

## **Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, November 2013 – conclusions and recommendations**

The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization<sup>1</sup> met on 5–7 November 2013 in Geneva, Switzerland. This report provides a summary of the discussions, conclusions and recommendations.<sup>2</sup>

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

The report focused on the scale up of immunization services required to reach the Global Vaccine Action Plan (GVAP) goal of 90% national coverage with 3 doses of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine (DTP3) in all countries by 2015. This commitment will entail the vaccination of 9.3 million additional infants each year.

Recent successes such as the meningococcal A vaccine project and its impact on the burden of disease and carriage, as well as the delivery of the vaccine using the controlled temperature chain, were noted. Updates were also provided on site-specific results of phase 3 clinical trials of the malaria RTS,S vaccine candidate, the prequalification of the live SA 14-14-2 Japanese encephalitis vaccine as the first WHO prequalified Chinese vaccine, and the life course and integrated approaches to promote the delivery of vaccination with other relevant interventions to children, adolescents, and pregnant women.

## **Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, novembre 2013 – conclusions et recommandations**

Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination<sup>1</sup> s'est réuni du 5 au 7 novembre 2013 à Genève (Suisse). Le présent rapport donne un résumé des discussions, ainsi que les conclusions et recommandations auxquelles il est parvenu.<sup>2</sup>

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

Le rapport s'est concentré sur l'extension des services de vaccination nécessaire pour atteindre l'objectif du Plan d'action mondial pour les vaccins (GVAP) d'une couverture nationale par 3 doses du vaccin antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC3) de 90% dans tous les pays d'ici 2015. Cet engagement nécessitera de vacciner 9,3 millions de nourrissons en plus chaque année.

De récents succès, tels que le projet de vaccin contre le méningocoque A et son impact sur la charge de morbidité et le portage, ainsi que l'utilisation du vaccin dans le cadre de la chaîne sous température contrôlée, ont été signalés. Des mises à jour ont également été présentées concernant les résultats d'un essai clinique de phase 3 mené dans différents pays portant sur le vaccin candidat antipaludique RTS,S, la préqualification du vaccin vivant atténué SA 14-14-2 contre l'encéphalite japonaise qui devient ainsi le premier vaccin chinois préqualifié par l'OMS, et les approches intégrées, pour toutes les étapes de la vie, destinées à promouvoir la prestation de services de vaccination en même temps que d'autres interventions pertinentes ciblant les enfants, les adolescents, et les femmes enceintes.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION**  
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ**  
Genève

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

01.2014  
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 5–7 November 2013 together with summarized declarations of interests provided by SAGE members are available at; <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/en/index.html> accessed in November 2013.

<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 5 au 7 novembre 2013, ainsi que les résumés des déclarations d'intérêt fournies par les membres de ce groupe sont disponibles à l'adresse suivante: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/November/en/index.html>; consultée en novembre 2013.

Synchronized efforts to roll out the GVAP were being implemented at global, regional and country levels. SAGE reaffirmed the importance of the GVAP and applauded the commitment at regional level.

SAGE commended: the Western Pacific Region (WPR) on the endorsement by the Regional Committee of 2017 as the year for the target to reduce the seroprevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg), to <1% in children <5 years of age; and the South-East Asia Region (SEAR) for the endorsement by its Regional Committee of measles elimination and rubella control targets by 2020.

SAGE acknowledged global progress in scaling up immunization and reiterated the importance of improving the quality of available immunization coverage and disease surveillance data. High quality data, sustained by strong surveillance systems and timely and complete reporting of vaccine administration, should be generated to drive decision-making at all administrative levels, including district level. SAGE emphasized the imperative of country ownership of data collection and recommended that national reporting be streamlined. Guidance should be offered to countries (e.g. on quality or frequency of data collection) to enhance performance and support high data quality.

SAGE expressed grave concern about the current escalation of the political and security situation in Syria and its impact on neighbouring countries. SAGE reemphasized the need for political intervention as well as financial and technical support to countries affected by the current crisis in order to sustain adequate health services. SAGE encouraged donors to provide additional funding to support and strengthen routine immunization and enable the conduct of urgently required interventions such as high quality supplementary immunization activities.

SAGE stressed the importance of improved coordination and integration of immunization initiatives with other critical public health interventions such as clean water and sanitation programmes to ensure universal health coverage. Social determinants of health should be taken into consideration when integrating routine immunization services in primary health care, such as in the newly launched integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD).

SAGE emphasized the importance of enhancing immunization uptake to achieve high levels of coverage and noted that the emerging issue of “vaccine hesitancy” in several countries contributed to the lack of community demand for vaccination. The importance of this problem was stressed by the European Region (EUR), and the Eastern Mediterranean Region (EMR) noted that rumours concerning vaccination were hindering uptake of vaccination in Syria, as well as human papillomavirus (HPV) vaccination in numerous countries.

Des efforts concertés pour mettre en œuvre le GVAP ont été menés en parallèle aux niveaux mondial, régional, et national. Le SAGE a réaffirmé l'importance du GVAP et a salué l'engagement régional à cet égard.

Le SAGE a félicité la Région du Pacifique occidental pour l'approbation par le Comité régional de l'année 2017 comme date butoir pour ramener à <1% la séroprévalence de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs Ag) chez les enfants âgés de <5 ans. Le SAGE a également félicité la Région de l'Asie du Sud-Est pour l'approbation par son Comité régional des cibles d'élimination de la rougeole et de lutte contre la rubéole d'ici 2020.

Le SAGE a reconnu les progrès accomplis à l'échelle mondiale en vue de généraliser la vaccination, et a rappelé l'importance d'améliorer la qualité des données disponibles sur la couverture vaccinale et la surveillance des maladies. Des données de grande qualité, issues de systèmes de surveillance solides et de rapports complets et remis dans les délais sur l'administration des vaccins, doivent être produites pour orienter la prise de décisions à tous les niveaux administratifs, y compris au niveau des districts. Le SAGE a souligné qu'il était impératif pour les pays de s'approprier le système de production de données, et a recommandé de simplifier le processus de notification national. Des orientations devraient être proposées aux pays (par exemple sur la qualité ou la fréquence de production des données) afin d'améliorer les performances et de favoriser un niveau de qualité élevé des données.

Le SAGE s'est vivement inquiété de la dégradation actuelle de la situation politique et de la sécurité en Syrie, et de ses répercussions sur les pays voisins. Le SAGE a insisté à nouveau sur la nécessité d'une intervention politique, ainsi que d'un appui technique et financier aux pays frappés par la crise actuelle afin d'y maintenir des services sanitaires satisfaisants. Le SAGE a invité les donateurs à prévoir un financement supplémentaire pour soutenir et renforcer la vaccination systématique, et pouvoir mener les interventions qui s'imposent d'urgence, comme des activités de vaccination supplémentaire de grande qualité.

Le SAGE a souligné l'importance d'une meilleure coordination et d'une meilleure intégration des initiatives de vaccination avec d'autres interventions de santé publique cruciales telles que les programmes d'accès à l'eau potable et à l'assainissement, afin de garantir la couverture sanitaire universelle. Les déterminants sociaux de la santé font partie des éléments à prendre en compte lorsqu'on cherche à intégrer les services de vaccination systématique dans les soins de santé primaires, comme c'est le cas dans le tout nouveau Plan d'action mondial intégré pour prévenir et combattre la pneumonie et la diarrhée (GAPPD).

Le SAGE a attiré l'attention sur l'importance que revêt l'acceptation de la vaccination pour obtenir des niveaux élevés de couverture, et a constaté que le tout nouveau problème de la réticence face aux vaccins contribue à la faiblesse de la demande communautaire en matière de vaccination. Deux Régions ont souligné l'importance de ce problème. Cette hésitation à l'égard des vaccins a été reconnue comme un problème majeur dans la Région européenne. De plus, la Région de la Méditerranée orientale a constaté que des rumeurs sur la vaccination empêchaient la bonne acceptation de la vaccination en Syrie, de même que la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) dans de nombreux pays.

SAGE noted that in some places the increasing involvement of the private sector in primary health care is not being coordinated with public sector efforts. In particular, differing vaccination schedules in the private and public sectors is a matter of concern.

### **Report from the GAVI Alliance**

The GAVI Alliance report, presented by the CEO, provided a summary on the Alliance's mid-term review, programmatic and policy updates, and outlined the early scoping of GAVI's next vaccine investment strategy and plans for finalizing GAVI's strategy for 2016–2020.

Results at the mid-term indicate that GAVI is on track with its mission indicators including mortality rates in children aged <5 years, the number of deaths averted, and additional children immunized with GAVI support. However GAVI is lagging on progress in health systems support (HSS) and country commitments on co-financing. For HSS the current priority is to determine intermediate indicators and in increasing the HSS disbursement rates to countries.

In November 2013, the Board will consider the next set of proposed vaccine investments including malaria vaccine, pending SAGE recommendations; support for the global cholera vaccine stockpile; funding additional yellow fever vaccination campaigns; and introduction of the inactivated polio vaccine (IPV) in all 73 GAVI-eligible countries.

In June 2014, the Board will be presented with the proposed strategy for 2016–2020. Early indications of the strategy include the need for GAVI to remain focused on immunization, addressing the end-to-end supply chain for all vaccines, increasing equity, sustaining graduating countries, market shaping and sustainability. The need for stronger country ownership was emphasized. In line with the post-2105 development agenda, the Chief executive officer made a plea for revision of the current indicator of a fully immunized child, to specify not only DTP3. SAGE supported this concept.

SAGE noted the importance of having high quality data on key vaccine programme indicators (such as vaccine supply, vaccine coverage, disease surveillance) and asked GAVI to consider rewarding countries which achieve this.

### **Report from other advisory committees**

SAGE was presented with a report of the October 2013 meeting of the Expert Committee on Biological Standardization,<sup>3</sup> the October 2013 meeting of the Immunization Practices Advisory Committee (IPAC)<sup>4</sup> and the

<sup>3</sup> See [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/1\\_Griffiths\\_ECBS\\_REPORT\\_TO\\_SAGE\\_2013.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/1_Griffiths_ECBS_REPORT_TO_SAGE_2013.pdf)

<sup>4</sup> See [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/4\\_Deeks\\_IPAC\\_Summary\\_Nov2013\\_FINAL.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/4_Deeks_IPAC_Summary_Nov2013_FINAL.pdf)

Le SAGE a constaté avec préoccupation que dans certains endroits, l'implication croissante du secteur privé dans les soins de santé primaires n'est pas coordonnée avec les efforts du secteur public. Le SAGE a estimé notamment préoccupant le fait que les calendriers de vaccination employés dans le secteur privé diffèrent de ceux du secteur public.

### **Rapport de l'Alliance GAVI**

Le Directeur exécutif de l'Alliance GAVI a fait le point sur l'évaluation à mi-parcours de l'Alliance, en actualisant les programmes et les politiques, et a présenté le document d'orientation préliminaire concernant la prochaine stratégie de l'Alliance en matière d'investissement dans les vaccins et les plans nécessaires pour finaliser la stratégie de l'Alliance à l'horizon 2016-2020.

Les résultats à mi-parcours indiquent que l'Alliance est en passe d'atteindre les indicateurs de progrès liés à sa mission, qui comprennent le taux de mortalité des enfants de <5 ans, le nombre de décès évités et le nombre d'enfants supplémentaires vaccinés grâce au soutien de l'Alliance. Par contre, l'Alliance est en retard sur ses objectifs de renforcement des systèmes de santé (RSS) et de respect des engagements de cofinancement des pays. Pour le RSS, la priorité actuelle est de mettre en place des indicateurs de performance intermédiaires et d'augmenter les taux de déboursement des fonds accordés aux pays au titre du RSS.

En novembre 2013, le Conseil examinera la prochaine série de projets d'investissements dans les vaccins, notamment le vaccin antipaludique en attendant les recommandations du SAGE; le soutien à la constitution d'un stock mondial de vaccins anticholériques; le financement de campagnes supplémentaires contre la fièvre jaune; et l'introduction du vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) dans l'ensemble des 73 pays qui remplissent les conditions pour une aide de l'Alliance GAVI.

En juin 2014, le Conseil prendra connaissance de la stratégie proposée pour 2016-2020. Les éléments dont on dispose déjà sur cette stratégie indiquent que l'Alliance GAVI devra rester concentrée avant tout sur la vaccination, en s'intéressant à l'ensemble de la chaîne logistique pour tous les vaccins, en augmentant l'équité, en apportant son soutien aux pays qui se qualifient, et en continuant à structurer et à consolider le marché des vaccins. Le Directeur exécutif a mis l'accent sur la nécessité d'une adhésion plus importante des pays. En ligne avec le programme de développement pour l'après-2015, il a appelé à aller plus loin que l'analyse de l'indicateur actuel, le DTC3, pour prendre la mesure du nombre d'enfants complètement vaccinés. Le SAGE a réservé un accueil favorable à cette idée.

Le SAGE a noté l'importance de disposer de données de grande qualité sur les indicateurs liés aux programmes de vaccination (comme l'approvisionnement en vaccins, la couverture vaccinale, la surveillance des maladies) et a demandé à l'Alliance GAVI d'envisager de récompenser financièrement les pays qui obtiennent de bons résultats en la matière.

### **Rapport des autres comités consultatifs**

Le SAGE a pris connaissance d'un rapport sur la réunion d'octobre 2013 du Comité d'experts de la standardisation biologique,<sup>3</sup> sur la réunion d'octobre 2013 du Comité consultatif sur les Pratiques vaccinales (IPAC)<sup>4</sup>, et sur la réunion de

<sup>3</sup> Voir [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/1\\_Griffiths\\_ECBS\\_REPORT\\_TO\\_SAGE\\_2013.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/1_Griffiths_ECBS_REPORT_TO_SAGE_2013.pdf)

<sup>4</sup> Voir [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/4\\_Deeks\\_IPAC\\_Summary\\_Nov2013\\_FINAL.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/november/4_Deeks_IPAC_Summary_Nov2013_FINAL.pdf)

June 2013 meeting<sup>5</sup> of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS).

The Chair of the Immunization and Vaccine Related Implementation Research Advisory Committee (IVIR-AC) reported on the June 2013 meeting, highlighting the objectives, process and outcomes of the WHO Implementation Research Priority Setting Exercise which was reviewed by IVIR-AC. The priority setting exercise focused on cross-cutting themes in implementation research, as vaccine-specific priorities are largely covered by other processes including SAGE discussions. Relative to the GVAP, SAGE members emphasized the need to prioritize vaccine implementation research studies in difficult-to-reach populations, e.g. in conflict areas and displaced populations. In order to measure the impact of poverty on immunization programmes, it was stressed that the implementation research agenda should define equity beyond traditional economic money metrics such as social economic status gradients, to include other measures of inequity such as the multidimensional poverty index or impacts on marginalized populations. SAGE also suggested that studies to examine the integration of immunization with other health interventions should be included in the implementation research agenda, and that implementation research on vaccines should be linked with the WHO Implementation Research Platform.

### **Vaccination of pregnant and lactating women**

In response to a previous request from SAGE, GACVS conducted a comprehensive review of the evidence on safety of vaccination during pregnancy. Reviewing various non-live vaccines (those based on inactivated virus, inactivated bacteria, and the acellular vaccines and toxoids) revealed no safety issues, and GACVS concluded that pregnancy should not preclude women from vaccination with these vaccines if medically indicated. For live vaccines such as measles, mumps and rubella (MMR), GACVS concluded that while there was a theoretical risk to the fetus, no significant adverse outcomes following vaccination have been reported. GACVS noted in its report that the contra-indication for MMR vaccine during pregnancy is purely precautionary.

SAGE acknowledged the importance of this review but expressed concern that its dissemination would not be sufficient to promote maternal immunization as efficiently as necessary, which would require novel approaches to complement the GACVS activities. Given the increasing recognition of the potential of maternal immunization to prevent disease and mortality in pregnant women, fetuses and infants, the absence of safety signals, and failure of immunization advisory bodies

juin 2013<sup>5</sup> du Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS).

Le Président du Comité consultatif sur la recherche pour la mise en œuvre de la vaccination et des vaccins (IVIR-AC) a présenté le compte-rendu de la réunion de juin 2013 de l'IVIR-AC. Il a exposé en particulier les objectifs, le processus et les résultats de l'exercice entrepris par l'OMS dans le but de définir des priorités pour les questions relatives à la recherche sur la mise en œuvre, exercice qui a été suivi par l'IVIR-AC. Cet exercice de détermination des priorités s'est concentré sur des thèmes transversaux essentiels à la recherche sur la mise en œuvre, dans la mesure où les priorités propres à chaque vaccin sont largement étudiées dans le cadre d'autres processus, notamment les discussions au sein du SAGE. Avec le GVAP à l'esprit, les membres du SAGE ont insisté sur la nécessité de donner la priorité aux études de recherche sur la mise en œuvre des vaccins axées sur les populations difficiles à atteindre, par exemple les populations dans les zones de conflit et les populations déplacées. Afin de mesurer l'effet de la pauvreté sur les programmes de vaccination, il a été souligné que le programme de recherche sur la mise en œuvre doit définir ce qu'est l'équité au-delà des indicateurs monétaires économiques traditionnels tels que les gradients socio-économiques, pour inclure d'autres indicateurs d'inégalités tels que l'indice de pauvreté multidimensionnelle ou les répercussions sur les populations marginalisées. Le SAGE a également suggéré d'inclure des études chargées d'examiner l'intégration de la vaccination avec d'autres interventions sanitaires dans le programme de recherche sur la mise en œuvre, et a proposé que la recherche sur la mise en œuvre concernant les vaccins se fasse en lien avec la plateforme de l'OMS pour la recherche sur la mise en œuvre.

### **Vaccination des femmes enceintes et allaitantes**

En réponse à une requête antérieure du SAGE, le GACVS a réalisé un examen approfondi des données factuelles sur l'innocuité de la vaccination des femmes enceintes. Le passage en revue des divers vaccins non vivants (formes inactivées des virus ou bactéries, vaccins acellulaires ou anatoxines) n'a révélé aucun problème de sécurité, et le GACVS a conclu que la grossesse ne doit pas être un obstacle à la vaccination des femmes par ce type de vaccins s'ils sont indiqués sur le plan médical. En ce qui concerne les vaccins vivants tels que le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), le GACVS a conclu que malgré l'existence d'un risque théorique pour le fœtus, aucun effet indésirable post-vaccinal significatif sur l'issue de la grossesse n'a été signalé. Le GACVS a noté dans son rapport que la contre-indication de la vaccination par le ROR pendant la grossesse n'est qu'une pure mesure de précaution.

Tout en mesurant l'importance de cette étude, le SAGE s'est dit préoccupé à l'idée que la publication de ses résultats ne suffise pas à promouvoir la vaccination maternelle aussi efficacement qu'elle le devrait, ce qui exigera de nouvelles approches pour compléter les activités du GACVS. Devant la reconnaissance grandissante du potentiel de l'immunisation maternelle pour prévenir les maladies et la mortalité aussi bien chez les femmes enceintes que chez les nourrissons et les fœtus, et l'absence de signaux de sécurité, mais devant la réticence ou l'incapacité des

<sup>5</sup> See No. 29, 2013, pp. 301–312.

<sup>5</sup> Voir N° 29, 2013, pp. 301–312.

and programmes to recommend and implement maternal immunization, there was discussion on how WHO and SAGE could effectively promote maternal immunization.

Several key issues were identified, including:

- i. the traditional risk adverse approach of regulatory authorities which request product-by-product documentation of safety in pregnant women, whereas such data are not generated in clinical trials and thus cannot be included in the label;
- ii. the need to encourage data collection, recognizing however the inherently slow process of the product-by-product approach;
- iii. the need for increased training of health-care professionals in charge of prenatal and maternal health, for behavioural research on the acceptance of interventions during pregnancy, and for increased promotional activities;
- iv. fear of litigation, preventing the vaccine industry from moving forward to serve what is perceived as a small and high risk market.

The discussion also highlighted several positive elements:

- i. the interest of a class-specific approach (after appropriate definition of what may or may not be considered alike), allowing integration of biological similarities / biological plausibility into the risk evaluation process;
- ii. the complementarity of class-specific and population-specific approaches, which could be associated in matrix analyses;
- iii. a quantitative evaluation of the relative risks and benefits could help with modeling the expected impacts of a recommendation in various frameworks;
- iv. the importance of quantifying the risk of not vaccinating, bringing an ethical perspective into the evaluation;
- v. ethical bodies are more willing than previously to accept the inclusion of pregnant women into clinical trials;
- vi. regulatory authorities are increasingly conscious of these issues and are considering how to engage in processes similar as those followed for drugs used during pregnancy or in children, e.g. integrating post-marketing surveillance data into the regulatory process.

With respect to the use of vaccines in lactating women SAGE considered that there is little basis for safety concerns with the currently available vaccines and that the benefits of the vaccines substantially outweigh any potential risk.

SAGE concluded that the recommending bodies, including WHO, need to clearly quantify and communicate the favourable risk-benefit ratio for maternal immunization, and to engage in a dialogue with regulators and

organes consultatifs et des programmes sur la vaccination à recommander et à mettre en place la vaccination maternelle, un débat a été soulevé pour étudier la manière dont l'OMS et le SAGE pourraient promouvoir efficacement la vaccination maternelle.

Plusieurs éléments problématiques importants ont été identifiés, parmi lesquels:

- i. l'approche traditionnellement opposée aux risques des autorités réglementaires, qui demandent à chaque produit d'être accompagné d'informations documentées sur son innocuité chez la femme enceinte, alors que ces données ne sont pas obtenues dans des essais cliniques et donc pas incluses dans la notice;
- ii. la nécessité d'encourager la collecte de données, sachant toutefois que l'approche produit par produit est un processus intrinsèquement lent;
- iii. la nécessité d'une formation accrue des professionnels de santé en charge de la santé prénatale et maternelle, pour favoriser la recherche comportementale sur l'acceptation des interventions pendant la grossesse et intensifier les activités de promotion;
- iv. la peur du procès, qui empêche l'industrie des vaccins d'avancer vers ce qui est perçu comme un petit marché à haut risque.

Le débat a également mis en lumière plusieurs éléments positifs:

- i. l'intérêt d'une approche adaptée à chaque classe (après avoir défini de manière appropriée ce qui peut, ou non, être considéré comme tel), autorisant l'intégration des similitudes biologiques/de la plausibilité biologique dans le processus d'évaluation des risques;
- ii. la complémentarité des approches adaptées aux classes et de celles adaptées aux populations, que l'on pourrait associer dans une analyse matricielle;
- iii. le fait qu'une évaluation quantitative des bénéfices et des risques relatifs pourrait faciliter la modélisation des effets attendus d'une recommandation dans plusieurs cadres différents;
- iv. l'importance de quantifier le risque de la non-vaccination, en introduisant une perspective éthique dans le tableau analytique;
- v. le fait que les organes éthiques semblent plus enclins qu'avant à accepter l'enrôlement des femmes enceintes dans les essais cliniques;
- vi. le fait que les autorités réglementaires sont de plus en plus conscientes de ces problématiques et étudient la manière de s'engager dans des processus similaires à ceux qui sont suivis pour les médicaments utilisés pendant la grossesse ou chez les enfants, par exemple l'intégration des données de pharmacovigilance dans le processus réglementaire.

Concernant l'utilisation des vaccins chez les femmes allaitantes, le SAGE a estimé qu'il y avait peu de raisons de s'inquiéter de la sécurité avec les vaccins actuellement disponibles, et que les bénéfices du vaccin l'emportaient encore largement sur les risques potentiels.

Le SAGE a conclu à la nécessité, pour les organes qui émettent des recommandations, notamment l'OMS, de quantifier clairement et de communiquer le rapport bénéfice/risque favorable associé à la vaccination maternelle, et d'entamer un dialogue

manufacturers to review current regulatory practices against the evidence on risks and benefits and biological plausibility on product safety.

SAGE requested WHO to develop a process and a plan to move this agenda forward in support of an increased alignment of data safety evidence, public health needs and regulatory processes.

### **Polio eradication**

In November 2012, SAGE reaffirmed the importance of removing the type 2 component of the oral polio vaccine (OPV2) from routine immunization programmes globally in the near term, in order to eliminate the most common cause of vaccine-associated polio outbreaks, eliminate the vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) associated with this serotype, secure the serotype-specific gains that have been made to date in global eradication, and enhance the efficacy of OPV to protect against and eliminate the remaining type 1 and 3 wild virus serotypes. SAGE further recommended that prior to the withdrawal of OPV2, by switching from trivalent OPV to bivalent OPV, all countries should add at least one dose IPV to the national routine immunization schedule to (a) reduce the risk of paralytic poliomyelitis if exposure to a type 2 virus occurred after OPV2 withdrawal, (b) improve response to any future use of a monovalent type 2 polio vaccine in the case of an outbreak, (c) reduce transmission of a reintroduced type 2 virus; and (d) boost immunity to the remaining wild poliovirus serotypes 1 and 3.

SAGE reviewed the current status of poliovirus transmission and response activities, then examined the evidence for recommendations on a proposed supply, financing and introduction strategy for IPV, the timing of 1 IPV dose in routine immunization programmes, and the major elements of the proposed strategy for type 2 poliovirus detection and response after OPV2 withdrawal.

While acknowledging the progress made in endemic countries to date in 2013 – including the absence of type 3 wild poliovirus cases since November 2012, the 40% decline in poliomyelitis cases in endemic countries, and the absence of endemic virus in Afghanistan – SAGE echoed the concern of the Independent Monitoring Board that the insecurity and lack of access for vaccinators in large areas of northwest Pakistan and northeastern states in Nigeria now constituted the greatest risk for the completion of eradication. This risk was compounded by the increasing international spread of the virus from those regions in 2013 into the Horn of Africa and the Middle East, which had been polio-free for many years. This reintroduction occurred particularly in highly vulnerable areas such as south/central Somalia and Syria where vaccinator access and security were severely compromised.

avec les responsables de la réglementation et les fabricants pour réexaminer les pratiques réglementaires actuelles à la lumière des données factuelles sur les risques et les bénéfices et la plausibilité biologique concernant l'innocuité des produits.

Le SAGE a demandé au Secrétariat de rédiger une procédure et un plan pour faire avancer ce dossier en vue d'obtenir un meilleur alignement entre les données factuelles relatives à la sécurité vaccinale, les impératifs de santé publique et les processus réglementaires.

### **Éradication de la poliomyélite**

En novembre 2012, le SAGE a réaffirmé l'importance du retrait à court terme du vaccin antipoliomyélique oral de type 2 (VPO2) des programmes de vaccination systématique du monde entier pour supprimer la cause la plus fréquente des flambées de poliomyélite post-vaccinale, éliminer la poliomyélite paralytique associée au vaccin (PPAV) due à ce sérotype, préserver les bénéfices propres à chaque sérotype qui ont été obtenus jusqu'à présent dans l'éradication mondiale de la poliomyélite, et renforcer l'efficacité du VPO afin d'assurer une protection contre les poliovirus sauvages des types 1 et 3 et les éliminer. Le SAGE a recommandé en outre que préalablement au retrait du VPO2, lors du passage du VPO trivalent au VPO divalent, tous les pays ajoutent au moins une dose du VPI dans leurs programmes de vaccination systématique afin de a) réduire le risque de poliomyélite paralytique en cas d'exposition au type 2 après le retrait du VPO2, b) améliorer la réaction immunitaire à un VPO monovalent type 2 si jamais celui-ci devait être utilisé dans le futur en cas de flambée, c) réduire la transmission d'un poliovirus de type 2 réintroduit, et d) renforcer l'immunité contre les poliovirus sauvages des types 1 et 3.

Le SAGE a fait le point sur la transmission du poliovirus et les activités d'intervention, puis a examiné les données factuelles lui permettant d'émettre des recommandations sur un projet de stratégie d'approvisionnement, de financement et d'introduction concernant le VPI, le calendrier choisi pour l'introduction de 1 dose du VPI dans les programmes de vaccination systématique, et les principaux éléments de la stratégie proposée pour la détection du poliovirus de type 2 et la riposte contre ce virus après le retrait du VPO2.

Tout en reconnaissant les progrès accomplis jusqu'à présent, en 2013, dans les pays d'endémie, notamment l'absence de cas de poliovirus sauvage de type 3 depuis novembre 2012, la baisse de 40% des cas de poliomyélite dans les pays d'endémie, et l'absence de virus endémique en Afghanistan, le SAGE s'est associé aux inquiétudes du Comité de suivi indépendant pour lequel l'insécurité et la très grande difficulté d'accès, pour le personnel vaccinateur, aux grands territoires du nord-ouest du Pakistan et aux états du nord-est du Nigeria représentent désormais la plus grande menace pour l'éradication complète de la maladie. Ce risque a été rehaussé par la propagation internationale croissante du virus, depuis ces régions jusqu'à la corne de l'Afrique et le Moyen-Orient en 2013, qui étaient pourtant exempts de poliomyélite depuis de nombreuses années. Cette réintroduction s'est notamment faite dans des zones hautement vulnérables telles que le sud et le centre de la Somalie et la Syrie, où l'accès et la sécurité du personnel vaccinateur étaient gravement compromis.

SAGE called for a step-change in the combination of high-level political, community engagement, communications, and innovative operational approaches (e.g. use of military medical corps) needed to ensure vaccinator access into these areas. SAGE reiterated its recommendation that an Expert Review Committee under the auspices of the International Health Regulations review the value of vaccinating all travellers to and from polio-affected areas. Also recommended were more systematic programme action to reduce vulnerability to polio by means of mass campaigns, strengthening of routine immunization, early IPV introduction, addressing the specific issue of nomadic populations, and enhanced surveillance, including the targeted expansion of environmental sampling.

SAGE reviewed evidence on IPV immunogenicity by age, and recommended that countries introducing 1 dose of IPV into the routine immunization schedule should administer that dose  $\geq 14$  weeks of age, in addition to the 3 to 4 doses of OPV in the primary series. As IPV immunogenicity is highest after 14 weeks of age due to reduction in maternal antibodies that otherwise interfere with immunogenicity, IPV administration at 14 weeks maximizes the benefit of IPV in protecting children against type 2 poliovirus after OPV2 cessation, while helping to close immunity gaps to types 1 and 3 virus. In countries with primary immunization contacts at 6, 10 and 14 weeks of age or 2, 3, and 4 months of age, the IPV dose should be added at the DPT3-OPV3 contact; for countries with a 2, 4, and 6 months schedule, the IPV dose could be added at the DPT3-OPV3 contact, though DPT2-OPV2 can also be considered. For children vaccinated with bivalent OPV but who did not receive IPV at 14 weeks of age, the IPV doses can be given at any subsequent immunization contact. Those starting the routine immunization schedule late (age  $> 3$  months) should receive IPV at the first immunization contact. SAGE recommended that countries should have flexibility to consider alternative schedules (e.g. IPV administration earlier than 14 weeks) based on local conditions (e.g. documented risk of VAPP prior to 4 months of age). The Global Polio Eradication Initiative (GPEI) should develop clear communication strategies on the rationale for the introduction of 1 dose of IPV and address operational issues at country level.

SAGE commended the remarkable progress in developing an introduction strategy for IPV supply, and financing by the Immunization Systems Management Group (IMG) as well as the broader work to prepare for OPV2 withdrawal and IPV introduction, through the collaborative efforts of WHO, UNICEF, GAVI, United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and other partners. SAGE endorsed the proposed strategy, including the tiering of countries based on the risk of circulating vaccine-derived poliovirus (cVDPV) emer-

Le SAGE a appelé à passer à la vitesse supérieure et à créer de meilleures synergies entre un engagement politique à haut niveau, la participation des communautés, les actions de communication, et les approches opérationnelles novatrices (par exemple le recours à un corps médical militaire), nécessaires pour garantir l'accessibilité de ces zones au personnel vaccinateur. Le SAGE a renouvelé sa recommandation de voir un comité d'examen, constitué d'experts, dans le cadre du Règlement sanitaire international examiner l'utilité de vacciner tous les voyageurs à destination ou en provenance des zones où sévit la poliomyélite, et a recommandé des mesures programmatiques plus systématiques pour réduire la vulnérabilité au virus de la poliomyélite via des campagnes de masse, un renforcement de la vaccination systématique, une introduction précoce du VPI, le traitement du problème spécifique des populations nomades, et une surveillance accrue, notamment l'augmentation ciblée de la fréquence du prélèvement d'échantillons dans l'environnement.

Le SAGE a analysé les données scientifiques sur l'immunogénicité du VPI en fonction de l'âge, et a recommandé aux pays qui introduisent 1 dose de VPI dans leur calendrier de vaccination systématique d'administrer cette dose à un âge  $\geq 14$  semaines, en plus des 3-4 doses de VPO de la série de primovaccination. L'immunogénicité du VPI étant maximale après l'âge de 14 semaines en raison de la disparition progressive des anticorps maternels qui interfèrent par ailleurs avec l'immunogénicité chez l'enfant, l'administration du VPI à un âge  $\geq 14$  semaines maximise le bénéfice du VPI pour protéger les enfants contre le poliovirus de type 2 après l'arrêt du VPO2, tout en aidant à combler les lacunes immunitaires à l'égard des types 1 et 3. Dans les pays où les contacts pour la primovaccination ont lieu à l'âge de 6, 10 et 14 semaines ou à 2, 3 et 4 mois, la dose de VPI doit être ajoutée au contact pour le DTC3-VPO3; pour les pays dont le schéma vaccinal est à 2, 4, et 6 mois, la dose de VPI pourrait être ajoutée au contact pour le DTC3-VPO3, mais le DTC2-VPO2 peut également être envisagé. En ce qui concerne les enfants vaccinés par le VPOb mais qui n'ont pas pu recevoir le VPI à l'âge de 14 semaines, les doses de VPI peuvent être administrées à n'importe quelle séance de vaccination suivante. Ceux qui démarrent tardivement le calendrier de vaccination systématique (après l'âge de 3 mois) devront recevoir le VPI lors de leur premier contact pour une vaccination. Le SAGE recommande que les pays aient une certaine marge de manœuvre pour envisager d'autres calendriers de vaccination (par exemple administration du VPI avant l'âge de 14 semaines), selon la situation locale (par exemple risque documenté de PPAV avant l'âge de 4 mois). L'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP) doit élaborer des stratégies de communication claires permettant de justifier l'introduction de 1 dose de VPI, et régler les problèmes opérationnels au niveau de chaque pays.

Le SAGE a salué les progrès remarquables réalisés par le Groupe de gestion des systèmes de vaccination (IMG) dans la mise en place d'une stratégie d'introduction, de financement et d'approvisionnement en VPI, ainsi que les travaux plus vastes destinés à préparer le retrait du VPO2 et l'introduction du VPI, grâce aux efforts collaboratifs de l'OMS, de l'UNICEF, de l'Alliance GAVI, des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) des États-Unis et d'autres partenaires. Le SAGE a approuvé la stratégie proposée, notamment la hiérarchisation des pays en fonction du risque d'émergence et de propagation du poliovirus

gence and spread. SAGE emphasized that while tiering should help focus technical support, accelerated IPV introduction must be pursued in all 4 tiers of countries. SAGE recommended early IPV introduction into routine immunization systems of all polio-endemic and high-risk countries to help accelerate eradication and reduce vulnerability. All such countries (Tier 1 and 2) should by mid-2014 have established a plan for IPV introduction; all countries should have a plan by end-2014.

To facilitate prioritization, planning and implementation of IPV introduction at country level, SAGE recommended that consideration be given to developing a resolution on accelerated IPV introduction for submission to the World Health Assembly (WHA) in 2014. Such a resolution should call for all countries to have completed planning for IPV introduction by end-2014, with IPV introduction implemented in all countries by end-2015.

SAGE noted the IMG analysis showing that existing IPV suppliers have sufficient capacity to meet global demand under the current endgame strategy. SAGE recognized the extensive work with IPV suppliers to ensure the lowest possible price for low- and low-middle income countries. At the same time, SAGE noted that there is still a significant gap between the GPEI long-term target price (US\$ 0.50–US\$ 0.60 per dose) and the likely IPV price for 2014–2018, even though the latter is expected to be approximately US\$ 1.0 per dose for GAVI-supported countries. SAGE encouraged continued work to achieve lower cost IPV options and products, and agreed that GPEI should continue to develop intradermal IPV delivery systems in particular, as such administration could be needed to deliver IPV rapidly on a mass scale in response to type 2 outbreaks following OPV2 withdrawal.

SAGE endorsed the 5 major components of the proposed strategy for type 2 virus detection and response after OPV2 cessation, in the areas of virus notification, surveillance, vaccine stockpiles, response and management of travellers. SAGE requested that the Polio work-

circulant dérivé d'une souche vaccinale (PVDVc). Le SAGE a souligné que même si la hiérarchisation devrait aider à concentrer l'appui technique là où il est le plus nécessaire, il importe de poursuivre l'introduction accélérée du VPI dans chacun des 4 niveaux de pays. Le SAGE recommande l'introduction précoce du VPI dans les systèmes de vaccination systématique de tous les pays d'endémie et à haut risque pour la poliomyélite afin d'accélérer l'éradication et réduire la vulnérabilité. Tous ces pays-là (niveau 1 et niveau 2) doivent avoir établi d'ici le milieu de l'année 2014 un plan pour l'introduction du VPI; tous les pays doivent avoir un plan d'ici fin 2014.

Pour faciliter l'établissement des priorités ainsi que la planification et la mise en œuvre de l'introduction du VPI au niveau des pays, le SAGE recommande que l'on envisage l'élaboration d'une résolution sur l'introduction accélérée du VPI qui serait présentée pour examen à la prochaine Assemblée mondiale de la santé en 2014. Une telle résolution devrait appeler tous les pays à terminer la planification de l'introduction du VPI d'ici fin 2014, l'introduction du VPI étant mise en œuvre dans tous les pays d'ici fin 2015.

Le SAGE a pris note de l'analyse du Groupe de gestion des systèmes de vaccination montrant que les fournisseurs actuels du VPI disposent d'une capacité suffisante pour faire face à la demande mondiale dans le cadre de la stratégie en cours pour la phase finale. Le SAGE a pris la mesure du travail considérable accompli avec les fournisseurs du VPI pour garantir le prix le plus bas possible pour les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire (tranche inférieure). Parallèlement, le SAGE a noté qu'il subsiste un écart important entre le prix à long terme ciblé par l'IMEP (US\$ 0,50-0,60 par dose) et le prix probable du VPI pour 2014-2018, même si ce dernier devrait être de l'ordre de US\$ 1,0 par dose pour les pays de l'Alliance GAVI. Le SAGE a encouragé la poursuite des travaux visant à obtenir des produits et des options de vaccination par le VPI à moindre coût, et s'est entendu sur le fait que l'IMEP devait continuer à mettre au point des formules d'administration du VPI intradermiques en particulier, car une telle administration pourrait s'avérer nécessaire s'il fallait un jour administrer rapidement le VPI à grande échelle en réponse à une flambée de type 2 survenant après le retrait du VPO2.

Le SAGE a approuvé les 5 principales composantes de la stratégie proposée pour la détection du virus de type 2 et la riposte contre ce virus après l'arrêt du VPO2, qui couvrent les domaines suivants: notification des cas, surveillance, stocks de vaccins, riposte, et prise en charge des voyageurs. Le SAGE a demandé

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\\_27952](https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_27952)

