



Contents

- 385 Evaluating clinical trial data and guiding future research for rotavirus vaccines
- 388 Worldwide progress in introducing pneumococcal conjugate vaccine, 2000–2008
- 392 Corrigendum

Sommaire

- 385 Evaluation de données d'essais cliniques et orientation de la recherche future sur les vaccins antirotavirus
- 388 Etat d'avancement dans le monde de l'introduction du vaccin antipneumococcique conjugué, 2000–2008
- 392 Rectificatif

Evaluating clinical trial data and guiding future research for rotavirus vaccines

WHO and WHO's Initiative for Vaccine Research, in partnership with PATH's (the Program for Appropriate Technology in Health's) Rotavirus Vaccine Program and the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hosted a meeting at CDC in Atlanta, GA, United States, in November 2007.

In November 2005, WHO's Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) first reviewed the clinical trial data on 2 oral live attenuated rotavirus vaccines, Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals) and RotaTeq (Merck & Co., Inc.), licensed by the European Medicines Agency and the United States Food and Drug Administration, respectively.¹ In trials in Europe, Latin America and the United States, both vaccines have demonstrated excellent protective efficacy (85–98%) against severe rotavirus disease. The Global Advisory Committee on Vaccine Safety continually reviews the safety data generated for these vaccines; while it has found prelicensure safety data for these vaccines to be reassuring, it has emphasized the need for ongoing post-licensure safety monitoring.² In the United States, where approximately 9.1 million doses of RotaTeq have been distributed as of August 2007, data do not indicate that the vaccine is associated with intussusception. Additionally, several studies of postlicensure vaccine impact and safety for both vaccines are under way in Latin America, and data from these studies will likely become available during the next 1–2 years.

Noting that "live oral vaccines may not be fully effective in protecting the poorest children in developing countries," SAGE considered that introduction would be appropriate in regions where successful phase III trials have been conducted.¹ Thus, WHO strongly recommends that ro-

Evaluation de données d'essais cliniques et orientation de la recherche future sur les vaccins antirotavirus

L'OMS et l'Initiative OMS pour la recherche sur les vaccins, en partenariat avec le Programme sur les vaccins antirotavirus du PATH (Programme de technologie appropriée pour la santé) et les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) des Etats-Unis ont été les hôtes d'une réunion tenue aux CDC à Atlanta (GA, Etats-Unis) en novembre 2007.

En novembre 2005, le Groupe consultatif stratégique d'experts de l'OMS (SAGE) a examiné les données d'essais cliniques portant sur 2 vaccins antirotavirus vivants atténués pour voie orale, le Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals) et le RotaTeq (Merck & Co., Inc.), homologués par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments et la Food and Drug Administration des Etats-Unis, respectivement.¹ Dans les essais effectués en Europe, en Amérique latine et aux Etats-Unis, ces 2 vaccins ont fait la preuve d'une excellente efficacité protectrice (85–98%) contre les rotaviroses graves. Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale examine en permanence les données recueillies sur l'innocuité de ces vaccins; s'il a trouvé rassurantes les données recueillies avant homologation de ces vaccins, il a souligné la nécessité de poursuivre les efforts de pharmacovigilance.² Aux Etats-Unis, où en août 2007 près de 9,1 millions de doses de RotaTeq avaient été distribuées, les données n'indiquent pas que ce vaccin soit associé à une invagination. De plus, plusieurs études sur les effets des vaccins après leur mise sur le marché et sur l'innocuité de ces 2 vaccins sont en cours en Amérique latine, dont les données seront probablement disponibles au cours des 1 à 2 ans à venir.

Notant que les «vaccins vivants pour voie orale ne seront peut-être pas pleinement efficaces pour protéger les enfants des familles les plus démunies dans les pays en développement», le SAGE a estimé que leur introduction serait appropriée dans les régions où des essais de phase III auraient été menés avec

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

10.2008
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See No. 37, 2006, pp. 350–353.

² See No. 28/29, 2007, pp. 252–259.

¹ Voir N° 37, 2006, pp. 350–353.

² Voir N° 28/29, 2007, pp. 252–259.

tavirus vaccine be included in national immunization programmes in countries and regions where data on vaccine efficacy suggest a significant impact on public health and where the appropriate infrastructure and financing mechanisms are available.³ SAGE also urged that efficacy data from Africa and Asia be generated;¹ efficacy trials of the 2 vaccines are under way among impoverished populations in these areas. However, recommendations for using these vaccines have been applied literally, leading to confusion and leaving some countries in these geographical regions unclear as to why they have not qualified for procurement assistance from the GAVI Alliance. Thus, WHO convened the November 2007 meeting of global, regional and country-level rotavirus experts and immunization opinion leaders to ask them to provide guidance on evaluating and extrapolating clinical trial data on rotavirus vaccines and direction for the research agenda.

To address the need for efficacy data in Africa and Asia, phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical efficacy studies are ongoing in 5 countries in Africa and 2 in Asia. Multicentre efficacy trials of both vaccines are ongoing in Africa: Rotarix is being evaluated in Malawi and South Africa; RotaTeq is being evaluated in Ghana, Kenya and Mali. In Asia, a multicentre efficacy trial of RotaTeq is taking place at sites in Bangladesh and Viet Nam. Complete results from all of these trials will be available for review by SAGE and other decision-makers during 2008–2009. The clinical trial sites in Africa and Asia include countries with the highest mortality among children aged <5 years according to WHO mortality strata;⁴ they will provide a framework for determining how these vaccines perform in some of the most impoverished regions of the world.

Analyses suggest that rotavirus vaccines with moderate efficacy potentially could be cost effective.⁵ More importantly, because most of the deaths resulting from rotavirus infection occur in Africa and Asia, using vaccines that have lesser efficacy in the developing world when compared with the industrialized world would still bring about substantial public health benefits. Many factors may contribute to the reduced efficacy of live oral rotavirus vaccines in populations in developing countries. These factors include: (i) the substantial differences in the epidemiology of rotavirus disease between the industrialized world and developing countries (for instance rotavirus infects children at a younger age in developing countries); (ii) conditions in children in developing countries that may interfere with vaccine uptake, including competing infections with other enteric pathogens, high levels of maternal antibodies and antirotavirus antibodies in breast milk in mothers in developing countries, concomitant administration of oral poliovirus vaccine that also replicates in the gut; or (iii)

succès.¹ Ainsi, l'OMS recommande vivement d'ajouter le vaccin antirotavirus dans les programmes nationaux de vaccination des pays et régions dans lesquels les données relatives à son efficacité laissent à penser qu'il aura un effet important sur la santé publique et où l'infrastructure et les mécanismes de financement voulus sont disponibles.³ Le SAGE a également insisté pour que l'on obtienne des données relatives à son efficacité en Afrique et en Asie;¹ des essais d'efficacité de ces 2 vaccins sont en cours dans les populations pauvres de ces régions. Cependant, les recommandations relatives à l'utilisation de ces vaccins ont été appliquées littéralement, ce qui a conduit à la confusion et a laissé certains des pays de ces régions géographiques perplexes quant aux raisons pour lesquelles ils n'ont pas bénéficié de l'aide de l'Alliance GAVI pour l'achat des vaccins. Ainsi, en novembre 2007, l'OMS a réuni des experts mondiaux, régionaux et nationaux des rotavirus et des guides d'opinion en matière de vaccination afin de leur demander de fournir des indications concernant l'évaluation et l'extrapolation des données des essais cliniques sur les vaccins antirotavirus et des éléments d'orientation pour le programme de recherche.

Pour répondre à la nécessité de disposer de données concernant l'efficacité de ces vaccins en Afrique et en Asie, des études d'efficacité clinique de phase III randomisées, en double aveugle, contre placebo, sont en cours dans 5 pays d'Afrique et 2 d'Asie. Des essais d'efficacité multicentriques portant sur ces 2 vaccins sont en cours en Afrique: le Rotarix est évalué au Malawi et en Afrique du Sud; le RotaTeq au Ghana, au Kenya et au Mali. En Asie, un essai d'efficacité multicentrique du RotaTeq est en cours dans des sites du Bangladesh et du Viet Nam. Les résultats complets de tous ces essais seront disponibles pour examen par le SAGE et autres décideurs en 2008–2009. Les sites des essais cliniques en Afrique et en Asie comprennent des pays où la mortalité chez les enfants de <5 ans est la plus élevée selon les strates de mortalité de l'OMS;⁴ ils serviront de cadre de travail pour déterminer comment ces vaccins se comportent dans certaines des régions les plus défavorisées du monde.

Les analyses laissent à penser que les vaccins antirotavirus ayant une efficacité modérée pourraient avoir un bon rapport coût/efficacité.⁵ Plus important encore, du fait que la plupart des décès résultant des infections à rotavirus se produisent en Afrique et en Asie, le fait d'utiliser des vaccins qui ont une efficacité moindre dans le monde en développement, par comparaison avec le monde industrialisé, entraînerait tout de même d'importants bénéfices sur le plan de la santé publique. De nombreux facteurs peuvent jouer un rôle dans l'efficacité réduite des vaccins antirotavirus vivants oraux dans des populations des pays en développement. Ce sont notamment: i) des différences importantes dans l'épidémiologie des infections à rotavirus entre le monde industrialisé et les pays en développement (par exemple le rotavirus infecte les enfants à un âge plus précoce dans les pays en développement); ii) les affections rencontrées chez l'enfant dans les pays en développement, qui peuvent interférer avec la prise du vaccin, notamment les infections concurrentes par d'autres germes pathogènes entériques, les concentrations élevées d'anticorps maternels et d'anticorps antirotavirus dans le lait maternel des femmes des pays en

³ See No. 32, 2007, pp. 285–295.

⁴ *List of Member States by WHO region and mortality stratum*. 2003, Geneva, WHO, 2003 (http://www.who.int/whr/2003/en/member_states_182-184_en.pdf; accessed October 2008).

⁵ *Accelerating the introduction of rotavirus vaccines into GAVI-eligible countries: investment case for GAVI Secretariat*. Seattle, WA, United States, PATH-RVP, WHO, CDC, 2006.

³ Voir N° 32, 2007, pp. 285–295.

⁴ *Liste des Etats Membres par Région OMS et strates de mortalité*. Genève, OMS, 2003 (http://www.who.int/whr/2003/en/member_states_182-184_en.pdf, consulté en octobre 2008).

⁵ *Accelerating the introduction of rotavirus vaccines into GAVI-eligible countries: investment case for GAVI Secretariat*. Seattle, WA, United States, PATH-RVP, OMS, CDC, 2006.

factors that impair the host's immune response (for example, malnutrition, interfering microbes, or other infections such as HIV, malaria or tuberculosis). While it has been acknowledged that these factors are unlikely to be pragmatically addressed in the programmatic use of rotavirus vaccines, understanding their impact may be important in evaluating how to enhance vaccine uptake in the event that efficacy is found to be suboptimal in the ongoing trials.

The general consensus from the meeting was that an absolute point estimate of efficacy below which a vaccine is deemed to have failed is not appropriate. It was also emphasized that the recommendations of SAGE and WHO should be broad because overly specific recommendations take the decisions out of the hands of country-level decision-makers. Thus the question arose of how data from clinical trials for both rotavirus vaccines could be extrapolated to countries not included in these trials. One such criterion might be WHO's mortality strata, which categorize countries by various mortality criteria including rates of mortality among children aged <5 years and mortality among infants as well as levels of adult HIV seroprevalence, which were felt to be potentially more predictive of how oral vaccines might perform in a country than the country's geographical location. The efficacy trials in Africa and Asia are being conducted in countries that fall into the WHO strata of countries that have the highest mortality among children aged <5 years; it was proposed that to allow SAGE to evaluate the data from these trials and to make recommendations about these vaccines, it might be more appropriate to use these strata to categorize countries than to use a geographical categorization. It was also agreed that, in addition to WHO mortality strata, gathering and comparing epidemiological data on rotavirus disease would provide additional criteria for the extrapolation of efficacy data on rotavirus vaccines in Africa and Asia. However, not all of these data would be needed prior to SAGE making a recommendation, and postlicensure effectiveness studies will be additional important sources of information on benefits to public health.

In addition to considering how to evaluate currently licensed rotavirus vaccines, the meeting also deliberated about the research agenda that would be appropriate for candidate vaccines under development. Candidate rotavirus vaccines include the human-bovine reassortant (UK strain) rotavirus vaccine, the neonatal candidate vaccine 116E, the neonatal candidate vaccine RV3, and future "non-living" candidate vaccine approaches, such as inactivated vaccines or subunit vaccines. Neonatal vaccines might provide earlier protection and reduce the risks associated with intussusception; non-living vaccines might avoid this concern altogether and may provide an answer if live attenuated vaccines have suboptimal efficacy in developing countries. In accordance with WHO's recommendations for current trials, new rotavirus vaccines should be tested for clinical efficacy against severe disease based on a consistently applied standardized severity score that would be comparable across studies,

développement, l'administration concomitante du vaccin buvable préparé à partir de poliovirus, qui se réplique également dans l'intestin; ou iii) des facteurs qui altèrent la réponse immunitaire de l'hôte (par exemple la malnutrition, des microbes interférents ou d'autres infections tels l'infection à VIH, le paludisme ou la tuberculose). S'il a été admis qu'il est peu probable que ces facteurs soient pris en compte de façon pragmatique dans l'utilisation programmatique des vaccins antirotavirus, il peut être important de comprendre leurs effets lorsqu'on évalue la façon dont on pourrait renforcer la prise du vaccin si l'on trouvait une efficacité sous-optimale dans les essais en cours.

Le consensus général dégagé lors de cette réunion a été qu'il ne convient pas d'utiliser une estimation ponctuelle absolue de l'efficacité au-dessous de laquelle on considère qu'un vaccin n'a pas été efficace. Il a également été souligné que les recommandations du SAGE et de l'OMS devraient être générales car des recommandations trop spécifiques privent les décideurs nationaux de la prise de décision. Ainsi la question s'est posée de savoir comment les données des essais cliniques relatives aux 2 vaccins antirotavirus pouvaient être extrapolées aux pays dans lesquels ces essais n'avaient pas été effectués. Un des critères à retenir pourrait être les strates de mortalité de l'OMS, qui établissent des catégories de pays en fonction de divers critères de mortalité, notamment des taux de mortalité chez les enfants de <5 ans et de la mortalité chez les nourrissons, ainsi que des taux de séroprévalence du VIH chez l'adulte, dont on estime qu'ils sont potentiellement de meilleurs éléments prédictifs de la façon dont les vaccins oraux pourraient «prendre» dans un pays que la simple localisation géographique de ce pays. En Afrique et en Asie, les essais d'efficacité sont effectués dans des pays qui se situent dans la strate OMS des pays ayant la plus forte mortalité chez les enfants de <5 ans; il a été proposé que pour permettre au SAGE d'évaluer les données des essais et de formuler des recommandations sur ces vaccins, il serait peut-être plus approprié d'utiliser ces strates pour classer les pays plutôt que d'utiliser un classement géographique. Il a également été convenu qu'en plus des strates de mortalité de l'OMS, la compilation et la comparaison des données épidémiologiques sur les maladies à rotavirus fourniraient des critères supplémentaires permettant l'extrapolation des données d'efficacité des vaccins en Afrique et en Asie. Toutefois, toutes ces données ne sont pas nécessaires pour que le SAGE formule une recommandation, et les études d'efficacité après commercialisation constitueront une source supplémentaire importante d'informations sur les bienfaits des vaccins pour la santé publique.

Les participants à la réunion, outre la question de la façon d'évaluer les vaccins antirotavirus actuellement homologués, ont également débattu du programme de recherche qui serait approprié pour les vaccins candidats actuellement à l'étude. Ces vaccins antirotavirus candidats comprennent le vaccin antirotavirus réassorti humain-bovin (souche UK), le vaccin candidat néonatal 116E, le vaccin candidat néonatal RV3, et les futures pistes concernant des vaccins candidats «non vivants», tels les vaccins inactivés ou les vaccins sous-unités. Les vaccins néonataux pourraient conférer une protection plus précoce et réduire les risques associés à l'intussusception; les vaccins non vivants permettraient d'écartier complètement cette préoccupation et pourraient fournir une réponse si les vaccins vivants atténués ont une efficacité sous-optimale dans les pays en développement. Conformément aux recommandations de l'OMS concernant les essais en cours, l'efficacité clinique des nouveaux vaccins antirotavirus devra être testée contre les pathologies graves en se basant sur un score de gravité normalisé appliqué systématiquement qui serait comparable d'une étude à l'autre, même si l'on peut également envisa-

although postlicensure studies that measure reductions in mortality could also be considered. Demonstration of serotype cross-protection was considered to be a relatively low priority for clinical trials, given experience with approved vaccines. Finally, new rotavirus vaccines in development should undergo a rigorous regulatory review process. ■

Worldwide progress in introducing pneumococcal conjugate vaccine, 2000–2008

Pneumococcal disease is a leading cause of childhood morbidity and mortality globally, causing an estimated 0.7–1 million deaths annually among children aged <5 years.¹ A pneumococcal conjugate vaccine that includes 7 pneumococcal serotypes (PCV7) first became available in 2000. Studies in the United States have demonstrated that universal introduction of PCV7 resulted in a 77% decrease in invasive pneumococcal disease among children aged <5 years and a 39% decrease in hospital admissions for pneumonia among children aged <2 years. A similar vaccine with 2 additional serotypes was highly efficacious against pneumonia and invasive disease in clinical trials in Africa, and in 1 trial reduced all-cause mortality among children by 16%. Given the safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs), WHO and UNICEF consider it a priority that these vaccines for young children should be included in national immunization programmes;¹ inclusion should start with PCV7 and change as other formulations that improve coverage of disease-causing serotypes become available. Low-income countries, which account for >97% of pneumonia cases in children aged <5 years, would benefit most from introduction of PCVs. As of August 2008, 26 countries offered PCV7 to all children as part of their national universal immunization programmes or had PCV7 in widespread use; none of these countries is a low-income or lower-middle income country. This report summarizes the global progress made in introducing PCVs by describing the characteristics of countries that have introduced it and by discussing opportunities and challenges faced by global introduction.

We identified countries that have introduced PCV7 from a database maintained by WHO's Department of Immunization, Vaccines and Biologicals and supplemented this information with data from other public sources. The World Bank categorizes a country's economy by gross national income per capita. The 72 countries with the lowest gross national income per capita (<US\$ 1000 per capita) in 2003 are eligible for support for vaccine introduction until 2015 from the GAVI Alliance, an organization that aligns public and private resources to create global access to vaccines. We used the World Bank's income classifications, mortality data for children aged <5 years as estimated by WHO,² and data on the prevalence of HIV infection estimated by

ger des études après commercialisation qui mesurent les réductions de la mortalité. La mise en évidence d'une protection croisée entre sérotypes a été considérée comme relativement peu prioritaire pour les essais cliniques, étant donné l'expérience que l'on a des vaccins homologués. Enfin, les nouveaux vaccins antirotavirus à l'étude devront être soumis à un processus d'examen réglementaire rigoureux. ■

Etat d'avancement dans le monde de l'introduction du vaccin antipneumococcique conjugué, 2000-2008

Les pneumocoques sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez l'enfant partout dans le monde, provoquant, d'après les estimations, 0,7 à 1 million de décès chaque année parmi les <5 ans.¹ Un vaccin antipneumococcique conjugué contenant 7 sérotypes pneumococciques a été disponible pour la première fois en 2000. Des études menées aux Etats-Unis ont démontré que l'introduction de la vaccination universelle par ce vaccin avait entraîné une diminution de 77% des pneumocoques invasives chez les <5 ans et une régression de 39% des admissions hospitalières pour pneumonie chez les <2 ans. Un vaccin similaire contenant 2 sérotypes supplémentaires s'est révélé très efficace contre la pneumonie et les pneumocoques invasives dans le cadre d'essais cliniques en Afrique et, dans l'un de ces essais, a permis de réduire de 16% la mortalité toutes causes confondues chez les enfants. Compte tenu de l'innocuité et de l'efficacité des vaccins antipneumococciques conjugués, l'OMS et l'UNICEF considèrent comme prioritaire l'intégration de ces vaccins, destinés aux jeunes enfants, dans les programmes nationaux de vaccination,¹ le vaccin heptavalent devant être introduit en premier, puis remplacé par d'autres formulations à mesure que la couverture en sérotypes pathogènes des produits disponibles s'élargit. Ce sont les pays à faible revenu, qui supportent plus de 97% des cas de pneumonie d'enfants de <5 ans, qui devraient bénéficier le plus de l'introduction des vaccins antipneumococciques conjugués. En août 2008, 26 pays proposaient le vaccin heptavalent à tous les enfants soit par le biais de leur programme national de vaccination systématique ou alors par une diffusion à grande échelle, mais aucun d'entre eux appartenait à la catégorie des Etats à revenu faible ou à revenu faible à moyen. Le présent rapport résume les progrès réalisés de part le monde dans l'introduction des vaccins antipneumococciques conjugués, en indiquant les caractéristiques des pays ayant réalisé cette introduction et en examinant les opportunités et les difficultés que l'on rencontrerait en visant une adoption mondiale du vaccin.

Nous avons identifié les pays qui ont adopté le vaccin heptavalent en consultant une base de données tenue par le Département Vaccination, vaccins et produits biologiques de l'OMS et complété cette information par des données provenant d'autres sources publiques. La Banque mondiale catégorise l'économie d'un pays d'après son revenu national brut par habitant. Les 72 pays qui appartenaient à la tranche de revenu national brut par habitant la plus faible (<US\$ 1000 par habitant) en 2003 peuvent prétendre à une aide dans l'introduction de ce vaccin jusqu'en 2015 de la part de l'Alliance GAVI, une organisation qui utilise à la fois des fonds publics et privés pour permettre aux pays du monde entier d'accéder aux vaccins. Nous avons utilisé les classifications par revenu de la Banque mondiale, les estimations de la mortalité des <5 ans de l'OMS,² ainsi que les

¹ See No. 12, 2007, pp. 193–208.

² For additional information, see <http://www.who.int/whosis/en/>.

¹ Voir N° 12, 2007, pp. 193-208.

² Pour plus d'informations, voir <http://www.who.int/whosis/en/>.

UNAIDS³ to describe characteristics of countries that have introduced PCV7. The first place PCV7 was introduced was in the United States in 2000. As of August 2008, PCV7 had been licensed in >90 countries and introduced into 26 countries' universal childhood immunization programmes or was in widespread use (*Map 1*). Those countries with universal immunization programmes or with widespread PCV7 use include Australia, New Zealand, the Republic of Korea, and countries in Europe ($n=15$), the Americas ($n=4$) and the Middle East ($n=4$). Introductions into countries' immunization programmes were initially slow but have increased recently: 18 of the 26 countries that have added PCV7 to their immunization programme have done so since 2006. More than 200 million PCV7 doses have been delivered worldwide since 2000.

Given that acute respiratory infections, such as pneumococcal pneumonia, are a leading cause of childhood mortality, WHO considers that it should be a priority to routinely vaccinate young children with PCV in countries where all-cause mortality among children aged <5 years is >50/1000 live births or where >50 000 children die annually from any cause.¹ In addition, since HIV-infected people may be up to 300 times more likely to have pneumococcal disease than those who are HIV-negative, WHO recommends that countries with a high prevalence of HIV infection prioritize the introduction of PCV. However, 24 of 26 (92%) countries using PCV in their universal immunization programme are high-income countries characterized by low childhood mortality and low prevalence of HIV infection (*Table 1*). Of 72 GAVI-eligible countries, 59 (82%) have high all-cause childhood mortality, 35 (49%) have >1% adult prevalence of HIV infection, and 66 (92%) have >10% of childhood deaths attributed to pneumonia. None of these countries had introduced PCV as of August 2008.

During 2007–2008, GAVI received applications from 11 countries for funding for universal introduction of PCV; of these, 8 countries (the Central African Republic, the Democratic Republic of Congo, the Gambia, Guyana, Honduras, Kenya, Nicaragua and Rwanda) have been approved for universal introduction. If successful, introduction in these GAVI-eligible countries will dramatically increase access to PCV for those children at highest risk of disease.

Editorial note. Increasing the use of PCV worldwide, especially in the poorest countries, will save lives and improve health by preventing invasive pneumococcal disease and pneumonia; introduction can make a substantial contribution to achieving Millennium Development Goal 4, which seeks to reduce by two-thirds mortality among children aged <5 years by 2015. The likely impact of PCV on childhood diseases and the vaccine's cost effectiveness justify its introduction into national immunization programmes, especially in the low-income countries that account for nearly all childhood

estimations de la prévalence du VIH de l'ONUSIDA³ pour décrire les caractéristiques des pays ayant introduit le vaccin heptavalent. Les Etats-Unis ont été le premier pays à adopter ce vaccin en 2000. En août 2008, le vaccin heptavalent était autorisé dans plus de 90 pays et largement diffusé ou introduit dans le programme de vaccination systématique de 26 pays (*Carte 1*). Les pays pratiquant la vaccination universelle par ce vaccin ou sa diffusion à grande échelle comprenaient l'Australie, la Nouvelle-Zélande, la République de Corée, ainsi que des pays d'Europe ($n = 15$), des Amériques ($n = 4$) et du Moyen-Orient ($n = 4$). L'introduction dans les programmes nationaux de vaccination systématique s'est d'abord effectuée lentement, puis s'est accélérée récemment: 18 des 26 pays ayant adopté le vaccin heptavalent dans leur programme de vaccination systématique l'ont fait depuis 2006. Plus de 200 millions de doses de vaccin heptavalent ont été distribuées dans le monde depuis 2000.

Sachant que les infections respiratoires aiguës, telles que la pneumonie pneumococcique, représentent une cause majeure de mortalité chez l'enfant, l'OMS considère qu'il faudrait fixer comme priorité de vacciner systématiquement les jeunes enfants avec un vaccin antipneumococcique conjugué dans les pays où la mortalité des <5 ans, toutes causes confondues, est >50 pour 1000 naissances vivantes ou dans lesquels >50 000 enfants meurent chaque année d'une cause quelconque.¹ En outre, les personnes infectées par le VIH ayant une probabilité 300 fois plus élevée de contracter une pneumococcie que celles séronégatives pour ce virus, l'OMS recommande que les pays de forte prévalence du VIH considèrent l'introduction du vaccin antipneumococcique conjugué comme une priorité urgente. Cependant, 24 des 26 (92%) pays ayant intégré ce vaccin à leur programme de vaccination systématique sont des pays à haut revenu, caractérisés par des taux de mortalité de l'enfant et de prévalence du VIH peu élevés (*Tableau 1*). Parmi les 72 pays pouvant prétendre à l'aide de la GAVI, 59 (82%) subissaient une forte mortalité infantile toutes causes confondues, 35 (49%) enregistraient un taux de prévalence du VIH chez l'adulte de plus de 1% et 66 (92%) présentaient une proportion des décès infantiles imputables à la pneumonie de plus de 10%. En août 2008, aucun de ces pays n'avait adopté le vaccin antipneumococcique conjugué.

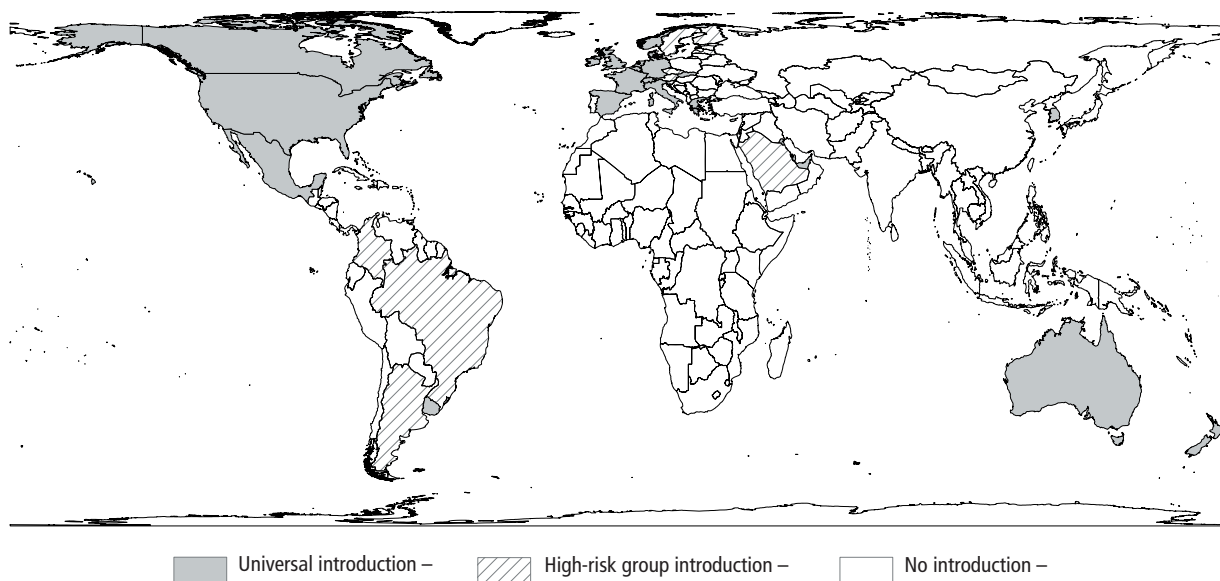
Au cours de la période 2007–2008, la GAVI a reçu des demandes de financement pour l'introduction du vaccin antipneumococcique conjugué de la part de 11 pays, parmi lesquels 8 ont obtenu son approbation pour la mise en place de la vaccination universelle par ce vaccin (à savoir: la Gambie, la Guyane, le Honduras, le Kenya, le Nicaragua, la République centrafricaine, la République démocratique du Congo et le Rwanda). Si elle réussit, l'introduction du vaccin antipneumococcique conjugué dans les pays pouvant prétendre à l'aide de la GAVI améliorera de manière considérable l'accès à ce vaccin pour les enfants exposés à un risque élevé de pneumococcie.

Note de la rédaction. Développer l'utilisation du vaccin antipneumococcique conjugué dans le monde, en particulier dans les pays les plus pauvres, permettra de sauver des vies et d'améliorer la santé en prévenant les pneumococcies invasives et les pneumonies; l'introduction de ce vaccin peut apporter une contribution substantielle à la réalisation de l'objectif du Millénaire pour le développement 4, qui prévoit de réduire des deux tiers d'ici à 2015 la mortalité des enfants de <5 ans. L'impact probable de cette vaccination sur les maladies infantiles et son rapport coût/efficacité justifient son introduction dans les programmes nationaux de vaccination systématique, notamment dans les pays à faible revenu

³ For additional information, see http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp.

³ Pour plus d'informations, voir http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp.

Map 1 **Countries using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and year of introduction, worldwide, 2000–August 2008**
 Carte 1 **Pays du monde utilisant le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent et année d'introduction 2000–août 2008**



Countries offering universal or widespread coverage (year of introduction) (n=26): Australia (2005; high-risk 2001), Bahrain (2008; high-risk 2002), Belgium (2007; high-risk 2004), Canada (2002), Cyprus (2007; high-risk 2003), Denmark (2007), France (2006; high-risk 2003), Germany (2006; high-risk 2002), Greece (2006), Ireland (2008; high-risk 2002), Italy (2003), Kuwait (2006), Luxembourg (2005; high-risk 2003), Mexico (2008; high-risk 2006), the Netherlands (2006), New Zealand (2008), Norway (2006; high-risk 2001), Qatar (2005), Republic of Korea (2003), Slovakia (2008; high-risk 2003), Spain (2003), Switzerland (2006; high-risk 2001), United Arab Emirates (2007; high-risk 2004), United Kingdom (2006; high-risk 2001), United States (2000), Uruguay (2008; high-risk 2006). Most countries on this list have made national decision to universally introduce vaccine. – **Pays proposant une couverture universelle ou à grande échelle (année d'introduction) (n = 26):** Allemagne (2006; à haut risque 2002), Australie (2005; à haut risque 2001), Bahreïn (2008; à haut risque 2002), Belgique (2007; à haut risque 2004), Canada (2002), Chypre (2007; à haut risque 2003), Danemark (2007), Emirats arabes unis (2007; à haut risque 2004), Espagne (2003), États-Unis (2000), France (2006; à haut risque 2003), Grèce (2006), Irlande (2008; à haut risque 2002), Italie (2003), Kuwait (2006), Luxembourg (2005; à haut risque 2003), Mexique (2008; à haut risque 2006), Norvège (2006; à haut risque 2001), Nouvelle-Zélande (2008), Pays-Bas (2006), Qatar (2005), République de Corée (2003), Royaume-Uni (2006; à haut risque 2001), Slovaquie (2008; à haut risque 2003), Suisse (2006; à haut risque 2001), Uruguay (2008; à haut risque 2006). Les autorités nationales de la plupart des pays apparaissant sur cette liste ont décidé d'introduire le vaccin d'une manière universelle.

Countries offering coverage only to high-risk groups, such as to those who are HIV-positive or other immunocompromised or chronically ill individuals (year of introduction) (n=13): Argentina (2006), Austria (2002), Brazil (2004), Colombia (2007), Czech Republic (2006), Finland (2002), Israel (2004), Latvia (2006), Malta (2006), Micronesia (2007), Saudi Arabia (2006), Slovenia (2005), Sweden (2005). – **Pays n'offrant une couverture qu'à des groupes à haut risque, tels que les personnes positives pour le VIH ou immunodéprimées pour une autre raison et les malades chroniques (année d'introduction) (n = 13):** Arabie saoudite (2006), Argentine (2006), Autriche (2002), Brésil (2004), Colombie (2007), Finlande (2002), Israël (2004), Lettonie (2006), Malte (2006), Micronésie (2007), République tchèque (2006), Slovénie (2005), Suède (2005).

deaths from pneumococcal disease worldwide.¹ WHO recommends universal use of PCV; clinical trial data from diverse settings have paved the way for the global introduction of PCV. However, this report suggests that while progress is being made to introduce the vaccine globally, only 26 of 189⁴ (14%) WHO Member States have introduced universal pneumococcal conjugate vaccine, and these countries are primarily high-income and have relatively few childhood deaths attributable to pneumonia.

The high cost of PCV7 has restricted the number of countries introducing the vaccine. New strategies for vaccine financing and support from donors such as the GAVI Alliance are helping to overcome traditional funding obstacles to introducing vaccines in low-income countries. In 2003, the GAVI Alliance created the Pneumococcal vaccines Accelerated Development and Introduction Plan (PneumoADIP) to work with GAVI-eligible countries to provide evidence of disease burden and vaccine effectiveness, to support evidence-driven policy-making and to ensure a sustainable, affordable supply of vaccine. Based on evidence generated by Pneu-

qui subissent la presque totalité des décès d'enfants par pneumococcie survenant dans le monde.¹ L'OMS recommande la vaccination universelle par le vaccin antipneumococcique conjugué, les résultats des essais cliniques menés dans divers pays ayant ouvert la voie à l'adoption mondiale de ce vaccin. Néanmoins, ce rapport indique qu'en dépit des progrès réalisés vers une introduction mondiale, seuls 26 (14%) des 189⁴ États Membres de l'OMS ont adopté la vaccination universelle par le vaccin antipneumococcique conjugué et que ces États sont essentiellement des pays à haut revenu, dans lesquels le nombre de décès d'enfants imputables à la pneumonie est relativement faible.

Le coût élevé du vaccin heptavalent a restreint le nombre de pays en mesure de l'introduire dans leur programme de vaccination. De nouvelles stratégies de financement des vaccins et des donateurs tels que l'Alliance GAVI contribuent à aplanir les obstacles financiers auxquels se heurte habituellement l'introduction de vaccins dans des pays à faible revenu. En 2003, l'Alliance GAVI a mis sur pied le plan de développement et d'introduction accélérés de vaccins antipneumococciques (PneumoADIP), chargé de collaborer avec les pays pouvant prétendre à l'aide de l'Alliance dans l'apport de preuves de la charge de morbidité et de l'efficacité du vaccin, en vue d'appuyer la prise de décisions politiques sur la base d'éléments

⁴ Data on gross national income was not reported for 4 of 193 WHO Member States (the Cook Islands, Nauru, Niue and Tuvalu); they were excluded from the income analysis.

⁴ Les données relatives au revenu national brut n'ayant pas été rapportées pour 4 des 193 États Membres de l'OMS (Îles Cook, Nauru, Niue et Tuvalu), ces États ont été exclus de l'analyse par revenu.

Table 1 **Use of pneumococcal conjugate vaccine (PCV) and characteristics associated with high burden of pneumococcal disease by World Bank income group, worldwide, 2008**

Tableau 1 **Utilisation du vaccin antipneumococcique conjugué et caractéristiques associées à une forte charge de pneumocoques par tranche de revenu selon la Banque mondiale, 2008**

Income group ^a – Tranche de revenu ^a	Use of pneumococcal conjugate vaccine, August 2008 – Utilisation du vaccin antipneumococcique conjugué, août 2008				Characteristics associated with high burden of pneumococcal disease – Caractéristiques associées à une forte charge de pneumocoques					
	No. (%) countries offering universal PCV coverage – Nbre (%) de pays proposant une couverture universelle par ce vaccin		No. (%) countries offering PCV to high-risk groups ^b – Nbre (%) de pays proposant ce vaccin à des groupes à haut risque ^b		No. (%) countries with mortality >50/1000 live births among children aged <5 years – Nbre (%) de pays dans lesquels la mortalité des de moins de 5 ans est > 50/1000 naissances vivantes		No. (%) countries with prevalence of HIV >1% among adults aged 15–49 years ^c – Nbre (%) de pays dans lesquels la prévalence du VIH est > 1% chez les adultes de 15 à 49 ans ^c		No. (%) countries with >10% deaths among children aged <5 years due to pneumonia – Nbre (%) de pays dans lesquels plus de 10% des décès d'enfants de moins de 5 ans sont dus à la pneumonie	
High income (n=48) – Haut revenu (n = 48)	24	(50)	8	(17)	1	(2)	5	(12)	1	(2)
Upper–middle income (n=38) – Revenu moyen à élevé (n = 38)	2	(5)	3	(8)	3	(8)	8	(29)	11	(29)
Lower–middle income (n=31) – Revenu faible à moyen (n = 31)	0	(0)	2	(6)	4	(13)	4	(16)	24	(77)
GAVI-eligible (n=72) – Pouvant prétendre à l'aide de la GAVI (n=72)	0	(0)	0	(0)	59	(82)	35	(52)	66	(92)

^a GAVI-eligible defined as having a gross national income (GNI) per capita of ≤US\$ 1000; lower–middle income defined as GNI per capita US\$ 1000–US\$ 3595; upper–middle income defined as GNI per capita US\$ 3596–US\$ 11 115; and high-income defined as GNI per capita ≥US\$ 11 116. – Un pays peut prétendre à l'aide de la GAVI si son revenu national brut (RNB) par habitant est ≤ US\$ 1000; un revenu faible à moyen est défini comme un RNB par habitant compris entre US\$ 1000 et US\$ 3595, un revenu moyen à élevé comme un RNB par habitant compris entre US\$ 3596 et US\$ 11 115 et un revenu élevé comme un RNB par habitant ≥US\$ 11 116.

^b For example, vaccine offered to HIV-positive or other immunocompromised or chronically ill individuals. – Par exemple, vaccin proposé aux personnes séropositives pour le VIH, immunodéprimées pour une autre raison ou malades chroniques.

^c >1% HIV prevalence is classified as a generalized epidemic. An estimated prevalence is available for 43 high-income, 28 upper–middle income, 25 lower–middle income and 67 GAVI-eligible countries; these are used as denominators for this category. – Une situation dans laquelle la prévalence du VIH >1% est considérée comme une épidémie généralisée. On dispose d'une estimation de la prévalence pour 43 pays à haut revenu, 28 pays à revenu moyen à élevé, 25 pays à revenu faible à moyen et 67 pays pouvant prétendre à l'aide de la GAVI, ces chiffres étant utilisés comme dénominateurs pour cette catégorie.

moADIP and WHO, presented in an investment case in 2006, the Board of the GAVI Alliance approved requests for support to introduce PCV in eligible countries.

In addition to this support, successful introduction and sustainable programmes for GAVI-eligible countries require secure access to vaccines through supply agreements. The Advance Market Commitment (AMC) is a complementary funding mechanism for the next generation of PCVs. Through AMC, GAVI-eligible countries have access to nearly US\$ 1.5 billion in predictable vaccine financing for the next 7–10 years. During this period, these low-income countries will be expected to pay a small co-payment for each dose of PCV (currently <US\$ 0.30 per dose), and under the terms of AMC, they are guaranteed a predictable, lower price and access to supplies for up to 10 years after AMC funding is depleted.

When planning for introduction, leaders of country immunization programmes are encouraged to evaluate and improve vaccine management and logistics to facilitate safe delivery of the vaccine as well as develop multi-year plans that include cost estimates to ensure financing for their programme. The vaccines used in low-income countries are generally supplied in multi-dose vials that minimize cold-chain storage volume and reduce the volume of medical waste. Current and planned PCVs require increases in cold-chain storage

factuels et d'assurer un approvisionnement durable en vaccins à un prix abordable. D'après les éléments fournis par le plan PneumoADIP et l'OMS, présentés dans le cadre d'un argumentaire d'investissement en 2006, le Comité exécutif de la GAVI a approuvé les demandes d'aide à l'introduction du vaccin antipneumococcique conjugué dans les pays pouvant y prétendre.

Pour que l'introduction de ce vaccin soit un succès et que les programmes de vaccination des pays susceptibles d'être aidés par la GAVI fonctionnent durablement, il faut, en plus de cette aide, garantir un accès sans faille au vaccin par le biais d'accords d'approvisionnement. La procédure Advance Market Commitment (AMC, Engagement d'achat anticipé) est un mécanisme de financement complémentaire concernant la génération suivante de vaccins antipneumococciques conjugués. Par l'intermédiaire de l'AMC, les pays pouvant prétendre à l'aide de la GAVI ont accès à un financement prévisible de près de US\$ 1,5 milliard, destiné à l'acquisition de vaccins, pendant les 7 à 10 ans à venir. Au cours de cette période, il est prévu que ces pays à faible revenu s'acquittent d'une faible participation pour chaque dose de vaccin antipneumococcique conjugué (actuellement, <US\$ 0,30 par dose) et, aux termes de l'AMC, un approvisionnement en vaccins à prix réduit et prévisible leur sera garanti jusqu'à 10 ans après l'épuisement du financement de l'AMC.

Lors de la planification de cette introduction, les administrateurs de programmes nationaux de vaccination sont encouragés à évaluer et à améliorer leur gestion des vaccins et leur logistique afin de faciliter une délivrance sans faille du vaccin et à développer des plans pluriannuels comportant des estimations financières afin de garantir le financement de leur programme. Les vaccins utilisés dans les pays à faible revenu sont généralement fournis sous forme d'ampoules multidoses, qui permettent de réduire au minimum le volume de stockage dans la chaîne du froid et celui des déchets médicaux rejetés. Les vaccins antipneumococciques conjugués

capacity and transport capacity. PCV7 is available only in single-dose pre-filled glass syringes that are not automatically disabled, which leads to increased waste disposal and safety concerns associated with the potential re-use of syringes and needles.⁵

Surveillance is important in documenting the impact of vaccination on the burden of disease and on transmission patterns, including changes in the prevalence of pneumococcal serotypes. However, as noted in WHO's position statement on PCV,¹ the absence of surveillance should not be a barrier to introducing PCV. Although all health officials in a country should strive to build the capacity to conduct high-quality surveillance, this information may be most useful among the first countries to introduce the vaccine or those places with special populations of interest, for example where there is a high prevalence of HIV infection.¹

The slow uptake of hepatitis B vaccine worldwide, which occurred during a 20-year period, prompted the recognition that financial and technical support were needed to facilitate more rapid introduction of new and underutilized vaccines. Multiple factors – co-financing from the GAVI Alliance, technical support, a global WHO recommendation and guaranteed supply – facilitated country-level decision-making among GAVI-eligible countries to introduce *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, which similarly had been underutilized. Strategies need to be developed to support introduction among middle-income, non-GAVI-eligible countries where donor support is lacking. The availability of up to 10 years of financial support to introduce new vaccines in low-income countries reduces the financial obstacles during this period. New formulations of PCV (10-valent or 13-valent) are scheduled to become available in some countries within 2 years. It is estimated that the global use of PCV will help prevent 5.4–7.7 million deaths among children by 2030.⁶ Overcoming the challenges to global introduction remains an urgent public health priority. ■

⁵ See No. 22, 2008, pp. 193–208

⁶ These estimates are derived from 2 sources: (i) the *AMC pilot proposal for pneumococcal vaccine* (<http://www.vaccineamc.org/files/AMCPilotProposal.pdf>), which cites 5.4 million deaths prevented, and (ii) the presentation on Advance Market Commitment for pneumococcal disease: innovative finance for development (http://www.gavialliance.org/resources/7._AMC.pdf), which cites 7.7 million deaths prevented.

actuels et ceux qu'il est prévu de mettre sur le marché nécessitent une augmentation des capacités de transport et de stockage dans la chaîne du froid. Le vaccin heptavalent n'est disponible que sous forme de seringues à dose unique préremplies et autobloquantes, d'où une augmentation des rejets de déchets et des préoccupations pour la sécurité, liées à la possibilité de réutilisation de ces seringues et de leurs aiguilles.⁵

La surveillance est importante pour pouvoir documenter l'impact de la vaccination sur la charge de morbidité et sur les schémas de transmission, et notamment les évolutions de la prévalence des sérotypes pneumococciques. Cependant, comme indiqué dans la déclaration de position de l'OMS sur les vaccins antipneumococciques,¹ l'absence de surveillance ne doit pas être un obstacle à l'introduction de ces vaccins. Même si les responsables de la santé des pays concernés doivent s'efforcer de constituer des capacités pour mener une surveillance de qualité, c'est aux pays introduisant en premier ces vaccins ou aux zones abritant des populations présentant des spécificités en rapport avec eux, par exemple les zones de forte prévalence du VIH, que les informations de la surveillance seront les plus utiles.¹

La lente mise en place dans le monde de la vaccination contre l'hépatite B, qui a pris près d'une vingtaine d'années, a incité à reconnaître la nécessité d'un soutien financier et technique pour accélérer l'introduction de vaccins nouveaux et sous-utilisés. Plusieurs facteurs – un cofinancement par l'Alliance GAVI, un soutien technique, une recommandation mondiale de l'OMS et la garantie des approvisionnements – ont facilité, dans les pays pouvant prétendre à l'aide de la GAVI, la prise au niveau national de la décision d'introduire le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* type b, également sous-utilisé. Il convient d'élaborer des stratégies pour appuyer l'introduction du vaccin antipneumococcique dans des pays à revenu moyen, ne pouvant prétendre à l'aide de la GAVI et ne bénéficiant guère du soutien des donateurs. La disponibilité sur une période allant jusqu'à 10 ans d'une aide financière pour introduire de nouveaux vaccins dans les pays à faible revenu aplanira les obstacles financiers pendant cette période. De nouvelles formulations de vaccin antipneumococcique conjugué (10-valent ou 13-valent) devraient être disponibles dans certains pays d'ici à 2 ans. On estime que l'utilisation de ce type de vaccin à l'échelle mondiale contribuera à prévenir, d'ici 2030, 5,4 à 7,7 millions de décès chez l'enfant.⁶ Surmonter les obstacles freinant l'introduction mondiale reste une priorité urgente pour la santé publique. ■

⁵ Voir N° 22, 2008, pp. 193-208

⁶ Ces estimations sont tirées de 2 sources: (i) l'*AMC pilot proposal for pneumococcal vaccine* (<http://www.vaccineamc.org/files/AMCPilotProposal.pdf>), qui indique 5,4 millions de décès évités, et (ii) la présentation de l'AMC pour les pneumocoques; *Innovative finance for development* (http://www.gavialliance.org/resources/7._AMC.pdf), qui mentionne 7,7 millions de décès évités.

CORRIGENDUM TO No. 36, 2008

Please read as follows (changes shown in ***bold italics***).

Page 322, Table 1, Eastern Mediterranean, “% ITD results within 60 days of paralysis onset, 2007”

Please replace 76.5 by ***96***

Page 322, Table 1, Eastern Mediterranean, “% ITD results within 60 days of paralysis onset, 2008”

Please replace 75.2 by ***96.8***

RECTIFICATIF AU No. 36, 2008

Prière de lire comme suit (changements indiqués en ***gras italique***).

Page 322, Tableau 1, Méditerranée orientale, colonne «% de résultats de la DIT reçus dans les 60 jours suivant le début de la paralysie, 2007.»

Merci de remplacer 76.5 par ***96***

Page 322, Tableau 1, Méditerranée orientale, colonne «% de résultats de la DIT reçus dans les 60 jours suivant le début de la paralysie, 2008.»

Merci de remplacer 75.2 par ***96.8***