



## Contents

- 221 Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 – conclusions and recommendations

## Sommaire

- 221 Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, avril 2014 – conclusions et recommandations

### Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 – conclusions and recommendations

The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization<sup>1</sup> met on 1–3 April 2014 in Geneva, Switzerland. This report provides a summary of the discussions, conclusions and recommendations.<sup>2</sup>

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

The report focused on 3 key issues: (i) sustaining the momentum generated by the Decade of Vaccines (DoV)/Global Vaccine Action Plan (GVAP), (ii) ensuring efforts to effectively support country implementation are sufficient and (iii) identifying areas for more effective coordination and collaboration between WHO and its partners.

The upcoming 40-year anniversary of the WHO Expanded Programme on Immunization (EPI) was celebrated during World Immunization Week, 24–29 April 2014.

The report described the implementation of recent SAGE recommendations on yellow fever, hepatitis A and cholera vaccinations. In January 2014, the WHO Executive Board recommended a draft resolution for consideration by the World Health Assembly in May 2014, calling for an update of the relevant provisions in the *International Health Regulations* (Annex 7) to reflect the life-long protection conferred by 1 dose of yellow fever vaccine. The continued monitoring of the 1 dose hepatitis A vaccination programme in Argentina indicates the

### Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, avril 2014 – conclusions et recommandations

Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination<sup>1</sup> s'est réuni du 1<sup>er</sup> au 3 avril 2014 à Genève (Suisse). Le présent rapport récapitule les discussions, ainsi que les conclusions et recommandations auxquelles il est parvenu.<sup>2</sup>

#### Rapport du Département OMS Vaccinations, vaccins et produits biologiques

Le rapport s'est axé sur 3 points essentiels: i) maintenir la dynamique suscitée par le Plan d'action mondial pour les vaccins (GVAP) dans le cadre de la Décennie de la vaccination, ii) veiller à ce que les efforts pour soutenir efficacement la mise en œuvre dans les pays soient suffisants et iii) déterminer les domaines pour une coordination et une collaboration plus efficaces entre l'OMS et ses partenaires.

Le 40<sup>e</sup> anniversaire du Programme élargi de vaccination (PEV) de l'OMS a été célébré lors de la Semaine mondiale de la vaccination, du 24 au 29 avril 2014.

Le rapport décrit la mise en œuvre des recommandations récentes du SAGE concernant les vaccins contre la fièvre jaune, l'hépatite A et le choléra. En janvier 2014, le Conseil exécutif de l'OMS a recommandé un projet de résolution à soumettre à l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2014 appelant à revoir les dispositions du *Règlement sanitaire international* (Annexe 7) pour y refléter la protection à vie conférée par une dose de vaccin anti-amaril. Le suivi continu du programme de vaccination par 1 dose de vaccin contre l'hépatite A en Argentine indique toujours une absence

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

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

05.2014  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

<sup>1</sup> See <http://www.who.int/immunization/policy/sage/en/>

<sup>2</sup> The complete set of presentations and background materials used for the SAGE meeting of 1–3 April 2014 together with summarized declarations of interests provided by SAGE members are available at <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/en/>; accessed in April 2014.

<sup>1</sup> Voir <http://www.who.int/immunization/policy/sage/en/>

<sup>2</sup> La série complète des communications et des documents de travail de la réunion du SAGE tenue du 1<sup>er</sup> au 3 avril 2014, ainsi que les déclarations d'intérêt fournies par les membres de ce groupe sont disponibles à l'adresse suivante: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/en/>, consultée en avril 2014.

absence of breakthrough cases, and long term protection. An international cholera vaccine stockpile has been constituted and consultative meetings have taken place to start rolling out the implementation of cholera vaccination.

An overview of progress towards achieving the DoV goals was provided, noting that Member States welcomed the SAGE recommendations during the Executive Board meeting in January. SAGE applauded the initiatives to adopt and roll-out the GVAP at regional level

The report emphasized that challenges remain to reach the milestone of 90% national coverage with 3 doses of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine (DTP3) in all countries by 2015, which requires the immunization of an additional 13 million children. To reduce dropout rates between the DTP1 and DTP3 vaccinations and assess the associated missed opportunities, efforts should be made to improve country capacity to generate demand, drive their programme and in particular to improve ownership of immunization programmes. The importance of ensuring adequate country ownership was exemplified again by ongoing challenges in the African Region and SAGE emphasized the importance of sustaining current efforts. The requirements for ongoing funding and sufficient immunization staff were noted, with a particular focus on GAVI graduating countries. Concern was raised that meeting the DoV goals is behind schedule. The absorptive capacity and willingness of countries to meet the goals is also of concern and WHO needs to work with countries to follow up on country ownership including alignment of national plans of action with the GVAP, strengthening national technical advisory groups on immunization and inter-agency coordinating committees, national legal and regulatory framework for financing immunization, and country commitment to financing. An analysis of the absorptive capacity of countries to introduce new vaccines was also requested.

The need to implement new vaccines in all countries was stressed, especially in middle income countries that self-procure vaccines, as these countries include 71% of the world's children. A recommendation was made for consideration of a platform for immunization coverage in the 2nd year of life, in view of potential necessary booster doses and opportunities to catch up with incomplete vaccination, and removing the artificial barrier often experienced after the 1st birthday.

Finally, the report addressed how vaccine research could contribute to the mapping of existing knowledge gaps, to ultimately achieve the WHO goals in this domain, highlighting the outputs of the Global Vaccine and Immunization Research Forum which took place in March 2014.

SAGE reaffirmed the need to improve data quality and enhance data management for the purpose of better operational, management and strategic decisions.

d'échecs vaccinaux et une protection de longue durée. Un stock international de vaccins anticholériques a été constitué et des réunions consultatives ont eu lieu pour commencer à utiliser ces vaccins.

Un aperçu général des progrès accomplis dans la réalisation des buts de la Décennie de la vaccination a été donné en soulignant que les États Membres ont fait bon accueil aux recommandations du SAGE lors de la session du Conseil exécutif de l'OMS de janvier. Le SAGE a complimenté les initiatives visant à adopter et à lancer le GVAP au niveau régional.

Le rapport insiste sur les défis qu'il faut encore relever pour atteindre une couverture nationale de 90% par 3 doses du vaccin antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC3) dans tous les pays d'ici 2015, ce qui nécessitera de vacciner 13 millions d'enfants en plus. Pour réduire les taux d'abandon entre le DTC1 et le DTC3 et évaluer les occasions perdues qui s'y associent, des efforts doivent être faits pour améliorer la capacité des pays à générer la demande, à mener leur programme et, en particulier, faire en sorte qu'ils s'approprient davantage les programmes de vaccination. L'importance d'une adhésion suffisante des pays a de nouveau été mise en lumière par les difficultés persistantes rencontrées dans la Région africaine, et le SAGE a insisté sur l'intérêt de soutenir les efforts actuels. Le besoin de disposer d'un financement continu et de personnels avec des effectifs suffisants a été noté, en mettant plus particulièrement l'accent sur les pays qui se qualifient au titre de l'Alliance GAVI. Des inquiétudes ont été exprimées quant au retard actuel pris dans la réalisation des buts de la Décennie de la vaccination. La capacité d'absorption et la volonté des pays d'atteindre les buts sont également un sujet de préoccupation et l'OMS doit collaborer avec eux pour suivre l'adhésion par les pays, notamment l'alignement des plans nationaux sur le GVAP, le renforcement des groupes consultatifs techniques nationaux sur la vaccination et des comités de coordination interinstitutions, les cadres légal et réglementaire nationaux pour le financement de la vaccination et la volonté de financement dans les pays. Une analyse de la capacité d'absorption des pays pour l'introduction de nouveaux vaccins a été également demandée.

Le rapport insiste sur le besoin d'introduire de nouveaux vaccins dans tous les pays, en particulier ceux à revenu intermédiaire qui se procurent eux-mêmes les vaccins et qui regroupent 71% des enfants du monde. Il a été recommandé d'envisager une plate-forme pour la couverture de la vaccination pendant la deuxième année de vie, compte tenu des doses de rappel potentiellement nécessaires et des possibilités de rattraper les vaccinations incomplètes, en enlevant la barrière artificielle mise trop souvent après le premier anniversaire.

Enfin, le rapport s'intéresse à la possibilité pour la recherche de contribuer à dresser l'inventaire des lacunes existantes dans les connaissances pour parvenir finalement aux buts de l'OMS dans ce domaine, en soulignant les résultats du Forum mondial de recherche sur les vaccins et les vaccinations qui a eu lieu en mars 2014.

Le SAGE a réaffirmé le besoin d'améliorer la qualité des informations et de renforcer la gestion des données, la finalité étant d'améliorer les décisions opérationnelles, gestionnaires et stratégiques.

SAGE congratulated the WHO South East Asia Region (SEAR) on having been certified as polio-free on 27 March 2014. This milestone means that 80% of the world population now lives in polio-free areas. Nevertheless challenges remain, as polio transmission and outbreaks were reported from several countries, in part sustained by ongoing armed conflicts and security issues. SAGE expressed its grave concerns regarding these conflicts, particularly those in Syria, Central African Republic and South Sudan, which impact on vaccination coverage and the number of outbreaks. SAGE is concerned that maternal and neonatal tetanus elimination, which is both a health and an equity issue, remains another unfinished agenda. SAGE highlighted that climate change might lead to further conflicts and that the WHO will need to consider the associated consequences on immunization programmes.

### Report from the GAVI Alliance

The Chief Executive Officer of the GAVI Alliance provided an update on recent Board decisions, the key elements under consideration for GAVI's future strategy, its policy review pipeline, and plans for replenishment of funds.

At its November 2013 meeting, the Board approved the opening of a window for Japanese encephalitis vaccines and inactivated polio vaccines (IPV), additional support for yellow fever vaccination, and a contribution to an expanded WHO-managed cholera stockpile. The Board noted future consideration for malaria immunization pending SAGE recommendations on use and availability of WHO prequalified vaccines. More evidence was requested on rabies vaccines and on influenza vaccines for pregnant women.

The GAVI Alliance has adjusted its grant management and monitoring processes aimed at increasing country ownership, lower transaction costs, and bringing the health systems strengthening and new vaccine introduction support windows together, including with improved financial oversight. By 30 March 2014, 10 countries had submitted applications to GAVI for support for IPV introduction.

Regarding the future strategy for GAVI 2016–2020, the main focus will be on: (i) maintenance of GAVI's current gross national income eligibility criteria; (ii) focused efforts on coverage and equity; (iii) increasing country ownership; (iv) considering catalytic investments to targeted areas in large countries; and (v) market shaping and access to affordable pricing for graduated countries.

A number of GAVI policies are being reviewed towards continued relevance for the future strategy including eligibility, co-financing, graduation, and operational support policies for new vaccines. GAVI's current policy of providing countries only with whole-cell pertussis (wP) in a pentavalent combination vaccine, and monovalent IPV was reaffirmed.

Le SAGE a salué la Région OMS de l'Asie du Sud-Est (SEAR), qui a été certifiée exempte de poliomyélite le 27 mars 2014. Cette étape décisive signifie que, désormais, 80% de la population mondiale vit dans des régions débarrassées de cette maladie. Des difficultés, signalées dans plusieurs pays, subsistent cependant pour interrompre la transmission de la poliomyélite et endiguer les flambées et perdurent en partie à cause des conflits en cours et des problèmes d'insécurité. Le Groupe a exprimé ses vives inquiétudes à propos de ces conflits, notamment en Syrie, en République centrafricaine et au Soudan du Sud, qui ont des répercussions sur la couverture vaccinale et le nombre de flambées. Le SAGE est préoccupé par l'élimination du tétanos maternel et néonatal, qui est à la fois une question de santé et d'équité et demeure encore à l'ordre du jour. Il a souligné que le changement climatique pouvait aviver les conflits et que l'OMS devra prendre en compte les conséquences qui en découleront pour les programmes de vaccination.

### Rapport de l'Alliance GAVI

Le Directeur de l'Alliance GAVI a fait le point sur les décisions récentes du Conseil, les éléments clés à l'étude pour la stratégie de l'Alliance à l'avenir, la révision de la politique en attente et les plans de reconstitution des ressources financières.

Lors de sa réunion en Novembre 2013, le Conseil a approuvé l'ouverture d'une fenêtre de financement pour les vaccins contre l'encéphalite japonaise et les vaccins antipoliomyélitiques inactivés (VPI), une aide supplémentaire pour la vaccination contre fièvre jaune, et la contribution à une augmentation du stock de vaccins anticholériques géré par l'OMS. Il a pris note de la vaccination antipaludique à prendre en considération à l'avenir selon les recommandations du SAGE concernant l'utilisation du vaccin et selon la disponibilité de vaccins préqualifiés par l'OMS. Davantage d'informations factuelles sur les vaccins anti-rabiques et les vaccins antigrippaux pour les femmes enceintes ont été demandées.

L'Alliance GAVI a ajusté ses procédures de gestion et de suivi des subventions dans le but d'accroître l'appropriation par les pays, de faire baisser les coûts de transaction et de réunir les activités de renforcement des systèmes de santé et d'introduction de nouveaux vaccins avec une amélioration de la surveillance financière. Au 30 mars 2014, 10 pays avaient présenté à l'Alliance des demandes d'aide pour l'introduction du VPI.

En ce qui concerne la future stratégie de l'Alliance GAVI pour 2016-2020, l'accent portera principalement sur: i) le maintien des critères actuels de recevabilité ayant trait au produit national brut; ii) les efforts centrés sur la couverture et l'équité; iii) le renforcement de l'appropriation par les pays; iv) les investissements à effet catalyseur consacrés à des régions ciblées dans les grands pays; et v) la structuration des marchés ainsi que l'accès à des prix abordables dans les pays qualifiés.

Un certain nombre de politiques de l'Alliance sont en cours de réexamen pour établir leur pertinence dans la perspective de la stratégie future, notamment les politiques d'éligibilité, de co-financement, de qualification et de nouvelles politiques d'appui opérationnel pour les nouveaux vaccins. La politique actuelle de l'Alliance GAVI qui est de fournir aux pays uniquement un vaccin à germes entiers contre la coqueluche sous la forme d'un vaccin pentavalent et le VPI monovalent a été réaffirmée.

## Report from the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)

At its December 2013 meeting, GACVS reviewed: (i) the safety profile of chimeric Japanese encephalitis, IPV, and rotavirus; (ii) allegations related to the safety of human papillomavirus (HPV) vaccines; (iii) investigations related to increased pyrogenicity of a seasonal influenza vaccine; and (iv) the development of a vaccine safety surveillance manual.<sup>3</sup> In June 2014, GACVS will hold its 30th meeting, thereby celebrating 15 years of work. SAGE noted the relevance and importance of the work of GACVS, and the complementary roles of GACVS and SAGE in assessing and managing safety issues related to vaccine use. SAGE noted that the safety of several vaccines which are known to be very safe, such as whole-cell pertussis and HPV vaccines, is periodically questioned in several countries. SAGE called for the identification of novel communication strategies for the work of GACVS to have a greater impact and help maintain confidence in vaccines.

### Polio eradication

Following the large poliomyelitis outbreaks in the Middle East and the Horn of Africa in 2013, and an expanding outbreak in Central Africa in 2014, Member States are voicing increasing concern about the international spread of poliovirus and have requested additional WHO guidance on recommendations for the vaccination of travellers from countries where poliovirus is circulating. Upon reviewing the relevant scientific evidence, SAGE endorsed updates to the existing WHO recommendations for travellers from polio-infected countries in the WHO publication *International Travel and Health* (ITH) 2013 as follows:

1. Polio vaccination recommendations for travellers from polio-infected countries should apply to all residents and to visitors of all ages who spend >4 weeks in the country. Several lines of evidence demonstrate that older individuals play an important role in international spread of poliovirus, including observational and challenge studies and documented cases of adult travellers excreting wild poliovirus.
2. In addition to oral poliovirus vaccine (OPV), which is currently recommended in ITH for the vaccination of travellers from polio-infected countries, IPV can be used for booster doses. A recent study from Moradabad, India, demonstrated that 1 dose of bivalent OPV or IPV reduces excretion of poliovirus significantly in people previously given OPV. For people who previously received only IPV, OPV should be the choice for booster if available and feasible.
3. Resident travellers of all ages from polio-infected countries should have received 1 documented additional dose of OPV or IPV a minimum of 4 weeks and a maximum of 12 months before each

## Rapport du Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS)

Lors de sa réunion de décembre 2013, le Comité a passé en revue: i) les profils d'innocuité du vaccin chimère contre l'encéphalite japonaise, du VPI et du vaccin anti-rotavirus; ii) les allégations relatives à l'innocuité des vaccins contre le papillomavirus humain (HPV); iii) les investigations relatives à la pyrogénicité accrue d'un vaccin contre la grippe saisonnière; et iv) l'élaboration d'un manuel pour la surveillance de l'innocuité des vaccins.<sup>3</sup> En juin 2014, le Comité tiendra sa trentième réunion et célébrera ainsi 15 ans d'activité. Le SAGE a relevé la pertinence et l'importance des travaux du GACVS ainsi que la complémentarité des rôles du GACVS et du SAGE pour évaluer et gérer les problèmes d'innocuité relatifs à l'utilisation des vaccins. Le SAGE a noté que l'innocuité de certains vaccins connus pour leur excellent profil de sécurité, comme le vaccin à germes entiers contre la coqueluche et le vaccin anti-HPV, est périodiquement remise en question dans plusieurs pays. Il a demandé de trouver de nouvelles stratégies de communication pour que les travaux du GACVS aient un plus grand impact et contribuent à maintenir la confiance dans les vaccins.

### Éradication de la poliomyélite

Après les grandes flambées de poliomyélite au Moyen-Orient et dans la Corne de l'Afrique en 2013, puis une flambée en expansion en Afrique centrale en 2014, les États Membres expriment des inquiétudes de plus en plus vives quant à une propagation internationale des poliovirus et ont demandé à l'Organisation des orientations et recommandations supplémentaires pour la vaccination des voyageurs en provenance de pays infectés. Après avoir passé en revue les données scientifiques à ce sujet, le SAGE a approuvé l'actualisation des recommandations existantes de l'OMS pour les voyageurs en provenance de pays infectés dans l'édition 2013 de sa publication *Voyages internationaux et santé* (VIS), comme suit:

1. Les recommandations pour la vaccination antipoliomyélique des voyageurs en provenance de pays infectés doivent s'appliquer à tous les résidents ou visiteurs, quel que soit leur âge, qui ont passé >4 semaines dans le pays en question. Plusieurs données factuelles démontrent que les individus plus âgés jouent un rôle important dans la propagation internationale des poliovirus, dont des études d'observation et des études d'épreuve, ainsi que des cas documentés de voyageurs adultes excréant des poliovirus sauvages.
2. En plus du vaccin antipoliomyélique oral (VPO), actuellement recommandé dans le VIS pour vacciner les voyageurs en provenance de pays infectés, on peut utiliser le VPI pour les doses de rappel. Une étude récente à Moradabad (Inde) a démontré qu'une dose de VPO bivalent ou de VPI réduit sensiblement l'excrétion de poliovirus chez les sujets auxquels on a administré auparavant le VPO. Pour ceux qui auparavant ont seulement reçu le VPI, le VPO sera le vaccin de choix pour un rappel s'il est disponible et si c'est faisable.
3. Quel que soit leur âge, les voyageurs résidant dans des pays infectés doivent avoir reçu au moins 1 dose supplémentaire avérée de VPO ou de VPI, administrée au minimum 4 semaines et au maximum 12 mois avant chaque voyage

<sup>3</sup> See No. 7, 2014, pp.53–60.

<sup>3</sup> Voir N° 7, 2014, pp. 53-60.

international travel. Evidence from a number of studies demonstrates that immunologically-naïve populations usually attain a maximum immune response within 4 weeks, and intestinal immunity can wane within 12 months. Travellers embarking on last minute/urgent travel that cannot be postponed should nevertheless receive 1 dose of OPV or IPV before departure if they have not received a documented dose of polio vaccine within the previous 12 months.

SAGE recognized the potential social and economic cost associated with the implementation of these recommendations but believes that they would help decrease the risk of outbreaks. In 2013, 60% of the all reported polio cases resulted from long distance importations from polio-endemic countries.

SAGE reviewed the status of IPV introduction globally, which is 1 of the 5 major criteria for judging global readiness for OPV2 withdrawal.<sup>4</sup> SAGE was informed of the outcomes of the February 2014 UNICEF tender, in which one IPV supplier has offered a price of €0.75 per dose in 10-dose vials (approximately USD 1 per dose) to GAVI-eligible countries and €1.5–2.4 per dose (approximately USD 2.1–3.3 per dose) for middle-income countries, also in 10-dose vials; another manufacturer offered a price of US\$ 1.90/dose in 5-dose vials, for any requesting country. SAGE concurred that these represent the best possible IPV prices in the near term and constitute a firm basis for proceeding with the goal of global IPV introduction by end-2015 as an integral part of the polio endgame strategy. To date, of the 194 WHO Member States, 71 (36%) have introduced IPV and 65 (34%) have decided or declared intent to introduce IPV by end-2015. SAGE reaffirmed the need for all countries to have completed planning for IPV introduction by end-2014. SAGE endorsed the proposed actions by the Immunization Systems Management Group to further accelerate decision-making to introduce IPV in the remaining OPV-using countries, particularly through increased technical assistance, enhanced communications, and potential financial support mechanisms for non-GAVI supported countries in special circumstances. SAGE reinforced the importance of conducting a technical briefing on IPV introduction for OPV-using countries during the WHA in May 2014.

SAGE reviewed the progress towards eventual confirmation of a specific date for global OPV2 withdrawal, which requires the absence of 'persistent' circulating vaccine-derived poliovirus type-2 (cVDPV2) for at least 6 months globally. SAGE was alarmed by the persistent VDPV2 circulation in northern Nigeria (since July 2005) and Pakistan (since August 2012), noting that these areas overlap with some of the last wild poliovirus reservoirs in the world. Stopping circulation of both WPVs and VDPVs requires addressing gaps in quality

international. Les faits mis en évidence par un certain nombre d'études démontrent que les populations immunologiquement naïves atteignent en général une réponse immunitaire maximale en 4 semaines et que l'immunité intestinale peut disparaître dans les 12 mois. Les voyageurs entreprenant des déplacements urgents, de dernière minute et ne pouvant être différés, doivent néanmoins recevoir 1 dose de VPO ou de VPI avant leur départ s'ils n'ont pas reçu 1 dose avérée de vaccin antipoliomyélitique au cours des 12 derniers mois.

Le SAGE a reconnu les coûts potentiels du point de vue social et économique associés à la mise en œuvre de ces recommandations, mais il estime qu'elles aideraient à diminuer le risque de flambées. En 2013, 60% de l'ensemble des cas de poliomyélite notifiés résultaient d'importations au long cours à partir des pays d'endémie.

Le SAGE a examiné la situation de l'introduction du VPI dans le monde, l'un des 5 critères majeurs pour juger de l'état de la préparation mondiale au retrait du VPO2.<sup>4</sup> Il a été informé des résultats de l'appel d'offres de l'UNICEF en février 2014, dans le cadre duquel un fournisseur de VPI a proposé un prix de €0,75 par dose en flacons de 10 doses (environ USD 1 par dose) aux pays remplissant les conditions pour une aide de l'Alliance GAVI, et de €1,5 à €2,4 par dose (environ USD 2,1-3,3 par dose), également en flacons de 10 doses, pour les pays à revenu intermédiaire; un autre fabricant a proposé un prix de USD 1,90 par dose en flacons de 5 doses pour tout pays qui en fait la demande. Le SAGE a reconnu qu'il s'agissait là des meilleurs prix possible pour le VPI à court terme et que cela constituait une base ferme pour poursuivre l'action en vue de l'introduction mondiale, d'ici fin 2015, de ce vaccin qui fait partie intégrante de la stratégie pour la phase finale contre la poliomyélite. Jusqu'à présent, sur les 194 États Membres de l'OMS, 71 (36%) ont introduit le VPI et 65 (34%) ont décidé ou déclaré une intention de le faire d'ici fin 2015. Le SAGE a réaffirmé la nécessité pour tous les pays d'avoir terminé la planification de l'introduction du VPI d'ici fin 2014. Il a approuvé les actions proposées par le Groupe de gestion des systèmes de vaccination pour accélérer davantage la prise de décisions sur l'introduction du VPI dans les pays utilisant encore le VPO, en particulier au moyen d'une assistance technique accrue et par des dispositifs potentiels d'appui financier aux pays en dehors du système de l'Alliance GAVI dans certaines circonstances spéciales. Le SAGE a insisté sur l'importance d'organiser, lors de l'AMS en mai 2014, une séance d'information technique sur l'introduction du VPI à l'intention des pays utilisant le VPO.

Le SAGE a examiné les progrès en vue de la confirmation éventuelle d'une date spécifique pour le retrait mondial du VPO2, ce qui suppose l'absence de poliovirus circulants dérivés d'une souche vaccinale de type 2 (PVDVc2) «persistants» pendant au moins 6 mois dans le monde entier. Il s'est alarmé de la circulation persistante de PVDV2 dans le nord du Nigéria (depuis juillet 2005) et au Pakistan (depuis août 2012), notant que ces régions se superposent à certains des derniers réservoirs de poliovirus sauvages dans le monde. Pour mettre un terme à la circulation des PVS comme des PVDV, il faudra corriger les

<sup>4</sup> In November 2014, SAGE will review the 2 other major readiness criteria under its remit: global access to a registered bivalent OPV for routine immunization, and monovalent OPV type-2 stockpile and response protocols.

<sup>4</sup> En novembre 2014, le SAGE examinera deux autres critères majeurs de l'état de préparation entrant dans ses attributions: l'accès mondial à un VPO bivalent homologué pour la vaccination systématique et le stock de VPO monovalent de type 2, ainsi que les protocoles de riposte.

of supplementary immunization activity (SIA), improving routine immunization coverage, increasing access, and using an appropriate mix of trivalent and bivalent OPV over the coming 10 months. SAGE emphasized that the elimination of persistent cVDPV2s by late 2014/early 2015 must be a high priority for global eradication efforts to remain on-track for major milestones of the Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013–2018. SAGE urged countries to correct the mix of OPV being used in large scale immunization campaigns in areas with persistent cVDPV2 to ensure that OPV2 can be withdrawn during the 2016 low season for poliovirus transmission, as originally scheduled. SAGE reviewed and endorsed the broad outlines of the proposed approach for mitigating the risk of cVDPV2 emergence at the time of OPV2 withdrawal, including IPV introduction, routine immunization strengthening and preventive trivalent OPV SIAs in Tier 1 and selected Tier 2 countries or parts of countries. The specifics of the approach will be further elaborated by the Working Group for SAGE review in October 2014.

### Immunization supply chain

In November 2013, SAGE expressed deep concern about the mounting challenges faced by countries and recognized the need to draw the attention of all partners and encourage greater investments for strengthening in-country immunization supply chain systems. In many instances these systems were developed for EPI 40 years ago and although they have been adjusted over these decades they are not structured for the contemporary vaccine landscape.

In this April session, SAGE reviewed a deeper analysis from the approximately 70 countries that have undergone effective vaccine management (EVM) assessments to date. This provided quantified evidence on the fragility in immunization supply systems in low and lower-middle income countries, and from national store level down to service delivery level. SAGE reviewed potential innovative solutions to address these challenges and deliberated the “Call-to-Action” from the Immunization Practices Advisory Committee (IPAC).

SAGE appreciated the more in-depth review and analysis, noting that there was no solid evidence on causality between high EVM and high coverage performance. SAGE recommended that the EVM assessment include the measurement of human resource capacity and encouraged WHO to use EVM assessments in alignment with new vaccine introduction impact assessments, to strengthen the links between supply chain issues and programme outcomes. To further improve the EVM assessment, it was suggested that the tool be used for supervisory purposes and that a composite score be developed to complement the across-the-board benchmark of 80%.

défauts de qualité des activités de vaccination supplémentaires (AVS), renforcer la couverture de la vaccination systématique, améliorer l'accès et utiliser une combinaison appropriée de VPO trivalents et bivalents au cours des 10 prochains mois. Le SAGE a insisté sur le fait que l'élimination des PVDVc2 persistants d'ici la fin 2014/le début 2015 devait être une grande priorité pour les efforts mondiaux d'éradication, si l'on veut rester dans les temps pour les grandes étapes du Plan stratégique pour l'éradication de la poliomyélite et la phase finale 2013–2018. Il demande instamment aux pays de corriger la combinaison de VPO utilisés pour les campagnes de vaccination à grande échelle dans les régions où l'on trouve des poliovirus circulants dérivés d'une souche vaccinale de type 2 (PVDVc2), de façon à garantir la possibilité de retirer le VPO2 au cours de la «saison basse» de transmission des poliovirus en 2016, comme cela avait été initialement programmé. Le SAGE a examiné et approuvé dans ses grandes lignes l'approche proposée pour atténuer le risque d'émergence de PVDVc2, avec l'introduction du VPI, le renforcement de la vaccination systématique et des AVS «préventives» administrant le VPO trivalent dans les pays de niveau 1 et certains pays de niveau 2 ou dans des régions de ces pays. Les détails de l'approche seront davantage élaborés par le groupe de travail et étudiés par le SAGE en octobre 2014.

### Chaîne d'approvisionnement en vaccins

En novembre 2013, le SAGE s'est vivement inquiété des difficultés grandissantes auxquelles sont confrontés les pays et a souhaité attirer l'attention de tous les partenaires et encourager des investissements plus importants pour le renforcement de la chaîne d'approvisionnement en vaccins au sein des pays. Dans de nombreux cas, il s'agit de systèmes qui ont été élaborés pour le PEV il y a 40 ans, et bien qu'ayant été ajustés au cours des décennies qui ont suivi, ils ne sont plus adaptés à la situation contemporaine de la vaccination.

Lors de cette session d'avril, le SAGE a examiné une analyse approfondie portant sur environ 70 pays ayant fait à ce jour des évaluations en matière de gestion efficace des vaccins (EVM). Cela a apporté des données quantitatives sur la fragilité des systèmes d'approvisionnement en vaccins dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, depuis le niveau de l'entrepôt national central jusqu'à celui de la prestation des services. Le SAGE a examiné les solutions innovantes potentielles pour s'attaquer à ces difficultés et a débattu de l'«Appel à l'action» lancé par le Comité consultatif sur les Pratiques vaccinales (IPAC).

Le SAGE a apprécié l'examen plus approfondi et l'analyse, notant toutefois qu'il n'existait aucune preuve solide d'un lien de cause à effet entre une gestion efficace des vaccins et de bons résultats en matière de couverture. Le SAGE a recommandé que l'évaluation de la gestion des vaccins comporte une dimension mesurant les capacités des ressources humaines et a encouragé l'OMS à utiliser ces évaluations en les alignant sur celles de l'impact de l'introduction des nouveaux vaccins pour renforcer les liens entre les problèmes de la chaîne d'approvisionnement et les résultats des programmes. Pour améliorer encore les évaluations en matière de gestion efficace des vaccins, il a été proposé d'utiliser un outil aux fins de la supervision et de mettre au point un score composite pour compléter la comparaison générale de 80%.

SAGE welcomed the presentation on the available technology and systems solutions and the ambition to push beyond traditional approaches to addressing problems. However, SAGE cautioned that not all solutions will have the same impact and should be ranked. Furthermore, some technological solutions may have unintended consequences and add complexity to the programme, or be cost-inefficient. These risks should be mitigated and well-documented so that countries can better prioritize their appropriate actions. Strategic assessments should be done at the national and sub-national level to identify which solutions will have most impact. Solutions are likely to be local in terms of rank order.

SAGE commended the IPAC “Call-to-Action” as a strong advocacy document and suggested the recommendations be distilled into key messages that could be used in the GVAP report to the WHA and in the context of the 40-year anniversary of EPI. SAGE also suggested that human resource challenges be given more emphasis in the “Call-to-Action” and where possible, the level of financial investment required to address challenges be articulated.

SAGE affirmed the importance of the development of GAVI’s immunization supply chain strategy, and recognized this is a key rallying point to mobilize country-level funding in the following priority areas: supply chain design and optimization; cold chain and vaccine distribution strengthening; human resources for logistics; and logistics data for management. Members were equally pleased to note the initiative by WHO and UNICEF to develop an immunization supply chain hub to bolster the comprehensive approach to EVM. SAGE re-affirmed its future commitment to support policy recommendations that include the right incentives for countries to embrace transformational changes in their immunization supply chains and address the challenges and bottlenecks identified.

In conclusion, SAGE re-affirmed its concern about the alarming state of immunization supply chain systems in developing countries, including vaccine availability, vaccine potency, and supply chain efficiency. SAGE endorsed the IPAC ‘Call-to-Action’ and affirmed the importance of the WHO-UNICEF Joint Statement on EVM as tools for global policy advocacy. Both need to be packaged in an effective and complementary manner. SAGE also stressed the importance of thoroughly considering immunization supply chain impact in future deliberations on introduction of new vaccines.

### **Varicella and herpes zoster vaccines**

SAGE reviewed the available data on the global prevalence and burden of disease caused by varicella and herpes zoster caused by varicella-herpes-zoster virus (VZV) according to country development status. Live attenuated vaccines are available to protect against herpes zoster and varicella. SAGE reviewed the safety, effectiveness, immunogenicity and duration of protection

Le SAGE a salué la présentation sur les technologies existantes, les solutions au niveau des systèmes et l’ambition d’aller au-delà des approches traditionnelles pour résoudre les problèmes. En revanche, il a averti que toutes les solutions n’auront pas le même impact et doivent être classées par ordre. De plus, certaines solutions technologiques pourraient avoir des conséquences indésirables et ajouter de la complexité aux programmes ou être inefficaces par rapport au coût. Ces risques doivent être atténués et bien documentés, de façon à ce que les pays puissent mieux hiérarchiser les mesures à prendre. Des évaluations stratégiques doivent être faites aux niveaux national et infranational pour déterminer les solutions qui auront le plus d’impact. Il est probable qu’en termes de classement, les meilleures seront au niveau local.

Le SAGE s’est félicité de «l’Appel à l’action» de l’IPAC, à ses yeux un puissant document de plaidoyer, et suggère de faire passer les recommandations dans des messages clés qui pourront être repris dans le rapport du GVAP à l’AMS pour le 40<sup>e</sup> anniversaire du PEV. Il propose que cet appel mette davantage l’accent sur les difficultés liées aux ressources humaines et, autant que possible, définisse le niveau des investissements requis pour les résoudre.

Le SAGE a affirmé l’importance de l’élaboration de la stratégie de la chaîne d’approvisionnement en vaccins de l’Alliance GAVI et a reconnu qu’il s’agit là d’un point de ralliement essentiel pour mobiliser les financements au niveau des pays dans les domaines prioritaires tels que: la conception et de l’optimisation de la chaîne d’approvisionnement; la chaîne du froid et le renforcement de la distribution des vaccins; les ressources humaines pour la logistique; et les données logistiques pour la gestion. Les membres ont également noté avec plaisir l’initiative prise par l’OMS et l’UNICEF pour établir une plate-forme pour la chaîne d’approvisionnement afin de soutenir une approche globale pour la gestion efficace des vaccins. Le SAGE a réaffirmé son engagement futur pour appuyer des recommandations politiques comportant les mesures justes incitant les pays à se rallier aux changements pour transformer leurs chaînes d’approvisionnement en vaccins, résoudre les difficultés et lever les blocages identifiés.

En conclusion, le SAGE a réaffirmé ses inquiétudes quant à l’état alarmant des systèmes d’approvisionnement en vaccins dans les pays en développement, notamment la disponibilité des vaccins, leur activité et l’efficacité des chaînes d’approvisionnement. Il a approuvé l’«Appel à l’action» de l’IPAC et affirmé l’importance de la déclaration conjointe de l’OMS et de l’UNICEF sur la gestion efficace des vaccins en tant qu’outil pour un plaidoyer politique à l’échelle mondiale. Les deux doivent être mis en forme d’une manière efficace et complémentaire. Le SAGE a également insisté sur l’importance d’étudier soigneusement l’impact des chaînes d’approvisionnement dans les futurs débats sur l’introduction de nouveaux vaccins.

### **Vaccins contre la varicelle et le zona**

Le SAGE a examiné les données disponibles sur la prévalence mondiale et la charge de morbidité imputable à la varicelle et au zona, provoqués par le virus varicelle-zona (VZV), selon l’état de développement des pays. Il existe des vaccins vivants atténués pour se protéger contre le zona et la varicelle. Le SAGE a examiné l’innocuité, l’efficacité, l’immunogénicité de ces deux vaccins, ainsi que la durée de protection qu’ils confèrent dans

of both vaccines in the general and in specific populations. Mathematical models informed SAGE on a possible shift in the age of occurrence of varicella with different levels of population coverage with childhood varicella vaccination and on the impact on herpes zoster incidence after introduction of varicella vaccination.

VZV causes varicella as an acute disease; thereafter the virus remains latent but can reactivate causing herpes zoster later in life. Varicella is more severe in adults than in children. Varicella is highly communicable with worldwide distribution and most persons acquire it during their lifetime. There are differences in the epidemiology of varicella between temperate and tropical climates including lesser seasonality and delayed average age of infection in the latter. Other factors affecting seroprevalence in populations include area of residence, population density, attendance at childcare and school and number of siblings in the household.

There is strong scientific evidence that varicella vaccine is safe and effective in preventing varicella-related morbidity and mortality in immunocompetent individuals.

SAGE noted that the varicella and herpes zoster disease burden is substantially lower than that of other vaccine-preventable disease such as measles, rotavirus or invasive pneumococcal diseases prior to vaccine introduction. SAGE concluded that before countries decide on the introduction of varicella vaccine into routine childhood immunization programmes, they should set up adequate disease surveillance to assess the varicella disease burden, with provision of continued surveillance after introduction of vaccination.

SAGE recommended that routine childhood immunization against varicella could be considered in countries where the disease has an important public health impact and causes a substantial socio-economic burden. However, resources should be sufficient to ensure reaching and sustaining vaccine coverage  $\geq 80\%$ , as vaccine coverage of 20%–80% would shift varicella to older ages with the risk of an associated increase of severe disease and mortality.

Those countries deciding to introduce routine childhood varicella immunization, should administer vaccination at 12–18 months of age. The number of doses administered is dependent on the goal of the vaccination programme. One dose is sufficient to reduce mortality and severe morbidity from varicella. Two doses induce higher effectiveness and should therefore be recommended in countries where the programmatic goal is, in addition to decreasing severe disease, to further reduce the number of cases and outbreaks.

Due to the increased severity of varicella in immunocompromised people, certain groups should be considered for VZV vaccination. Varicella vaccine has been shown to be safe, immunogenic, and effective in certain HIV-infected individuals. SAGE recommended that use of the vaccine should be considered in clinically stable

la population générale et dans des groupes spécifiques. Les modèles mathématiques ont indiqué au Groupe la possibilité d'une évolution de l'âge d'apparition de la varicelle selon les différents niveaux de couverture de la population par la vaccination dans l'enfance et d'un effet sur l'incidence du zona après l'introduction du vaccin.

Le VVZ est à l'origine de la varicelle sous sa forme aiguë; le virus reste ensuite à l'état latent mais peut se réactiver à un stade ultérieur de la vie et provoquer le zona. La varicelle est plus grave chez l'adulte que chez l'enfant. C'est une maladie très contagieuse, répartie dans le monde entier et la plupart des gens la contractent au cours de leur existence. Il y a des différences épidémiologiques en fonction du climat, avec une saisonnalité moins marquée et un âge moyen plus élevé pour contracter l'infection dans les régions tropicales que dans les régions tempérées. D'autres facteurs influent sur la séroprévalence dans la population y compris la zone de résidence, la densité de la population, la fréquentation des crèches et des écoles, le nombre de frères et sœurs dans la famille.

On a des preuves scientifiques solides que le vaccin contre la varicelle est sûr et efficace pour éviter la morbidité et la mortalité imputables à cette maladie chez les sujets immunocompétents.

Le SAGE a relevé que la charge de morbidité imputable à la varicelle et au zona est sensiblement plus faible que pour d'autres maladies évitables par la vaccination, comme la rougeole, les infections à rotavirus ou les pneumocoques invasives avant l'introduction des vaccins correspondants. Il en conclut que, avant que les pays ne décident l'introduction du vaccin contre la varicelle dans les programmes de vaccination systématique de l'enfant, ils devraient mettre en place une surveillance adéquate de la maladie pour évaluer la charge de morbidité et prendre des dispositions pour la maintenir après l'introduction de cette vaccination.

Le SAGE a recommandé de n'envisager la vaccination systématique des enfants contre la varicelle que dans les pays où cette maladie a un impact important sur la santé publique et entraîne une charge socio-économique substantielle. Les ressources doivent cependant être suffisantes pour être sûr d'atteindre et de maintenir une couverture vaccinale  $\geq 80\%$ : une couverture comprise entre 20%–80% repousse l'âge auquel la varicelle survient et il s'y associe alors le risque d'une hausse des cas graves et de la mortalité.

Les pays qui décident d'introduire la vaccination systématique contre la varicelle dans l'enfance doivent administrer le vaccin à un âge compris entre 12 et 18 mois. Le nombre de doses à administrer dépend du but recherché par le programme de vaccination. Une dose suffit pour réduire la mortalité et la morbidité sévère dues à cette maladie. Deux doses sont plus efficaces et seront donc recommandées dans les pays dont les programmes ont pour objectif, en plus de diminuer la gravité, de faire baisser le nombre de cas et de flambées.

En raison de la gravité accrue de la varicelle chez les sujets immunodéprimés, on envisage la vaccination contre le VVZ dans certains groupes. On a démontré que ce vaccin est sûr, immunogène et efficace chez certaines personnes infectées par le VIH. Le SAGE recommande d'envisager son administration chez l'enfant ou l'adulte infecté par le VIH dans un état clinique

HIV-infected children or adults with CD4+ T-cell determinations  $\geq 15\%$ , including those receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). Non-immune individuals with a history of acute lymphocytic leukaemia and patients with certain solid tumours who have successfully completed chemotherapy and are unlikely to relapse can receive the vaccine at least 3 months after all chemotherapy is completed. Vaccine can be safely given to subjects with isolated defects in antibody production. It should not be given to those with immunodeficiency conditions that include defects in cell-mediated immunity.

Data on the immunization of health-care workers are limited and not widely representative. However, countries are strongly encouraged to consider vaccination of potentially susceptible (i.e. non-immunized and no history of varicella) health-care workers with 2 doses of varicella vaccine in settings where the risk of severe varicella in the population in direct contact with health-care workers is high, even if varicella vaccination is not included in the routine immunization schedule.

Large clinical trials and post-licensure surveillance data from high-income countries indicate that herpes zoster vaccine is safe and efficacious against herpes zoster disease, post-herpetic neuralgia and other serious herpes zoster complications. Due to limited data and the unknown burden of disease in most countries, initial evidence of waning of protection over time and uncertainty of the optimal age for vaccination SAGE cannot offer any recommendation on the routine use of herpes zoster vaccine at this time.

The recommendations by SAGE on the use of varicella and herpes zoster vaccines will be reflected in an update of the previous 1998 WHO position paper on varicella vaccines.

### **Human papilloma virus vaccines**

SAGE was requested to consider the optimal human papilloma virus (HPV) vaccination schedules in girls. SAGE was informed by: (i) a reminder that HVP vaccine efficacy is mediated by vaccine-induced antibodies and that HPV immunization in the younger age group was recommended based on "immunological bridging", i.e. the demonstration of similar or higher antibody titres in girls as in women in whom clinical efficacy against cervical carcinoma in situ was shown; (ii) 2 reviews on HPV immunization schedules (1 systematic review of randomized and non-randomized studies, and 1 descriptive review of observational studies), (iii) the deliberations of an ad-hoc expert consultation on HPV schedules and (iv) the European Medicines Agency-Assessment Report for Cervarix®.

SAGE concluded that the immunological evidence was sufficient to conclude that a 2-dose prime-boost schedule (given with a minimal interval of 6 months) was non-inferior in girls to a 3-dose (prime-prime-boost, at 0, 1-2, and 6 months) schedule in the same age group

stable et dont la numération des cellules T CD4+ est  $\geq 15\%$ , y compris chez ceux sous traitement antirétroviral hautement actif. Les sujets non immunisés ayant des antécédents de leucémie aiguë lymphoblastique et les patients qui ont certaines tumeurs solides et ont achevé avec succès leur chimiothérapie, et pour lesquels une récurrence est improbable, peuvent recevoir le vaccin au moins 3 mois après la fin de la chimiothérapie. On peut l'administrer sans danger aux sujets présentant des anomalies isolées de la production d'anticorps. En revanche, il ne doit pas être administré aux sujets porteurs d'une immunodéficience présentant des défauts de l'immunité à médiation cellulaire.

Les données sur la vaccination des agents de santé sont limitées et ne sont pas largement représentatives. Toutefois, il est vivement conseillé aux pays d'envisager la vaccination des agents de santé potentiellement vulnérables (par exemple, ceux qui ne sont pas immunisés ou qui n'ont pas d'antécédents de vaccination contre la varicelle) en leur administrant 2 doses dans les situations où le risque de varicelle grave dans la population à leur contact direct est élevé, même si ce vaccin ne fait pas partie du calendrier des vaccinations systématiques.

De grands essais cliniques et les données de la surveillance post-homologation dans les pays à revenu élevé indiquent que le vaccin contre le zona est sûr et efficace contre le zona lui-même, mais aussi contre les algies post-zostériennes et d'autres complications sérieuses. En raison des données limitées et de la charge de morbidité inconnue dans la plupart des pays, de données initiales sur la disparition de la protection dans le temps et de l'incertitude quant à l'âge optimal pour la vaccination, le SAGE ne peut pas pour l'instant se permettre de faire la moindre recommandation sur l'usage systématique des vaccins contre le zona.

La note de synthèse précédemment publiée par l'OMS en 1998 sur les vaccins contre la varicelle et le zona sera mise à jour en reprenant les recommandations du SAGE sur leur utilisation.

### **Vaccins contre le papillomavirus humain**

Il a été demandé au SAGE d'étudier les calendriers de vaccination optimaux contre le papillomavirus humain (HPV) chez les jeunes filles. Le Groupe a tiré ses informations: i) d'un rappel que l'efficacité du vaccin anti-HPV passait par des anticorps induits par la vaccination et que celle-ci était recommandée dans le groupe des jeunes sur la base d'une extrapolation (dite «immunological bridging»), c'est-à-dire la mise en évidence de titres similaires ou supérieurs en anticorps chez les jeunes filles par rapport aux femmes pour lesquelles on a montré une efficacité clinique in situ contre le cancer du col; ii) de 2 examens portant sur les calendriers de vaccination contre le HPV (1 examen systématique des études randomisées et non randomisées et 1 examen descriptif des études d'observation); iii) des résultats des délibérations d'une consultation ad hoc d'experts sur les calendriers d'administration du HPV; et iv) du rapport d'évaluation de l'Agence européenne des médicaments sur le Cervarix®.

Le SAGE a conclu que les preuves immunologiques suffisaient pour déterminer que le calendrier de deux doses (primovaccination/rappel administrés à au moins 6 mois d'intervalle) n'avait pas une efficacité inférieure chez la jeune fille au calendrier de 3 doses (2 doses de primovaccination plus un rappel

and in women in whom clinical efficacy was demonstrated. It noted that reports of the lower effectiveness of 2 doses compared with 3 doses of the vaccine against clinical outcomes in some observational studies were confounded by numerous factors, including the failure to control for the interval between doses and the inclusion of girls who were already infected with HPV. SAGE recognized that a reduction from 3 to 2 vaccine doses would bring major cost savings as well as obvious programmatic advantages, and that an increased flexibility in the intervals between doses would likely lead to increase in vaccination coverage.

SAGE reiterated the importance of targeting HPV immunization for girls aged 9–13 years, prior to initiation of sexual activity.

- A 2-dose schedule with an interval of at least 6 months between doses is recommended for girls aged <15 years (even for the girls aged ≥15 years at the time of the second dose).
- If for any reason interval between the first and second doses is shorter than 5 months, then a 3rd dose should be given at least 6 months after the first dose.
- The 3-dose schedule (0, 1–2, 6 months) remains recommended for girls >15 years of age and for immunocompromised individuals, including those known to be HIV-infected.
- These schedule recommendations apply to both the bivalent and quadrivalent vaccines.

SAGE identified gaps in knowledge that require further research but consider that this should not delay the implementation of the proposed recommendations. SAGE recommends: conducting head-to-head comparisons of various alternative schedules; ensuring the follow-up of the cohorts under study in India and to duplicate similar studies in other settings, especially in low and middle income countries (LMICs); to collect longer-term clinical effectiveness data to further define the duration of protection after 2-dose and 3-dose schedules. Because of the high level of herd protection conferred by immunization, these studies must be done in regions where high rates of vaccination have not yet been achieved. Multicentre studies in low income countries among healthy adolescent girls and among special populations (e.g. HIV-infected, malnourished adolescents, endemic malaria infection) would provide additional evidence. The cost-effectiveness and anticipated impact of 2-dose versus 3-dose vaccination in LMIC settings still need to be evaluated. Additional model and economic evaluations that consider alternative scenarios of low coverage and various assumptions on effectiveness and duration of protection in LMICs are needed.

### **Pertussis vaccines**

In November 2012, SAGE expressed concern about the apparent resurgence of pertussis in some industrialized countries despite high vaccine coverage with acellular pertussis (aP) vaccines, which in some settings was

à 0, 1-2, et 6 mois) dans la même tranche d'âge et chez les femmes pour lesquelles l'efficacité clinique a été démontrée. Il a noté que de nombreux facteurs, notamment le manque de contrôle de l'intervalle entre les doses et le recrutement de jeunes filles déjà infectées par le HPV, jetaient un doute sur la conclusion de certaines études d'observation faisant état d'une plus faible efficacité du calendrier à 2 doses par rapport à celui à 3 doses d'après les résultats cliniques obtenus. Le SAGE a reconnu que le passage de 3 à 2 doses vaccinales pouvait permettre des économies majeures et avoir aussi des avantages évidents pour les programmes, et que la flexibilité accrue des intervalles entre les doses aboutirait probablement à une augmentation de la couverture vaccinale.

Le SAGE a rappelé l'importance de cibler la vaccination anti-HPV sur les jeunes filles de 9 à 13 ans, avant le début de l'activité sexuelle.

- Le calendrier de 2 doses avec un intervalle d'au moins 6 mois est recommandé pour les jeunes filles âgées de <15 ans (et ceci, même pour les jeunes filles âgées de ≥15 ans au moment où la seconde dose est administrée).
- Si l'intervalle entre la première et la seconde dose est inférieur à 5 mois, une troisième dose devrait être administrée au moins 6 mois après la première.
- Le calendrier de 3 doses (0, 1-2, et 6 mois) reste recommandé pour les jeunes filles est âgée de >15 ans et pour les sujets immunodéprimés, y compris en cas d'infection connue au VIH.
- Ces recommandations valent pour les vaccins bivalents comme quadrivalents.

Le SAGE a identifié des lacunes dans les connaissances nécessitant de nouvelles études mais considère que celles-ci ne justifient pas de différer l'application des recommandations proposées. Il préconise: de procéder à des comparaisons directes des différents calendriers possibles; d'assurer le suivi des cohortes à l'étude en Inde et de faire des études similaires dans d'autres cadres, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire; de collecter des données sur l'efficacité clinique à plus long terme pour mieux définir la durée de la protection après les calendriers à 2 et à 3 doses. En raison du niveau élevé de protection collective apportée par l'immunisation, ces études doivent être faites dans des régions qui n'ont pas encore atteint des taux de vaccination élevés. Des études multicentriques dans des pays à faible revenu portant sur les adolescentes en bonne santé et des populations spécifiques (par exemple les adolescentes infectées par le VIH ou souffrant de malnutrition, celles dans les zones d'endémie du paludisme) apporteront des données probantes supplémentaires. Le rapport coût/efficacité et l'impact anticipé de la vaccination par 2 doses plutôt que par 3 doses dans les pays à revenu faible ou intermédiaire doivent encore être évalués. Un modèle additionnel et des évaluations économiques prenant en compte plusieurs scénarios de faible couverture et diverses hypothèses sur l'efficacité et la durée de la protection dans ces pays sont nécessaires.

### **Vaccins anticoquelucheux**

En novembre 2012, le SAGE s'est dit préoccupé de la résurgence apparente de la coqueluche dans certains pays industrialisés malgré une couverture élevée de l'administration des vaccins anticoquelucheux acellulaires (Ca), s'associant dans certaines

associated with an increase in infant pertussis deaths. SAGE had advised countries considering a switch from wP to aP vaccines to await further SAGE guidance or to themselves carefully review the latest evidence on aP pertussis vaccine effectiveness and the possibility that such a switch may lead to a less favourable outcome in terms of pertussis disease control.

SAGE then established a pertussis working group which presented its report to SAGE. This report included a review of epidemiological data on pertussis from 19 developing and industrialized countries in various world regions which have wP- or aP-based programmes achieving high vaccine coverage rates, effective disease control, and the ability to provide high quality data. Given the natural periodicity of pertussis, disease resurgence was defined as a larger burden of disease than expected when compared to previous cycles in the same setting. The main outcome of the report is that pertussis vaccination is highly effective in reducing disease caused by *Bordetella pertussis*, with a large decline in overall global incidence and mortality compared with the pre-vaccination era in both wP- and aP-using countries. To date, there is no evidence of a widespread global resurgence of pertussis. There is however evidence that resurgence has occurred in 5 of the 19 countries reviewed, 4 of which were exclusively using aP vaccines. The increased number of cases in 1 country using wP vaccine was considered to reflect factors other than the use of this vaccine (surveillance, laboratory methods, and low vaccine coverage).

Recent modelling studies from Australia, England and Wales, and the USA, as well as data from a baboon model, supported the hypothesis that wP to aP vaccine transition may be associated with disease resurgence. Although the reasons for the resurgence were found to be complex and varied by country, SAGE concluded that the shorter duration of protection and likely reduced impact on infection and transmission conferred by aP vaccines play critical roles. The influence of changes in circulating pertussis strains on the effectiveness of aP or wP vaccines was not found to contribute to observed country level resurgence.

SAGE recommends that all children should be immunized against pertussis, with the goal of maintaining >90% coverage, as minor reductions can lead to an increase in incidence. Vaccination with 3 doses of wP or aP vaccine should be given as soon as possible  $\geq 6$  weeks of age with vaccine of assured quality.

Licensed aP vaccines have lower initial efficacy, faster waning of immunity, and possibly a reduced impact on transmission relative to currently internationally available wP vaccines, as aP vaccines induce a different type of immune response (higher Th2-promoting antibody responses but lower Th1 and Th17 responses), and are less effective in clearing mucosal infections. The risk of resurgence associated with the use of aP vaccines for

situations à une augmentation du nombre des décès infantiles par coqueluche. Il avait conseillé aux pays envisageant de passer des vaccins anticoquelucheux à germes entiers aux vaccins acellulaires d'attendre de nouvelles orientations de sa part ou d'examiner eux-mêmes minutieusement les données les plus récentes sur l'efficacité des vaccins acellulaires et la possibilité que ce changement pourrait entraîner des résultats moins favorables en termes de lutte contre la coqueluche.

Le SAGE a ensuite mis en place un groupe de travail sur la coqueluche qui lui a présenté son rapport. Ce document comportait un examen des données épidémiologiques sur cette maladie dans 19 pays en développement ou industrialisés dans différentes régions du monde, dotés de programmes de vaccination basés soit sur le vaccin à germes entiers soit sur le vaccin acellulaire et obtenant des taux de couverture élevés, luttant efficacement contre la maladie et ayant la capacité de fournir des données de grande qualité. Compte tenu de la périodicité naturelle de la coqueluche, la résurgence a été définie comme étant une charge de morbidité plus forte que celle attendue en comparaison des cycles précédents dans le même cadre. La principale conclusion du rapport est que la vaccination contre la coqueluche est très efficace pour réduire le nombre des cas d'infection à *Bordetella pertussis*, avec une baisse importante de la moyenne mondiale de l'incidence et de la mortalité par rapport à l'époque avant la vaccination, que ce soit dans les pays utilisant le vaccin à germes entiers ou le vaccin acellulaire. Aujourd'hui, rien n'indique une résurgence mondiale généralisée de cette maladie. Il y a en revanche des signes de résurgence dans 5 des 19 pays examinés, dont 4 utilisant exclusivement des vaccins acellulaires. On pense que l'augmentation du nombre des cas dans 1 pays utilisant des vaccins à germes entiers est due à d'autres facteurs que le vaccin utilisé (surveillance, méthodes de laboratoire et faible couverture vaccinale).

Des études récentes de modélisation en Australie, en Angleterre, aux Pays de Galles et aux États-Unis, ainsi que les données provenant d'un modèle sur le babouin, étayaient l'hypothèse que le passage du vaccin à germes entiers au vaccin acellulaire pourrait s'associer à une résurgence de la coqueluche. Bien que les raisons de celle-ci se soient avérées complexes et variables selon les pays, le SAGE a conclu que la durée plus courte de la protection conférée par les vaccins acellulaires et la diminution probable de l'impact sur l'infection et la transmission jouaient un rôle crucial. En revanche, il n'a pas été observé que les modifications des souches de coqueluche en circulation aient une influence sur l'efficacité des vaccins acellulaires ou à germes entiers et contribuent à une résurgence au niveau des pays.

Le SAGE recommande de vacciner tous les enfants contre la coqueluche, le but étant de maintenir une couverture >90%, des baisses mineures pouvant entraîner une augmentation de l'incidence. La vaccination par 3 doses de vaccin à germes entiers ou acellulaire de qualité assurée doit être administrée le plus tôt possible à partir de l'âge de  $\geq 6$  semaines.

Les vaccins acellulaires homologués pourraient avoir une efficacité initiale plus faible, conférer une immunité déclinant plus rapidement et avoir un impact plus réduit sur la transmission par rapport aux vaccins à germes entiers actuellement disponibles au niveau international, car ils induisent une réponse immunitaire de type différent (plus forte stimulation de la réponse Th2, mais réponses plus faibles des Th1 et Th17) et sont moins efficaces pour nettoyer les infections des muqueuses.

primary immunization, including increased disease in infants, compared with use of wP, indicates that countries where only a limited number of pertussis doses are used/affordable should continue to use wP vaccines for primary pertussis early infant vaccination. Thus the switch from wP to aP vaccines for primary infant immunization should only be considered if large numbers of doses (including several boosters) can be included in the national immunization schedules; this has substantial cost implications given the much higher cost of aP vaccines and higher number of doses required. Surveillance and modelling data suggest that the use of aP vaccines may result in a resurgence of pertussis after a number of years and might lead to an increased risk of death in young infants compared with programmes using wP. The magnitude and delay for this resurgence to occur are difficult to predict, given the many factors that intervene such as vaccine coverage, natural immunity, vaccine type, schedules, etc.

SAGE was also presented with a review of strategies to further reduce infant mortality. Protection against severe or fatal pertussis in infancy and early childhood can be achieved after a primary vaccination series with either wP or aP vaccine. There is substantial and consistent evidence both from observational and analytical studies that a single dose of pertussis vaccine in infancy has significant effectiveness (around 50%) in preventing severe disease and that 2 doses provide high protection ( $\geq 80\%$ ), although it is essential to complete a full routine series to obtain the full protective effects conferred by pertussis vaccination.

SAGE noted that recent evidence suggests that maternal immunization with aP during pregnancy is safe and highly effective in protecting infants from pertussis and that it may have a high impact on morbidity and mortality in infants too young to have been immunized. This conclusion does not extend to wP vaccines, given the absence of immunogenicity and efficacy data in pregnant women and concerns regarding potential higher reactogenicity in adults. The immunization of newborn infants was considered as a potential strategy worth pursuing but currently limited by insufficient data on impact and safety and lack of aP stand-alone vaccine. SAGE agreed that "cocooning"<sup>5</sup> may have an impact on disease prevention in some settings if high coverage can be achieved in a timely manner, and that health-care workers can be considered as the highest priority group for adult pertussis vaccination programmes.

Vaccination of pregnant women is considered likely to be the most cost-effective complementary strategy to prevent pertussis-associated infant mortality, more

Le risque de résurgence associé à l'utilisation des vaccins acellulaires pour la primovaccination, comportant l'augmentation du nombre de cas de maladie infantile par rapport aux vaccins à germes entiers, montre que les pays où le nombre de doses utilisées/à un prix abordable est limité doivent continuer à administrer les vaccins à germes entiers pour la primovaccination des nourrissons. Le passage des vaccins à germes entiers aux vaccins acellulaires dans cette indication ne sera donc envisagé que si l'on peut inclure un grand nombre de doses (y compris plusieurs rappels) dans les calendriers nationaux de vaccination, ce qui a des implications importantes au niveau du coût, compte tenu du prix beaucoup plus élevé des vaccins acellulaires et du plus grand nombre de doses requises. La surveillance et les données de la modélisation indiquent que l'utilisation des vaccins acellulaires pourrait entraîner une résurgence de la coqueluche après un certain nombre d'années et un risque accru de mortalité pour les nourrissons par rapport aux programmes administrant des vaccins à germes entiers. L'ampleur et le délai de cette résurgence sont difficiles à prévoir compte tenu des nombreux facteurs qui interviennent, tels que la couverture vaccinale, l'immunité naturelle, le type de vaccins, les calendriers, etc.

Un examen des stratégies pour réduire davantage la mortalité infantile a été présenté au SAGE. On peut protéger les nourrissons et les jeunes enfants contre la coqueluche sévère ou mortelle par la primovaccination avec le vaccin à germes entiers ou le vaccin acellulaire. De nombreuses données provenant d'études observationnelles et analytiques, et allant dans le même sens, indiquent qu'une seule dose de vaccin anticoquelucheux administrée au nourrisson a une efficacité importante (environ 50%) pour éviter la maladie grave et que 2 doses confèrent une protection élevée ( $\geq 80\%$ ), bien qu'il soit essentiel d'administrer la série complète de la vaccination systématique pour obtenir un effet protecteur complet.

Le SAGE a pris note des données récentes laissant à penser que l'administration du vaccin acellulaire aux mères pendant la grossesse est sans danger et hautement efficace pour protéger les nourrissons de la coqueluche et qu'elle pourrait avoir un fort impact sur la morbidité et la mortalité chez les enfants encore trop jeunes pour avoir été vaccinés. Cette conclusion ne vaut pas pour les vaccins à germes entiers compte tenu de l'absence de données sur l'immunogénicité et l'efficacité chez la femme enceinte et des inquiétudes quant à une réactogénicité potentiellement plus élevée chez l'adulte. La vaccination des nouveau-nés a été considérée comme une stratégie potentielle à tenter, mais elle se heurte actuellement à l'insuffisance des données sur l'impact et l'innocuité et au fait qu'il n'existe pas de vaccin anticoquelucheux acellulaire présenté seul. Le SAGE a convenu que la stratégie du «cocooning»<sup>5</sup> (vaccination de l'entourage proche) pourrait avoir un impact sur la prévention de la maladie dans certaines situations si elle est réalisée à temps et que les personnels soignants doivent être considérés comme le groupe le plus prioritaire pour les programmes de vaccination des adultes contre la coqueluche.

On considère que la vaccination des femmes enceintes est probablement la stratégie complémentaire ayant le meilleur rapport coût/efficacité pour éviter la mortalité infantile associée

<sup>5</sup> The definition of "cocooning" (immunization) is available at [http://en.wikipedia.org/wiki/Cocooning\\_\(immunization\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Cocooning_(immunization))

<sup>5</sup> La définition de "cocooning" (vaccination de l'entourage proche) est disponible sur [http://en.wikipedia.org/wiki/Cocooning\\_\(immunization\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Cocooning_(immunization))

effective and favourable than cocooning. Countries may thus consider the immunization of pregnant women with 1 dose of Tdap (in the 2nd or 3rd trimester) in addition to routine primary infant pertussis vaccination in countries or settings with high infant morbidity/mortality due to pertussis. The value of this strategy will need to be further assessed in women who have been primed with aP vaccines in childhood and in LMICs.

SAGE emphasized the importance of efforts to improve surveillance of disease burden particularly in LMICs, and assessment of impact of infant immunization, with particular focus on fatalities in infants <1 year of age and on hospital surveillance. SAGE identified the conditions necessary for pertussis resurgence and the effective strategies for prevention of resurgence as important topics for modelling research.

The systematic review (including effectiveness and safety) of the optimal primary immunization schedules (in association with DT-containing vaccine) is ongoing and will be presented at the October 2014 SAGE meeting. The 2010 pertussis position paper will be updated after the results of this review become available. Meanwhile a short update to the position paper will be published to clarify that the statement in 2010 on the choice of vaccine is no longer valid.

### **Non-specific effects of vaccines on childhood mortality**

In 2012, SAGE requested that WHO review the evidence concerning the possible non-specific effects of routine infant vaccines on mortality. As a result, a working group was established in March 2013 to review data on non-specific mortality effects, with a charge to assess whether current evidence is sufficient to lead to adjustments in policy recommendations, or that further scientific investigation is warranted. If further research is warranted, the working group was asked to define the path towards obtaining unequivocal evidence on the issues that would support future robust, evidence-based adjustments in immunization policies.

In April 2013, SAGE reviewed protocols for 2 commissioned independent systematic reviews to assess (i) the epidemiological evidence regarding non-specific effects of vaccines on mortality, and (ii) evidence of non-specific immunological effects due to vaccination that might inform any evidence on mortality effects. In April 2014, the results of the reviews, which focused on Bacillus Calmette-Guérin (BCG), DPT and measles vaccines and their effects among children aged <5 years, were presented to SAGE.

SAGE was also updated on the use of different schedules, and the amount of time during which DTP was the last vaccine administered ("DTP weeks"), in countries worldwide using nationally representative data from Demographic and Health Surveys and Multiple Indicator Cluster surveys. There is a substantial degree

à la coqueluche et qu'elle est plus favorable et plus efficace que le «cocooning». Les pays pourront donc envisager d'administrer aux femmes enceintes 1 dose de vaccin Tdap (au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse) comme stratégie complémentaire à la primovaccination systématique des nourrissons dans les situations où l'on observe une forte morbidité ou mortalité due à la coqueluche. L'utilité de cette stratégie devra encore être évaluée chez les femmes ayant eu une primovaccination avec le vaccin acellulaire dans l'enfance et dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Le SAGE a insisté sur l'importance des efforts pour améliorer la surveillance de la charge de morbidité, notamment dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, et de l'évaluation de l'impact de la vaccination du nourrisson en s'intéressant plus particulièrement aux décès chez les enfants âgés de <1 an et sur la surveillance dans les hôpitaux. Il a déterminé que les conditions nécessaires pour la résurgence de la coqueluche ainsi que les stratégies efficaces pour la prévenir étaient des aspects importants pour les études de modélisation.

L'examen systématique (y compris sur l'innocuité et l'efficacité) des calendriers de primovaccination optimaux (en association avec le vaccin contenant les anatoxines diphtérique et tétanique) se poursuit et sera présenté à la réunion du SAGE en octobre 2014. La note de synthèse de 2010 sur les vaccins anti-coquelucheux sera actualisée après avoir pris connaissance des résultats de cet examen. En attendant, une brève mise à jour sera publiée précisant que la déclaration de 2010 sur le choix du vaccin n'est plus valable.

### **Effets non spécifiques des vaccins sur la mortalité de l'enfant**

En 2012, le SAGE a demandé à l'OMS de passer en revue, pour les vaccins figurant dans le calendrier des vaccinations systématiques du nourrisson, les données factuelles concernant les effets non spécifiques éventuels sur la mortalité. Un groupe de travail a par conséquent été créé en mars 2013 pour examiner les données sur ces effets, avec la tâche d'évaluer si, en l'état, elles suffisaient pour déboucher sur des ajustements dans les recommandations sur la politique vaccinale ou justifiaient des recherches scientifiques plus poussées. Dans ce cas, le groupe était chargé de définir les moyens d'obtenir des données incontestables sur ces questions susceptibles d'étayer des ajustements solides, fondés sur des données probantes, aux politiques de vaccination.

En avril 2013, le SAGE a revu les protocoles de 2 examens systématiques indépendants demandés pour évaluer i) les données épidémiologiques concernant les effets non spécifiques des vaccins sur la mortalité et ii) les données sur les effets immunologiques non spécifiques de la vaccination susceptibles d'apporter un éclairage sur d'éventuels effets, preuves à l'appui, sur la mortalité. En avril 2014, les résultats des examens axés sur le vaccin par le bacille Calmette-Guérin (BCG), le DTC et le vaccin antirougeoleux, et leurs effets sur les enfants âgés de <5 ans, ont été présentés au SAGE.

Le SAGE a été également informé de l'application au niveau mondial des différents calendriers, et du temps écoulé au cours duquel le DTC est le dernier vaccin administré («semaines DTC»), à l'aide de données représentatives à l'échelle nationale et provenant des enquêtes démographiques et sanitaires ou des enquêtes par grappes à indicateurs multiples. Le nombre

of variation in DTP weeks between countries driven by different vaccine schedules, coverage levels, timeliness of vaccination, and supplementary vaccination campaigns.

SAGE concluded that the findings from the immunological systematic review neither exclude nor confirm the possibility of beneficial or deleterious non-specific immunological effects of the vaccines under study on all-cause mortality. The published literature does not provide confidence in the quality, quantity, or kinetics of impact of any non-specific immunological effects in young children after vaccination. There was recognition that non-specific immunological effects following exposure to any antigen, vaccine or natural exposure, are plausible and common, but their biological effects are not fully understood.

Regarding the possible non-specific effect of BCG on all-cause mortality, the epidemiological review suggested possible beneficial effects on all-cause mortality. SAGE concluded that the evidence does not support a change in policy for BCG immunization as soon as possible after birth. The available data suggest that the current WHO recommended schedule for BCG vaccine has a beneficial effect on all-cause mortality and this should be emphasized.

Regarding the possible non-specific effect of DTP on all-cause mortality, the available data neither exclude nor confirm the possibility of beneficial or deleterious non-specific effects of DTP vaccines on all-cause mortality. Randomized controlled trials did not contribute any evidence on non-specific effects of DTP. SAGE concluded that the evidence does not support a change in policy for DTP, and emphasized the benefit of DTP in preventing disease and the importance of the current recommendation.

Regarding the possible non-specific effect of measles-containing vaccines on all-cause mortality, the review suggested possible beneficial effects on all-cause mortality. SAGE concluded that the evidence does not support a change in policy for measles vaccine. The available data suggest that the current WHO recommended schedule for current standard titre measles-containing vaccine has a beneficial effect on all-cause mortality in children.

SAGE considered that the non-specific effects on all-cause mortality warrant further research. SAGE recommended that the Immunization and Vaccines related Implementation Research Advisory Committee (IVIR-AC) be tasked with providing advice on which priority research questions need to be addressed in order to inform policy decisions, and what kinds of studies and study designs would provide answers to these questions. SAGE outlined some considerations for IVIR-AC to include in their deliberations – assessment of the use of high quality randomized controlled trials where feasible (noting the substantial ethical and methodological challenges involved), with sufficient power to explore sex differences, and a priori defined and standardized immunological endpoints designed to answer the specific

des semaines DTC varie sensiblement entre les pays appliquant divers calendriers de vaccination, selon les niveaux de couverture, la ponctualité des vaccinations et les campagnes de vaccination supplémentaires.

Le SAGE a conclu que les résultats de l'examen systématique de l'immunologie ni n'infirmen ni ne confirment la possibilité d'effets immunologiques bénéfiques ou négatifs non spécifiques des vaccins sur la mortalité toutes causes confondues. La littérature publiée n'apporte aucune certitude quant à la qualité, la quantité, ou la cinétique de l'impact d'effets immunologiques non spécifiques chez le jeune enfant après la vaccination. Il a été reconnu que des effets immunologiques non spécifiques après exposition à tout antigène, qu'il s'agisse d'un vaccin ou d'une exposition naturelle, sont plausibles et courants, mais leurs effets biologiques ne sont pas totalement compris.

Concernant les effets non spécifiques éventuels du BCG sur la mortalité toutes causes confondues, l'examen de l'épidémiologie indique la possibilité d'effets bénéfiques. Le SAGE en conclut que les données factuelles n'accréditent pas un changement de la politique préconisant la vaccination par le BCG dès que possible après la naissance. Les informations à notre disposition donnent à penser que le calendrier recommandé actuellement par l'OMS pour le BCG a un effet bénéfique sur la mortalité toutes causes confondues et que ce point devrait être souligné.

Concernant les effets non spécifiques éventuels du DTP sur la mortalité toutes causes confondues, les données disponibles ni n'infirmen ni ne confirment la possibilité d'effets bénéfiques ou négatifs non spécifiques de ce vaccin sur la mortalité toutes causes confondues. Aucun essai contrôlé randomisé n'a apporté de contribution au corpus de données disponibles. Le SAGE en conclut que les faits connus n'accréditent pas un changement de politique pour le DTP. Il souligne les avantages de ce vaccin pour la prévention des maladies et l'importance de la recommandation actuelle.

Concernant les effets non spécifiques éventuels du vaccin anti-rougeoleux sur la mortalité toutes causes confondues, l'examen laisse entrevoir des effets bénéfiques possibles. Le SAGE en conclut que les faits connus n'accréditent pas un changement de politique pour la vaccination antirougeoleuse. Les données disponibles laissent à penser que le calendrier actuel recommandé par l'OMS pour le vaccin contenant un titre standard pour la valence rougeole a un effet bénéfique sur la mortalité de l'enfant toutes causes confondues.

Le SAGE a considéré que les effets non spécifiques sur la mortalité toutes causes confondues donnaient matière à de nouvelles études. Il a recommandé de demander au Comité consultatif sur la recherche pour la mise en œuvre de la vaccination et des vaccins (IVIR AC) d'apporter sa contribution pour définir les questions prioritaires devant être traitées afin d'orienter les décisions politiques, ainsi que les études, avec leur conception, pouvant être entreprises pour y répondre. Le SAGE a décrit certaines considérations à prendre en compte dans les débats du Comité – l'évaluation du recours à des essais contrôlés randomisés de grande qualité là où c'est faisable (tout en relevant les défis éthiques et méthodologiques importants que cela implique), avec une puissance suffisante pour se pencher sur les différences selon le sexe et des critères de jugement immunologiques définis et standar-

question of non-specific effects- and emphasized that future research should draw on a broad investigator pool and from a wide range of geographic locations using a standardized protocol. SAGE considered that additional observational studies with substantial risk of bias would be unlikely to contribute to policy decision-making and therefore should not be encouraged.

### **Integration of immunization and child health services**

For some time SAGE has been concerned that there is insufficient coordination and integration of vaccine initiatives with primary healthcare programmes. In response, provision was made at this meeting for SAGE to review current initiatives to improve coordination and integration of vaccination with other critical child health services, assess what additional measures may be needed to strengthen synergies, and to discuss how, and to what extent, immunization can be integrated with other maternal and child health services at the global, regional, national, district and service delivery levels.

As the starting point for this discussion, SAGE took the WHO working definition of integration as “the management and delivery of health services so that clients receive a continuum of preventive and curative services, according to their needs over time and across different levels of the health system”. SAGE also recalled their 2012 recommendation related to integration in the context of new vaccine introduction which stated that “opportunities for improving integration of delivery of services, commodities, and messages with other parts of the health system should be actively sought, with the recognition that integration is a bi-directional process”.

An orientation to the global landscape and initiatives for maternal and child health illustrated the imperative need for integration. Although substantial progress has been made towards achieving Millennium Development Goals #4 and #5, significant challenges and inequities remain. Effective interventions are known and multiple action plans exist, but much health sector work still occurs in isolation without sufficient consideration of the person-centred focus of the health system. However, progress on delivery strategies has created unique opportunities for integration at the point of service delivery. The concept of “EPI Plus” using immunization visits for pregnant women and children as a platform to deliver other interventions, e.g. vitamin A, anthelmintic treatment, malaria interventions, is well established for both campaigns and routine services. The Integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea includes immunization as part of a comprehensive “protect-prevent-treat” approach where elimination of these child killer diseases cannot be achieved by vaccination alone, but must be accompanied by improvements in water and sanitation, breastfeeding promotion, and access to oral rehydration salts and antibiotics. Engagement of all

disés à priori pour répondre à la question explicite des effets non spécifiques – en insistant sur le fait que la recherche future devait s’appuyer sur un large pool de chercheurs et une grande diversité de localisations géographiques appliquant un protocole standardisé. SAGE considère que des études d’observation supplémentaires, qui comportent un risque important de biais, auraient peu de chances d’apporter une contribution à la prise de décisions politiques et qu’il ne faudrait donc pas les encourager.

### **Intégration de la vaccination et des services de santé de l’enfant**

Depuis un certain temps, le SAGE est préoccupé par l’insuffisance de la coordination et de l’intégration des initiatives de vaccination avec les programmes de soins de santé primaires. En réponse, une disposition a été prise lors de cette réunion pour que le SAGE examine les initiatives actuelles visant à améliorer la coordination et l’intégration de la vaccination avec d’autres services essentiels de santé de l’enfant, évaluer les mesures additionnelles pouvant être nécessaires pour renforcer les synergies et discuter comment, et à quel point, la vaccination peut être intégrée à d’autres services de santé de la mère et de l’enfant aux niveaux mondial, régional, national et à celui de la prestation des services.

Comme point de départ pour cette discussion, le SAGE a pris la définition de travail de l’OMS concernant l’intégration, à savoir «la gestion et la prestation des services de santé de façon à ce que les clients bénéficient d’une continuité des services de prévention et de soins, selon leurs besoins, dans le temps et aux différents niveaux du système de santé». Il a par ailleurs rappelé sa recommandation de 2012 relative à l’intégration dans le contexte de l’introduction de nouveaux vaccins énonçant qu’«il convient de rechercher activement les occasions d’améliorer l’intégration de la délivrance des services, des biens et des messages avec d’autres composantes du système de santé, en reconnaissant que l’intégration est un processus bidirectionnel».

Une orientation sur la situation mondiale et les initiatives pour la santé de la mère et de l’enfant a illustré l’obligation de l’intégration. Bien que des progrès sensibles aient été faits pour atteindre les objectifs du Millénaire pour le développement 4 et 5, il subsiste des défis importants et des inégalités. On connaît les interventions efficaces et il existe de multiples plans d’action, mais une grande partie du travail dans le secteur de la santé continue de se dérouler de manière isolée, sans prendre suffisamment en considération que le système de santé doit être axé sur la personne. Toutefois, les progrès dans les stratégies de prestation ont créé des opportunités uniques d’intégration sur le lieu même où les services sont dispensés. Le concept de «PEV-plus» (c’est-à-dire de mettre à profit les consultations de vaccination des femmes enceintes et des enfants pour dispenser d’autres interventions, comme l’administration de vitamine A, les traitements contre les vers, les interventions antipaludiques, etc.) est bien établi, qu’il s’agisse des campagnes ou des services de routine. Le Plan d’action mondial intégré pour prévenir et combattre la pneumonie et la diarrhée inclut la vaccination dans une approche globale de «protection-prévention-traitement», dans le cadre de laquelle l’élimination de ces causes de mortalité de l’enfant ne peut pas être obtenue uniquement avec les vaccins mais doit s’accompagner d’améliorations au niveau de l’eau et de l’assainissement, de la promotion de l’allaitement

sectors, focus on country level, and strong links among initiatives is needed to accelerate action.

It was noted that integration has been studied intensively because of the longstanding debate between vertical and horizontal/health systems approaches to programme delivery, and because of the potential benefits integration, including greater efficiency and reduced redundancy, enhanced user satisfaction, and greater intervention coverage. However, the evidence base on integration remains limited. Although there is some evidence of improved use and delivery of services, care is needed to ensure that integration is not detrimental to some already successful programmes.

SAGE heard directly of Ethiopia's country level experience in improving child survival and early achievement of MDG #4 through integrated health service delivery at the community level. Central has been the creation of a salaried cadre of over 30 000 health extension workers who receive 10 months' training, and are charged with delivering an integrated package of prioritized health interventions including immunization, at the community level. Key factors in Ethiopia's success were high-level leadership from the late Prime Minister, a commitment from donors to pooled funding, development of an integrated medicines and supply chain, integrated monitoring, and guidelines and tools packages.

In conclusion, it was noted that addressing integration, by its very nature, requires a broader discussion beyond SAGE. In this regard, it was proposed that the SAGE working group on the DoV consider options for moving forward, as integration is reflected as both a guiding principle and a strategic objective of the GVAP. ■

au sein, et d'un meilleur accès aux sels de réhydratation orale et aux antibiotiques. Il faut l'engagement de tous les secteurs, un centrage sur les pays et des liens solides entre les initiatives pour accélérer l'action.

Il a été noté que l'intégration avait été étudiée de manière approfondie en raison du débat qui dure depuis longtemps sur les mérites comparés des approches verticales et horizontales pour l'exécution des programmes, ainsi que de ses avantages potentiels, notamment une plus grande efficacité, une diminution des doublons, une meilleure satisfaction des usagers et une plus grande couverture des interventions. Néanmoins, les bases factuelles de l'intégration demeurent limitées. Bien qu'il y ait certaines preuves d'une amélioration de l'utilisation et de la prestation des services, il faut veiller à ce que l'intégration ne se fasse pas au détriment de la réussite de certains programmes existant déjà.

Le SAGE a directement pris connaissance de l'expérience menée en Éthiopie pour l'amélioration de la survie de l'enfant et la réalisation de l'OMD4 par une prestation intégrée des services au niveau communautaire. La création d'un cadre salarié pour plus de 30 000 agents de santé de proximité qui ont eu une formation de 10 mois et qui étaient chargés de dispenser un ensemble intégré d'interventions sanitaires prioritaires au niveau communautaire, dont la vaccination, a joué un rôle central. Les clés de la réussite éthiopienne en matière d'intégration ont été le "leadership" assuré à un haut niveau par l'ancien Premier Ministre, l'engagement des donateurs sur un financement groupé, la mise en place d'une chaîne intégrée d'approvisionnement en médicaments et en fournitures, l'intégration du suivi, ainsi que des séries d'outils et de directives.

En conclusion, le SAGE a estimé que l'intégration nécessitait, de par sa nature même, un débat élargi au-delà du Groupe. À cet égard, il a été proposé que le groupe de travail du SAGE sur la Décennie de la vaccination étudie des options pour aller de l'avant (l'intégration se traduisant à la fois comme un principe directeur et un objectif stratégique pour le GVAP). ■

### How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW SERVER: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int). The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

### Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int) en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

WWW access • <http://www.who.int/wer/>

E-mail • send message **subscribe wer-reh** to [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)

Fax: (+4122) 791 48 21/791 42 85

Contact: [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) or [wer@who.int](mailto:wer@who.int)

Accès WWW • <http://www.who.int/wer/>

Courrier électronique • envoyer message **subscribe wer-reh** à [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)

Fax: +41-(0)22 791 48 21/791 42 85

Contact: [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) ou [wer@who.int](mailto:wer@who.int)