

WHO advisory committee on Immunization and Vaccine related Implementation Research (IVIR, formerly QUIVER): executive summary report of 6th meeting

The 6th meeting of the IVIR advisory committee was held on 25–26 September 2012 in Geneva, Switzerland. The name of this advisory committee has been changed from QUIVER (Quantitative Immunization and Vaccines Related Research) to IVIR (Immunization and Vaccines related Implementation Research) since its remit now includes immunization systems issues as well as quantitative methods in evaluating vaccine performance.

WHO has set up an ad hoc working group to develop an implementation research priority setting framework, which is in the process of prioritizing the research questions. IVIR is positive about the priority setting approach and methods used. However, the members consider that more thought should be given on whether to shorten the list of proposed research questions to be prioritized (currently 86) and reformat the questions to reduce the burden on respondents. In addition, IVIR believes that a wide range of stakeholders should be

Comité consultatif sur la Vaccination quantitative et la Recherche liée aux Vaccins (IVIR, précédemment QUIVER): rapport sommaire de la 6^e réunion

La 6^e réunion du Comité consultatif IVIR s'est tenue du 25 au 26 septembre 2012 à Genève, en Suisse. Ce comité, autrefois appelé Comité consultatif sur la Vaccination quantitative et la Recherche liée aux Vaccins (QUIVER), a maintenant pris le nom de Comité consultatif sur la vaccination et la recherche sur la mise en œuvre des vaccins (IVIR-AC), indiquant qu'il couvre aussi les questions relatives aux systèmes de vaccination et les méthodes quantitatives d'évaluation des performances des vaccins.

L'OMS a entrepris la mise au point d'un cadre de définition des priorités pour la recherche sur la mise en œuvre. Elle a constitué un groupe de travail spécialisé et a entamé le classement par priorités de questions de recherche. Le Comité IVIR a un avis positif sur la démarche de définition des priorités et sur les méthodes utilisées. Néanmoins, ses membres estiment qu'une réflexion plus approfondie s'impose quant à la nécessité de raccourcir la liste des questions de recherche à prioriser (il y a actuellement 86 questions à classer) et de les reformater pour réduire la charge de travail imposée aux personnes soumettant

involved, particularly from countries and each of the 6 WHO Regions.

Value of statistical life (VSL) analysis is being used by the Johns Hopkins School of Public Health International Vaccine Access Center to ascribe a monetary value to a fatality or injury prevented through vaccination. IVIR members consider that cost-benefit analysis (CBA)/VSL and cost-effectiveness analysis (CEA) address different questions and that VSL has not been as widely used in the health sector. They note that there are technical challenges to the measures that have not been fully addressed. The committee considers that VSL may provide valuable complementary information but should not be used as the primary basis for priority setting for vaccines at this time. In theory, the VSL method is appropriate for decisions on whether a vaccine should be introduced, but empirical evidence is lacking, particularly in low- and middle-income countries (LMICs). The IVIR recommends conducting case studies using both CBA/VSL and CEA for economic evaluation of vaccine introduction using similar datasets in LMICs.

WHO has established a working group to assess yellow fever disease burden. Improving evidence on yellow fever will help inform decisions about vaccination as well as GAVI Alliance decisions about investment. The task of the working group is to provide information on published and unpublished sources of yellow fever data and to provide input into the methods used to estimate burden in Africa. The Imperial College (London) was commissioned to coordinate and carry out the work. The working group proposed 2 approaches to estimate burden of disease: (1) estimate the annual risk of infection from the age distribution of observed cases; and (2) estimate the basic reproduction number from reported outbreak sizes. Preliminary estimates were expected to be presented to WHO and partners in late October 2012 with final estimates by the end of 2012. Next steps will be the evaluation of yellow fever control strategies, policy-making support and peer-reviewed publication. It was noted that it will be important to distinguish between yellow fever and jaundice due to conditions.

Work on the broader benefits of vaccination addresses requests from external stakeholders as well as in-country decision-makers, such as Ministers of Finance, for outcomes of economic evaluations beyond traditional measures (e.g. cost per QALY/DALY). The intended outcome is to develop tools and methods that could capture broader impacts of vaccination in a way that is useful to stakeholders and feasible to measure. Thus far, this work has involved 2 expert consultations (Toronto 2011 and Geneva 2012), a stakeholder survey and a literature review. In addition, 4 groups have responded to a request for proposals to develop innovative tools and have begun conducting their proposed packages of work. IVIR members recognize that estimation of broader economic impact of vaccines is important and considers that the proposed theoretical framework is appropriate. However, it is more difficult to estimate

des propositions. En outre, le Comité pense qu'un grand nombre de parties prenantes devraient être impliquées, notamment dans les pays et dans chacune des 6 Régions de l'OMS.

La valeur de vie statistique (VVS) est utilisée par la Johns Hopkins School du Public Health International Vaccine Access Center pour évaluer en termes monétaires la valeur d'un décès ou d'une lésion prévenu par la vaccination. Les membres du Comité IVIR pensent que l'analyse coûts/bénéfices (ACB)/valeur de vie statistique et l'analyse coûts/efficacité (ACE) répondent à des questions différentes et que la VVS n'est pas aussi largement utilisée dans le secteur de la santé. Ils notent également que les mesures posent des difficultés techniques qui n'ont pas été complètement résolues. Ils estiment que la VVS pourrait fournir des informations complémentaires utiles, mais en devrait pas servir de base principale pour fixer actuellement les priorités concernant les vaccins. En théorie, la méthode utilisant la VVS convient pour décider si un vaccin doit être introduit, mais les preuves empiriques font défaut, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. L'IVIR-AC recommande de réaliser des études de cas en utilisant à la fois l'ACB/VVS et l'ACE pour évaluer sur le plan économique l'introduction d'un vaccin à partir de jeux de données similaires pour les pays à revenu faible ou intermédiaire.

L'OMS a mis en place un groupe de travail pour évaluer la charge de morbidité due à la fièvre jaune. Renforcer les éléments d'information dont on dispose sur cette maladie contribuera à étayer les décisions concernant la vaccination et les décisions de l'Alliance GAVI en termes d'investissement. Ce groupe de travail est chargé de fournir des informations sur les sources publiées et non publiées de données sur la fièvre jaune et des intrants pour les méthodes d'estimation de la charge de morbidité en Afrique. La coordination et l'exécution du travail ont été confiées à l'Imperial College London. Le groupe de travail a proposé 2 approches pour estimer la charge de morbidité: (1) estimer le risque annuel d'infection à partir de la distribution selon l'âge des cas observés; et (2) estimer le nombre de reproduction de base à partir des ampleurs notifiées des flambées. Des estimations préliminaires devraient être présentées à l'OMS et à ses partenaires fin octobre et les estimations finales à la fin de l'année 2012. Les étapes suivantes seront l'évaluation des stratégies de lutte contre la fièvre jaune, le soutien à l'élaboration des politiques et la publication revue par des pairs. Il a été noté comme important de bien distinguer la fièvre jaune d'un ictère potentiellement dû à d'autres causes.

Le travail sur les bénéfices plus larges de la vaccination répond aux demandes des parties prenantes externes et des décideurs nationaux, tels que les ministères des finances, qui souhaitent disposer de résultats d'évaluation économique allant au-delà des mesures classiques (coût par QALY/DALY, par exemple). L'objectif visé est de développer des outils et des méthodes capables de mettre en évidence les incidences plus larges de la vaccination d'une manière qui soit utile aux parties prenantes et mesurable. Jusqu'à présent, ce travail a donné lieu à 2 consultations d'experts (Toronto 2011 et Genève 2012), à une enquête auprès des parties prenantes et à une revue de la littérature. En outre, 4 groupes ont répondu à une demande de propositions pour mettre au point des outils innovants et ont commencé à exécuter les modules de travaux proposées. Les membres de l'IVIR-AC reconnaissent qu'il est important de mesurer l'impact économique plus large des vaccins et pensent que le cadre théorique proposé convient. Il est cependant plus difficile d'estimer

indirect effects of vaccines, as mechanisms to deal with confounding factors have not yet been devised and there are deficiencies in basic data. IVIR recommends that there should be a continued effort to find better mechanisms to measure these causal relations. It is also important to consider the inclusion of variables that measure broader impact in the design of randomized controlled trials to improve the likelihood that indirect effects can be evaluated.

WHO is continuing to support an investment case for measles and rubella eradication. IVIR is encouraged by the investment in proper modelling of eradication before the final stage of the measles programme is reached. However, IVIR continues to emphasize the need to consider heterogeneity in vaccine uptake, which is a key driver during the eradication phase. This requires models that do not simply aggregate entire populations, as well as exploration of the behaviour of vaccine refusers and hard-to-reach groups within individual countries. It is also important to assess risks associated with elimination campaigns, issues associated with first dose versus second dose and costs of outbreaks. IVIR suggests that data from the experience of the Americas in eliminating measles and rubella could be evaluated and used for some of these risk assessment analyses.

WHO has developed a cervical cancer prevention and control costing (C4P) tool. IVIR reviewers believe that the methods used in the WHO C4P tool are appropriate. They consider that the costing tool could be very helpful for national programme managers in planning for the introduction of human papillomavirus vaccination, as well as screening and treatment once that module is completed. They suggest some modifications that could further enhance the tool: (1) include an optional module to capture societal costs (user and indirect/productivity costs); (2) provide a sensitivity or scenario analysis, including allowance for different vaccination schedules; (3) include more monitoring and evaluation costs, particularly for cancer registries for the screening and treatment module; (4) include an optional module for local data collection for countries that have decentralized health systems; and (5) add more information on cost calculations to the user guide.

A proposal to use emulation in order to incorporate transmission dynamics (herd immunity) into static models of immunization (such as WHO-CHOICE's PopMod, the Pan American Health Organization's TriVac and the Lives Saved Tool [LiST]) was presented. The plan is to use PopMod as an example, and incorporate herd effects from a dynamic model of rotavirus vaccination into PopMod. An emulator would then be used to allow PopMod to model parameter sets that had not been explicitly used in the original dynamic model. IVIR members note that both static and dynamic models have benefits and disadvantages. The proposed

les effets indirects des vaccins, comme des mécanismes spécifiques permettant de faire abstraction des facteurs de confusion n'ont pas encore été élaborés et des lacunes existent dans les données de base. L'IVIR-AC recommande de poursuivre les efforts pour trouver de meilleurs mécanismes permettant de mesurer les relations causales. Il importe également de réfléchir à la prise en compte de variables mesurant cet impact plus large dans la conception des essais contrôlés randomisés afin d'accroître la probabilité que ces effets indirects puissent être évalués.

L'OMS continue de plaider en faveur des investissements dans l'éradication de la rougeole et de la rubéole. L'IVIR-AC est encouragé par ces investissements à modéliser correctement l'éradication avant que le combat contre la rougeole ne soit terminé. Néanmoins, ses membres continuent d'insister sur la nécessité de tenir compte de l'hétérogénéité dans l'utilisation des vaccins, laquelle est un moteur essentiel dans la phase d'éradication. Cela suppose d'élaborer des modèles qui ne se contentent pas d'agréger des populations entières et d'étudier les comportements des personnes refusant la vaccination et des groupes difficiles à atteindre dans certains pays. Il importe aussi de réaliser une évaluation des risques associés aux campagnes d'élimination, des questions ayant trait l'administration de la première et de la seconde dose et des coûts des flambées. L'IVIR-AC suggère d'évaluer les données concernant l'expérience acquise par les Amériques dans l'élimination de la rougeole et de la rubéole et de les utiliser pour certaines de ces analyses des risques.

L'OMS a mis au point un outil d'évaluation des coûts de la prévention et de la lutte contre le cancer du col de l'utérus (C4P). Les examinateurs de l'IVIR-AC considèrent que les méthodes utilisées par cet outil sont appropriées. Leur sentiment est que cet outil d'évaluation des coûts serait très utile aux administrateurs de programme au niveau national pour planifier l'introduction de la vaccination contre le papillomavirus humain, ainsi que celle du dépistage et du traitement une fois ce module exécuté. Ils proposent certaines modifications qui pourraient encore améliorer l'outil: (1) adjoindre un module optionnel pour déterminer les coûts sociétaux (coûts pour l'utilisateur et coûts indirects/en termes de productivité); (2) prévoir une analyse de sensibilité ou de scénario, tenant notamment compte des différents calendriers de vaccination; (3) inclure davantage les coûts de surveillance et d'évaluation, notamment en ce qui concerne les registres des cancers pour le module de dépistage et de traitement; (4) introduire un module optionnel pour la collecte des données locales dans le cas des pays dotés de systèmes de santé décentralisés; et (5) ajouter des informations supplémentaires sur le calcul des coûts dans le guide de l'utilisateur.

Une proposition portant sur le recours à l'émulation pour intégrer la dynamique de transmission (immunité collective) dans les modèles statiques de la vaccination (tels que les modèles PopMod du Programme WHO-CHOICE, TriVac de l'Organisation panaméricaine de la santé, et LiST) a été présentée. Le projet est d'utiliser PopMod en tant que modèle de départ et d'y intégrer les effets d'immunisation collective à partir d'un modèle dynamique de la vaccination contre les rotavirus. Un émulateur serait ensuite utilisé pour permettre à PopMod de modéliser des jeux de paramètres n'ayant pas explicitement été employés dans le modèle dynamique original. Les membres de l'IVIR-AC pensent que les modèles dynamiques comme les

approach is to merge the emulator with the static model. This approach has promise but also has some drawbacks. IVIR members suggest that the model be pilot tested and that there should be some exploration of what would be required to provide a modelling tool that incorporates the benefits of static and dynamic modelling.

WHO commissioned a study on the burden of disease due to varicella and to herpes zoster. IVIR members consider that the proposed methods to investigate the burden of disease of varicella and herpes zoster are appropriate but are concerned about the lack of data, especially in African countries. For this reason, they suggest that the working group evaluate other existing seroprevalence data, as well as data from Latin American countries which have introduced varicella vaccine. Even in the absence of reliable data, modelling can play a role in estimating the impact of vaccination. IVIR members also suggest medium-term solutions to the lack of data: (1) include herpes zoster in existing surveillance systems; and (2) test for varicella antibodies in existing serum samples in Kenya and other countries. ■

modèles statiques ont à la fois des avantages et des inconvénients. La démarche proposée est de fusionner l'émulateur et le modèle statique. Cette démarche est prometteuse mais présente aussi des désavantages. Les membres de l'IVIR-AC suggèrent donc que le modèle fasse l'objet d'une étude pilote et qu'il faudrait étudier les éléments nécessaires pour obtenir un outil de modélisation intégrant à la fois les avantages de la modélisation statique et ceux de la modélisation dynamique.

L'OMS a commandé une étude sur la charge de morbidité due à la varicelle et à l'herpes zoster. Les membres de l'IVIR estiment que les méthodes proposées pour étudier cette charge sont appropriées, mais s'inquiètent du manque de données, en particulier dans les pays africains. C'est pourquoi ils suggèrent que le groupe de travail évalue d'autres données de séroprévalence existantes ainsi que les données provenant des pays d'Amérique latine qui ont introduit le vaccin antivarielleux. Même en l'absence de données solides, la modélisation peut jouer un rôle dans l'estimation de l'impact de la vaccination. Les membres de l'IVIR-AC suggèrent également certaines solutions à moyen terme au manque de données: (1) l'introduction de l'herpes zoster dans l'activité des systèmes de surveillance existants; et (2) la recherche des anticorps dirigés contre la varicelle dans les échantillons de sérums disponibles au Kenya et dans d'autres pays. ■