

# **Immunization and Vaccine-related Implementation Research Advisory Committee (IVIR-AC): summary of conclusions and recommendations, 1–2 February 2017 meeting**

**THEME: Research to minimize barriers and improve coverage of vaccines currently in use**

## **Session 1: Non-specific effects (NSE) of vaccines**

### Introduction

Between February 2016 and January 2017, the WHO Secretariat convened 3 consultations of the same group of experts to review hypotheses on NSE advanced by researchers, possible research questions related to the hypotheses, and trial designs that could effectively address such questions. In June 2016, IVIR-AC reviewed the ongoing work and acknowledged the progress made towards the refinement of priority research questions and the outlined trial designs. At the February 2017 meeting, the Committee was presented with 2 proposed trial designs developed through 3 ad-hoc expert consultations during 2015 and 2016.

### Recommendations

- IVIR-AC endorsed the value of definitive evidence to confirm or refute the existence and magnitude of the impact of non-specific effects of vaccines on susceptibility to severe childhood infection in low- and middle-income countries (LMICs), particularly attributable mortality, and the potential implications for national immunization schedules.

# **Comité consultatif sur la vaccination et la recherche sur la mise en œuvre des vaccins (IVIR-AC): résumé des conclusions et recommandations, réunion du 1<sup>er</sup> et 2 février 2017**

**THÈME: Recherche pour réduire les obstacles à l'utilisation des vaccins actuels et améliorer la couverture vaccinale associée**

## **Session 1: Effets non spécifiques des vaccins**

### Introduction

De février 2016 à janvier 2017, le Secrétariat de l'OMS a organisé 3 consultations avec un même groupe d'experts afin d'étudier les hypothèses sur les effets non spécifiques des vaccins qui ont été avancées par les chercheurs et d'identifier les questions de recherche potentielles associées à ces hypothèses, ainsi que les méthodologies d'essai susceptibles d'aborder efficacement ces questions. En juin 2016, le Comité consultatif sur la vaccination et la recherche sur la mise en œuvre des vaccins (IVIR-AC) avait examiné les travaux en cours et avait salué les progrès accomplis en vue d'affiner les questions prioritaires de recherche et les méthodologies d'essai correspondantes. Lors de sa réunion de février 2017, le Comité a pris connaissance des 2 méthodologies d'essai proposées à l'issue de 3 consultations spéciales d'experts organisées en 2015 et 2016.

### Recommandations

- Le Comité a reconnu qu'il est essentiel de disposer de données probantes pour confirmer ou réfuter l'existence et l'ampleur d'un impact éventuel des effets non spécifiques des vaccins sur la sensibilité aux infections graves de l'enfant dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, en particulier sur la mortalité associée, et en évaluer les conséquences potentielles pour les programmes nationaux de vaccination.

- IVIR-AC agreed that the 2 proposed trials emerging from the ad-hoc expert consultations were the best options among the possible research questions and trial designs considered. Further development of these proposals will require careful consideration of the balance between feasibility and required sample size to exclude an impact on childhood mortality of public health importance, taking into consideration that the very implementation of a clinical trial is likely to reduce mortality in all arms.
- IVIR-AC noted that the required size and location of the trials will make implementation technically challenging and costly. If implemented, careful selection of sites will therefore be important, particularly with respect to both site and investigative team capacity and generalizability of trial findings. This will require a high level of coordination with national authorities and local stakeholders.
- IVIR-AC will review and comment on the 2 proposed protocols during finalization.

## Session 2: Tools to operationalize the WHO recommendations on the licensed dengue vaccine

### Introduction

IVIR-AC agreed that the dengue seroprevalence survey guidelines, modelling using age-specific incidence data, and the transmission intensity map are useful tools. However, the Committee affirmed the importance of maximizing the efficiency of seroprevalence survey implementation, and that further assessment should be given to opportunities to do this. These 2 activities should be well coordinated to inform the other activities.

### Recommendations

The survey guidelines should be modified or expanded to take into account issues relevant to feasibility and value for effort expended. Such issues include:

- Ensuring that serologic criteria used by serosurveys are as comparable as possible to those used in the clinical trials of vaccine;
- Greater clarity with respect to criteria for high, medium and low prevalence strata;
- More detailed definition of the required level of assay sensitivity and specificity to enable an informative assessment of seroprevalence in each stratum;
- More detailed consideration of the influence of covariates, other than age and school attendance;
- Identifying laboratory capacity to process neutralization assays (for validation purposes) for serum collections obtained in other countries. Given the lack of capacity for neutralization assays in many settings, this would be valuable;
- Consideration of the ethical implications of an opt-out approach for participation, as well as the feasibility and utility of disclosing and explaining results to individual participants, in accordance

- Le Comité a convenu que les 2 essais proposés, issus des consultations spéciales d'experts, représentaient les meilleures options parmi les questions de recherche et les méthodologies d'essai envisagées. Pour affiner ces propositions, il faudra prêter une attention particulière à l'équilibre entre la faisabilité des essais et la taille requise des échantillons afin d'exclure un impact important, en termes de santé publique, sur la mortalité de l'enfant, en tenant compte du fait que la réalisation d'un essai clinique est susceptible, en soi, de réduire la mortalité dans tous les bras de l'étude.
- Le Comité a indiqué que les exigences relatives à la taille et à l'emplacement des essais rendront la mise en œuvre coûteuse et difficile sur le plan technique. Si ces essais sont menés, il sera donc important de choisir soigneusement les sites, en tenant compte en particulier des capacités du site et de l'équipe de recherche, ainsi que de la généralisabilité des résultats. Cela exigera une coordination étroite entre les autorités nationales et les partenaires locaux.
- Le Comité examinera les 2 protocoles proposés lors la phase finale d'élaboration et fera part de ses commentaires éventuels.

## Session 2: Outils de mise en pratique des recommandations de l'OMS sur le vaccin homologué contre la dengue

### Introduction

Le Comité a convenu que les lignes directrices sur les enquêtes de séroprévalence de la dengue, la modélisation fondée sur les données d'incidence par âge et les cartes d'intensité de la transmission constituent des outils utiles. Toutefois, le Comité a souligné qu'il est essentiel d'optimiser la mise en œuvre des enquêtes de prévalence et d'explorer plus avant les possibilités existantes à cet égard. Il importe que ces 2 activités soient bien coordonnées pour apporter une contribution aux autres activités.

### Recommandations

Les lignes directrices relatives aux enquêtes doivent être modifiées ou étendues pour inclure les questions liées à la faisabilité des enquêtes et au rapport entre les résultats obtenus et l'effort consenti, en abordant notamment les points suivants:

- l'utilisation, dans les enquêtes sérologiques, de critères sérologiques s'approchant le plus possible de ceux employés dans les essais cliniques du vaccin;
- une définition plus détaillée des critères applicables aux strates de prévalence forte, moyenne et faible;
- une définition plus claire du niveau requis de sensibilité et de spécificité des épreuves pour permettre une évaluation de la séroprévalence, dans chaque strate, qui soit porteuse d'enseignements;
- une prise en compte plus précise de l'influence des covariables autres que l'âge et la scolarisation;
- l'identification des laboratoires capables d'effectuer des épreuves de neutralisation (à des fins de validation) sur des prélèvements de sérum provenant d'autres pays, une démarche d'autant plus utile que de nombreux endroits sont dépourvus des capacités nécessaires à la réalisation d'épreuves de neutralisation;
- l'examen des questions éthiques posées par une approche de participation tacite avec option de refus, et l'analyse de la faisabilité et de l'utilité d'une démarche de communication et d'explication des résultats aux patients individuels,

with usual practices for serosurveys and the situation in country.

For improved efficiency, the following should be considered:

- The validity of salivary samples as an alternative to serum has been shown for some viral infections such as measles and rubella. The consideration of salivary samples – both as a means to increase study participation, and for their collection simultaneously with serum to allow for further studies of validity – is potentially worthwhile in the context of this substantial global effort.
- Similar opportunities to enhance efficiency may arise from simultaneous opportunistic collection of residual blood samples from diagnostic laboratories, or existing biobanks from previous seroprevalence studies on other pathogens, in the same age groups. Comparable findings from opportunistic residual and purposive sampling have been found for measles in a high-income country (HIC) setting; this may be an appropriate option in regions with adequate public access to laboratory testing.
- Efficiency will also be improved if the blood samples taken can also be used to address questions concerning other pathogens (for example, as part of the assessment of measles elimination) or stored for future use, although this has ethical implications for consent procedures.

While IVIR-AC appreciates the value of the global dengue transmission map, there is potential for misinterpretation of the map predictions which could prove counterproductive to informed decision-making. To minimize this risk, the following steps should be taken:

- The map should be pilot tested to ensure that comprehension and interpretation is sufficiently clear, and should include consideration of appropriate disclaimers before being made publicly available;
- The “Methods” tab text needs more detail and could be adapted to show a more specific explanation of the data limitations for each of the selected outputs;
- “Hover” text should be incorporated over the map to reveal the source of information for each estimate (for example local surveys or extrapolation from other settings);
- The benefits and limitations of the map for different potential uses should be made clear, such as identifying data gaps, informing national decisions and informing vaccination decisions by individuals;
- Traffic-light colour schemes on the map may be misconstrued and their use should be avoided;
- The limited granularity in the map may create challenges in interpretation because of spatial heterogeneity in seropositivity within each geographical unit. This should be clearly caveated, and the impact of such heterogeneity on impact predictions should be explored in modelling;

conformément aux pratiques habituelles en matière d'enquête sérologique et selon la situation du pays.

Pour une plus grande efficacité, on tiendra compte des éléments suivants:

- la validité des échantillons de salive, en lieu et place des échantillons de sérum, a été démontrée pour certaines infections virales, telles que la rougeole et la rubéole. Le recours aux échantillons de salive – tant pour accroître la participation aux études qu'aux fins d'une collecte simultanée avec des échantillons sériques en vue d'études supplémentaires de validité – pourrait présenter un intérêt dans le cadre de cet effort mondial considérable;
- des possibilités analogues d'amélioration de l'efficacité pourraient être offertes par la collecte opportuniste simultanée d'échantillons sanguins résiduels provenant de laboratoires de diagnostic ou de banques biologiques établies lors d'études de séroprévalence précédentes, portant sur d'autres agents pathogènes, dans les mêmes tranches d'âge. On a observé que les échantillons opportunistes résiduels et ciblés donnaient des résultats comparables pour la rougeole dans les pays à revenu élevé; cela pourrait être une stratégie appropriée dans les régions disposant d'un accès public adéquat aux analyses de laboratoire;
- un gain d'efficacité sera également réalisé si les échantillons de sang prélevés peuvent en outre contribuer à l'étude d'autres agents pathogènes (par exemple, pour l'évaluation de l'élimination de la rougeole) ou être conservés en vue d'une utilisation ultérieure, bien que cela ait des conséquences éthiques dans le cadre des procédures de consentement.

Le Comité reconnaît l'utilité de la carte mondiale de transmission de la dengue, mais estime que les prévisions qu'elle contient risquent d'être mal interprétées et d'aller ainsi à l'encontre d'une prise de décisions éclairée. Afin de réduire ce risque, il convient de prendre les mesures suivantes:

- la carte doit faire l'objet d'une étude pilote pour vérifier qu'elle est suffisamment bien comprise et interprétée et une réflexion doit être menée pour formuler des notes d'avertissement appropriées avant la publication;
- le texte de l'onglet «Méthodes» doit être plus détaillé et pourrait être modifié pour fournir une explication plus précise des limites inhérentes aux données pour chaque résultat sélectionné;
- il est recommandé d'inclure un affichage de texte au survol de la carte, indiquant la source d'information pour chaque estimation (par exemple, enquêtes locales ou extrapolation à partir de données provenant d'ailleurs);
- il convient d'indiquer clairement les avantages et les limites de la carte pour différentes utilisations potentielles, comme l'identification des déficits de données, l'aide à la prise de décisions nationales et l'orientation des décisions personnelles de vaccination;
- l'utilisation d'un code couleur de type «feu de signalisation» peut conduire à des erreurs d'interprétation et doit être évitée.
- la faible granularité de la carte peut rendre l'interprétation difficile en raison de l'hétérogénéité spatiale de la séropositivité au sein de chaque unité géographique. Une mise en garde claire doit être émise à cet égard, et l'incidence de cette hétérogénéité sur les prévisions d'impact doit être étudiée dans la modélisation;

- When new data are obtained, their proximity to previous predictions should be shown, along with how the results are changed by the new data;
- Showing potential vaccine impact can be useful, but should be done only when such estimates are deemed sufficiently robust.
- There is a need to deliberately collect/collate data on African countries.

In addition, IVIR-AC would appreciate a more detailed description of planned activities using the machine learning approach for producing the map. The Committee also recommends collaborating with other groups doing similar work, and carrying out cross-validation with serosurveys as they become available.

## **THEME: Research to conduct impact evaluation of vaccines in use**

### **Session 3: Measles mortality model**

#### Introduction

The methods used were reviewed by QUIVER (the former IVIR-AC) in 2011. Since then several major methodological innovations have been incorporated, including (i) adding explicit age structure to estimates of cases (so that model outcomes can be fitted to age-specific case data that are now collected by WHO); (ii) changing the function relating the proportion of susceptibles in the population to the annualized attack rate to better approximate the threshold nature for herd effects; and (iii) stochasticity in the new model is now represented as binomial, rather than Gaussian as in the original model.

#### Recommendations

- IVIR-AC agreed that the updated data providing information on the age stratification of measles cases is an improvement, but cautioned that input data remain subject to reporting biases such as underreporting in outbreak situations, underreporting of subclinical, atypical cases and misdiagnosis, and that there are important within-country heterogeneities.
- Work to validate the functional form used by the current model to relate susceptibility to the annualized attack rate by comparing it to a fully dynamic SIR model is valuable and if not done, a justification for this should be articulated. The impact of incorporating age specificities in the functional form should be explored.
- Additional coverage variables need to be taken into account, including the association between the first dose of measles-containing vaccine (MCV1), the second dose (MCV2), and coverage both of supplementary immunization activities and the duration of high MCV.
- Case fatality rates (CFRs) are likely to change over time, and should be explicitly taken into account when updated information becomes available.

- lorsque de nouvelles données deviennent disponibles, il convient d'indiquer dans quelle mesure elles s'approchent des prévisions précédentes et quel effet elles ont sur les résultats;
- l'affichage de l'impact potentiel de la vaccination peut être utile, mais ne doit être entrepris qu'une fois que les estimations sont jugées suffisamment fiables;
- il est particulièrement nécessaire de recueillir/assembler des données provenant de pays de la Région africaine de l'OMS.

Le Comité souhaiterait en outre obtenir une description plus détaillée des activités déjà planifiées utilisant une approche d'apprentissage automatique employée pour l'établissement de la carte. Il préconise également d'établir une collaboration avec d'autres groupes accomplissant un travail comparable et d'effectuer une validation croisée avec les enquêtes sérologiques lorsqu'elles deviennent disponibles.

## **THÈME: Recherche pour évaluer l'impact des vaccins actuellement utilisés**

### **Session 3: Modélisation de la mortalité due à la rougeole**

#### Introduction

Les méthodes utilisées ont été examinées par QUIVER (ancien nom du Comité IVIR-AC) en 2011. Depuis lors, plusieurs grandes innovations méthodologiques ont été adoptées, notamment: i) l'ajout d'une structure par âge explicite dans les estimations sur les cas (pour permettre la mise en correspondance des résultats de modélisation et des données sur les cas ventilées selon l'âge actuellement recueillies par l'OMS); ii) la modification de la fonction reliant la proportion de sujets sensibles dans la population au taux d'atteinte annualisé pour mieux représenter le caractère de seuil des effets d'immunisation collective; et iii) la représentation de la stochasticité sous forme binomiale dans le nouveau modèle, plutôt que sous forme gaussienne comme dans le modèle initial.

#### Recommandations

- Le Comité a convenu que les nouvelles données, fournissant des informations sur la ventilation par âge des cas de rougeole, constituent une amélioration, mais a rappelé que les données d'entrée sont sujettes à des biais de notification, comme une sous notification en situation de flambée, la sous-notification des cas infracliniques atypiques et les erreurs de diagnostic, et qu'il existe d'importantes disparités au sein d'un même pays.
- Il est important de valider la fonction qui relie la sensibilité au taux d'atteinte annualisé dans le modèle actuel en la comparant à un modèle SIR entièrement dynamique; si ce travail n'est pas entrepris, ce choix doit être clairement justifié. Il convient d'étudier les conséquences qu'aurait l'inclusion, dans cette fonction, des données spécifiques selon l'âge.
- D'autres variables de couverture doivent être prises en compte, notamment l'association entre la première dose de vaccin à valence rougeole (MCV1), la deuxième dose (MCV2) et la couverture des activités de vaccination supplémentaire, ainsi que la durée de la période de forte couverture par le MCV.
- Compte tenu de son évolution probable au cours du temps, le taux de létalité doit être explicitement pris en compte lorsque des informations actualisées sont disponibles.

- The reasons for the differences between estimates of global measles burden by WHO and other groups are important and need to be understood and communicated. A systematic comparison of measles disease burden models would be helpful.
- Data limitations that affect the ability to fit models to age-specific case data from India, especially those related to between-region heterogeneity, should be explored.

#### Session 4: Hepatitis B vaccine impact model comparison study

##### Introduction

The WHO Global Hepatitis Programme (GHP) and the Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB) department jointly requested IVIR-AC to compare the methodological approaches used to estimate the hepatitis B surface antigen (HBsAg) prevalence in children aged 5 years, and sought the comments from IVIR-AC. The impact model comparison study should be done on the basis of epidemiological and service coverage estimates in terms of model structure and design, assumptions, data inputs. The objective is to identify and understand the most influential drivers of variation of the model estimates.

##### Recommandations

- IVIR-AC agreed with the overall plan and approach to reviewing and synthesizing results from hepatitis B models with calibrated data sets, and to leave aside disease progression for another comparative modelling exercise.
- The review should be expanded to include models set in HICs that could still be applied to LMIC settings, and static models, partly to ensure that the number of models is sufficient to draw conclusions. To this effect, the date range could also be gradually expanded to encompass a longer period than is currently proposed (2009–2017). The feasibility of engaging researchers with models published over 10 years ago is questionable, but may need to be investigated if the number of included models would otherwise be insufficient.
- Changes in hepatitis B prevalence beyond 5 years of age should be included as a secondary outcome.
- The research question for which each model was developed should be included in the data extraction form.
- For pooled models, further methodological thinking is needed concerning objective criteria for assessing and weighing the models, and on using “jack-knife” methods to examine robustness for excluding models.
- Through systematic literature reviews and a call for interest, relevant modelling groups should be identified and be brought together.
- Stratified analysis based on country epidemiology categories (i.e. very low, low, intermediate and high endemicity) may be useful.

- Il est important de comprendre et de communiquer les raisons de toute divergence existant entre les estimations de la charge mondiale de la rougeole établies par l’OMS et par d’autres groupes. Une comparaison systématique des modèles relatifs à la charge de la rougeole serait utile.
- Il convient d’analyser les limites inhérentes aux données qui entravent la mise en correspondance des résultats de modélisation et des données sur les cas ventilées selon l’âge en Inde, en particulier celles qui ont trait aux disparités entre les régions.

#### Session 4: Étude comparative des modèles relatifs à l’impact du vaccin contre l’hépatite B

##### Introduction

Le Programme mondial OMS de lutte contre l’hépatite et le Département Vaccination, vaccins et produits biologiques ont tous deux demandé au Comité de comparer les méthodes employées pour estimer la prévalence de l’antigène de surface de l’hépatite B (AgHBs) chez les enfants de 5 ans et de donner son avis à ce sujet. L’étude comparative des modèles d’impact devrait se fonder sur les estimations épidémiologiques et les estimations de la couverture des services, et porter sur la structure, la conception, les hypothèses et les données d’entrée des modèles. L’objectif consiste à identifier et à comprendre les principaux facteurs de variation des estimations issues de la modélisation.

##### Recommandations

- Le Comité a approuvé le plan et la stratégie générale consistant à examiner et à synthétiser les résultats des modèles sur l’hépatite B avec des séries de données calibrées, sans s’intéresser pour l’instant à la progression de la maladie, qui sera traitée dans un autre exercice de comparaison des modèles.
- L’examen devrait être étendu aux modèles établis dans les pays à revenu élevé, mais qui peuvent aussi être appliqués aux pays à revenu faible ou intermédiaire, ainsi qu’aux modèles statiques, l’objectif étant notamment de disposer d’un nombre suffisant de modèles pour pouvoir tirer des conclusions. À cet effet, la période étudiée peut elle aussi être progressivement étendue, au-delà de celle qui est actuellement proposée (2009–2017). Il peut sembler peu réaliste de demander aux chercheurs de travailler avec des modèles publiés il y a plus de 10 ans, mais cette option devra peut être être explorée si le nombre de modèles inclus s’avère insuffisant.
- L’évolution de la prévalence de l’hépatite B après l’âge de 5 ans doit être incluse à titre de résultat secondaire.
- La question de recherche ayant motivé l’élaboration de chacun des modèles doit figurer sur le formulaire d’extraction des données.
- Dans le cas de modèles regroupés, une réflexion méthodologique approfondie doit être engagée concernant les critères objectifs d’évaluation et de pondération des modèles, ainsi que l’utilisation de méthodes «jack-knife» d’analyse de la fiabilité en vue d’exclure certains modèles.
- On s’appuiera sur des revues systématiques de la littérature et un appel à manifestation d’intérêt pour identifier et constituer les groupes de modèles pertinents.
- Il peut être utile de mener une analyse stratifiée selon les catégories épidémiologiques des pays (endémicité très faible, faible, moyenne ou forte).

## Session 5: Typhoid vaccine impact and economic models

### Introduction

Currently the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization recommends vaccinating high-risk groups and populations against typhoid in the context of other control strategies. However, there is limited vaccine uptake at the moment. Conjugate vaccines with longer duration of protection compared with previous vaccines, and which appear to be immunogenic in infants, have recently become available, though not widely licensed. Modellers at the Yale School of Public Health and the University of Antwerp have developed a vaccine impact model and cost-effectiveness analysis. This work has value in updating the typhoid vaccine policy recommendations to be made by SAGE in October 2017.

### Recommendations

IVIR-AC appreciated the clear and transparent description of the typhoid modelling work, such as presentation of the model structure and fit to data. The epidemiological modelling work is sophisticated and well done, but both transmission modelling and economic evaluation aspects were noted to have data limitations currently. Of particular concern were the use of older data (e.g. WHO-CHOICE costs from 2004), extrapolation of Zanzibar cost data to the Kenya setting, failure to acknowledge differential costs between urban and rural settings, and the use of private sector user charges as a direct proxy of opportunity costs.

Key areas for improvement include the following:

- Findings from the model should be considered in the context of available typhoid vaccines other than the conjugate vaccine, and non-vaccine interventions to control typhoid, such as access to improved water, sanitation and hygiene (WASH) facilities. IVIR-AC noted the apparent lack of appropriate data for the latter analyses in the model. Further analysis may be more descriptive than quantitative, recognizing the potential challenge to interpret the direct impact of each intervention on disease reduction in a quantitative model.

## Session 5: Modèles sur l'incidence économique et l'impact des vaccins antityphoïdiques

### Introduction

Actuellement, le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS préconise une vaccination antityphoïdique des groupes et des populations à haut risque, conjuguée à d'autres stratégies de lutte contre la maladie. Cependant, l'utilisation des vaccins concernés reste aujourd'hui limitée. Des vaccins conjugués, qui confèrent une protection plus durable que les vaccins précédents et semblent être immunogènes chez les nourrissons, sont récemment devenus disponibles, mais ne bénéficient pas encore d'une homologation à grande échelle. Des experts de la Yale School of Public Health et de l'Université d'Anvers ont élaboré un modèle d'impact des vaccins et d'analyse du rapport coût/efficacité. Ces travaux contribueront à la formulation de recommandations actualisées sur la politique de vaccination antityphoïdique par le SAGE en octobre 2017.

### Recommandations

Le Comité a apprécié la description claire et transparente qui a été faite du travail de modélisation pour les vaccins antityphoïdiques, notamment la présentation de la structure du modèle et de son ajustement aux données. Cette tâche de modélisation épidémiologique est complexe et a été convenablement exécutée, mais on constate que les composantes de modélisation de la transmission et d'évaluation économique comportent actuellement toutes deux des limites liées aux données utilisées. Notons en particulier l'utilisation préoccupante de données anciennes (p. ex. coûts provenant de l'analyse WHO-CHOICE de 2004), l'extrapolation des données sur les coûts de Zanzibar au contexte du Kenya, l'omission des coûts différentiels entre les contextes urbains et ruraux et l'utilisation des frais incombant aux patients dans le secteur privé en tant qu'indicateur direct des coûts d'opportunité.

Les principaux points à améliorer sont les suivants:

- les résultats de modélisation devraient être analysés dans le contexte des vaccins antityphoïdiques disponibles autres que le vaccin conjugué, ainsi que des interventions non vaccinales de lutte contre la fièvre typhoïde, notamment l'amélioration des services d'eau, d'assainissement et d'hygiène (WASH). Le Comité a constaté un déficit apparent de données adéquates pour réaliser ces analyses dans le modèle. Il est possible que les analyses supplémentaires soient plus descriptives que quantitatives, l'impact direct de chaque intervention sur la réduction de la maladie pouvant être difficile à interpréter dans un modèle quantitatif;

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

[https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5\\_26578](https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_26578)

