



## Contents

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

## Sommaire

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

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

The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization<sup>1</sup> met on 21–23 October 2014 in Geneva, Switzerland. This report summarizes the discussions, conclusions and recommendations.<sup>2</sup>

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

The report focused on: (i) WHO's contribution to the Global Vaccine Action Plan (GVAP) and the process and timelines for developing WHO's vision and mission and prioritizing work on vaccines and immunization from 2015 to 2025 in the context of the GVAP, (ii) regional achievements, challenges, and priorities, (iii) feedback on selected work streams of importance to SAGE including integration, data quality, typhoid conjugate vaccine, maternal immunization, World immunization week, and (iv) SAGE working processes and projected agenda items.

For the future, SAGE requested that WHO give special attention to facilitating greater participation of Civil Society Organizations (CSOs) in immunization activities.

SAGE congratulated the Regions on progress in adapting the GVAP and developing regional vaccine action plans, with regional vaccine action plans already adopted by the European and Western Pacific Regional Committees. The African Region currently faces new challenges due to the Ebola crisis, which adversely affects health programmes, especially in the 3 most heavily Ebola-affected countries

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

Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination<sup>1</sup> s'est réuni du 21 au 23 octobre 2014 à Genève (Suisse). Le présent rapport résume les discussions, conclusions et recommandations auxquelles il est parvenu.<sup>2</sup>

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

Le rapport était axé sur: i) la contribution de l'OMS au Plan d'action mondial pour les vaccins (GVAP), ainsi que sur le processus et les échéances pour élaborer la vision et la mission de l'OMS et pour définir les priorités du travail sur les vaccins et la vaccination de 2015 à 2025 dans le contexte du GVAP; ii) les réalisations, les difficultés et les priorités au niveau régional; iii) le retour d'information sur certains axes de travail importants pour le SAGE, parmi lesquels l'intégration, la qualité des données, le vaccin conjugué contre la typhoïde, la vaccination maternelle, la Semaine mondiale de la vaccination; et iv) les méthodes de travail du SAGE et les points prévus pour discussion dans un bref avenir.

Le SAGE a demandé qu'à l'avenir, l'OMS accorde une attention spéciale aux organisations de la société civile pour faciliter leur plus grande participation aux activités de vaccination.

Le SAGE a félicité les Régions pour les progrès accomplis dans l'adaptation du GVAP et l'élaboration de plans d'action régionaux pour les vaccins, dont deux ont déjà été adoptés par les Comités régionaux de l'Europe et du Pacifique occidental. La Région africaine est actuellement confrontée à de nombreuses difficultés dues à la crise du virus Ebola, qui a des répercussions négatives sur les programmes de santé, en particulier dans les 3 pays les plus

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

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

12.2014  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

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

<sup>2</sup> The complete set of presentations and background materials used for the SAGE meeting of 21–23 October 2014 together with summarized declarations of interests provided by SAGE members are available at <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/en/>, accessed in October 2014.

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

<sup>2</sup> La série complète des communications et des documents de travail de la réunion du SAGE tenue du 21 au 23 octobre 2014, ainsi que les résumés des déclarations d'intérêt fournies par les membres de ce groupe sont disponibles à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/en/>, consulté en octobre 2014.

where vaccination coverage has dramatically decreased this year. SAGE noted with concern that the Ebola outbreak highlights the vulnerability of the African Region and that steps need to be taken to ensure that progress on immunization is not jeopardized in any future crises. The Region of the Americas recently adopted a resolution to ensure universal health coverage including immunization. The European Region faces challenges regarding political commitment to support immunization and respond to vaccine hesitancy and refusal. In the Western Pacific Region there is progress towards the goal of reducing chronic hepatitis B infections among 5 year-old children to <1% by 2017, although the implementation of the hepatitis B birth dose remains problematic. The South-East Asian Region is focusing on maternal and neonatal tetanus (MNT) elimination, for which challenges remain. In the Eastern Mediterranean Region the ongoing security situation in several countries has led to a decrease in routine vaccination coverage and an increase in measles cases in some areas. Nevertheless strong demand for immunization has avoided major decreases in vaccination coverage. Because infants are commonly contracting measles before 9 months of age in this Region, administration of a measles vaccine dose at 6 months of age is being considered; this issue is being reviewed by the SAGE Measles and Rubella Working Group.

A consultation on typhoid conjugate vaccines concluded that more data need to be generated for a SAGE review of policy recommendations. It is planned to establish a SAGE working group in 2016 to prepare for a SAGE review of the evidence in 2017. The RTS,S malaria vaccine final phase 3 data were reviewed by the Joint Technical Expert Group in September 2014 and a joint review session of SAGE and the Malaria Programme Advisory Committee will likely take place in October 2015. With the expected submission of dengue vaccine trial results to regulatory authorities in early 2015, a SAGE dengue working group will soon be convened.

### Update on the Ebola epidemic

SAGE was provided with an overview of the current epidemic of Ebola virus disease in West Africa, which was declared a public health emergency of international concern under the International Health Regulations in August 2014. A United Nations Mission for Ebola Emergency Response (UNMEER) based in Accra, Ghana, has been established and a roadmap for responding to the outbreak has been developed.

A WHO Task Force is working to accelerate access to new therapeutic medicines and preventive vaccines to combat the Ebola epidemic. On 11 August 2014, a panel of ethicists reviewed ethical considerations<sup>3</sup> for use of unregistered interventions for Ebola. The consensus outcome of the meeting was that in the current context it is ethical to offer interventions with unknown efficacy and unknown adverse effects as potential treatment or prevention. However, the experts concluded that ethical, scientific and pragmatic criteria must guide

touchés où l'on a observé une baisse spectaculaire de la couverture vaccinale cette année. Le SAGE a relevé avec inquiétude que la flambée d'Ebola met en évidence la vulnérabilité de la Région africaine et que des mesures doivent être prises pour s'assurer que de futures crises ne remettent pas en cause les progrès de la vaccination. La Région des Amériques a récemment adopté une résolution pour garantir la couverture de santé universelle, vaccination comprise. La Région européenne se heurte à des difficultés concernant l'engagement politique pour soutenir la vaccination et réagir au phénomène d'hésitation à l'égard des vaccins ou de refus de ceux-ci. Dans la Région du Pacifique occidental, on note que des progrès ont été accomplis dans le but de ramener le taux des infections chroniques par le virus de l'hépatite B chez les enfants de 5 ans à <1% d'ici 2017, bien que l'administration d'une dose vaccinale à la naissance reste problématique. La Région de l'Asie du Sud-Est s'attache à éliminer le tétanos maternel et néonatal (TMN), domaine dans lequel des difficultés subsistent. Dans la Région de la Méditerranée orientale, les problèmes de sécurité actuels dans certains pays ont entraîné une baisse de la couverture de la vaccination systématique et une hausse du nombre des cas de rougeole dans certaines zones. Néanmoins, la forte demande pour la vaccination a permis d'éviter des diminutions importantes de la couverture. Comme les nourrissons contractent couramment la rougeole avant l'âge de 9 mois dans cette Région, on envisage l'administration d'une dose de vaccin antirougeoleux à l'âge de 6 mois; cette question est actuellement examinée par le Groupe de travail du SAGE sur la rougeole et la rubéole.

Une consultation sur les vaccins conjugués contre la typhoïde a conclu qu'il fallait obtenir davantage de données avant que le SAGE examine les recommandations politiques. Il est prévu de mettre en place un groupe de travail en 2016 en vue d'un examen des données factuelles par le SAGE en 2017. Les données finales de la phase 3 pour le vaccin antipaludique RTS,S ont été étudiées par le Groupe conjoint d'experts techniques en septembre 2014 et une session conjointe du SAGE et du Comité consultatif du Programme de lutte antipaludique se tiendra probablement en octobre 2015. Avec la soumission des résultats de l'essai de vaccin contre la dengue aux autorités réglementaires attendue début 2015, un groupe de travail du SAGE sur la dengue sera bientôt réuni.

### Le point sur la flambée d'Ebola

Le SAGE a pris connaissance d'une présentation générale de l'épidémie actuelle de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest, déclarée en août 2014 urgence de santé publique de portée internationale au titre du Règlement sanitaire international. La Mission des Nations Unies pour l'action d'urgence contre l'Ebola (MINUAUCE), basée à Accra (Ghana), a été mise en place et une feuille de route a été élaborée pour riposter à la flambée.

Un groupe spécial de l'OMS s'efforce d'accélérer l'accès à de nouveaux médicaments thérapeutiques et vaccins préventifs pour combattre l'épidémie. Le 11 août 2014, un tableau d'experts a examiné les considérations éthiques<sup>3</sup> liées à l'utilisation d'interventions non homologuées contre la maladie à virus Ebola. Les participants ont conclu à l'unanimité que, dans la situation actuelle, il est conforme à l'éthique de proposer, comme moyens potentiels de prévention ou de traitement, des interventions dont on ne connaît pas l'efficacité et les effets secondaires. En revanche, ils ont également indiqué que la prestation de telles

<sup>3</sup> Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola virus disease. Report of an advisory panel to WHO <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ethical-considerations/en/>

<sup>3</sup> Considérations éthiques liées à l'utilisation d'interventions non homologuées contre la maladie à virus Ebola. Rapport à l'OMS d'un groupe consultatif. <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ethical-considerations/fr/>

the provision of such interventions. In addition, there is a moral duty to evaluate these interventions using the best possible research designs to establish their safety and efficacy. A consultation on potential Ebola vaccines and therapies followed (4–5 September 2014<sup>4</sup>) to review plans for safety studies of 2 candidate vaccines – one utilizing a vesicular stomatitis virus (rVSV-ZEBOV) and another utilizing a chimpanzee adenovirus (ChAD3-ZEBOV), both expressing Ebola Zaire surface glycoproteins. Randomized controlled trials (RCTs) are the best study design, but when not feasible, alternatives may be considered, including cluster-randomized and step-wedge designs. The consultation noted that investigation of any candidate intervention must not detract attention from implementation of effective clinical care, rigorous infection prevention and control, careful contact tracing and follow-up, effective risk communication, and social mobilization.

On 29–30 September 2014,<sup>5</sup> WHO convened a consultation on study designs for Ebola vaccines which reiterated the preference for well-designed RCTs, and if not feasible, alternative designs such as a step-wedge approach.

SAGE was updated on the current status of clinical development of the 2 leading candidate vaccines. Ten phase 1 studies of the safety of the vaccines are planned or initiated, to start in the USA or Europe and then move rapidly to Africa. Initial data from these trials, involving approximately 250 subjects for each vaccine, would be available in late November–early December. Provided that the data support further study, the near-term development plans foresee pre-exposure study in both non-affected and affected countries, starting early in 2015. It was acknowledged that the current planning process was very dynamic with extraordinary efforts made to accelerate scale-up of vaccine production and plans for use in countries. New partners were engaging in the response and SAGE took note that the Gavi Board had requested to be presented with options for speeding up the availability of a potential Ebola vaccine at its December 2014 meeting. The presentation by Gavi (below) mentioned a third vaccine candidate – Ad26/MVA-BN expressing Ebola virus genes – which is not yet in phase 1 trials.

SAGE confirmed that it would provide expert advice on the deployment of Ebola vaccines on an emergency basis, as needed in response to requests from WHO. Subsequently SAGE was asked to immediately establish a SAGE working group on Ebola vaccines and vaccination.<sup>6</sup>

SAGE also endorsed calls for capacity building for preparedness to respond to future infectious disease threats, including supporting requests to transfer lessons learnt from the accelerated regulatory review process for candidate Ebola vaccines to other potential vaccines of major public health importance.

interventions devait satisfaire à des critères éthiques, scientifiques et pragmatiques. De plus, il y a une obligation morale de les évaluer en utilisant les meilleurs schémas possibles d'étude pour en établir l'efficacité et l'innocuité. Une consultation sur les traitements et vaccins potentiels contre le virus Ebola s'en est suivie (4-5 septembre 2014)<sup>4</sup> pour étudier les plans concernant les études d'innocuité de 2 vaccins candidats – l'un utilisant le virus de la stomatite vésiculaire (rVSV-ZEBOV) et l'autre un adénovirus de chimpanzé (ChAD3-ZEBOV), exprimant dans les 2 cas les glycoprotéines de surface du virus Ebola Zaïre. Si les essais contrôlés randomisés représentent le meilleur schéma, lorsqu'ils ne sont pas faisables, d'autres alternatives ou schémas peuvent être envisagés, notamment des essais randomisés en cluster ou des essais de type «step-wedge» (application séquentielle de l'intervention). La consultation a noté que les études sur des interventions candidates ne doivent pas détourner l'attention de la mise en œuvre de soins cliniques efficaces, d'une lutte rigoureuse contre l'infection, de la recherche et du suivi minutieux des contacts, d'une communication efficace sur le risque et de la mobilisation sociale.

Les 29 et 30 septembre 2014,<sup>5</sup> l'OMS a organisé une consultation sur les schémas d'études pour les vaccins contre Ebola, qui a exprimé de nouveau la préférence pour des essais contrôlés randomisés bien conçus et, s'ils ne sont pas faisables, des schémas de remplacement comme l'approche de type «step-wedge».

Le SAGE a été informé du stade actuel du développement clinique des 2 principaux vaccins candidats. Dix études de phase 1 sur leur innocuité sont planifiées ou ont commencé, d'abord aux États-Unis ou en Europe puis rapidement en Afrique. Les données initiales de ces essais, portant sur environ 250 sujets pour chaque vaccin, seront disponibles fin novembre ou début décembre. Dans la mesure où les données étaient la poursuite des études, les plans de développement à court terme prévoient une étude pré-exposition à la fois dans les pays exempts et les pays affectés, qui commencera au début de l'année 2015. Les membres ont reconnu que le processus actuel de planification est très dynamique, avec des efforts extraordinaires pour accélérer l'extension de la production des vaccins et les plans pour leur utilisation dans les pays. De nouveaux partenaires s'engagent dans la riposte et le SAGE a pris note de la requête du Conseil de Gavi, l'Alliance du Vaccin (Gavi) demandant qu'on lui présente des options pour accélérer la mise à disposition d'un vaccin potentiel contre Ebola lors de sa réunion en décembre 2014. La présentation faite par Gavi (ci-après) a mentionné un troisième vaccin candidat, Ad26/MVA-BN, qui exprime des gènes du virus Ebola mais n'a pas encore atteint les essais cliniques de phase 1.

Le SAGE a confirmé qu'il donnerait l'avis des experts sur le déploiement en urgence des vaccins contre Ebola, selon les besoins et en fonction des demandes de l'OMS. Par conséquent, il a été demandé au SAGE de créer immédiatement un groupe de travail sur les vaccins et la vaccination contre le virus Ebola.<sup>6</sup>

Le SAGE a également approuvé les appels à un renforcement des capacités pour se préparer à riposter à de futures menaces de maladies infectieuses. Il soutient notamment les demandes relatives au transfert des enseignements tirés du processus accéléré d'examen réglementaire pour les vaccins candidats contre Ebola à d'autres vaccins potentiels pouvant avoir une importance majeure pour la santé publique.

<sup>4</sup> Consultation on potential Ebola therapies and vaccines <http://www.who.int/mediacentre/events/meetings/2014/ebola-interventions/en/>

<sup>5</sup> WHO consultation on Ebola available at [http://www.who.int/immunization/diseases/ebola/WHO\\_consultation\\_ebola\\_sep2014/en/](http://www.who.int/immunization/diseases/ebola/WHO_consultation_ebola_sep2014/en/)

<sup>6</sup> See [http://www.who.int/immunization/policy/sage/sage\\_wg\\_ebola\\_nov14/en/](http://www.who.int/immunization/policy/sage/sage_wg_ebola_nov14/en/)

<sup>4</sup> Consultation sur les traitements et vaccins potentiels contre le virus Ebola <http://www.who.int/mediacentre/events/meetings/2014/ebola-interventions/fr/>

<sup>5</sup> Consultation de l'OMS sur Ebola disponible à l'adresse suivante: [http://www.who.int/immunization/diseases/ebola/WHO\\_consultation\\_ebola\\_sep2014/en/](http://www.who.int/immunization/diseases/ebola/WHO_consultation_ebola_sep2014/en/)

<sup>6</sup> Voir [http://www.who.int/immunization/policy/sage/sage\\_wg\\_ebola\\_nov14/en/](http://www.who.int/immunization/policy/sage/sage_wg_ebola_nov14/en/)

## Report from Gavi, the Vaccine Alliance

The Managing Director of Policy and Performance updated SAGE on the Gavi Board approved strategic framework for 2016–2020, current policies under review, progress towards achieving the 2015 goals and Gavi's replenishment meeting in January 2015 aimed at raising US\$ 7.5 billion over the next 5 years.

In June 2014, the Board approved the new strategic framework, which remains focused on saving children's lives and protecting people's health by increasing equitable use of vaccines in lower income countries. The framework includes 4 strategic goals, with a renewed focus on country leadership, management and coordination, monitoring and evaluation.

The next steps in finalizing the new strategic process include setting global level indicators and establishing mechanisms for tracking progress, including finalizing indicators of the Fully Immunized Child, coverage by antigen and equity of coverage indicators.

In terms of policy updates, the eligibility, co-financing and graduation policies are under review, towards ensuring successful graduation and sustainability of Gavi support in the 22 countries projected to graduate by 2020. Co-financing remains an important issue for Gavi's replenishment with countries' cumulative value of co-financing expected to total US\$ 1.2 billion by 2020. Concerns remain regarding the ability of countries to graduate given the increasing number of vaccines to be deployed, driving the cost to over US\$ 100 per fully immunized child. Its Programme and Policy Committee requested Gavi to develop options beyond Gavi-eligible countries for a pooled procurement facility.

The Board has requested the Gavi secretariat to explore the potential role of Gavi in financing Ebola vaccines, for discussion by the Board in December 2014.

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

At its June 2014 meeting,<sup>7</sup> for its 15th anniversary, GACVS reviewed its accomplishments and new challenges in view of the evolving public health environment. Discussions highlighted the needs for particular consideration of: (i) the evolving technical aspects of vaccine pharmacovigilance; (ii) process issues related to GACVS operations; and (iii) communication of GACVS findings.

GACVS also discussed the: (i) safety of a novel live attenuated rotavirus vaccine; (ii) safety of the licensed recombinant hepatitis E vaccine; (iii) the safety of meningococcal A conjugate vaccine during pregnancy; and (iv) preparation for malaria vaccine introduction.

## Report from the Immunization Practices Advisory Committee (IPAC)

At its September 2014 meeting, IPAC addressed inter alia: (i) home-based vaccination records as important contributors to improving coverage and community en-

## Rapport de Gavi, l'Alliance du Vaccin

Le Directeur de gestion pour la Politique et les performances a informé le SAGE du cadre stratégique approuvé par le Conseil de l'Alliance pour 2016-2020, des politiques actuelles en cours d'examen, des progrès accomplis dans la réalisation des buts fixés pour 2015 et de la réunion pour la reconstitution des ressources de l'Alliance, qui aura lieu en janvier 2015 et vise à lever US\$ 7,5 milliards pour les 5 prochaines années.

En juin 2014, le Conseil a approuvé le nouveau cadre stratégique, qui reste axé sur les vies d'enfants à sauver et sur la protection de la santé des populations en renforçant l'usage équitable des vaccins dans les pays à faible revenu. Le cadre comporte 4 buts stratégiques, mettant de nouveau l'accent sur le leadership des pays, la gestion et la coordination, le suivi et l'évaluation.

Les prochaines étapes pour finaliser le nouveau processus stratégique comprennent la détermination d'indicateurs au niveau mondial et la mise en place de mécanismes pour suivre les progrès, avec la finalisation des indicateurs pour l'enfant totalement vacciné, la couverture par antigène et l'équité de la couverture.

En termes d'actualisation des politiques, celles concernant l'éligibilité, le cofinancement et la qualification sont en cours d'examen, dans le but d'assurer le succès des qualifications et la pérennité de l'aide de Gavi dans les 22 pays qui, selon les projections, se qualifieront d'ici 2020. Le cofinancement reste un sujet important pour la reconstitution des ressources de l'Alliance, avec une valeur cumulée du cofinancement par les pays devant atteindre US\$ 1,2 milliard d'ici 2020. Des inquiétudes demeurent quant à la capacité des pays à se qualifier au vu du nombre croissant de vaccins qu'ils ont à déployer, le coût d'un enfant totalement vacciné dépassant les US\$ 100. Le Comité du programme et des politiques a demandé à l'Alliance d'élaborer des options dépassant le cadre des pays pouvant prétendre à l'aide de Gavi pour instituer un système d'achats groupés.

Le Conseil a demandé au secrétariat de Gavi d'étudier son rôle potentiel dans le financement des vaccins contre Ebola, sujet dont il discutera en décembre 2014.

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

Lors de sa réunion en juin 2014,<sup>7</sup> à l'occasion de son quinzième anniversaire, le Comité a passé en revue ses accomplissements et les nouveaux défis dans le contexte évolutif de l'environnement de la santé publique. Il ressort des discussions le besoin de prendre particulièrement en compte: i) l'évolution des aspects techniques de la pharmacovigilance dans le domaine des vaccins; ii) les problèmes de méthode liés aux opérations du Comité; et iii) la communication des conclusions du Comité.

Le Comité a également discuté de: i) l'innocuité d'un nouveau vaccin antirotavirus vivant atténué; ii) l'innocuité du vaccin anti-hépatite E recombinant homologué; iii) l'innocuité du vaccin conjugué contre le méningocoque A pendant la grossesse; et iv) la préparation à l'introduction du vaccin antipaludique.

## Rapport du Comité consultatif sur les pratiques vaccinales (IPAC)

Lors de sa réunion en septembre 2014, le Comité s'est intéressé entre autres: i) aux carnets de vaccination conservés à domicile comme des éléments importants contribuant à l'amélioration de

<sup>7</sup> See No 21, 2014, pp. 253–260.

<sup>7</sup> Voir N° 21, 2014, pp. 253-260.

gagement; (ii) revisions to the WHO procedures for assessing Programmatic Suitability of Vaccine Candidates for WHO prequalification; (iii) field study outcomes in Viet Nam and Senegal on the use of a compact pre-filled auto-disable device for vaccination; and (iv) immunization supply chain and logistics. IPAC also reported on its new operating modality, intended to strengthen timely expert advice on programmatic issues for existing or new WHO advisory work streams. SAGE welcomed this shifted focus aimed at facilitating a comprehensive programmatic perspective in the development of policy recommendations. SAGE requested future update on approaches to prioritization within supply chain improvement plans.

### **Report from the Immunization and Vaccine related Implementation Research Advisory Committee (IVIR-AC)**

At its September 2014 meeting, IVIR-AC addressed 15 topics, 3 of which were highlighted for SAGE: (i) missed opportunities for immunization; (ii) WHO's vaccine preventable disease burden and impact assessment framework; and (iii) the revised method for WHO coverage surveys. The inclusion of qualitative research in the scope of IVIR-AC was discussed and it was felt that the current terms of reference should reflect IVIR-AC's role in behavioural qualitative research. The potential to involve WHO collaborating centres in developing evidence, tools, and methodologies was discussed, particularly for the African Region. SAGE also noted that a sub-group of IVIR-AC members and external subject experts will make recommendations on the types of prospective studies to assess the non-specific effects of vaccines, and that links between the WHO Alliance for Health Policy and Health Systems Research and IVIR-AC could be useful in priority setting and discussions.

### **Report from the Product Development for Vaccines Advisory Committee (PDVAC)**

PDVAC met for the first time in September 2014. This committee was established to advise the Initiative for Vaccine Research (IVR – a team of the IVB Department) on its workplan on an annual basis. If IVR decides to initiate activities in a given area for upstream vaccine research and developments (R&D) (defined as pre-clinical to the phase 2 stage of clinical evaluation), these activities will include guidance on trial design for data generation to support global use (focusing on low-income countries' needs), development of Preferred Product Characteristics to inform Target Product Profiles used by vaccine developers, and in some cases vaccine R&D roadmaps on a pathogen-specific basis. WHO will not engage directly in product development, and will focus on the above areas to reduce timelines for vaccine availability in order to address unmet global public health needs by providing guidance to funding agencies and vaccine developers.

PDVAC highlighted 3 priority pathogens for which there is a clear unmet public health need, reasonable proba-

la couverture et à l'engagement de la communauté; ii) aux révisions des procédures de l'OMS pour évaluer l'adéquation des vaccins candidats au regard des programmes en vue de leur préqualification par l'Organisation; iii) aux résultats d'une étude sur le terrain au Viet Nam et au Sénégal sur l'utilisation d'un dispositif compact pré-rempli et autobloquant pour la vaccination; et iv) à la chaîne d'approvisionnement et à la logistique pour la vaccination. Le Comité a également présenté ses nouvelles modalités de fonctionnement, visant à ce que les experts rendent leur avis plus rapidement sur les questions programmatiques liées aux activités de conseil de l'OMS, existantes ou nouvelles. Le SAGE s'est félicité de ce changement visant à faciliter une perspective programmatique étendue dans l'élaboration des recommandations politiques. Il a demandé qu'on l'informe à l'avenir des approches adoptées pour l'établissement des priorités dans le cadre des plans d'amélioration de la chaîne d'approvisionnement.

### **Rapport du Comité consultatif sur la recherche pour la mise en œuvre de la vaccination et des vaccins (IVIR-AC)**

Lors de sa réunion en septembre 2014, le Comité a étudié 15 sujets, dont 3 ont été mis en exergue à l'intention du SAGE: i) les occasions manquées pour la vaccination; ii) le cadre OMS d'évaluation de la charge des maladies à prévention vaccinale et de leur impact; et iii) la méthode révisée pour les enquêtes de couverture de l'OMS. L'intégration de la recherche qualitative dans le champ d'action du Comité a fait l'objet d'une discussion et on a estimé que l'on devait retrouver dans le mandat actuel le rôle du Comité en matière de recherche qualitative sur les comportements. La possibilité d'impliquer des centres collaborateurs de l'OMS pour obtenir des données factuelles et mettre au point des outils et des méthodes a été abordée, en particulier pour la Région africaine. Le SAGE a également pris note qu'un sous-groupe réunissant des membres du Comité et des experts externes sur le sujet fera des recommandations sur les types d'études prospectives pour évaluer les effets non spécifiques des vaccins et que les liens entre l'Alliance de l'OMS pour la recherche sur les politiques et les systèmes de santé avec le Comité IVIR-AC pourraient être utiles pour la définition des priorités et les discussions.

### **Rapport du Comité consultatif sur le développement de produits pour les vaccins (PDVAC)**

Le Comité s'est réuni pour la première fois en septembre 2014. Il a été créé pour donner une fois par an des conseils à l'Initiative pour la recherche sur les vaccins (IVR, une équipe du Département IVB) sur son plan de travail. Si l'IVR décide d'entreprendre des activités dans un domaine donné pour orienter en amont la recherche-développement de vaccins (R&D) (définie comme l'évaluation préclinique et clinique jusqu'à la phase 2 des essais), celles-ci comporteront des orientations sur les schémas des essais pour produire des données étayant un usage mondial (en s'orientant sur les besoins des pays à faible revenu), la mise au point des caractéristiques préférées des produits pour orienter les profils de produits cibles utilisés par ceux qui mettent au point les vaccins et, dans certains cas, des feuilles de route pour la recherche-développement de vaccins sur une base spécifique aux agents pathogènes. L'OMS ne s'engagera pas directement dans la mise au point de produits et se concentrera sur les domaines susnommés pour raccourcir les délais de disponibilité des vaccins afin de répondre aux besoins non satisfaits de la santé publique mondiale, en donnant des orientations aux bailleurs de fonds et à ceux qui mettent les vaccins au point.

Le Comité a mis en exergue 3 agents pathogènes prioritaires selon 3 critères: il apparaît clairement que les besoins de la

bility of new vaccine product(s) emerging from the pipeline by 2020, and a potential substantial role for WHO in advancing timelines for licensure of high quality, safe and effective vaccines. These are Respiratory Syncytial Virus, Group B Streptococcal and Group A Streptococcal vaccines.

Upstream enteric vaccine development was highlighted as a gap in IVR's activities, and should be initiated if resources can be mobilized. Enterotoxigenic *Escherichia coli*, Shigella and Norovirus were noted by PDVAC as pathogens for which provision of guidance would be warranted.

Development of Preferred Product Characteristics for improved multi-seasonal influenza vaccines was discussed as another area where guidance may be valuable.

A group of neglected parasitic diseases with substantial disease burden were considered including human hookworm, leishmaniasis, schistosomiasis and Chagas disease. PDVAC asked that the product development community in these areas prepare a document with the clinical development and licensure pathways and criteria for progression.

IVR activities will continue in HIV, tuberculosis, malaria and universal influenza vaccines. Malaria work includes a focus on the regulatory pathway for transmission-blocking vaccines and a continued focus on highly efficacious second generation vaccines to prevent morbidity and mortality.

PDVAC will assess a differing range of novel pathogens each year, with suggestions for next year including *Staphylococcus aureus*, chikungunya, dengue, and potentially filovirus and other emerging viral pathogens.

SAGE requested to be updated by PDVAC on the criteria used for prioritizing vaccines for IVR's work.

### **Report from the Expert Committee on Biological Standardization (ECBS)**

At its October 2014 meeting ECBS adopted 3 written standards: (i) recommendations to assure quality, safety, and efficacy of inactivated polio vaccine (IPV); (ii) guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines; and (iii) guidance on scientific principles for regulatory risk evaluation on finding an adventitious agent in a marketed vaccine. Physical standards created in 2014 included the first international reference reagent of anti-malaria human serum. Recognizing that regulatory preparedness is critical for rapid access to licensed vaccines, ECBS has established a subgroup to assist WHO on Ebola vaccine regulatory issues.

### **Global Vaccine Action Plan: assessment of progress**

The independent assessment of progress against the GVAP goals<sup>8</sup> and strategic indicators followed the pro-

santé publique ne sont pas couverts, il y a une probabilité raisonnable que de nouveaux produits vaccinaux émergent des filières de développement d'ici 2020 et l'OMS a un rôle substantiel à jouer pour raccourcir les délais d'homologation de vaccins de qualité sûrs, et efficaces. Il s'agit du virus respiratoire syncytial, des streptocoques B et des streptocoques A.

Il ressort clairement des activités d'IVR qu'une des lacunes a trait au développement en amont d'un vaccin entérique, que l'on devrait entreprendre si on peut mobiliser des ressources. Le Comité a relevé qu'*Escherichia coli* entérotoxigène, Shigella et Norovirus sont des agents pathogènes pour lesquels des orientations seraient justifiées.

Le Comité a également parlé de l'élaboration des caractéristiques préférées des produits pour des vaccins antigrippaux actifs plusieurs saisons comme d'un autre domaine dans lequel des orientations seraient utiles.

Un groupe de maladies parasitaires négligées associées à une forte charge de morbidité, dont l'ankylostomiase humaine, la leishmaniose, la schistosomiase et la maladie de Chagas, a également été étudié. Le Comité a demandé aux milieux s'occupant du développement des produits dans ce domaine de préparer un document indiquant les voies pour la mise au point clinique et l'homologation, ainsi que les critères de progression.

L'Initiative poursuivra ses activités dans le domaine des vaccins contre le VIH, la tuberculose, le paludisme et le vaccin universel contre la grippe. Pour le paludisme, les travaux devront mettre l'accent sur les voies réglementaires pour les vaccins bloquant la transmission et continuer de s'intéresser aux vaccins hautement efficaces de seconde génération pour éviter la morbidité et la mortalité.

Le Comité évaluera chaque année un groupe différent de nouveaux agents pathogènes, avec des propositions pour l'année suivante concernant *Staphylococcus aureus*, le chikungunya, la dengue, des filovirus potentiels et d'autres virus pathogènes émergents.

Le SAGE a demandé au Comité de l'informer des critères utilisés dans l'établissement des vaccins prioritaires pour les travaux de l'Initiative.

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

Lors de sa réunion en octobre 2014, le Comité a adopté 3 normes écrites: i) recommandations pour assurer la qualité, l'innocuité et l'efficacité du vaccin antipoliomyélique inactivé (VPI); ii) lignes directrices sur les procédures et les données exigées pour les modifications apportées aux vaccins homologués; et iii) orientations sur les principes scientifiques de l'évaluation réglementaire du risque de trouver un agent contaminant dans un vaccin commercialisé. Des étalons physiques ont été créés en 2014, dont le premier réactif de référence internationale du sérum humain antipaludique. Reconnaissant que la préparation réglementaire est essentielle pour un accès rapide aux vaccins homologués, le Comité a constitué un sous-groupe devant assister l'OMS sur les questions réglementaires liées aux vaccins contre Ebola.

### **Plan d'action mondial pour les vaccins: évaluation des progrès**

L'évaluation indépendante des progrès par rapport aux buts du GVAP<sup>8</sup> et des indicateurs stratégiques a suivi le processus exposé

<sup>8</sup> See [http://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/GVAP\\_doc\\_2011\\_2020/en/](http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/)

<sup>8</sup> Voir [http://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/GVAP\\_doc\\_2011\\_2020/en/](http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/)

cess laid out in the Monitoring, Evaluation and Accountability Framework. As in 2013, the GVAP secretariat prepared a detailed report<sup>9</sup> on progress against each of the GVAP indicators. The report also reflected progress with research and development indicators, which is reported only biennially. Progress against 2 new indicators, one of vaccine stock-out and another on integrated approaches, was included in the report. This was supplemented with additional inputs from the CSOs and vaccine manufacturers.

The secretariat report was reviewed by the SAGE Working Group for the Decade of Vaccines and served as the basis of its assessment report, which was presented to SAGE. The salient findings of the report and the main recommendations made by SAGE are briefly summarized below.

The GVAP set 6 key immunization targets with deadlines at the end of 2014 or 2015, of which 5 are not on track to be achieved (DTP3 coverage, interruption of poliovirus transmission, elimination of MNT, elimination of measles and elimination of rubella). Some targets with deadlines that pre-dated GVAP have been missed multiple times before. Although these targets relate to different diseases, common factors explain this delay: failure to extend vaccination services to people who cannot currently access them, and failure to strengthen the health-care system so that all doses of vaccine are reliably provided.

However, there has been success in introducing new vaccines, and achievements in numerous countries in several areas such as the establishment and strengthening of National Immunization Technical Advisory Groups. The GVAP was created to end the inequity in vaccination coverage worldwide, and thereby save millions of lives. This need remains as important and urgent as ever and failure to deliver at the required scale is not acceptable.

This report highlights 5 areas that require priority action:

- Implementation of the GVAP, which has remained patchy and slow 3 years after its start date.
- Poor quality and inadequate use of data, which is substantially impeding programme management and improvement.
- The affordability and supply of vaccines, which may be a significant problem for many countries. In addition the current lack of adequate information hinders understanding and corrective action.
- Basic failures of integration between immunization and other health programmes mean that health-care workers are repeatedly missing easy opportunities to offer vaccinations during clinic visits for other problems.
- Disruptive situations, including war and major disease outbreaks (such as Ebola, currently) have impeded vaccine delivery. Despite such situations, vaccines must be delivered.

SAGE concurred with the main conclusions from the Working Group and recommended that:

dans le cadre de suivi, d'évaluation et de responsabilisation. Comme en 2013, le secrétariat du GVAP a préparé un rapport détaillé<sup>9</sup> sur les progrès accomplis en fonction de chacun des indicateurs du Plan. On retrouve aussi dans ce document les progrès pour les indicateurs de la recherche-développement, dont il n'est rendu compte que tous les 2 ans. Les progrès par rapport à 2 nouveaux indicateurs, l'un sur les ruptures de stock de vaccin et l'autre sur les approches intégrées, ont également été inclus. Le tout a été complété par des contributions supplémentaires émanant des organisations de la société civile et des fabricants de vaccins.

Le rapport du secrétariat a été examiné par le groupe de travail du SAGE sur la Décennie de la vaccination et a servi de base pour son rapport d'évaluation, présenté au SAGE. Les observations les plus saillantes et les principales recommandations faites par le SAGE sont brièvement récapitulées ci-après.

Le GVAP fixe pour la vaccination 6 cibles essentielles avec des dates butoirs fin 2014 ou fin 2015, dont 5 ne sont pas en voie d'être atteintes (couverture du DTC3, interruption de la transmission du poliovirus, élimination du TMN, élimination de la rougeole et élimination de la rubéole). Certaines cibles avec des dates butoirs fixées avant le GVAP ont été manquées à de multiples reprises. Bien que chacune d'elles ait trait à une maladie différente, le retard s'explique par des facteurs communs: échec de l'extension des services de vaccination dans des populations qui n'y ont pour l'instant pas accès et échec du renforcement des systèmes de santé de façon à pouvoir assurer un approvisionnement fiable en vaccins.

L'introduction de nouveaux vaccins a connu cependant un certain succès et il y a eu des changements positifs dans de nombreux pays et dans plusieurs domaines, comme la création et le renforcement des groupes consultatifs techniques nationaux sur la vaccination. Le GVAP a été créé pour mettre fin aux inégalités de la couverture vaccinale dans le monde et ainsi sauver des millions de vies. Ce besoin demeure toujours aussi important et urgent et il n'est pas acceptable de ne pas arriver à dispenser ce service à l'échelle nécessaire.

Le rapport met en exergue 5 domaines d'action prioritaires:

- Trois ans après son lancement, la mise en œuvre du GVAP demeure parcellaire et lente.
- La mauvaise qualité et l'utilisation insuffisante des données constituent une entrave importante à la gestion et à l'amélioration du programme.
- L'accessibilité financière des vaccins et l'approvisionnement peuvent poser un problème important dans beaucoup de pays. De plus, le manque actuel d'informations adéquates empêche de saisir la situation et de prendre des mesures correctives.
- Les défauts basiques d'intégration entre la vaccination et d'autres programmes de santé aboutissent à ce que les agents de santé manquent de manière répétée des occasions faciles de proposer les vaccinations lors des consultations pour d'autres problèmes.
- La distribution des vaccins s'est heurtée à des situations de déstabilisation, comme des guerres ou des flambées épidémiques majeures (telles qu'Ebola actuellement). Malgré ces situations, il faut tout de même assurer la distribution des vaccins.

Le SAGE souscrit aux principales conclusions du groupe de travail et a recommandé que:

<sup>9</sup> See [http://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/en/](http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/en/)

<sup>9</sup> Voir [http://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/en/](http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/en/)

- The Director-General of WHO, during the 68th World Health Assembly in 2015, convene side meetings in collaboration with the GVAP secretariat agencies. For countries with routine vaccination (DTP3) coverage of <80%, to which each Minister of Health will be asked to report on their challenges, plans and timelines to improve coverage to meet the GVAP goals.
- The SAGE's GVAP assessment reports remain as standing items at the WHA until 2020.
- Failure to achieve the 2013 milestone for MNT elimination is largely related to the funding gap. Partners should lead a concerted effort to fill this gap, by refreshing the communication approach and seeking novel partners for this vital, and repeatedly missed, goal.
- Regions and countries rapidly finalize their own vaccine action plans based on the GVAP, using this assessment report as a further guide and establishing bodies to guide and monitor implementation.
- Countries give CSOs substantially more formal involvement in the delivery and improvement of vaccination services, establishing clear responsibilities for which they are accountable.
- After consulting with their respective Regional Technical Advisory Group, every Region establish a regional verification commission, and after consulting with their respective National Immunization Technical Advisory Group, every country explore options for establishing a national verification commission, to scrutinize and monitor progress towards the measles elimination targets.
- The heads of the GVAP secretariat agencies (the Bill and Melinda Gates Foundation, Gavi, the US National Institute of Allergy and Infectious Diseases, WHO and UNICEF) meet to consider this report and agree on specific corrective actions.
- The heads of GVAP secretariat agencies report to the 2015 World Economic Forum on the plan's establishment, its lack of progress so far and what forum participants – who supported the Decade of Vaccines concept in 2010 – can do to help its implementation.
- Countries invest in improving data quality at the local level, and use data to strengthen accountability and to improve understanding of the programmatic issues.
- Technical agencies further develop and deploy tools to help countries with limited personnel with the practical task of improving the quality and use of data.
- Technical agencies conduct urgent assessments of (i) the extent to which the reported national-level stock-outs are affecting local vaccine supply and delivery, and (ii) the root causes of these stock-outs.
- Countries change their approach to vaccine affordability, creating transparency by making pricing information publicly available, and by collaborating with WHO and all technical agencies to develop solutions.
- Le Directeur général de l'OMS, au cours de la 68e Assemblée mondiale de la Santé en 2015, organise des réunions parallèles en collaboration avec les agences du secrétariat du GVAP pour les pays ayant une couverture de la vaccination systématique par DTC3 <80%, au cours desquelles il sera demandé à chaque ministre de la santé de faire un rapport sur les difficultés, les plans et les délais pour améliorer la couverture afin d'atteindre les objectifs du GVAP.
- Les rapports d'évaluation du SAGE sur le GVAP restent un point permanent à l'ordre du jour de l'Assemblée mondiale de la Santé jusqu'en 2020.
- Le fait de ne pas avoir atteint la cible de l'élimination du TMN en 2013 est dû en grande partie au déficit de financement. Les partenaires devraient mener un effort concerté pour combler ce déficit, renouveler les méthodes de communication et chercher de nouveaux partenaires pour ce but crucial, qui a été manqué à plusieurs reprises.
- Les Régions et les pays finalisent rapidement leurs propres plans d'action pour les vaccins en se basant sur le GVAP, en se servant du présent rapport d'évaluation comme d'un guide et en instituant des organismes pour orienter et suivre la mise en œuvre.
- Les pays confient aux organisations de la société civile un rôle officiel sensiblement plus important dans la prestation et l'amélioration des services de vaccination, en établissant clairement des responsabilités pour lesquelles elles devront rendre des comptes.
- Après consultation des groupes consultatifs techniques régionaux respectifs, chaque Région met en place une commission régionale de vérification et, après consultation des groupes consultatifs techniques nationaux respectifs sur la vaccination, chaque pays examine les options pour mettre en place une commission nationale de vérification chargée de contrôler de près et de suivre les progrès accomplis en vue des cibles d'élimination de la rougeole.
- Les chefs des agences du secrétariat du GVAP (Fondation Bill & Melinda Gates, Gavi, *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* des États-Unis, OMS et UNICEF) se réunissent pour examiner le présent rapport et décident des mesures correctives spécifiques.
- Les chefs des agences du secrétariat du GVAP font rapport au Forum économique mondial à Davos en 2015 sur la mise en place du Plan, sur le manque de progression jusqu'à présent et sur ce que les participants au Forum, qui ont apporté leur soutien à l'idée de la Décennie de la vaccination en 2010, peuvent faire pour contribuer à sa mise en œuvre.
- Les pays investissent dans l'amélioration de la qualité des données au niveau local, leur utilisation pour renforcer la responsabilisation et mieux connaître la nature des problèmes au niveau des programmes.
- Les agences techniques continuent d'élaborer et de déployer des outils pour aider les pays qui ont un personnel limité, à améliorer, dans la pratique, la qualité et l'utilisation des données.
- Les agences techniques évaluent d'urgence: i) la mesure dans laquelle les ruptures de stock au niveau national affectent l'approvisionnement en vaccins et leur distribution au niveau local et ii) les causes profondes de ces ruptures de stock.
- Les pays changent leur approche pour l'accessibilité économique des vaccins et créent la transparence en publiant les informations sur les tarifs et en collaborant entre eux, ainsi qu'avec l'OMS et les agences techniques, pour élaborer des solutions.

- Technical partners support countries to improve the transparency of vaccine pricing. Technical agencies themselves should do everything possible to share pricing data.
- Countries conduct studies to understand how opportunities to vaccinate people are being missed by health-care workers and their systems, and act to reduce their incidence.
- WHO discuss and develop guidelines on how to fully integrate vaccination into the operation of all aspects of the health-care system and to reduce missed opportunities to vaccinate.
- Countries ensure that health-care workers understand and follow WHO or national guidelines on what does, and does not, contraindicate vaccination, particularly in relation to childhood febrile illness, so that vaccination is not avoided unnecessarily.
- Following adoption of the GVAP and subsequently revision and adoption of regional and national plans, countries have the responsibility to ensure that immunization goals are shared, discussed and fully adopted by health-care workers.
- WHO expand its existing guidance on immunization in humanitarian emergencies to detail how routine and other immunization services are best maintained despite disruptive situations such as war and disease outbreaks.
- Les partenaires techniques aident les pays à améliorer la transparence dans la tarification des vaccins. Les organismes techniques eux-mêmes doivent faire tout leur possible pour communiquer les informations sur les prix.
- Les pays font des études pour comprendre comment les agents de santé et les systèmes de santé passent à côté d'occasions de vacciner les patients et agissent pour réduire la fréquence du problème.
- L'OMS étudie et élabore des lignes directrices indiquant comment intégrer pleinement la vaccination dans tous les aspects du fonctionnement des systèmes de santé et comment réduire la fréquence des occasions manquées de vacciner.
- Les pays veillent à ce que les agents de santé comprennent et appliquent les lignes directrices de l'OMS ou les directives nationales sur ce qui constitue ou non une contre-indication pour la vaccination, en particulier en relation avec les maladies fébriles de l'enfance, de façon à ne pas éviter inutilement l'administration des vaccins.
- Suite à l'adoption du GVAP, puis à la révision ultérieure et à l'adoption des plans régionaux et nationaux, les pays ont la responsabilité de veiller à ce que les buts de la vaccination soient communiqués à leurs agents de santé, discutés avec eux et qu'ils les adoptent sans réserve.
- L'OMS étend ses orientations sur la vaccination dans les situations d'urgence humanitaire pour décrire en détail comment maintenir au mieux les services de vaccination systématique et autres malgré certaines situations de déstabilisation, comme les guerres ou les flambées épidémiques.

### Japanese encephalitis vaccines

Japanese encephalitis (JE) is the leading cause of viral encephalitis in Asia. While most individuals living in endemic settings become infected during their life, clinically apparent cases of JE occur only in about 1 in 250 infections. For those who develop disease, 30% of cases are fatal and 30%–50% of survivors have permanent neurologic or psychiatric sequelae. There is no specific treatment for JE.

The first WHO prequalification of a JE vaccine occurred in July 2013 and currently there are 3 WHO prequalified JE vaccines. Gavi has opened a financing window to support mass vaccination campaigns against JE.

There are 4 different classes of JE vaccines: inactivated mouse brain-derived, inactivated cell based, live attenuated, and live chimeric JE vaccines. Because the mouse brain-derived vaccine profile is less desirable than those of new generation JE vaccines, including higher reactogenicity, variability of manufacturing quality, cost, number of doses required and need for repeat booster doses, mouse brain-derived vaccines should be replaced by the newer generation vaccines.

SAGE reviewed immunogenicity (there is an established correlate of protection) and effectiveness data for JE vaccines with the exception of the mouse brain-derived vaccines. All products reviewed demonstrated high and comparable levels of seroprotection shortly following vaccination. Although data following JE vaccinees over time is more limited, immunogenicity data from clinical studies that vaccinees followed 3 and 5 years after vaccination in endemic settings demonstrated acceptable levels of seroprotection. SAGE concluded there is currently insufficient evidence to make any recommendation regarding booster doses, contrary to some manu-

### Vaccins contre l'encéphalite japonaise

L'encéphalite japonaise (EJ) est la principale cause d'encéphalite virale en Asie. Alors que la plupart des personnes vivant en zone d'endémie sont infectées au cours de leur vie, l'EJ clinique apparente ne survient que dans la proportion d'une infection sur 250 environ. Lorsque la maladie se développe, elle est mortelle dans 30% des cas et 30 à 50% de ceux qui survivent gardent des séquelles neurologiques ou psychiatriques définitives. Il n'existe pas de traitement spécifique.

La première préqualification d'un vaccin contre l'EJ par l'OMS date de juillet 2013 et il y a actuellement 3 vaccins préqualifiés contre cette maladie. Gavi a ouvert un «guichet» de financement pour soutenir les campagnes de vaccination de masse contre l'EJ.

Il existe 4 types de vaccins contre l'EJ: vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral de souris, vaccin inactivé préparé sur culture de cellules, vaccin vivant atténué et vaccin chimère vivant. Comme les vaccins préparés à partir de tissu cérébral de souris ont un profil moins souhaitable que les vaccins anti-EJ de nouvelle génération, notamment une réactogénicité plus élevée, une variabilité de la qualité de fabrication, le coût, le nombre de doses requises et la nécessité de répéter les rappels, ils devraient être remplacés par des produits de nouvelle génération.

Le SAGE a examiné les données sur l'immunogénicité (il y a une corrélation établie de protection) et l'efficacité des vaccins contre l'EJ, à l'exception de ceux préparés sur tissu cérébral de souris. Pour tous les produits examinés, on a mis en évidence des niveaux élevés et comparables de séroprotection peu après la vaccination. Bien qu'on ait moins de données sur le suivi dans le temps des sujets vaccinés contre l'EJ, les renseignements sur l'immunogénicité obtenus à partir d'études cliniques montrent que les sujets vaccinés suivis pendant 3 et 5 ans après la vaccination dans des zones d'endémie ont révélé des niveaux acceptables de séroprotection. Le SAGE a conclu qu'il n'y avait pas pour l'instant de données probantes suffisantes pour recommander les doses de rappel,

facturers' recommendations. For non-endemic settings, data are limited, but suggest a more rapid waning of immunity for some vaccinees. Evidence in children is currently insufficient to indicate whether or when booster doses might be needed. Longer-term seroprotection data should be generated and countries are strongly encouraged to conduct rigorous vaccine failure monitoring to assess whether there may be a need for booster doses.

Vaccine effectiveness data for the live attenuated vaccine demonstrated a strong impact on JE. Assessments of the public health and economic impact of vaccination programmes show significant reductions in JE cases and economic burden of JE. When high coverage is achieved, JE disease in humans can be virtually eliminated while the virus remains in the environment.

Based on clinical evaluation, all inactivated Vero cell, live attenuated and live chimeric JE vaccines have demonstrated an acceptable safety profile. Some of the newer vaccine products have limited follow-up in post-licensure studies, which are important for detecting rare adverse events. The limited data available on co-administration with measles and measles-mumps-rubella vaccines show no interference regarding safety and immunogenicity and support co-administration in routine and campaign settings, but further studies are desirable, especially with other measles-containing and varicella vaccines.

SAGE concluded that JE vaccination should be extended to all areas where JE is recognized as a public health priority. Even if the number of JE-confirmed cases is low, because of challenges in surveillance and documenting cases, vaccination should be considered where there is an environment suitable for JE transmission (i.e. presence of animal reservoirs, ecological conditions supportive of virus transmission, and proximity to other countries or regions with known transmission) and plausibility that the disease burden is significant. Because JE is transmitted by mosquitoes and maintained in an enzootic cycle, vaccination protects only the vaccinated individual and does not lead to herd immunity; high vaccination coverage is therefore necessary. The available evidence demonstrates a limited impact of non-vaccine strategies, such as vector control, and such interventions should not divert efforts from JE vaccination.

SAGE reiterated that collecting vaccine failure data is a high priority in order to inform the possible need for future booster doses, which may vary by vaccine and transmission setting. Surveillance strengthening is needed to assess the burden of JE, inform vaccination strategies, identify breakthrough cases, monitor vaccine safety for possible rare adverse events, and monitor the impact and effectiveness of JE vaccines. There is a need to develop standardized neutralization assay reagents and to ensure the availability of sensitive, specific, affordable commercial serological assays for testing in endemic countries.

contrairement à ce que préconisent certains fabricants. Dans les régions où la maladie n'est pas endémique, les données sont limitées mais laissent à penser que l'immunité décline plus rapidement chez certains sujets vaccinés. On n'a pas pour l'instant assez de données factuelles chez l'enfant pour indiquer si et quand des doses de rappel sont nécessaires. Des données sur la séroprotection à plus long terme devront être obtenues et l'on encourage fortement les pays à contrôler rigoureusement les échecs vaccinaux pour évaluer la nécessité éventuelle de doses de rappel.

Les données sur l'efficacité du vaccin vivant atténué ont mis en évidence un effet important sur l'EJ. Les évaluations portant sur l'impact des programmes de vaccination en santé publique et au niveau économique révèlent une baisse sensible du nombre des cas d'EJ et du poids économique de cette maladie. En parvenant à instaurer une couverture élevée, la maladie peut être pratiquement éliminée chez l'homme, alors que le virus subsiste dans l'environnement.

Sur la base des évaluations cliniques, il est démontré que le vaccin inactivé préparé sur culture de cellules Vero, le vaccin vivant atténué et le vaccin chimère vivant ont tous un profil d'innocuité acceptable. Le suivi dans le cadre d'études post-homologation, importantes pour détecter les événements indésirables rares, reste limité pour certains des produits les plus récents. Les données limitées disponibles sur l'administration concomitante du vaccin antirougeoleux ou du vaccin antirougeoleux-antiourlien-antirubéoleux ne révèlent aucune interférence pour ce qui est de l'innocuité et de l'immunogénicité et confortent cette pratique dans le cadre de la vaccination systématique ou des campagnes de vaccination, mais de nouvelles études sont souhaitables, notamment avec d'autres vaccins à valence rougeole et les vaccins contre la varicelle.

Le SAGE a conclu que la vaccination contre l'EJ devait être étendue à toutes les régions où cette maladie est reconnue comme une priorité de santé publique. Même si le nombre des cas confirmés est faible, du fait des difficultés rencontrées pour la surveillance et pour documenter les cas, on envisagera cette vaccination dès qu'on est en présence d'un environnement convenant bien à la transmission de l'EJ (c'est-à-dire la présence de réservoirs animaux, des conditions écologiques favorables à la transmission du virus et la proximité avec d'autres pays ou régions où la transmission est avérée), si une charge de morbidité importante est plausible. Comme l'EJ est transmise par les moustiques et se maintient grâce à un cycle enzootique, la vaccination ne protège que les sujets vaccinés. Comme elle n'aboutit pas à la constitution d'une immunité de groupe, il est nécessaire d'avoir une couverture vaccinale élevée. Les données factuelles à notre disposition démontrent un impact limité des stratégies autres que la vaccination, comme la lutte antivectorielle, et il n'est donc pas conseillé de détourner les moyens consacrés à la vaccination au profit de ces autres interventions.

Le SAGE a réaffirmé qu'il est hautement prioritaire de recueillir des données sur l'échec de la vaccination afin d'être informé sur le besoin éventuel d'administrer des doses de rappel, susceptible de varier en fonction des vaccins et de la situation de la transmission. Il faut renforcer la surveillance pour évaluer le fardeau de l'EJ, orienter les stratégies de vaccination, identifier les cas chez les sujets vaccinés, surveiller l'innocuité des vaccins afin de repérer d'éventuels événements indésirables rares, et suivre l'impact et l'efficacité des vaccins contre l'EJ. Il est nécessaire de mettre au point des réactifs standardisés pour les essais de neutralisation, afin de garantir la disponibilité de tests sérologiques sensibles, spécifiques et financièrement abordables dans le commerce pour la réalisation de tests dans les pays d'endémie.

## Meningococcal A conjugate vaccine

SAGE was requested to consider the preferred schedules for meningococcal A conjugate vaccine for infants and young children living in the African meningitis belt countries, in order to achieve sustainable disease control following initial mass vaccination campaigns targeting those aged 1–29 years. SAGE was informed by: (i) a progress update on the roll-out of the meningococcal A conjugate vaccine through mass vaccination campaigns in the African meningitis belt countries, where over 153 million people have been vaccinated in 12 of the 26 target countries, with overall high vaccine coverage estimates and major impact on disease incidence and carriage, as well as preliminary economic impact assessments indicating significant cost savings for households and health systems; (ii) a summary of results from clinical trials of immunogenicity and safety among infants and young children [2 studies conducted in Ghana (dose ranging, 1-dose and 2-dose infant schedules, vaccine co-administration, immune persistence and safety) and in Mali (confirmation of schedule and formulation, vaccine co-administration and safety)] and an overview of routine vaccine coverage data in the African meningitis belt countries; (iii) the results from transmission and disease mathematical modelling of group A *Neisseria meningitidis* designed to investigate strategies for the optimal long-term use of the meningococcal A conjugate vaccine; (iv) the results from a high quality observational study evaluating meningococcal A conjugate vaccine safety in pregnant women.

SAGE reiterated the importance of efforts to complete mass vaccination campaigns in all African meningitis belt countries. SAGE recommended that countries completing these campaigns should introduce the vaccine into the routine childhood immunization programme within 1–5 years following campaign completion, along with a one-time catch-up campaign for young children born since the initial mass vaccination who would be outside the age window when the routine immunization programme starts. SAGE considered that in areas where routine childhood vaccination coverage is <60% (the coverage estimated by models to result in herd immunity) periodic supplementary immunization activities could be considered as a mitigation strategy complementary to continuing routine vaccination, as indicated by ongoing surveillance.

SAGE concluded that the immunological evidence was sufficient to establish that a lower vaccine dosage (5 µg) can be recommended for vaccine given between 3 and 24 months of age and that for the routine immunization programme a 1-dose schedule for those aged ≥9 months is sufficiently immunogenic. Evidence was also presented for vaccination starting at 3 months of age in a 2-dose primary schedule. Given the high level of herd immunity following mass campaigns, the epidemiologic evidence on the age distribution of disease, and the programmatic and economic considerations, SAGE recommended a 1-dose schedule at ≥9 months of age. The single dose could be administered between 9 and 18 months of age based on local programmatic and epidemiologic considerations. If a child misses vaccination at the recommended age he/she should receive

## Vaccin conjugué contre le méningocoque A

Il a été demandé au SAGE d'étudier les calendriers préférables d'administration du vaccin conjugué contre le méningocoque A chez les nourrissons et les jeunes enfants vivant dans les pays de la ceinture africaine de la méningite, afin d'arriver à maîtriser durablement la maladie après les campagnes initiales de vaccination de masse ciblant les personnes âgées de 1 à 29 ans. Le SAGE s'est informé avec: i) un rapport sur les progrès accomplis dans le déploiement du vaccin conjugué contre le méningocoque A dans le cadre de campagnes de vaccination de masse dans les pays de la ceinture africaine de la méningite, où >153 millions de personnes ont été vaccinées dans 12 des 26 pays ciblés, avec dans l'ensemble des estimations élevées de la couverture vaccinale, un impact majeur sur l'incidence et le portage de la maladie, ainsi que des évaluations préliminaires de l'impact économique révélant des économies substantielles pour les ménages et les systèmes de santé; ii) une synthèse des résultats des essais cliniques sur l'immunogénicité et l'innocuité chez les nourrissons et les jeunes enfants [2 études faites au Ghana (évaluation du dosage, calendriers à 1 ou 2 doses chez le nourrisson, administration concomitante avec d'autres vaccins, persistance de l'immunité et innocuité) et au Mali (confirmation du calendrier et de la présentation, administration concomitante avec d'autres vaccins et innocuité)] et une vue d'ensemble des données de la couverture vaccinale dans les pays de la ceinture africaine de la méningite; iii) les résultats de la modélisation mathématique de la transmission et de la maladie pour *Neisseria meningitidis* du groupe A, conçue pour étudier les stratégies concernant l'utilisation optimale du vaccin conjugué contre le méningocoque A sur le long terme; et iv) les résultats d'une étude observationnelle de grande qualité évaluant l'innocuité du vaccin conjugué contre le méningocoque A chez la femme enceinte.

Le SAGE a réaffirmé l'importance des efforts pour achever les campagnes de vaccination de masse dans l'ensemble des pays de la ceinture africaine de la méningite. Il a recommandé aux pays terminant ces campagnes d'introduire le vaccin dans les programmes de vaccination systématique de l'enfant de 1 à 5 ans après la fin de la campagne, avec une campagne unique de rattrapage pour les enfants nés depuis la vaccination de masse initiale et se trouvant en dehors de la tranche d'âge concernée au démarrage du programme de vaccination systématique. Le SAGE a considéré que dans les régions où la couverture de la vaccination systématique des enfants est <60% (niveau qui, selon les estimations des modèles, confère une immunité de groupe), des activités de vaccination supplémentaires périodiques peuvent être envisagées comme une stratégie complémentaire d'atténuation en renfort de la poursuite de la vaccination systématique, selon ce qu'indique la surveillance continue.

Le SAGE a conclu qu'il y avait des preuves immunologiques suffisantes pour établir qu'un dosage plus faible (5 µg) peut être recommandé pour les vaccins administrés à un âge compris entre 3 et 24 mois et que, pour les programmes de vaccination systématique, un calendrier d'1 dose pour les enfants ≥9 mois est suffisamment immunogène. Des données probantes ont également été présentées pour une administration à partir de l'âge de 3 mois dans le cadre d'un calendrier de vaccination primaire à 2 doses. Compte tenu du niveau élevé de l'immunité de groupe après les campagnes de masse, des données épidémiologiques sur la répartition de la maladie selon l'âge, ainsi que des considérations programmatiques et économiques, le SAGE recommande un calendrier de vaccination d'une seule dose à un âge ≥9 mois. Celle-ci peut être administrée à un âge compris entre 9 et 18 mois selon les considérations programmatiques et épidémiologiques. Si un enfant n'a pas bénéficié de la vaccina-

a single dose as soon as possible thereafter. If in a specific context there is a compelling reason to immunize infants <9 months of age, a 2-dose priming infant schedule should be used starting at 3 months of age with doses at least 8 weeks apart, based on evidence from other polysaccharide-protein conjugate product data and immunologic principles. Data on simultaneous administration with other vaccines (i.e. co-administration), but at different anatomical sites, has been evaluated and found to be acceptable for diphtheria toxoid, tetanus toxoid, whole cell pertussis, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b, oral poliovirus, yellow fever, measles and rubella vaccines. No evidence exists for co-administration with rotavirus, pneumococcal conjugate or inactivated polio vaccines. SAGE noted that there is no reason to expect vaccine interference and absence of data should not discourage co-administration.

SAGE concluded that vaccination of pregnant women is safe, as assessed in a high quality observational study and therefore pregnant women should continue to be included if in the age group targeted by mass vaccination campaigns.

SAGE endorsed the need for conducting long-term high quality surveillance and vaccine program evaluation among meningitis belt countries, where possible, to: (i) document vaccine effectiveness, and impact on invasive disease and carriage; (ii) define reliable correlates of protection and duration of protection; (iii) determine whether booster doses are needed; (iv) monitor the evolving epidemiological situation for possible replacement disease due to other meningococcal serogroups, to refine policies and inform development of multivalent conjugate vaccines; (v) assess vaccine coverage and document safety; (vi) evaluate vaccination in special populations such as pregnant/lactating women and immunocompromised subjects; (vii) identify vulnerable groups through long-term follow-up of vaccine trial participants and serial seroprevalence studies; (viii) document the effect on immunity to tetanus given that tetanus toxoid is used to conjugate this vaccine; (ix) assess the economic impact on households and on health systems.

## Polio eradication

SAGE reviewed the readiness criteria for type 2 oral poliovirus vaccine (OPV2) withdrawal globally which include: (1) at least 1 dose of IPV in OPV-using countries; (2) bivalent oral polio vaccine (bOPV) licensed for routine immunization; (3) type 2 poliovirus surveillance and response protocols and monovalent OPV (mOPV) stockpile; (4) appropriate containment and handling of residual type 2 materials; and (5) verification of global eradication of wild poliovirus type 2.

SAGE confirmed that preparations for OPV2 withdrawal in early 2016 are on track and recommended that WHO Member States be formally apprised of this through WHO's governing bodies to accelerate preparations and facilitate international coordination.

tion à l'âge recommandé, il devra recevoir une dose unique dès que possible par la suite. Si dans un contexte spécifique il existe une raison impérieuse de vacciner les enfants avant l'âge de 9 mois, le calendrier de primovaccination à 2 doses sera appliqué à partir de l'âge de 3 mois et avec un intervalle d'au moins 8 semaines entre les 2 doses, en se fondant sur les principes de l'immunologie et sur les données factuelles obtenues avec d'autres produits conjugués à base de protéines et de polysides. Les données sur l'administration simultanée avec d'autres vaccins (c'est-à-dire une administration concomitante), mais sur des sites anatomiques différents, ont été évaluées et se sont avérées recevables pour l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique, le vaccin anticoquelucheux à germes entiers, le vaccin contre l'hépatite B, contre *Haemophilus influenzae* type b, le vaccin antipoliomyélique oral et les vaccins contre la fièvre jaune, la rougeole et la rubéole. Il n'existe pas de données factuelles sur l'administration concomitante avec les vaccins antirotavirus, antipneumococcique conjugué et antipoliomyélique inactivé. Le SAGE relève qu'il n'y a pas de raison de s'attendre à des interférences et que l'absence de données ne doit pas décourager l'administration concomitante de plusieurs vaccins.

Le SAGE a conclu que la vaccination est sûre chez les femmes enceintes, comme il ressort d'une étude observationnelle de grande qualité et que, donc, elles doivent toujours être incluses si elles font partie de la tranche d'âge ciblée par les campagnes de vaccination de masse.

Le SAGE a confirmé le besoin de mener une surveillance de qualité sur le long terme et de procéder à une évaluation du programme de vaccination dans les pays de la ceinture de la méningite, si possible, pour: i) documenter l'efficacité du vaccin, ainsi que l'impact sur la maladie invasive et le portage; ii) définir des corrélations fiables de la protection et de la durée de celle-ci; iii) déterminer si des doses de rappel sont nécessaires; iv) suivre l'évolution de la situation épidémiologique pour voir une éventuelle substitution par des méningocoques appartenant à d'autres sérogroupes, pour affûter la politique et orienter la mise au point de vaccins conjugués multivalents; v) évaluer la couverture vaccinale et établir l'innocuité; vi) évaluer la vaccination dans des groupes particuliers de la population, comme les femmes enceintes/allaitantes ou les sujets immunodéprimés; vii) déterminer les groupes vulnérables au moyen d'un suivi de longue durée des participants aux essais des vaccins et de séries d'études sur la séroprévalence; viii) réunir des informations sur l'effet concernant l'immunité contre le tétanos, vu que ce vaccin conjugué est produit avec l'anatoxine tétanique; et ix) évaluer l'impact économique sur les ménages et sur les systèmes de santé.

## Éradication de la poliomyélite

Le SAGE a examiné les critères de préparation au retrait mondial du vaccin antipoliomyélique oral de type 2 (VPO2), à savoir: 1) l'administration d'au moins 1 dose de VPI dans les pays utilisant le VPO; 2) l'homologation du vaccin antipoliomyélique oral bivalent (VPOb) pour la vaccination systématique; 3) la surveillance du poliovirus de type 2, des protocoles de riposte et des stocks de VPO monovalent (VPOm) en réserve; 4) le confinement et la manutention appropriés des matériels résiduels contenant du virus de type 2; et 5) la vérification de l'éradication mondiale du poliovirus sauvage de type 2.

Le SAGE a confirmé que les préparatifs pour le retrait du VPO2 début 2016 sont dans les temps et a recommandé que les États Membres soient officiellement informés par les organes directeurs de l'OMS pour accélérer la préparation et faciliter la coordination internationale.

SAGE endorsed the protocols for the management and use of the global mOPV2 stockpile and for type 2 poliovirus response in the post-OPV2 era, the plan for expansion of environmental surveillance, and the revised strategy for containment of polioviruses (i.e. the third edition of the WHO global action plan to minimize facility-associated risk in post-eradication/post-OPV era or GAP III). SAGE recognized and appreciated that countries with more than 95% of the global birth cohort, including almost all countries at highest risk for persistent type 2 circulating vaccine derived poliovirus (cVDPV2) emergence and circulation, either already use IPV or have formally expressed a commitment or intent to introduce IPV by end-2015. SAGE noted the current shortage in IPV supply but was reassured by the ongoing mitigation activities. SAGE further urged:

- (a) accelerated licensure of bOPV for routine use and consideration of new regulatory approaches;
- (b) utilization of global mOPV2 stockpiles only to manage post-cessation type 2 poliovirus; and
- (c) completion of poliovirus containment phase 1 activities by end-2015.

SAGE reiterated its concern about continued persistent cVDPV2 circulation in Nigeria and Pakistan, and reinforced its previous recommendation (April 2014) that elimination of persistent cVDPV2 by mid-2015 at latest should have the same priority as elimination of wild polioviruses. SAGE concurred that Nigeria should schedule sufficient trivalent tOPV campaigns across the northern states to interrupt the circulation of cVDPV2 by March 2015. Nigeria should also consider the use of IPV, simultaneously with OPV, in campaigns targeting areas with low type 2 immunity. Pakistan should exploit the improved access in the north-west of the country to ensure that sufficient tOPV is used in all areas, especially for children from conflict-affected areas, and the judicious use of IPV, to interrupt persistent cVDPV transmission as soon as possible.

Lastly, SAGE endorsed the proposed risk-based approach for boosting immunity to type 2 poliovirus prior to OPV2 withdrawal, by ensuring that sufficient tOPV campaigns are planned and conducted to raise population immunity above the estimated threshold for transmission in areas at highest risk of cVDPV2 emergence. SAGE emphasized that planning for this risk-based approach should be done on a subnational basis.

## Hepatitis E vaccine

The SAGE Hepatitis E Working Group report to SAGE included information on the hepatitis E virus (HEV) vaccine pipeline, the epidemiology and disease burden of hepatitis E, and the composition, safety, immunogenicity and efficacy of the hepatitis E vaccine licensed in China in 2011.

SAGE noted that every year an estimated 20 million HEV infections occur globally resulting in more than 3 million clinical cases and 70 000 deaths. Most cases

Le SAGE a approuvé les protocoles de gestion et d'utilisation des stocks mondiaux de VPOM2, ainsi que de riposte aux poliovirus de type 2 lors de la période après le VPO2, le plan d'extension de la surveillance de l'environnement et la stratégie révisée pour le confinement des poliovirus (c'est-à-dire la troisième édition du plan d'action mondial de l'OMS pour réduire au minimum le risque d'exposition au poliovirus associé aux établissements après l'éradication des poliovirus sauvages et l'arrêt de la vaccination systématique par le VPO, appelé GAP III). Le SAGE a reconnu et apprécié que les pays réunissant >95% de la cohorte mondiale de naissances, incluant presque tous les pays ayant le risque le plus élevé d'émergence et de circulation de poliovirus circulants dérivés d'une souche vaccinale de type 2 (PVDVc2), soit utilisent déjà le VPI, soit ont officiellement exprimé leur engagement ou leur intention de l'introduire d'ici fin 2015. Le SAGE a pris note de la pénurie actuelle de VPI mais a été rassuré par les actions en cours pour atténuer les problèmes d'approvisionnement. Il a de plus appelé instamment à:

- a) accélérer l'homologation du VPOb pour un usage systématique et à envisager de nouvelles approches réglementaires;
- b) utiliser uniquement les stocks mondiaux de VPOM2 pour gérer les poliovirus de type 2 apparaissant après l'arrêt du VPO2; et
- c) terminer la phase 1 des activités pour le confinement des poliovirus d'ici fin 2015.

Le SAGE a rappelé son inquiétude concernant la circulation persistante de PVDVc2 au Nigéria et au Pakistan et a insisté sur sa recommandation précédente (avril 2014) d'accorder à l'élimination des PVDVc2 persistants d'ici la mi-2015 au plus tard la même priorité qu'à l'élimination des poliovirus sauvages. Le SAGE s'accorde pour dire que le Nigéria devrait programmer des campagnes suffisantes d'administration du VPOT dans les États du Nord pour interrompre la circulation des PVDVc2 d'ici mars 2015. Ce pays devrait également envisager l'utilisation du VPI, simultanément avec le VPO, dans le cadre de campagnes ciblant des zones où l'immunité contre le virus de type 2 est faible. Le Pakistan doit exploiter l'accès amélioré au nord-ouest du pays pour assurer l'utilisation de quantités suffisantes de VPOT dans toutes les régions, en particulier pour les enfants vivant dans des zones en proie à des conflits, et l'usage judicieux du VPI, afin d'interrompre le plus vite possible la transmission persistante de PVDVc.

Enfin, le SAGE a approuvé l'approche fondée sur le risque, proposée pour renforcer l'immunité contre les poliovirus de type 2 avant le retrait du VPO2, en veillant à ce que suffisamment de campagnes d'administration du VPOT soient planifiées et exécutées pour élever, dans les zones les plus exposées au risque d'émergence de PVDVc2, l'immunité des populations au-dessus du seuil qui, d'après les estimations, permet la transmission. Le SAGE a souligné que la planification de cette approche fondée sur le risque devait être faite au niveau infranational.

## Vaccin contre l'hépatite E

Le rapport du groupe de travail du SAGE sur l'hépatite E comportait des informations sur la filière de recherche des vaccins contre le virus de l'hépatite E (VHE), sur l'épidémiologie de cette maladie et la charge de morbidité qui lui est due, ainsi que sur la composition, l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin anti-hépatite E homologué en Chine en janvier 2011.

Le SAGE a relevé qu'on estime à 20 millions le nombre d'infections à VHE se produisant chaque année dans le monde et qu'elles sont responsables de >3 millions de cas cliniques et

occur in developing countries where in addition to sporadic cases many small and occasional large scale outbreaks also occur. Hepatitis E case-fatality is highest among pregnant women, and can reach 20% when disease occurs in the third trimester of pregnancy. Outbreaks are frequent in Asia and Africa and result in high morbidity and mortality, particularly when occurring in displaced persons camps. Current understanding of HEV transmission indicates that effective prevention and control depend on ensuring safe drinking water, adequate sanitation and proper personal and environmental hygiene. However, in settings where hepatitis E outbreaks occur, it is difficult to mount adequate prevention measures in a timely manner, mainly due to rapid transmission of HEV and the long incubation period (15–60 days).

The only currently licensed hepatitis E vaccine, Hecolin<sup>®</sup>, is a recombinant vaccine which contains virus-like particles prepared using a recombinant *Escherichia coli* expression system. The vaccine is approved for use in China in those aged 16–65 years. Hecolin<sup>®</sup> is well tolerated and has been demonstrated to have a good safety profile in this age range.

Current evidence demonstrates that this vaccine is highly immunogenic, with nearly all the recipients seroconverting after 3 doses administered in a 0, 1 and 6 month schedule. Limited data show that even 2 doses (at 0 and 6 months, or at 0 and 1 month) lead to a high rate of seroconversion, though with lower antibody titres.

The vaccine protects against symptomatic HEV infection, with over 90% efficacy based on clinical trials involving 109 959 individuals. Data on protection are primarily applicable to genotype 4 associated disease; data on disease caused by other genotypes are too limited (genotype 1) or not available (genotype 2 and 3). The duration of follow-up in the available published reports has been for up to 2 years. In addition, unpublished data provided by the manufacturer show persistence of immunity for up to 4.5 years. Longer term efficacy, duration of protection, and the potential need and timing for booster doses remain to be determined.

Data on safety and efficacy in children aged <16 years or persons aged >65 years, and in areas with genotype 1, 2 and 3 HEV infections, are lacking. Data on the safety and efficacy of the vaccine in pregnant women are limited. The vaccine appears to be safe and immunogenic in hepatitis B carriers; whether this extends to persons with chronic liver disease needs further study. Data on immunogenicity and protective efficacy in immunosuppressed individuals are not available. The efficacy of the vaccine when administered in a post-exposure setting or in controlling disease outbreaks has not yet been studied. Data on these aspects would enable better assessment of the clinical and public health applications of this vaccine.

Based on this information SAGE assessed the hepatitis E vaccine as a promising vaccine showing high efficacy against hepatitis E disease in healthy subjects aged 16–65 years in China. However, data on the incidence of HEV infection and disease, and the latter's

de 70 000 décès. La plupart des cas surviennent dans les pays en développement où, en plus des cas sporadiques, on observe de nombreuses flambées épidémiques réduites ou, à l'occasion, de grande ampleur. Le taux de létalité imputable à l'hépatite E est le plus élevé chez la femme enceinte et il peut atteindre 20% lorsque la maladie est contractée au troisième trimestre de la grossesse. Les flambées sont fréquentes en Asie et en Afrique et entraînent un fort taux de morbidité et de mortalité, en particulier lorsqu'elles se produisent dans les camps de personnes déplacées. Selon les connaissances actuelles de la transmission du VHE, l'efficacité de la prévention et de la lutte passe par la fourniture d'une eau de boisson salubre, des services d'assainissement suffisants et une hygiène correcte, au niveau personnel comme à celui de l'environnement. Toutefois, dans les situations où des flambées d'hépatite E se produisent, il est difficile de mettre en place à temps des mesures de prévention suffisantes, principalement à cause de la transmission rapide du virus et de la durée prolongée d'incubation (15 à 60 jours).

Le seul vaccin contre l'hépatite E actuellement homologué, Hecolin<sup>®</sup>, est un vaccin recombinant contenant des pseudo-particules virales préparées à partir d'un système d'expression recombinant provenant d'*Escherichia coli*. Son utilisation est homologuée en Chine pour les personnes âgées de 16 à 65 ans. Il est bien toléré et on a mis en évidence qu'il avait un bon profil d'innocuité dans cette tranche d'âge.

Les données actuelles montrent que ce vaccin est fortement immunogène, la séroconversion se produisant chez pratiquement tous les sujets vaccinés selon un calendrier de 3 doses sur 6 mois (mois 0, 1 et 6). Des données limitées indiquent que même 2 doses (administrées aux mois 0 et 6, ou 0 et 1) produisent un taux élevé de séroconversion, mais avec des titres plus faibles en anticorps.

Le vaccin protège contre l'infection symptomatique à VHE, avec une efficacité supérieure à 90% d'après des essais cliniques portant sur 109 959 personnes. Les données sur la protection s'appliquent principalement à la maladie associée au génotype 4; les données sur la maladie provoquée par d'autres génotypes sont trop limitées (génotype 1) ou ne sont pas disponibles (génotypes 2 et 3). La durée du suivi dans les rapports qui ont été publiés s'étend jusqu'à 2 ans. De plus, des informations non publiées fournies par le fabricant indiquent une persistance de l'immunité pouvant atteindre 4,5 ans. Il reste à déterminer l'efficacité sur le plus long terme, la durée de la protection, la nécessité potentielle de doses de rappel et le moment où il faut les administrer.

Les données sur l'innocuité et l'efficacité chez l'enfant de <16 ans ou la personne âgée de >65 ans, ainsi que dans les zones où sévissent des infections par des VHE des génotypes 1, 2 et 3 manquent. Celles sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin chez la femme enceinte sont limitées. Il semble qu'il soit sûr et immunogène chez les porteurs du virus de l'hépatite B; il est en revanche nécessaire d'étudier de manière plus approfondie si cela s'applique aussi chez les personnes ayant une affection chronique du foie. On ne dispose pas de données sur l'immunogénicité et l'efficacité protectrice chez les sujets immunodéprimés. L'efficacité du vaccin lorsqu'il est administré en situation de postexposition ou pour endiguer des flambées n'a pas encore été étudiée. Des renseignements sur ces aspects permettraient de mieux évaluer les applications de ce vaccin au niveau clinique et pour la santé publique.

Sur la base de ces informations, le SAGE a estimé que le vaccin contre l'hépatite E était prometteur, démontrant une grande efficacité contre l'hépatite E chez les sujets sains âgés de 16 à 65 ans en Chine. En revanche, les données sur l'incidence de l'infection par le VHE et la maladie qu'il provoque, ainsi que

contribution to mortality in the general population in countries where infection is common, are quite limited.

SAGE concluded that without additional data, at this stage it is not possible to make any recommendation concerning the introduction of this vaccine in routine national programmes in populations where epidemic and sporadic hepatitis E disease is common. However, national authorities may decide to use this vaccine based on the local epidemiology.

The lack of sufficient information at this time does not allow SAGE to recommend the routine use of the vaccine for the following population sub-groups: children aged <16 years, pregnant women or women of child-bearing age living in areas where hepatitis E disease is common, chronic liver disease patients, persons on an organ transplant wait-list, and travellers from low-endemicity areas to high-endemicity areas.

SAGE recognized that there could be special situations where the risk of serious morbidity and mortality is particularly high, and the lack of sufficient data at this point should not preclude the use of this vaccine in these special situations. In particular, SAGE emphasized that the use of the vaccine during outbreaks of hepatitis E should be considered.

In all the situations where hepatitis E vaccine is administered, experience with the use of vaccine, including the occurrence of any adverse events, should be documented. SAGE also recommended the pre-emptive design of research protocols that would examine the safety and effectiveness of the vaccine in a large-scale outbreak and generation of data in pregnant women.

### **Vaccine hesitancy**

The SAGE Vaccine Hesitancy Working Group reported on its deliverables including: (i) the definition of vaccine hesitancy; (ii) hesitancy models and matrix of determinants; (iii) results of a survey of country immunization managers; (iv) hesitancy indicators; (v) tools and strategies to address vaccine hesitancy; and (vi) conclusions and recommendations. The group emphasized that the field of vaccine hesitancy is complex and rapidly evolving and that the deliverables reflect the current evidence. Potentially promising tools are under development but there is a need for standardization and validation of tools and monitoring and sharing of (evidence-based) best practices.

SAGE endorsed the definition of hesitancy: "Vaccine hesitancy refers to delay in acceptance or refusal of vaccines despite availability of vaccination services. Vaccine hesitancy is complex and context specific varying across time, place and vaccines. It includes factors such as complacency, convenience and confidence."

SAGE acknowledged that vaccine hesitancy may be present in situations where low vaccine uptake is occurring due to poor availability, lack of offer or access to vaccines, unfeasible travel distances to clinic, and poor programme communication but was not the priority to address in these situations. Vaccine hesitancy can be described by a matrix of contextual influences, individual/social influences, and vaccine and vaccination-specific issues.

la contribution de cette dernière à la mortalité dans la population des pays où l'infection est courante, sont assez limitées.

Le SAGE a conclu qu'en l'absence de données supplémentaires à ce stade, il était impossible de faire une recommandation sur l'introduction de ce vaccin dans les programmes nationaux de vaccination systématique dans les pays où des épidémies et des cas sporadiques d'hépatite E sont courants. Toutefois, les autorités nationales pourront décider d'utiliser ce vaccin sur la base de l'épidémiologie locale.

Il n'y a pas suffisamment d'informations pour l'instant pour permettre au SAGE de recommander l'utilisation systématique du vaccin dans les sous-groupes suivants de la population: les enfants de <16 ans, femmes enceintes ou en âge de procréer vivant dans des régions où l'hépatite E est courante, personnes atteintes d'une affection chronique du foie, personnes en attente d'une transplantation et voyageurs partant d'une zone de faible endémicité vers une zone de forte endémicité.

Le SAGE reconnaît qu'il peut y avoir des situations spéciales où le risque de morbidité grave et de mortalité est particulièrement élevé et l'insuffisance des données pour l'instant ne devrait pas empêcher d'utiliser le vaccin dans ce cas. Il souligne en particulier qu'on doit considérer son utilisation lors des flambées épidémiques d'hépatite E.

Dans toutes les situations où l'on administre le vaccin contre l'hépatite E, il faut enregistrer les informations sur cette expérience, y compris la survenue de tout effet indésirable. Le SAGE a également recommandé un modèle de protocoles de recherche anticipant les événements, examinant l'innocuité et l'efficacité du vaccin au cours d'une flambée épidémique de grande ampleur et générant des données pour les femmes enceintes.

### **Réticences à l'égard des vaccins**

Le groupe de travail du SAGE sur l'hésitation à l'égard des vaccins a fait un rapport sur les résultats qu'il devait délivrer, à savoir: i) la définition du phénomène; ii) les modèles de réticence et une grille des déterminants; iii) les résultats d'une enquête auprès des administrateurs nationaux de la vaccination; iv) les indicateurs de réticence; v) les outils et stratégies pour remédier au problème; et vi) les conclusions et les recommandations. Le groupe a souligné qu'il s'agit là d'un domaine complexe, qui évolue rapidement, et que ces résultats traduisent l'état actuel des données factuelles. Des outils potentiellement prometteurs sont en cours de mise au point, mais il est nécessaire de les standardiser et de les valider ainsi que de suivre et de partager les meilleures pratiques (fondées sur des données probantes).

Le SAGE a approuvé la définition de l'hésitation: «Par hésitation à l'égard des vaccins, on entend le retard dans l'acceptation ou le refus des vaccins malgré la disponibilité de services de vaccination. C'est un phénomène complexe, spécifique au contexte et variant selon le moment, le lieu et les vaccins. Il inclut certains facteurs comme la sous-estimation du danger, la commodité et la confiance».

Le SAGE a reconnu que les réticences à l'égard des vaccins pouvait exister dans des situations où l'acceptation est faible en raison d'une disponibilité insuffisante, de l'inexistence de l'offre ou de l'accès aux vaccins, de distances insurmontables pour se rendre aux dispensaires et d'une mauvaise communication de la part du programme, mais que la priorité n'était pas de résoudre ce type de situations. On peut décrire les réticences à l'égard des vaccins au moyen d'une grille d'influences liées au contexte, à l'individu, au milieu social, ainsi qu'à certains aspects spécifiques des vaccins et de la vaccination.

The results from the 2013 survey of 13 immunization programme managers from the 6 WHO Regions found that the impact of vaccine hesitancy on vaccine uptake varied by country. Nevertheless, vaccine hesitancy was a concern in all countries and 8 undertook interventions to address it.

SAGE supported the use of the revised hesitancy indicators in the revised WHO/UNICEF Joint Reporting Form. One indicator focuses on reasons for vaccine hesitancy while the other focuses on the proportion of countries that have assessed the level of hesitancy in vaccination at a national or subnational level.

SAGE encouraged validation of the developed compendium of survey questions on vaccine hesitancy, which have been assessed and validated only in some high-income countries or not at all.

The Tailoring Immunization Programme of the WHO European Region is one of a number of potentially promising tools to diagnose barriers and design evidence-informed responses. SAGE applauded the tool though stated the need to have it modified and evaluated in various settings including low and middle income countries. Sharing of successes, failures, and lessons learnt across regions and globally is required. No single intervention strategy addresses all instances of vaccine hesitancy, though a systematic review found that dialogue-based, directly targeted approaches can improve vaccine uptake, including engaging leaders, social mobilization, mass media, improving convenience, reminders, training for health-care workers, and increasing awareness. Strategies that need further exploration include immunization pain mitigation and vaccine education for children and adolescents.

Consultation of marketing and communication experts indicated that focusing on benefits of immunization, drawing on emotional values, focusing on 1 or 2 key messages, employing proactive messaging, and using World immunization week as a global branding opportunity were important approaches to addressing hesitancy.

SAGE underlined the importance of distributing the matrix of determinants, the definition of hesitancy and the other deliverables to countries and partners.

SAGE endorsed the recommendations to WHO/UNICEF and other partners, and the recommendations to member states and regional and national immunization technical advisory groups.

SAGE acknowledged the necessity to develop core capacities at headquarters and regional level for gaining behavioural insights that can be applied in an integrated fashion for prevention of many communicable and non-communicable diseases, as well as vaccine hesitancy. This will require the involvement of sociologists, psychologists, anthropologists, experts in social marketing, communication experts, and specific disease and vaccine experts. ■

Les résultats de l'enquête de 2013 auprès de 13 administrateurs de programmes de vaccination dans les 6 Régions de l'OMS ont établi que l'impact de l'hésitation sur l'acceptation des vaccins varie selon les pays. Néanmoins, le phénomène est source de préoccupation dans tous les pays et 8 d'entre eux ont lancé des interventions pour y remédier.

Le SAGE est favorable à l'emploi, sur la nouvelle version de la fiche commune de déclaration OMS/UNICEF, d'indicateurs révisés pour les réticences. L'un d'eux s'intéresse aux motifs de l'hésitation à l'égard des vaccins tandis que l'autre porte sur le pourcentage de pays qui ont évalué l'ampleur du phénomène au niveau national ou infranational.

Le SAGE encourage la validation du compendium de questions d'enquête élaborées pour étudier les réticences à l'égard des vaccins, qui ont été évaluées et validées seulement dans certains pays à revenu élevé.

Le Programme d'adaptation de la vaccination de la Région OMS de l'Europe (Tailoring Immunization Program) est l'un des nombreux outils potentiellement prometteurs pour déceler les obstacles et concevoir des actions fondées sur des données factuelles. Le SAGE a fait l'éloge de cet outil mais a énoncé le besoin de le modifier et de l'évaluer dans diverses situations, y compris dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Il est nécessaire de partager les succès, les échecs et les enseignements tirés dans les différentes régions et à l'échelle mondiale. Aucune stratégie d'intervention ne peut à elle seule répondre à tous les cas de réticences à l'égard des vaccins, bien qu'un examen systématique ait constaté que des approches directement ciblées et basées sur le dialogue peuvent améliorer l'acceptation des vaccins: engagement des responsables, mobilisation sociale, intervention des médias, amélioration de la commodité, rappels, formation des agents de santé et sensibilisation. Certaines stratégies doivent être davantage étudiées comme l'atténuation de la douleur engendrée par la vaccination et l'éducation des enfants et des adolescents.

Il ressort d'une consultation avec des experts du marketing et de la communication que des méthodes importantes pour lever l'hésitation consistent à insister sur les avantages de la vaccination, à faire appel aux valeurs émotionnelles, à se concentrer sur 1 ou 2 messages essentiels, à instaurer une messagerie anticipative et à se servir de la Semaine mondiale de la vaccination comme d'un élément phare de promotion mondiale.

Le SAGE a souligné l'importance de distribuer la grille des déterminants, la définition de l'hésitation à l'égard des vaccins et d'autres résultats aux pays et aux partenaires.

Il a approuvé les recommandations destinées à l'OMS/l'UNICEF et à d'autres partenaires, ainsi que celles pour les États Membres et les groupes consultatifs techniques nationaux de la vaccination.

Le SAGE a reconnu la nécessité de développer des capacités de base au niveau du Siège et des Régions pour obtenir des connaissances sur les comportements pouvant être appliquées de manière intégrée dans le domaine de la prévention, qu'il s'agisse de nombreuses maladies transmissibles, non transmissibles ou de réticences à l'égard des vaccins. Cela supposera la participation de sociologues, de psychologues, d'anthropologues, d'experts du marketing social, de la communication, ainsi que de spécialistes des maladies et vaccins spécifiques. ■