses (full or fractional, stand-alone or in combination vaccines), with the first dose administered at 4 months and second dose at an interval of at least 4 months after the first dose.
2. Maintain high population immunity with  $\geq 90\%$  of IPV2 coverage in infants in the area surrounding the PEF defined as within a 100 km commutable distance from the PEF. Maintain the GVAP target coverage (90% national coverage and 80% in every district or equivalent administrative unit with all vaccines in national programmes, unless otherwise

bées; toutefois, dans des situations particulières, notamment en présence d'une cocirculation de PVS1 et de PVDVc2, l'administration de VPIf est recommandée. Le SAGE a recommandé d'envisager de remplacer le terme «fractionné» par un autre terme, comme «intradermique», pour éviter de donner l'impression que le VPIf est de qualité inférieure. Des études sont en cours pour évaluer la durée de l'immunité et de la protection conférées par 2 doses de VPIf.

Le SAGE a examiné la stratégie postcertification pour la poliomyélite. Ce document de travail de haut niveau vise à fournir aux États Membres et partenaires des orientations sur les fonctions essentielles nécessaires au maintien d'un monde exempt de poliomyélite après l'éradication des PVS et la dissolution de l'IMEP. La stratégie postcertification ne fournit pas de conseils détaillés ou spécifiquement applicables au niveau national. Son ambition est de servir de feuille de route pour veiller à la mise en place des fonctions de surveillance, des infrastructures et des financements requis pour i) confiner les poliovirus, ii) protéger les populations contre la poliomyélite et iii) conserver la capacité de détecter tout événement lié aux poliovirus et d'y répondre. Le SAGE a approuvé le contenu et l'approche de la stratégie postcertification, qui sera soumise pour examen à l'Assemblée mondiale de la santé en mai 2018.

Afin de veiller à la concordance des calendriers d'administration du VPI recommandés par le Plan d'action mondial (GAP III) et par le SAGE, le SAGE a examiné les recommandations relatives aux calendriers de vaccination par le VPI dans les pays où se trouvent des établissements autorisés à détenir des stocks essentiels de poliovirus («établissements essentiels»). Actuellement, 29 pays prévoient d'héberger 92 établissements essentiels. La majorité des pays qui proposent d'accueillir des établissements essentiels sont situés en Europe et en Amérique du Nord et ont instauré des calendriers de vaccination exclusive ou séquentielle par le VPI, mais certains des pays hébergeant des établissements essentiels n'incluent actuellement qu'une seule dose de VPI, administrée en même temps que le vaccin antipoliomyélitique oral bivalent (VPOb), dans leur calendrier vaccinal.

Le SAGE a souscrit à la proposition d'harmoniser les recommandations concernant les futurs calendriers de vaccination par le VPI dans les pays qui hébergeront des établissements essentiels ou dans lesquels des PVS et/ou des souches Sabin/VPO seront stockés ou manipulés. Le SAGE recommande aux pays qui abritent des établissements essentiels mais qui n'utilisent qu'une seule dose de VPI de modifier dès que possible, et au plus tard lors de l'arrêt du VPO, leur calendrier d'administration du VPI, les cibles fixées pour la couverture vaccinale et la portée géographique de la vaccination, en procédant comme suit:

1. Adopter un calendrier de vaccination systématique qui comporte au moins 2 doses de VPI (doses complètes ou fractionnées, VPI seul ou vaccin combiné), la première dose étant administrée à l'âge de 4 mois et la seconde dose au moins 4 mois après la première.
2. Maintenir une forte immunité de la population en assurant une couverture  $\geq 90\%$  par le VPI2 chez les nourrissons dans les zones entourant les établissements essentiels, c'est-à-dire dans un rayon praticable de 100 km autour de ces derniers. Au-delà de la zone immédiate de 100 km autour des établissements essentiels, maintenir une couverture conforme aux cibles du GVAP (90% à l'échelle natio-



recommended) beyond the immediate zone of 100 km from the PEF.

3. Have an outbreak plan specifying response to containment breach and conduct outbreak simulation exercises.

SAGE expressed concern about the risks that the large number of PEFs represents. In this context, SAGE requested the programme to explore the extent to which a legal instrument such as the International Health Regulations (IHR) could be used to ensure compliance with poliovirus containment requirements defined in the GAP III and the Containment Certification Scheme.

SAGE endorsed the Containment Management Group proposal to assign a risk score to each PEF, categorizing relative risk to polio eradication.

SAGE noted and agreed with the recommendations made by the SAGE Polio Working Group (WG) regarding revisions of the Polio Outbreak Response Protocol Standard Operating Procedures.

SAGE noted recent discussions held among the chairs of various advisory bodies to the Polio Eradication programme (Global Certification Commission [GCC], IHR-Emergency Committee, SAGE, SAGE Polio WG, Containment Advisory Group, Independent Monitoring Board, and GCC's Containment WG) on the timing of certification of polio eradication in relation to the epidemiology of cVDPVs. SAGE agreed that an Options Appraisal document, outlining the pros and cons of different requirements for certification, should be developed and presented at a future SAGE meeting.

### **Policy recommendations on the use of the first licensed dengue vaccine**

Dengue is a rapidly spreading mosquito-borne virus infection. The first dengue vaccine, CYD-TDV (Dengvaxia®) has been licensed in 20 countries. The key findings from 2 large Phase 3 trials involving over 30 000 participants aged 2–16 years indicated:

- Vaccine efficacy against virologically confirmed dengue, over a 25-month period from the first dose of a 3-dose immunization regimen in the 9–16 year age group was 65.6%, and in this group, vaccination reduced severe dengue by 93% and dengue hospitalizations by 82%.
- An increased risk of hospitalized dengue was seen in the 2–5 year age group in year 3 of follow-up.
- At the time of the April 2016 SAGE meeting, this increased risk was not observed in those aged 9 years and older.

The manufacturer had sought and obtained licensure as of 2015 with an indication of 9 years and older based on the above data and the absence of an

nale et 80% dans chaque district ou unité administrative équivalente pour tous les vaccins prévus dans les programmes nationaux, sauf recommandation contraire).

3. Établir un plan de riposte aux flambées précisant la marche à suivre en cas de défaillance du confinement et effectuer des exercices de simulation de flambées.

Le SAGE a exprimé son inquiétude face aux risques posés par le grand nombre d'établissements essentiels. À cet égard, le SAGE a demandé au programme d'étudier dans quelle mesure un instrument juridique comme le Règlement sanitaire international (RSI) pourrait être utilisé pour garantir le respect des prescriptions relatives au confinement des poliovirus qui ont été définies dans le GAP III et dans le dispositif de certification du confinement.

Le SAGE a approuvé la proposition du Groupe de gestion du confinement visant à attribuer une cote de risque à chaque établissement essentiel, en catégorisant les risques relatifs pour l'éradication de la poliomyélite.

Le SAGE a pris acte des recommandations formulées par le Groupe de travail du SAGE sur la poliomyélite concernant la révision des modes opératoires normalisés du protocole de riposte aux flambées de poliomyélite et les a approuvées.

Le SAGE a pris note des récentes discussions entre les présidents de divers organes consultatifs du programme d'éradication de la poliomyélite (Commission mondiale de certification [GCC], Comité d'urgence du RSI, SAGE, Groupe de travail du SAGE sur la poliomyélite, Groupe consultatif sur le confinement, Comité de suivi indépendant et Groupe de travail sur le confinement du GCC) concernant le moment opportun pour certifier l'éradication de la poliomyélite en fonction de l'épidémiologie des PVDVc. Le SAGE a convenu qu'un document d'évaluation des options, décrivant les avantages et les inconvénients des différentes exigences en matière de certification, devrait être élaboré et présenté lors d'une prochaine réunion du SAGE.

### **Recommandations politiques sur l'utilisation du premier vaccin homologué contre la dengue**

La dengue est une infection virale transmise par les moustiques dont la propagation est très rapide. Le premier vaccin contre la dengue, le CYD-TDV (Dengvaxia®), est homologué dans 20 pays. Les principaux résultats de 2 grands essais de phase 3 menés auprès de plus de 30 000 sujets âgés de 2 à 16 ans ont indiqué que:

- L'efficacité du vaccin contre la dengue virologiquement confirmée était de 65,6% sur une période de 25 mois à partir de la première dose d'un schéma d'administration à 3 doses chez les sujets âgés de 9 à 16 ans; dans cette tranche d'âge, la vaccination entraînait une réduction de 93% des cas de dengue sévère et de 82% des hospitalisations dues à la dengue.
- Il a été constaté que les enfants de 2 à 5 ans présentaient un risque accru d'hospitalisation pour dengue lors de la 3<sup>e</sup> année de suivi.
- Au moment de la réunion du SAGE d'avril 2016, ce risque accru n'était pas observé chez les sujets âgés de 9 ans et plus.

En 2015, sur la base des données présentées ci-dessus et étant donné qu'aucun risque accru d'hospitalisation n'avait été mis en évidence chez les enfants d'un âge plus avancé, le fabricant

observed increased risk of hospitalized dengue in older children.

WHO issued its position on the use of CYD-TDV in July 2016 based on recommendations provided by SAGE in April 2016, informed by clinical trial data and mathematical modelling which suggested that the public health benefits of vaccination could be maximized if dengue seropositivity was high in the age group targeted for vaccination. The position paper stated that (i) countries should consider introduction of the dengue vaccine CYD-TDV only in geographic settings where epidemiological data indicate a high burden of disease, (ii) dengue seroprevalence should be approximately 70% or greater in order to maximize public health impact and (iii) the vaccine was not recommended when seroprevalence was below 50% in the age group targeted for vaccination. While no safety signal was evident at that time, SAGE noted the limited safety data in seronegative populations and recommended that safety studies should be conducted to monitor the occurrence over time of severe dengue illness in vaccinated persons, particularly among vaccinated seronegative persons.

On 29 November 2017, Sanofi Pasteur announced the results of additional studies to better describe the benefit-risk in seronegative individuals. This was made possible through the use of a newly developed NS1-based antibody assay, which distinguishes between antibody responses to the dengue virus and the vaccine. The test was applied to blood samples taken 13 months after vaccination to retrospectively infer dengue serostatus at the time of first vaccination.

The new analyses from the long-term safety follow-up of clinical trial participants indicated that:

- Overall population-level benefit of vaccination remains favourable, but the vaccine performs differently in seropositive and seronegative individuals.
- Vaccine efficacy against virologically confirmed symptomatic dengue in the 25 months after the first dose of vaccine was higher among participants aged  $\geq 9$  years inferred as seropositive at baseline: 76% (95% CI: 63.9–84.0%), but much lower among participants inferred as seronegative at baseline: 38.8% (95% CI: –0.9–62.9%) in the 25 months after the first dose of vaccine.
- There is an increased risk of hospitalized dengue and severe dengue in seronegative individuals from year 3 onwards during the 66-month observation period.
- In areas of 70% dengue seroprevalence, over a 5-year follow-up, for every 4 severe cases prevented in seropositives there would be 1 excess severe case in seronegatives per 1000 vaccinees; for every 7 hospitalizations prevented in seropositive vaccinees, there would be 1 excess hospitalization in seronegative vaccinees.

avait demandé et obtenu l'homologation du vaccin pour une utilisation chez les sujets de 9 ans et plus.

En juillet 2016, l'OMS a publié une note de synthèse présentant sa position sur l'utilisation du CYD-TDV sur la base des recommandations émises par le SAGE en avril 2016, ces dernières se fondant sur les données issues d'essais cliniques et d'une modélisation mathématique qui laissaient supposer que les avantages de la vaccination pour la santé publique étaient d'autant plus importants que la séropositivité à la dengue était élevée dans la tranche d'âge ciblée par la vaccination. Cette note de synthèse stipulait que i) les pays devraient envisager l'introduction du vaccin CYD-TDV contre la dengue uniquement dans les contextes géographiques où les données épidémiologiques indiquent une forte charge de morbidité de la dengue, ii) la séroprévalence de la dengue devrait être d'environ 70% ou plus afin d'optimiser l'impact de la vaccination sur la santé publique et iii) le vaccin n'était pas recommandé dans les contextes de séroprévalence inférieure à 50% dans la tranche d'âge visée par la vaccination. Bien qu'aucun signal de sécurité n'ait été observé à l'époque, le SAGE a noté que les données sur l'innocuité du vaccin dans les populations séronégatives étaient limitées et a recommandé que des études d'innocuité soient menées pour surveiller l'apparition de dengue sévère chez les personnes vaccinées au cours du temps, en particulier parmi les sujets séronégatifs.

Le 29 novembre 2017, Sanofi Pasteur a communiqué les résultats d'études supplémentaires réalisées pour mieux décrire le rapport bénéfice/risque chez les sujets séronégatifs, grâce à l'utilisation d'un nouveau test de recherche des anticorps dirigés contre l'antigène NS1, qui permet de distinguer la réponse en anticorps provoquée par le virus de la dengue de celle qui est induite par le vaccin. Le test a été effectué sur des échantillons de sang prélevés 13 mois après la vaccination afin de déduire rétrospectivement le statut sérologique du sujet au moment de la première vaccination.

Les nouvelles analyses des données de suivi à long terme de l'innocuité vaccinale parmi les participants aux essais cliniques ont indiqué que:

- La vaccination demeure globalement avantageuse à l'échelle de la population, mais la performance du vaccin est différente selon que les personnes vaccinées sont séropositives ou séronégatives;
- Dans les 25 mois suivant la première dose, l'efficacité du vaccin contre la dengue symptomatique virologiquement confirmée était plus élevée parmi les participants âgés de  $\geq 9$  ans initialement séropositifs (76%, IC à 95%: 63,9–84,0%), mais beaucoup plus faible chez les participants initialement séronégatifs (38,8%, IC à 95%: –0,9–62,9%);
- Chez les sujets séronégatifs, il existe un risque accru d'hospitalisation due à la dengue et de survenue d'une dengue sévère à compter de la 3<sup>e</sup> année pendant la période d'observation de 66 mois;
- Dans les zones où la séroprévalence de la dengue est de 70%, sur une période de suivi de 5 ans, on estime que pour 4 cas graves évités parmi les personnes séropositives, un excédent de 1 cas grave serait observé parmi les sujets séronégatifs pour 1000 personnes vaccinées; pour 7 hospitalisations évitées dans la population séropositive, il y aurait 1 hospitalisation excédentaire parmi les personnes séronégatives vaccinées.

These findings indicate that in high prevalence settings, the vaccine provides overall population benefit but an increased risk for seronegative individuals. SAGE considered 2 vaccination scenarios for countries considering the use of the dengue vaccine: Strategy 1, using the vaccine only in populations with high seroprevalence (>80%); Strategy 2, screening individuals for seropositivity prior to vaccination and vaccinating only those who were seropositive. In the discussion of these strategies, SAGE considered the feasibility of population seroprevalence studies and individual pre-vaccination screening, the heterogeneity of seroprevalence between and within countries, the number of people who could be eligible for vaccination under these scenarios, confidence in vaccination programmes, performance of tests for dengue antibody testing, ethical considerations, and communication issues.

SAGE concluded that for countries considering CYD-TDV vaccination as part of their dengue control programme, a pre-vaccination screening strategy, in which only dengue-seropositive persons are vaccinated, is the preferred option.

Screening tests could be used to identify persons who have had a previous dengue infection. Ideally, a test with the highest specificity should be used to minimize the inadvertent use of vaccine in seronegative persons. Two types of tests could be considered: serological assays such as dengue IgG ELISA, and rapid diagnostic tests (RDT). The ELISA assays do not provide point-of-care information on an individual's serostatus, and the currently available RDTs have not yet been validated for the purpose of screening for previous dengue infection. Nevertheless, either could be considered in high prevalence settings until better tests become available.

Given that no test will be 100% specific, some seronegative individuals may be vaccinated due to a false positive test result. Furthermore, although the efficacy against dengue infections in seropositive individuals is high, it is less than 100%. Hence, the limitations of CYD-TDV will need to be clearly communicated to those offered vaccination.

Decisions about implementing a pre-vaccination screening strategy will require careful assessment at the country level, including sensitivity and specificity of a screening test, dengue hospitalization rates, and affordability of both CYD-TDV and the tests. Vaccination should be considered as part of an integrated dengue prevention and control strategy together with well-executed and sustained vector control and the best evidence-based clinical care.

The CYD-TDV vaccine is licensed for the indicated age range of 9–45 years. The optimal age group to be targeted is the age at which the incidence of severe dengue is the highest, and this can be ascertained from national and subnational routine hospital data.

Ces résultats montrent que dans les contextes de forte prévalence, le vaccin présente globalement des avantages pour la population, mais induit un risque accru pour les sujets séronégatifs. Le SAGE a examiné 2 scénarios de vaccination pour les pays qui envisagent d'utiliser le vaccin contre la dengue: la stratégie 1 consiste à administrer le vaccin uniquement dans les populations où la séroprévalence est élevée (>80%); la stratégie 2 consiste à effectuer un test de séropositivité individuel avant la vaccination et à vacciner uniquement les personnes dont les résultats indiquent qu'elles sont séropositives. Lors de l'examen de ces stratégies, le SAGE a tenu compte des éléments suivants: la faisabilité d'études de séroprévalence dans la population et de la réalisation de tests individuels avant la vaccination, l'hétérogénéité de la séroprévalence d'un pays à l'autre et à l'intérieur d'un même pays, le nombre de personnes susceptibles de remplir les conditions pour être vaccinées selon ces scénarios, la confiance à l'égard des programmes de vaccination, l'efficacité des tests de recherche des anticorps de la dengue, les considérations éthiques et les problèmes de communication.

Le SAGE a conclu que les pays envisageant la vaccination par le CYD-TDV dans le cadre de leur programme de lutte contre la dengue devraient privilégier la stratégie consistant à effectuer un test avant la vaccination et à vacciner uniquement les personnes séropositives.

Les tests pourraient être utilisés pour identifier les personnes précédemment infectées. Dans l'idéal, on utilisera un test doté de la plus grande spécificité possible pour éviter de vacciner par inadvertance des personnes séronégatives. Deux types de tests peuvent être envisagés: les tests sérologiques, comme le test ELISA de détection des IgG de la dengue, et les tests de diagnostic rapide. Avec le test ELISA, les informations sur le statut sérologique de la personne ne peuvent pas être obtenues sur le lieu des soins, tandis que les tests de diagnostic rapide actuellement disponibles n'ont pas encore été validés pour détecter une infection antérieure par le virus de la dengue. Néanmoins, tant qu'on ne dispose pas de meilleures options, on pourra envisager d'utiliser l'un ou l'autre de ces tests dans les contextes de forte prévalence.

Étant donné qu'aucun test n'a une spécificité de 100%, il est possible que certains sujets séronégatifs soient vaccinés suite à l'obtention d'un résultat faussement positif. En outre, bien que le vaccin soit très efficace contre la dengue chez les personnes séropositives, son efficacité reste inférieure à 100%. Les limites du vaccin CYD-TDV devront donc être clairement expliquées aux personnes à qui la vaccination est proposée.

La décision d'adopter une stratégie prévoyant la réalisation d'un test avant la vaccination exigera une évaluation attentive de la situation dans le pays, en tenant compte notamment de la sensibilité et de la spécificité des tests, du taux d'hospitalisation imputable à la dengue et du prix des vaccins CYD-TDV et des tests. La vaccination doit s'inscrire dans une stratégie intégrée de lutte contre la dengue, comprenant des activités efficaces et soutenues de lutte antivectorielle et la prestation d'excellents soins cliniques reposant sur des bases factuelles.

Le vaccin CYD-TDV est homologué pour un usage dans la tranche d'âge indiquée de 9 à 45 ans. La tranche d'âge optimale à cibler est celle dans laquelle l'incidence de la dengue sévère est la plus élevée, ce qui peut être déterminé à partir des données recueillies par les hôpitaux dans le cadre des soins de routine au niveau national et infranational.



In the absence of data on vaccine efficacy and safety with fewer than 3 doses, SAGE advised that CYD-TDV be used according to the indicated schedule as a 3-dose series, with the doses given 6 months apart.

SAGE emphasized that important research and implementation questions remain concerning CYD-TDV, in particular the need to develop a highly sensitive and specific RDT to determine serostatus, simplified immunization schedules, and assessment of the need for booster doses. An updated dengue vaccine WHO position paper on CYD-TDV will be published on September 2018.

## Reports from advisory committees on immunization

### Immunization and Vaccine-related Implementation Research Advisory Committee (IVIR-AC)

IVIR-AC met in March 2018 and discussed the following topics: global research updates on rotavirus and HPV vaccines; global research on vaccine demand and acceptance; the malaria RTS,S policy decision-making framework and impact modeling; the measles mortality model and optimal intervals between measles SIAs; the WHO guide on standardization of economic evaluations of vaccines; the development of a Full Public Health Value Proposition; total system effectiveness; and standardization of vaccine delivery costing.

### Expert Committee on Biological Standardization (ECBS)

The chair of ECBS informed SAGE on the work of the committee to develop WHO standards for regulatory evaluation of vaccines against Ebola, polio, pertussis, typhoid, and respiratory syncytial virus. The guidelines for the quality, safety and efficacy of Ebola vaccines were described as a new standard adopted by the ECBS in 2017.

### Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)

GACVS met in December 2017 and reported to SAGE on 4 topics: the safety of rotavirus vaccines in Africa; an evaluation of WHO causality assessment tools and accompanying methodology; the initiative to harmonize efforts to monitor safety vigilance of interventions during pregnancy; and the ongoing work to develop guidance for preventing and managing anxiety and stress reactions related to vaccination. Two additional topics, safety aspects of dengue and malaria vaccines, were reported in the *Weekly Epidemiological Record*<sup>4</sup> and presented during other sessions during this meeting.

Recent data from multi-country studies to assess the risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccine did not show any association in a 7-country surveillance network, while a small risk following the second dose was seen in South Africa. These were less

En l'absence de données sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin lorsque moins de 3 doses sont administrées, le SAGE a recommandé que le CYD-TDV soit utilisé selon le calendrier indiqué sous forme d'une série de 3 doses espacées de 6 mois chacune.

Le SAGE a souligné qu'il reste d'importantes questions de recherche et de mise en œuvre à résoudre concernant le vaccin CYD-TDV, en particulier la nécessité de mettre au point un test de diagnostic rapide hautement sensible et spécifique pour déterminer le statut sérologique, la possibilité de simplifier les calendriers de vaccination et l'évaluation de la nécessité des doses de rappel. L'OMS publiera une note de synthèse actualisée sur le vaccin CYD-TDV contre la dengue en septembre 2018.

## Rapport des comités consultatifs sur la vaccination

### Comité consultatif sur la vaccination et la recherche sur la mise en œuvre des vaccins (IVIR-AC)

L'IVIR-AC s'est réuni en mars 2018 et a abordé les sujets suivants: bilan de la recherche sur les vaccins antirotavirus et anti-PVH dans le monde; recherche sur la demande et l'acceptation des vaccins dans le monde; cadre de prise de décision politique et modélisation de l'impact du vaccin antipaludique RTS,S; modélisation de la mortalité rougeoleuse et intervalle optimal entre les AVS contre la rougeole; guide de l'OMS sur la standardisation des évaluations économiques des programmes de vaccination; élaboration d'une proposition de valeur complète en matière de santé publique; efficacité du système global; et standardisation du calcul des coûts de distribution des vaccins.

### Comité d'experts de la standardisation biologique (ECBS)

Le président de l'ECBS a fait part au SAGE des travaux réalisés par le Comité pour élaborer des normes OMS d'évaluation réglementaire des vaccins contre la maladie à virus Ebola, la poliomyélite, la coqueluche, la fièvre typhoïde et le virus respiratoire syncytial. Les lignes directrices relatives à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité des vaccins contre le virus Ebola ont été décrites comme une nouvelle norme adoptée par l'ECBS en 2017.

### Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS)

Le GACVS, qui s'est réuni en décembre 2017, a fait rapport au SAGE sur 4 sujets: l'innocuité des vaccins antirotavirus en Afrique; l'examen des outils OMS d'évaluation de la causalité et de la méthodologie correspondante; l'initiative visant à harmoniser les efforts de vigilance pour surveiller la sécurité des interventions pendant la grossesse; et les travaux en cours pour formuler des orientations concernant la prévention et la prise en charge des réactions d'anxiété et de stress liées à la vaccination. Deux autres sujets, relatifs à l'innocuité des vaccins contre le paludisme et contre la dengue, ont été traités dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*<sup>4</sup> et présentés lors d'autres sessions de cette réunion.

De récentes études multipays visant à évaluer le risque d'invagination intestinale suite à l'administration d'un vaccin antirotavirus monovalent n'ont mis en évidence aucun lien entre ces événements dans un réseau de surveillance couvrant 7 pays, tandis qu'un risque faible a été observé après la deuxième dose

<sup>4</sup> See No 3, 2018, pp.17–32.

<sup>4</sup> Voir N° 3, 2018, pp.17–32.

than the risks identified in most studies previously reviewed by GACVS. Studies show vaccine impact with a 52–94% reduction in severe rotavirus illness.

With respect to monitoring the safety of interventions in pregnancy, there is growing interest in developing platforms to bridge ongoing efforts in maternal, reproductive and child health, in order to ensure greater harmonization and thus comparability of safety data in pregnancy. These will enable improved evaluation of the impact and outcomes of those interventions.

GACVS has convened an expert working group to explore stress-related reactions that have been reported to occur as clusters which have affected immunization programmes.

### **Measles and rubella**

SAGE noted the substantial progress in the reduction of global measles incidence and mortality since 2000. However, concerns were expressed about the resurgence of measles in some areas, particularly in the European Region, and the measles outbreak in Venezuela that has put the elimination status of the Region of the Americas at risk.

SAGE reviewed preliminary modelled scenarios, designed to develop an investment case (IC) for measles and rubella eradication. The IC in development is planned as part of the response to the WHA resolution concerning GVAP 2017. A report will be provided to the 73rd WHA in 2020 on the epidemiology, resource requirements, and feasibility of measles and rubella eradication.

SAGE recommended that the Measles-Rubella WG should revise the key modelled scenarios to include a baseline scenario that reflects current vaccination efforts and disease in the countries, and a separate mortality reduction scenario, in addition to the “eradication as soon as possible” scenario. The WG was requested to develop additional eradication scenarios with different timelines and with different levels of achievement (e.g. elimination in all but a few countries and including the costs of reaching inaccessible locations and hard-to-reach populations). SAGE also highlighted the importance of the inclusion of total cost when a decision regarding a global eradication target is considered, including the standard surveillance cost for elimination. Inclusion of the contribution of the measles and rubella eradication effort towards the prevention of other vaccine-preventable diseases should also be considered. This IC model is currently under review by IVIR-AC and a revised version will be presented to SAGE for recommendations.

en Afrique du Sud. Ces risques étaient moins importants que ceux qui avaient été identifiés dans la plupart des études précédemment examinées par le GACVS. Des études ont démontré l'impact du vaccin, avec une réduction de 52% à 94% des cas de maladie grave à rotavirus.

S'agissant de la surveillance de la sécurité des interventions lors de la grossesse, un intérêt croissant est porté à la mise en place de plateformes faisant le lien entre les efforts entrepris dans les domaines de la santé maternelle, de la santé reproductive et de la santé de l'enfant en vue de favoriser une plus grande harmonisation, et donc une meilleure comparabilité, des données d'innocuité pendant la grossesse, ce qui permettra de mieux évaluer l'impact et les résultats de ces interventions.

Le GACVS a réuni un groupe d'experts chargé d'étudier les grappes de réactions liées au stress qui ont été signalées dans le cadre de la vaccination et qui ont eu une incidence sur les programmes de vaccination.

### **Rougeole et rubéole**

Le SAGE a noté que des progrès considérables ont été réalisés dans la réduction de l'incidence et de la mortalité rougeoleuses dans le monde depuis 2000. Il a toutefois exprimé son inquiétude face à la résurgence de la rougeole dans certaines zones, en particulier dans la Région européenne, et face à l'épidémie de rougeole survenue au Venezuela, qui risque de compromettre la pérennité de l'élimination de la maladie dans la Région des Amériques.

Le SAGE a examiné des scénarios modélisés préliminaires devant servir de base à l'élaboration d'un argumentaire d'investissement en faveur de l'éradication de la rougeole et de la rubéole. La préparation de cet argumentaire est l'une des actions entreprises pour donner suite à la résolution de l'Assemblée mondiale de la Santé concernant le GVAP 2017. Un rapport sur l'épidémiologie, les besoins en ressources et la faisabilité de l'éradication de la rougeole et de la rubéole sera présenté à la 73<sup>e</sup> Assemblée mondiale de la Santé en 2020.

Le SAGE a recommandé au Groupe de travail sur la rougeole et la rubéole de réviser les principaux scénarios modélisés afin d'inclure un scénario de référence qui reflète la situation actuelle dans les pays, en termes de vaccination et de prévalence de la maladie, ainsi qu'un scénario distinct de réduction de la mortalité, en sus du scénario visant une «éradication dès que possible». Il a été demandé au Groupe de travail sur la rougeole et la rubéole d'élaborer d'autres scénarios d'éradication avec des calendriers différents et des niveaux de réalisation différents (par exemple, élimination dans tous les pays à l'exception de quelques-uns, et prise en compte des coûts associés à la couverture des endroits inaccessibles et des populations difficiles à atteindre). Le SAGE a également souligné qu'il est important de tenir compte du coût total, y compris du coût lié à la mise en œuvre d'une surveillance conforme aux exigences d'élimination, lors de toute prise de décision relative à une cible mondiale d'éradication. On envisagera en outre de faire état, dans l'argumentaire d'investissement, de la contribution apportée par les efforts d'éradication de la rougeole et de la rubéole à la prévention d'autres maladies évitables par la vaccination. Le modèle d'élaboration des argumentaires d'investissement est actuellement examiné par l'IVIR-AC et une version révisée sera présentée au SAGE pour recommandations.

SAGE reviewed the approach and methodology developed by the WG to provide guidance to all countries on methods for assessing population immunity through a review of available data sources and analytical methods and a description of their strengths and weaknesses, in order to estimate age-specific immunity gaps.

SAGE also reviewed the guidance tool for endemic countries on prioritizing measles and rubella control/elimination activities in order to increase population immunity, prevent outbreaks and achieve elimination. The approach proposed 4 endemic country categories that take into consideration the disease epidemiology, population immunity and capacity to carry out elimination strategies. Guidance was then provided within each category on how to best prioritize the control or elimination interventions/activities. SAGE agreed with the overall approach and highlighted the need to include subnational groups within countries when assessing and addressing immunity gaps, and the importance of including civil society organizations and community participation as important elements for successful interventions.

### **Full Public Health Value Proposition for Vaccines (FPHPV)**

The remit of the work on immunization by WHO includes accelerating development of vaccines against priority pathogens, identified through its Product Development for Vaccines Advisory Committee, and supporting countries with policy recommendations on the introduction of vaccines when they become available. In addition, many of the vaccines in development are expected to be targeted towards specific populations, depending on the burden of disease and context-specific epidemiology. In resource-constrained settings, robust evidence will be needed to justify the inclusion of new vaccines in the context of other disease interventions. In this perspective, broader evaluation of the vaccine value beyond demonstration of the individual direct health benefits and related costs has been proposed. Such evaluation could include broader economic, societal and indirect impacts of vaccination at a population level. Consideration of these data and evidence requirements that inform policy recommendations, prior to undertaking Phase 3 clinical studies, could help to prioritize the vaccines that would have the greatest impact, and reduce delays between licensure and introduction as encountered with vaccines such as the RTS,S malaria vaccine.<sup>5</sup>

A conceptual framework of pathways between immunization and its proposed broader economic and social benefits has been developed, including methodologies and measures<sup>6</sup> to quantify the economic

Le SAGE a examiné l'approche et la méthodologie mises au point par le Groupe de travail pour fournir à tous les pays des conseils sur les méthodes d'évaluation de l'immunité des populations par un examen des sources de données et des méthodes d'analyse disponibles et une description de leurs atouts et de leurs faiblesses afin d'estimer les déficits de l'immunité selon l'âge.

Le SAGE a également examiné l'outil d'orientation destiné à aider les pays d'endémie à définir les activités prioritaires de lutte et d'élimination de la rougeole et de la rubéole afin d'accroître l'immunité de la population, de prévenir les flambées épidémiques et d'atteindre le stade de l'élimination. Dans cette approche, il est proposé de classer les pays d'endémie en 4 catégories selon l'épidémiologie de la maladie, l'immunité de la population et la capacité du pays à appliquer les stratégies d'élimination. Pour chacune de ces catégories, des orientations ont été données concernant la marche à suivre pour établir l'ordre de priorité des activités et interventions de lutte ou d'élimination. Le SAGE a approuvé l'approche générale proposée et a souligné la nécessité d'inclure des groupes infranationaux du pays concerné lors de l'évaluation des déficits immunitaires et des activités destinées à les combler. Il a également indiqué que la participation des organisations de la société civile et des communautés est essentielle à la réussite des interventions.

### **Proposition de valeur complètes en matière de santé publique pour les vaccins**

Dans le cadre de la mission qui lui incombe en matière de vaccination, l'OMS s'emploie à accélérer la mise au point de vaccins contre les agents pathogènes prioritaires, identifiés par son Comité consultatif sur le développement de produits pour les vaccins, et à soutenir les pays en formulant des recommandations politiques concernant l'introduction des vaccins devenus disponibles. En outre, de nombreux vaccins en cours de développement cibleront probablement des populations spécifiques, selon la charge de morbidité et la situation épidémiologique particulière du milieu concerné. En situation de ressources limitées, des preuves solides devront être apportées pour justifier l'introduction de nouveaux vaccins dans le cadre d'autres interventions de lutte contre les maladies. Dans cette perspective, il a été proposé d'adopter une approche plus générale d'évaluation de l'utilité des vaccins, au-delà de la seule démonstration de leurs avantages individuels directs pour la santé, et des coûts associés. Cette évaluation pourrait tenir compte de manière plus globale des conséquences économiques, sociétales et indirectes de la vaccination dans la population. La prise en compte de ces éléments et des données probantes destinées à orienter les recommandations politiques avant le début des études cliniques de phase 3 pourrait faciliter la hiérarchisation des vaccins susceptibles d'avoir l'impact le plus important et permettrait de réduire les délais entre l'homologation et l'introduction, comme ceux observés pour certains vaccins comme le vaccin antipaludique RTS,S.<sup>5</sup>

Un cadre conceptuel a été élaboré pour décrire les trajectoires entre la vaccination et les avantages économiques et sociaux qui en sont attendus, présentant notamment des méthodes et des mesures<sup>6</sup> permettant de quantifier les aspects écono-

<sup>5</sup> O'Brien K et al. Mind the gap: jumping from vaccine licensure to routine use. *The Lancet*. 2016;387: 1887–1889.

<sup>6</sup> Jit M et al. The broader economic impact of vaccination: reviewing and appraising the strength of evidence. *BMC Med*. 2015;13:209.

<sup>5</sup> O'Brien K et al. Mind the gap: jumping from vaccine licensure to routine use. *The Lancet*. 2016;387: 1887–1889.

<sup>6</sup> Jit M et al. The broader economic impact of vaccination: reviewing and appraising the strength of evidence. *BMC Med*. 2015;13:209.



elements.<sup>7,8</sup> This framework considers the population impact of vaccination and encompasses measures of community benefits against a range of outcomes, such as improvements in health equity, financial risk protection, reduction in long-term/ongoing disability and a decrease in the development of antibiotic resistance. WHO is building on these efforts to develop an approach for describing the Full Public Health Value Proposition (articulating both the individual and population benefits) for vaccines for which there is a clear public health need, but a lack of investment in developing vaccines for LMICs. This FPHVP approach was presented to SAGE for information and discussion.

As the candidate vaccines advance, 2 FPHVP objectives can be formulated. The early stage FPHVP is intended to strengthen disease burden estimates to better define the need, identify gaps that will inform the value from an LMIC perspective, and encourage investment by vaccine manufacturers and funders on a well-articulated public health priority. The late stage FPHVP (post-clinical proof of concept) includes an economic evaluation to more comprehensively define the potential impact of the vaccine, considering individual and population-based benefits, to inform country and global level decision-makers. WHO has termed the economic elements underpinning the FPHVP as the “global economic investment case.”

There was agreement that a consistent, transparent, systematic and integrated approach, based on a common methodology and nomenclature/definitions, for evaluating the potential value of vaccines is needed to enable comparison between vaccines and candidates and across health-care interventions, and aid investment and policy decision-making at all levels. However, SAGE commented that the primary target audiences for the FPHVP are the public health stakeholders, and advised on reconsideration of respective terminology. Elements such as how new vaccines would address inequity require prominence, in line with WHO’s Universal Health Coverage priorities set out in the GPW. Furthermore, SAGE members were keen to ensure that the needs of individual households are incorporated within any framework that is developed, alongside those of manufacturers and vaccine purchasers. ■

miques.<sup>7,8</sup> Ce cadre examine l’impact de la vaccination sur la population et permet de mesurer les avantages qu’elle procure au niveau communautaire au regard de divers critères, comme l’amélioration de l’équité en matière de santé, la protection contre les risques financiers, la réduction du handicap à long terme ou permanent et la diminution du risque d’apparition d’une résistance aux antibiotiques. L’OMS s’appuie sur ces efforts pour concevoir une approche de description de la proposition de valeur complète en matière de santé publique des vaccins (axée à la fois sur les avantages individuels et les avantages pour la population) lorsque la mise au point de vaccins pour les pays à revenu faible ou intermédiaire relève d’un besoin évident de santé publique, mais souffre d’un manque d’investissement. Cette approche a été présentée au SAGE pour information et discussion.

À mesure que progresse le développement des vaccins candidats, 2 objectifs relatifs à la proposition de valeur peuvent être formulés. La proposition de valeur applicable au stade précoce du développement vise à renforcer les estimations de la charge de morbidité afin de mieux cerner les besoins, d’identifier les lacunes qui contribueront à définir la valeur du vaccin du point de vue des pays à revenu faible ou intermédiaire, et d’encourager les fabricants et les bailleurs de fonds à consentir les investissements nécessaires, sur la base d’une priorité de santé publique clairement énoncée. La proposition de valeur applicable aux stades ultérieurs (études précliniques de validation de principe) comprend une évaluation économique visant à définir l’impact potentiel du vaccin de manière plus complète, en tenant compte des avantages individuels et des avantages pour la population, en vue de guider les décideurs aux niveaux national et mondial. L’OMS a adopté le terme «argumentaire d’investissement économique mondial» pour décrire les aspects économiques qui sous-tendent la proposition de valeur.

Il a été convenu que la valeur potentielle des vaccins doit être évaluée selon une approche cohérente, transparente, systématique et intégrée, fondée sur une méthodologie et une nomenclature/des définitions communes, pour permettre la comparaison entre les vaccins et les vaccins candidats, ainsi qu’entre les interventions sanitaires, et faciliter la prise de décision à tous les niveaux concernant les investissements et les politiques à mettre en œuvre. Cependant, le SAGE a observé que les principaux publics visés par les propositions de valeur sont les intervenants en santé publique et a préconisé une réévaluation des terminologies respectives employées. Certains aspects, notamment la manière dont on pourra remédier aux inégalités avec les nouveaux vaccins, doivent être mis en exergue, conformément aux priorités relatives à l’instauration de la couverture sanitaire universelle énoncées dans le programme général de travail de l’OMS. Par ailleurs, les membres du SAGE ont tenu à souligner que tout nouveau cadre devra inclure les besoins des ménages individuels, outre ceux des fabricants et des acheteurs de vaccins. ■

<sup>7</sup> Gessner BD et al. Estimating the full public health value of vaccination. *Vaccine*. 2017;35(46):6255–6263.

<sup>8</sup> Wilder-Smith A et al. The public health value of vaccines beyond efficacy: methods, measures and outcomes. *BMC Med*. 2017;15(1):138.

<sup>7</sup> Gessner BD et al. Estimating the full public health value of vaccination. *Vaccine*. 2017;35(46):6255–6263.

<sup>8</sup> Wilder-Smith A et al. The public health value of vaccines beyond efficacy: methods, measures and outcomes. *BMC Med*. 2017;15(1):138.

## WHO web sites on infectious diseases – Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

Avian influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/</a>	Grippe aviaire
Buruli ulcer	<a href="http://www.who.int/buruli/en/">http://www.who.int/buruli/en/</a>	Ulcère de Buruli
Child and adolescent health and development	<a href="http://www.who.int/child_adolescent_health/en/">http://www.who.int/child_adolescent_health/en/</a>	Santé et développement des enfants et des adolescents
Cholera	<a href="http://www.who.int/cholera/en/">http://www.who.int/cholera/en/</a>	Choléra
Deliberate use of biological and chemical agents	<a href="http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/">http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/</a>	Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques
Dengue (DengueNet)	<a href="http://apps.who.int/globalatlas/">http://apps.who.int/globalatlas/</a>	Dengue (DengueNet)
Epidemic and pandemic surveillance and response	<a href="http://www.who.int/csr/en/">http://www.who.int/csr/en/</a>	Alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie
Eradication/elimination programmes	<a href="http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/">http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/</a>	Programmes d'éradication/élimination
Fact sheets on infectious diseases	<a href="http://www.who.int/topics/infectious_diseases/factsheets/en/">http://www.who.int/topics/infectious_diseases/factsheets/en/</a>	Aide-mémoires sur les maladies infectieuses
Filariasis	<a href="http://www.filaria.org">http://www.filaria.org</a>	Filariose
Geographical information systems (GIS)	<a href="http://gamapserver.who.int/mapLibrary/">http://gamapserver.who.int/mapLibrary/</a>	Systèmes d'information géographique
Global atlas of infectious diseases	<a href="http://apps.who.int/globalatlas/">http://apps.who.int/globalatlas/</a>	Atlas mondial des maladies infectieuses
Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	<a href="http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/">http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/</a>	Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	<a href="http://www.who.int/topics/en">http://www.who.int/topics/en</a>	La santé de A à Z
Human African trypanosomiasis	<a href="http://www.who.int/trypanosomiasis_african/en/">http://www.who.int/trypanosomiasis_african/en/</a>	Trypanosomiase humaine africaine
Influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/</a>	Grippe
Influenza network (FluNet)	<a href="http://who.int/flunet">http://who.int/flunet</a>	Réseau grippe (FluNet)
International Health Regulations	<a href="http://www.who.int/ihr/en/">http://www.who.int/ihr/en/</a>	Règlement sanitaire international
International travel and health	<a href="http://www.who.int/ith/en/">http://www.who.int/ith/en/</a>	Voyages internationaux et santé
Leishmaniasis	<a href="http://www.who.int/leishmaniasis/en">http://www.who.int/leishmaniasis/en</a>	Leishmaniose
Leprosy	<a href="http://www.who.int/lep/en">http://www.who.int/lep/en</a>	Lèpre
Lymphatic filariasis	<a href="http://www.who.int/lymphatic_filariaisis/en/">http://www.who.int/lymphatic_filariaisis/en/</a>	Filariose lymphatique
Malaria	<a href="http://www.who.int/malaria/en">http://www.who.int/malaria/en</a>	Paludisme
Neglected tropical diseases	<a href="http://www.who.int/neglected_diseases/en/">http://www.who.int/neglected_diseases/en/</a>	Maladies tropicales négligées
Outbreak news	<a href="http://www.who.int/csr/don/en">http://www.who.int/csr/don/en</a>	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	<a href="http://www.polioeradication.org/casecount.asp">http://www.polioeradication.org/casecount.asp</a>	Poliomyélite
Rabies	<a href="http://www.who.int/rabies/en">http://www.who.int/rabies/en</a>	Rage
Global Foodborne Infections Network (GFN)	<a href="http://www.who.int/gfn/en">http://www.who.int/gfn/en</a>	Réseau mondial d'infections d'origine alimentaire
Smallpox	<a href="http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en">http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en</a>	Variole
Schistosomiasis	<a href="http://www.who.int/schistosomiasis/en/">http://www.who.int/schistosomiasis/en/</a>	Schistosomiase
Soil-transmitted helminthiases	<a href="http://www.who.int/intestinal_worms/en/">http://www.who.int/intestinal_worms/en/</a>	Géohelminthiases
Tropical disease research	<a href="http://www.who.int/tdr/">http://www.who.int/tdr/</a>	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	<a href="http://www.who.int/tb/en">http://www.who.int/tb/en</a> and/et <a href="http://www.stoptb.org">http://www.stoptb.org</a>	Tuberculose
Immunization, Vaccines and Biologicals	<a href="http://www.who.int/immunization/en/">http://www.who.int/immunization/en/</a>	Vaccination, Vaccins et Biologiques
Weekly Epidemiological Record	<a href="http://www.who.int/wer/">http://www.who.int/wer/</a>	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response	<a href="http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html">http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html</a>	Bureau OMS de Lyon pour la préparation et la réponse des pays aux épidémies
WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)	<a href="http://www.who.int/whopes/en">http://www.who.int/whopes/en</a>	Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)
WHO Mediterranean Centre for Vulnerability Reduction, Tunis	<a href="http://wmc.who.int/">http://wmc.who.int/</a>	Centre Méditerranéen de l'OMS pour la Réduction de la Vulnérabilité à Tunis (WMC)
Yellow fever	<a href="http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/">http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/</a>	Fièvre jaune