



## Contents

- 1 Immunization and Vaccine related Implementation Research Advisory Committee (IVIR-AC): summary of conclusions and recommendations 17–19 September 2014 meeting

## Sommaire

- 1 Comité consultatif sur la vaccination et la recherche sur la mise en œuvre des vaccins (IVIR-AC): résumé des conclusions et recommandations Réunion du 17 au 19 septembre 2014

## Immunization and Vaccine related Implementation Research Advisory Committee (IVIR-AC): summary of conclusions and recommendations 17–19 September 2014 meeting

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

#### Comprehensive WHO VPD burden and impact assessment framework

*Is the proposed framework useful? Were any emerging gaps presented or any concerns?*

IVIR-AC welcomes the proposed framework and supports the role of WHO in facilitating a hub of burden of disease and impact assessment work including an associated network of experts. IVIR-AC's role and scope within the proposed framework should entail: reviewing evidence, identifying gaps, biases and limitations, assessing research methodology, commenting on analytic approaches, correctly utilizing models, and maintaining participation of at least 2 IVIR-AC members in each subgroup to be established. Subgroups should identify any clear gaps and both value-added and unnecessary duplication of effort to better direct future modeling and vaccination programme work.

In order to sustain the impact framework in line with relevant policy questions at global and local levels, institutional capacity is needed while funding from various partners is streamlined according to the proposed framework. IVIR-AC encourages partners in the immunization field and other interested parties to contribute to the framework and to utilize it.

#### Pertussis impact modeling review

*What are the best modeling approaches to address policy questions defined by SAGE regarding pertussis vaccines?*

## Comité consultatif sur la vaccination et la recherche sur la mise en œuvre des vaccins (IVIR-AC): résumé des conclusions et recommandations Réunion du 17 au 19 septembre 2014

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

#### Cadre global OMS d'évaluation de la charge et de l'impact des maladies à prévention vaccinale

*Le cadre proposé est-il utile? Des lacunes apparaissant ou des préoccupations ont-elles été présentées?*

Le Comité se félicite du cadre proposé et souscrit au rôle de l'OMS pour organiser une plateforme de travail concernant l'évaluation de la charge et de l'impact des maladies, comprenant un réseau associé d'experts. Le rôle et le champ d'activité du Comité dans le cadre proposé doivent comporter: l'examen des données factuelles, la détermination des lacunes, des biais et des limites, l'évaluation des méthodes de recherche, des observations sur les approches analytiques, l'utilisation correcte des modèles et le maintien de la participation d'au moins 2 membres du Comité dans chacun des sous-groupes à mettre en place. Ceux-ci doivent identifier toute lacune manifeste, ainsi que les efforts apportant une valeur ajoutée comme les doublons inutiles pour mieux orienter les travaux futurs en matière de modélisation et de programme de travail sur la vaccination.

Afin de mieux soutenir le cadre d'évaluation de l'impact correspondant aux questions politiques pertinentes aux niveaux mondial et local, des moyens institutionnels sont nécessaires tout en rationalisant les financements de la part des divers partenaires en fonction du cadre proposé. Le Comité encourage les partenaires dans le domaine de la vaccination et d'autres parties prenantes à apporter leur contribution au cadre et à l'utiliser.

#### Examen de la modélisation de l'impact sur la coqueluche

*Quelles sont les meilleures méthodes de modélisation pour répondre aux questions politiques soulevées par le SAGE en ce qui concerne les vaccins anticoquelucheux?*

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

01.2015

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

The models seem to be appropriate in terms of structure to better understand both schedule optimization in various countries and transmission settings, and how high-income country (HIC) experiences can inform potential resurgences in low- and middle-income countries (LMICs). Availability and quality of data is the key problem, thus IVIR-AC calls for better surveillance systems in all countries, particularly in LMICs where virtually no data exist.

An IVIR-AC subgroup under the WHO VPD burden and impact assessment framework will be formed to identify specific data needs as an input for various models by conjoining modeler needs with epidemiologic expertise. Three IVIR-AC members volunteered to join the sub-group and report back to the IVIR-AC in 2015.

### **WHO pertussis burden modeling**

*Does the proposed model provide reliable estimations of the pertussis burden?*

IVIR-AC recognized that the new global pertussis burden model had significant limitations: results from the expert solicitation exercise were too broad, the age groups too wide (should focus on children aged <5 years only if the primary objective is to estimate the burden of severe disease, including death) and the very wide range of potential estimates used for model parameters did not reduce uncertainty in pertussis burden estimates in a useful way.

IVIR-AC suggests convening a subgroup to explore the potential way forward to revise the presented global pertussis model in combination with new pertussis data available since 2012 in scientific publications and from the WHO IER group. This subgroup should include the mathematical modeling groups represented in the previous pertussis impact modelling session.

### **Meningitis A vaccine impact assessment**

*Is the proposed approach adequate to assess meningitis A vaccination?*

IVIR-AC agreed that the dynamic model presented is the appropriate approach to understanding the long-term impact of current campaigns and of future meningitis A vaccination strategies.

Assumptions of the model need further sensitivity and uncertainty analysis, such as varying assumptions of duration of natural immunity following infection or carriage, age structure determinants of the model, and a term to incorporate seasonality into the model. IVIR-AC recommends that an improved presentation of results is needed to capture the stochastic nature of the model, i.e. reporting the uncertainty intervals around average model predictions.

IVIR-AC emphasized the need to understand investments in prevention of specific serogroup meningococcal meningitis by estimating the economic impact and benefits of MenAfriVac, vaccination programmes, and various vaccination strategies for the future.

### **Impact evaluation of Hepatitis B vaccines**

*Is the proposed approach adequate to assess hepatitis B vaccination?*

IVIR-AC found the work presented to be of high quality and exemplary with regard to how subgroups under the

Les modèles semblent adaptés en termes de structure à la fois pour mieux comprendre l'optimisation des calendriers de vaccination dans les divers pays et situations de transmission et pour savoir comment tirer les leçons des expériences dans les pays à haut revenu pour mieux connaître les résurgences potentielles dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Le problème essentiel tient à la disponibilité et à la qualité des données, de sorte que le Comité appelle à améliorer les systèmes de surveillance dans tous les pays, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire où il n'y a pratiquement pas de données.

Un sous-groupe du Comité sera établi au titre du cadre global OMS d'évaluation de la charge et de l'impact des maladies à prévention vaccinale pour déterminer les besoins spécifiques en matière de données nécessaires pour les différents modèles en associant les besoins des modélisateurs et l'expertise épidémiologique. Trois membres de l'IVIR-AC se sont portés volontaires pour se joindre à ce sous-groupe et présenter un rapport au Comité en 2015.

### **Modélisation par l'OMS de la charge de la coqueluche**

*Le modèle proposé donne-t-il des estimations fiables de la charge de la coqueluche?*

Le Comité a reconnu que le nouveau modèle mondial comportait des limitations importantes: les résultats de l'exercice sollicitant les experts étaient trop larges, les tranches d'âges trop grandes (il faudrait se concentrer sur les enfants de <5 ans seulement si l'objectif principal est d'estimer la charge de morbidité pour les formes graves, y compris mortelles) et les estimations potentielles très étendues utilisées pour les paramètres du modèle ne réduisaient pas de manière utile les incertitudes dans les estimations de la charge de la coqueluche.

Le Comité a proposé de réunir un sous-groupe pour examiner le moyen potentiel de réviser le modèle mondial présenté pour la coqueluche, en association avec les nouvelles données disponibles sur cette maladie depuis 2012 dans des publications scientifiques et auprès du groupe IER de l'OMS. Ce sous-groupe devrait inclure les groupes de modélisation mathématique ayant participé à la session précédente de modélisation de l'impact de la coqueluche.

### **Évaluation de l'impact du vaccin contre la méningite A**

*L'approche proposée convient-elle pour évaluer la vaccination contre la méningite A?*

Le Comité a reconnu que le modèle dynamique présenté est l'approche qui convient pour comprendre l'impact sur le long terme des campagnes actuelles et des stratégies futures de vaccination contre la méningite A.

Les hypothèses de base du modèle ont besoin d'une plus grande sensibilité et d'une analyse de l'incertitude avec, par exemple, diverses hypothèses sur la durée de l'immunité naturelle après l'infection ou le portage, les déterminants du modèle concernant la pyramide des âges et un facteur intégrant la saisonnalité. Le Comité pense qu'une présentation améliorée des résultats est nécessaire pour saisir la nature stochastique du modèle, c'est-à-dire la notification des intervalles d'incertitude entourant les prévisions moyennes du modèle.

Le Comité a insisté sur la nécessité de comprendre les investissements dans la prévention des sérogroupes spécifiques de méningite à méningocoque en estimant l'impact économique et les avantages du MenAfriVac, des programmes de vaccination et des diverses stratégies de vaccination pour l'avenir.

### **Évaluation de l'impact des vaccins contre l'hépatite B**

*L'approche proposée convient-elle pour évaluer la vaccination contre l'hépatite B?*

Le Comité a observé que les travaux présentés étaient de grande qualité et exemplaires en ce qui concerne la façon dont les

WHO VPD burden and impact assessment framework may function, both in terms of process (i.e. IVIR-AC's involvement) and activities carried out (e.g. comprehensive and detailed systematic literature reviews).

IVIR-AC highlighted the need for modeling of scenarios to also include comparisons of no birth dose versus birth dose. In particular, there would be value in defining the impact of a birth dose in terms of immunogenicity, and to better understand the issues related to its implementation, such as cost and cost-effectiveness across local, country and regional levels.

To better inform decision-makers in middle-income countries (MICs), IVIR-AC recommended that liver cancer screening, treatment options, and outcomes should be incorporated in the models. IVIR-AC suggested that there is value in comparing the current model with a previously developed model used by Gavi and WHO. These comparisons should include provisions to compare outcomes of both models with the same data inputs and model assumptions.

IVIR-AC identified the need to address quality of life with chronic hepatitis infection in addition to mortality outcomes in impact evaluation studies.

### **Decade of Vaccine Economics (DOVE)**

*Is the proposed approach adequate? Do the individual model components meet the state-of-the-art modeling requirements?*

IVIR-AC recognized that the ambitious nature of the DOVE study aims to provide global estimates of resources needed for accomplishing the objectives of the Global Vaccine Action Plan (GVAP) and to provide return on investment information to donors. IVIR-AC made the following observations about limitations of methodology used and recommended these be acknowledged and addressed more thoroughly in order to enhance the utility of the document for donors and vaccine agencies.

Many of the individual disease model components do not meet idealized state-of-the-art modeling requirements, but IVIR-AC acknowledged that this is a massive task because of the scale of the DOVE project. Where possible, disease model comparisons should be done to more adequately determine the face validity of the model predictions. Therefore IVIR-AC felt that the current DOVE model should not be used to compare impact between vaccines due to concerns related to oversimplified assumptions regarding linearity in benefits with coverage and a substantial amount of data extrapolation. The relationship between coverage and impact will vary widely for different pathogens and vaccines.

IVIR-AC felt users of both the model and the model results should be made explicitly aware that the marginal costs and benefits scale linearly with vaccination coverage in many of the disease models. This simplifying assumption has a differential impact for the assessment of various disease burdens, and users seeking to apply these data to inform vaccine programme choices would need to fully understand its potential influence on priority ordering for different vaccine candidates. IVIR-AC felt that increased transparency and clarity regarding all methods used would provide a stronger basis for a broad range of stakeholders to understand what the DOVE project can and cannot provide. Rather than additional explanation, IVIR-AC asked for concise and precise doc-

uments. Les sous-groupes peuvent fonctionner dans le cadre global OMS d'évaluation de la charge et de l'impact des maladies à prévention vaccinale, que ce soit en termes de procédures (c'est-à-dire l'engagement de l'IVIR-AC) et d'activités menées (par exemple des examens systématiques complets et détaillés de la littérature).

Le Comité a insisté sur la nécessité de modéliser des scénarios incluant aussi des comparaisons entre le fait de ne pas administrer de dose à la naissance et d'en donner une. Il serait en particulier utile de définir l'impact d'une dose à la naissance en termes d'immunogénicité et de mieux comprendre les aspects relatifs à la mise en œuvre, comme le coût et le rapport coût/efficacité aux niveaux local, national et régional.

Pour mieux informer les décideurs dans les pays à revenu intermédiaire, le Comité a recommandé d'intégrer dans les modèles le dépistage des cancers hépatiques, les options thérapeutiques et les issues. Il a estimé qu'il était utile de comparer le modèle actuel avec celui élaboré précédemment et utilisé par Gavi, l'Alliance du vaccin, et l'OMS. Ces comparaisons doivent comporter des dispositions pour comparer les résultats des deux modèles en partant des mêmes données et hypothèses de départ.

Le Comité a reconnu le besoin de s'occuper de la qualité de vie pour les personnes atteintes d'hépatite chronique, en plus de la mortalité, au niveau des études d'évaluation de l'impact.

### **Décennie sur l'aspect économique des vaccins (DOVE, Decade of Vaccine Economics)**

*L'approche proposée convient-elle? Chaque modèle individuel répond-il aux exigences des techniques les plus avancées de modélisation?*

Le Comité a reconnu que l'étude DOVE a pour ambition de fournir des estimations mondiales des ressources nécessaires pour atteindre les objectifs du Plan d'action mondial pour les vaccins (GVAP) et, pour les donateurs, d'obtenir des informations sur le retour sur investissement. Il a fait les observations ci-après concernant les limitations de la méthode et a recommandé d'en tenir compte et d'y répondre plus soigneusement pour renforcer l'utilité du document pour les bailleurs de fonds et les institutions s'occupant de la vaccination.

De nombreux éléments du modèle pour les maladies prises séparément ne répondent pas aux exigences des techniques idéales les plus avancées de modélisation, mais le Comité a reconnu qu'il s'agit là d'une tâche énorme compte tenu de l'ampleur du projet DOVE. Là où c'est possible, des comparaisons des modèles pour les maladies doivent être faites pour déterminer comme il convient la validité apparente des prévisions. Le Comité a par conséquent estimé que le modèle DOVE actuel ne devait pas être utilisé pour comparer l'impact entre les vaccins en raison de problèmes liés à des hypothèses de départ trop simplifiées concernant la linéarité des avantages avec la couverture et une quantité importante de données extrapolées. La relation entre la couverture et l'impact variera beaucoup selon les agents pathogènes et les vaccins.

Le Comité a estimé qu'il fallait faire savoir explicitement à ceux qui utilisent le modèle et les résultats de celui-ci qu'il y avait une échelle linéaire entre les coûts marginaux, les avantages et la couverture vaccinale pour de nombreuses maladies. Cette hypothèse simplifiée a un impact différentiel pour évaluer les diverses charges de morbidité, et les utilisateurs souhaitant appliquer ces données pour orienter les choix des programmes de vaccination doivent pleinement comprendre son influence potentielle sur l'ordre des priorités pour les différents vaccins candidats. Le Comité a estimé que l'amélioration de la transparence et de la clarté des méthodes utilisées donnerait une base plus solide pour un grand nombre de parties intéressées, leur permettant de saisir ce qu'elles peuvent obtenir ou non du projet DOVE. Plutôt que des explications supplémentaires, il a

umentation of assumptions and methods. For example, this would include justification of decisions made with regard to data quality grading and percentage of missing data prior to imputation for each input parameter.

IVIR-AC highlighted that given the many assumptions and extrapolations of the different model components, more refined sensitivity and uncertainty analyses are needed. IVIR-AC suggested that in any future efforts in the DOVE modeling work, immunization programme performance and process indicators should be included, as the current model assesses the return on investment only in terms of outcome indicators.

### **Human Papilloma Virus vaccine cost-effectiveness tool (Papillomavirus Rapid Interface for Modelling and Economics (PRIME))**

*Does IVIR-AC consider PRIME to be a suitable model to use as a demonstration tool and to provide a conservative estimate of the cost effectiveness of vaccinating girls prior to sexual debut in LMICs? If there is opportunity to develop PRIME further, what areas of extensions and/or development to PRIME would IVIR-AC consider most useful?*

IVIR-AC agreed that PRIME is a suitable model to use as a demonstration and planning tool to answer the simple question of whether vaccinating pre-adolescent girls with HPV vaccines is cost effective. Other dynamic issues concerning implementation of HPV vaccination cannot and should not be addressed with PRIME (e.g. screening, different schedules etc.) and the model purpose and limitations should be communicated clearly to potential users.

IVIR-AC questioned whether PRIME provides appropriately conservative estimates given: (a) the 95% coverage assumption for the 3-dose schedule; (b) the GLOBOCAN project incidence numbers used which in some settings are not necessarily conservative; (c) and the relevance of cervical cancer screening programme implementation in some countries. It was recommended that sources and ratings of data quality should be described when presenting the model. Furthermore, PRIME should conduct more detailed uncertainty and sensitivity analysis to better understand the influence of these assumptions on the model outcomes. Rather than expanding PRIME to include cervical cancer screening and herd effects, IVIR-AC recommends developing a separate dynamic model (that may be built on existing models used in HICs) for 1 or 2 countries with available data (e.g. United Republic of Tanzania and Thailand), which may also be used to further validate PRIME.

Given the questions on HPV implementation and implications for national immunization budgets in LMICs, it is important to consider inclusion of budget impact analysis in PRIME rather than cost-effectiveness alone.

In line with past IVIR-AC recommendations on complex infectious disease models there is a need to develop an emulator-interface<sup>1</sup> to be used as a complementary user-friendly tool for decision-making to better account for variable HPV transmission dynamics and settings.

<sup>1</sup> An emulator mimics the behaviour of the complex model from which it was derived based on the input-output relationship of many runs of that complex model. The influence of changing influential parameters can then be instantaneously explored by a lay person through a user-friendly interface for the emulator, with the advantage that the underlying complexity is taken into account.

demandé une documentation concise et précise sur les hypothèses de base et les méthodes. Par exemple, cela comporterait la justification des décisions prises sur l'établissement de la qualité des données et le pourcentage de données manquantes avant l'imputation de chaque paramètre d'entrée.

Le Comité a fait ressortir que, compte tenu des nombreuses hypothèses de départ et extrapolations pour les différents éléments du modèle, il fallait une sensibilité plus grande et des analyses plus fines de l'incertitude. Il a proposé d'inclure, dans les travaux de modélisation futurs pour DOVE, des indicateurs de performance et de processus des programmes, le modèle actuel n'évaluant le retour sur investissement qu'en termes d'indicateurs de résultats.

### **Outil d'établissement du rapport coût/efficacité du vaccin contre le papillomavirus humain (Papillomavirus Rapid Interface for Modelling and Economics (PRIME))**

*Le Comité considère-t-il cet outil comme un modèle souhaitable pour la démonstration et pour fournir des estimations prudentes du rapport coût/efficacité de la vaccination des jeunes filles avant les premiers rapports sexuels dans les pays à revenu faible ou intermédiaire? Si l'on a la possibilité de développer davantage l'outil PRIME, quels sont les domaines d'extension ou de perfectionnement que le Comité considère comme les plus utiles?*

Le Comité a reconnu que PRIME convient comme modèle de démonstration et de planification pour répondre à la question simple du rapport coût/efficacité de la vaccination anti-PVH des préadolescentes. D'autres aspects dynamiques concernant la mise en œuvre de cette vaccination ne peuvent pas et ne doivent pas être étudiés avec cet outil (par exemple le dépistage, les différents calendriers, etc.) et il faut informer clairement les utilisateurs potentiels de la finalité et des limitations de ce modèle.

Le Comité s'est demandé si l'outil PRIME fournit des estimations suffisamment prudentes du fait: a) de l'hypothèse d'une couverture de 95 % du calendrier à 3 doses; b) des chiffres de l'incidence du projet GLOBOCAN qui, utilisés dans certaines situations, ne sont pas forcément modérés; et c) de la pertinence de l'application du programme de dépistage du cancer du col de l'utérus dans certains pays. Il a été recommandé de décrire les sources et l'évaluation de la qualité des données au moment de présenter le modèle. De plus, il faudrait faire des analyses plus détaillées de l'incertitude et de la sensibilité pour comprendre l'influence des hypothèses de départ sur les résultats du modèle PRIME. Plutôt que d'étendre celui-ci pour couvrir le dépistage du cancer du col et les effets de groupe, le Comité recommande de mettre au point un modèle dynamique séparé (pouvant se baser sur les modèles existants dans les pays à revenu élevé) dans 1 ou 2 pays disposant des données nécessaires (par exemple la République-Unie de Tanzanie et la Thaïlande), qui pourra également être utilisé pour continuer à valider l'outil PRIME.

Compte tenu des questions sur la mise en œuvre du vaccin contre le PVH et des conséquences pour les budgets nationaux de la vaccination dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, il est important d'envisager d'inclure dans l'outil PRIME une analyse de l'impact budgétaire plutôt que le simple rapport coût/efficacité.

Conformément aux recommandations du Comité dans le passé sur les modèles complexes de maladies infectieuses, il est nécessaire d'élaborer une interface-émulateur<sup>1</sup> à utiliser comme outil complémentaire convivial pour la prise de décisions, afin de mieux rendre compte des dynamiques et situations variables de la transmission du PVH.

<sup>1</sup> Un émulateur imite le comportement du modèle complexe à partir duquel il a été dérivé sur la base du lien entre les moyens déployés et les résultats après de multiples applications de ce modèle complexe. L'influence de la modification de paramètres influents peut alors être étudiée par un non-spécialiste au moyen d'une interface conviviale avec l'émulateur, l'avantage étant que la complexité sous-jacente est alors prise en compte.

## Typhoid disease burden, impact and economic assessment

**Disease burden:** *Is the proposed approach robust as a base case?*

**Transmission models:** *What are the specific scenarios or sensitivity analyses on impact estimates that are required? Are the current model structures appropriate for global impact modeling?*

**COI/CEA:** *The variation in the cost of illness by geographic regions is not captured. How best could this be addressed?*

IVIR-AC noted the absence of data on a number of key parameters and assumptions used for the analyses presented. IVIR-AC recommended that further analysis should be done where data are available, such as on urbanization, water quality, food safety and security. Further stratification on existing heterogeneity in the data and burden of typhoid within countries and local settings was suggested. The IVIR-AC also discussed the utility of performing an Expected Value of Information analysis to determine model drivers and key parameters to direct investments in future research and data collection.

IVIR-AC observed that the case fatality rate (CFR) used for burden of disease calculations might be conservative. Also, some members felt there may be publication bias from the meta-analysis contributing to uncertainty in the estimate (studies showing high CFR may be more likely to be published than those that show low CFR). As a main driver of the burden of disease (BOD) and Cost of Illness (COI) models the CFR should incorporate access to and utilization of care more comprehensively in both models. IVIR-AC noted that deaths were up to 4-fold higher in the COI model where an incidence adjustment accounted for the lack of access to and utilization of care in both hospitalized and non-hospitalized cases. Therefore IVIR-AC recommends an erratum in the forthcoming publication in *Lancet Global Health* highlighting that the published BOD estimates may underestimate deaths in the current global context where access to and utilization of care may be limited.

Most of the key parameters such as CFR, productivity, and hospitalizations for the BoD and COI model are based on data from literature reviews comprising primarily vaccine trials of varying sizes, which may introduce publication bias due to small numbers and/or a focus on populations that are eligible for these types of trials. IVIR-AC observed that heterogeneity in transmission should be considered since it may have implications for vaccine effectiveness within the impact modeling. More uncertainty analysis is required because vaccine effectiveness of various schedules remains largely unknown for the variety of conjugate vaccines and ecological factors in settings where they likely to be used.

The productivity losses utilized as the main driver for the economic burden study are based on a single average from 6 countries, which may not be generalizable. IVIR-AC recommends stratifying by group of countries and settings important for typhoid transmission and burden.

IVIR-AC recognizes that new data arising from proposed multi-centre studies in Africa and in south Asia (expected to begin in 2015 and extend for 3 years) will provide valuable inputs adding substantial precision to the burden of disease models.

## Charge de morbidité, impact et évaluation économique de la typhoïde

**Charge de morbidité:** *L'approche proposée est-elle robuste comme scénario de base?*

**Modèles de transmission:** *Quels sont les scénarios spécifiques ou les analyses de sensibilité sur les estimations de l'impact qui sont requis? Les structures actuelles de modèle conviennent-elles pour une modélisation mondiale de l'impact?*

**Coût de la maladie/Analyses du rapport coût/efficacité:** *La variation du coût de la maladie selon les régions géographiques n'est pas saisie. Comment résoudre au mieux ce point?*

Le Comité a noté l'absence de données pour un certain nombre de paramètres essentiels et d'hypothèses utilisées pour les analyses présentées. Il a recommandé de faire des analyses complémentaires lorsque des données sont disponibles, par exemple sur l'urbanisation, la qualité de l'eau, la sécurité sanitaire des aliments et la sécurité alimentaire. De nouvelles stratifications pour l'hétérogénéité qui existe dans les données et la charge de la typhoïde selon les pays et les situations locales ont été proposées. Le Comité a également étudié l'utilité de procéder à une analyse de la valeur escomptée des informations pour déterminer les éléments moteurs des modèles et les paramètres essentiels pour orienter les investissements dans la recherche et la collecte des données à l'avenir.

Le Comité a observé que le taux de létalité (TL) utilisé pour calculer la charge de morbidité pouvait être une valeur basse. Certains membres ont également estimé qu'il pouvait y avoir un biais dans les publications soumises à la méta-analyse, contribuant à l'incertitude de l'estimation (les études indiquant un TL élevé ayant une plus grande probabilité d'être publiées que celles donnant un faible TL). Le principal élément moteur des modèles de la charge de morbidité et du coût de la maladie étant le TL, il faudrait intégrer l'accès et le recours aux soins d'une manière plus complète pour ces deux modèles. Le Comité a observé que le nombre des décès était multiplié par quatre dans le modèle de coût de la maladie où un ajustement de l'incidence rend compte du manque d'accès et de recours aux soins à la fois pour les cas hospitalisés et ambulatoires. Il recommande donc d'ajouter un erratum à la prochaine publication dans *Lancet Global Health* indiquant que les chiffres publiés pour la charge de morbidité pourraient sous-estimer le nombre des décès dans le contexte mondial actuel où l'accès et le recours aux soins peuvent être limités.

Dans les modèles sur la charge de morbidité et le coût de la maladie, la plupart des principaux paramètres, comme le TL, la productivité et les hospitalisations, se fondent sur des données provenant d'examen de la littérature portant principalement sur des essais de vaccins d'ampleur diverse, pouvant introduire des biais dans les publications dus aux nombres réduits et/ou à la priorité donnée aux populations remplissant les conditions requises pour les essais de ce type. Le Comité a fait observer qu'il fallait envisager l'hétérogénéité de la transmission car elle peut avoir des implications sur l'efficacité du vaccin dans la modélisation de l'impact. Une analyse plus approfondie de l'incertitude est requise parce que l'efficacité des vaccins selon les différents calendriers demeure largement inconnue pour les divers vaccins conjugués et facteurs écologiques prévalant dans les situations où ils seront probablement utilisés.

Les pertes de productivité utilisées comme élément principal des études sur la charge économique se basent sur une moyenne unique à partir de 6 pays, qui peut ne pas être généralisable. Le Comité recommande une stratification par groupes de pays et situations importantes pour la transmission et la charge de la typhoïde.

Le Comité reconnaît que les nouvelles données produites par les études multicentriques proposées en Afrique et en Asie du Sud (qui doivent commencer en 2015 et durer 3 ans) apporteront des contributions utiles ajoutant une précision substantielle aux modèles de charge de morbidité.

Given the timelines of the various analyses reviewed, IVIR-AC requests the study team to present updates to the Committee in 2015, as a minimum, and by conference calls as needed.

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

#### **Reasons for non-vaccination**

*What kind of evaluation and methods are required to understand the root causes?*

To understand the root causes of non-vaccination, IVIR-AC suggests promoting and supporting community research studies linked to effective vaccine policy and media communications.

IVIR-AC recognizes that there are a variety of disparate factors related to non-vaccination, relating to political, ethnic, tribal or religious-based active barriers for immunization for all children living in certain areas (e.g. in regions of north-west Pakistan and northern Nigeria), concerns about adverse events regarding specific vaccines, and individual non-acceptance of vaccines. These factors require different strategies to improve coverage.

IVIR-AC observed that the WHO VPD burden and impact assessment framework should be populated by evidence from community studies on determinants, and acknowledged both the value and limitations of global answers to local problems with regard to non-vaccination. The outcomes of the deliberations of the SAGE meeting in October 2014 on vaccine hesitancy should help guide the way forward on the broader set of non-vaccination implementation research issues for the IVIR-AC subgroup.

An IVIR-AC subgroup should be established to work on research protocols (designs and instruments), considering when and how these may be used. Three IVIR-AC members volunteered to join the subgroup and report back to the IVIR-AC meeting in 2015.

#### **Integration of care for pneumonia and diarrhoeal diseases**

*What are priority research questions to support the integration of delivery of vaccines with other health interventions?*

IVIR-AC observed that the question is no longer whether to integrate but how, when and where to integrate. To study the integration of immunization services with other health interventions, IVIR-AC identified the need for standardization of research tools and protocols to be applied locally, by antigen and schedule, and to determine how to communicate the evidence on integration to decision-makers, programme managers, health workers and the community. However, IVIR-AC cautioned that integration must not compromise the quality of successful immunization programmes, and that documenting this should be an integral part of implementation research activities.

In line with the recommendations from the IVIR-AC Ad Hoc meeting in June 2014,<sup>2</sup> IVIR-AC recommended use

<sup>2</sup> To establish a subgroup to propose elements of the menu of solutions on the integration of care with immunization programmes; adherence to a 2-year time line with a selective approach to proposed integration at service delivery and management levels; and identification of a network of social scientists in different disease areas including country managers.

Compte tenu de la chronologie des diverses analyses examinées, le Comité a demandé à l'équipe chargée de l'étude de lui présenter au minimum des réactualisations en 2015, par audioconférences si nécessaire.

### **THÈME: Recherche pour réduire le plus possible les obstacles et améliorer la couverture des vaccins actuellement utilisés**

#### **Motifs de la non-vaccination**

*Quelle sorte d'évaluations et de méthodes sont nécessaires pour comprendre les causes profondes?*

Pour comprendre les causes profondes de la non-vaccination, le Comité suggère de promouvoir et de soutenir des travaux de recherche dans les communautés portant sur les politiques vaccinales efficaces et les communications dans les médias.

Le Comité reconnaît que le phénomène de la non vaccination obéit à divers facteurs, liés à des obstacles actifs d'origine politique, ethnique, tribale ou religieuse, empêchant de vacciner tous les enfants vivant dans certaines zones (par exemple des régions au nord-ouest du Pakistan et au nord du Nigéria), à des inquiétudes concernant les effets indésirables pour certains vaccins spécifiques et au refus individuel des vaccins. Ces facteurs nécessitent des stratégies différentes pour améliorer la couverture.

Le Comité a observé que le Cadre global OMS d'évaluation de la charge et de l'impact des maladies à prévention vaccinale devrait être alimenté par des données factuelles provenant d'études dans les communautés sur les déterminants et a reconnu à la fois l'utilité et les limitations des réponses mondiales aux problèmes locaux en matière de non-vaccination. Les résultats des délibérations sur l'hésitation à l'égard des vaccins lors de la réunion du SAGE devraient contribuer à établir la marche à suivre pour l'ensemble plus vaste des questions de la recherche sur la mise en œuvre liées à la non vaccination pour le sous-groupe de l'IVIR-AC.

Un sous-groupe de l'IVIR-AC devrait être créé pour travailler sur les protocoles de recherche (conceptions et instruments), en étudiant quand et comment ils doivent être utilisés. Trois membres du Comité se sont portés volontaires pour se joindre à ce sous-groupe et présenter un rapport à la réunion du Comité en 2015.

#### **Intégration des soins pour la pneumonie et les maladies diarrhéiques**

*Quelles sont les questions prioritaires pour la recherche afin de soutenir l'intégration de l'administration des vaccins avec d'autres interventions sanitaires?*

Le Comité a fait observer que la question n'était plus l'intégration en tant que telle, mais plutôt de déterminer comment, quand et où la faire. Pour étudier l'intégration des services de vaccination avec d'autres interventions sanitaires, il a constaté qu'il était nécessaire de standardiser les outils et protocoles de recherche à appliquer localement, selon l'antigène et le calendrier, et de déterminer comment communiquer les données factuelles sur l'intégration aux décideurs, aux administrateurs de programmes, aux agents de santé et aux communautés. Il a néanmoins averti que l'intégration ne devait pas compromettre la qualité des programmes de vaccination performants et que la documentation devait faire partie intégrante des activités de recherche sur la mise en œuvre.

Conformément aux recommandations de la réunion ad hoc du Comité en juin 2014,<sup>2</sup> le Comité a recommandé d'utiliser le

<sup>2</sup> Mettre en place un sous-groupe pour proposer les éléments du menu de solutions pour l'intégration des soins avec les programmes de vaccination; l'adhésion à un délai de 2 ans avec une approche sélective pour l'intégration proposée aux niveaux de la prestation et de la gestion des services; et l'identification d'un réseau de scientifiques dans le domaine social pour les différentes maladies, comprenant les administrateurs nationaux.

of the presented proposal project on “Evaluation of GAPPD interventions: example for Mazabuka District in Zambia” as a case study. Two IVIR-AC members agreed to assist with reviewing the assessment tool that is being developed for Zambia (and which is intended to be used in other countries) and report back to IVIR-AC at the 2015 meeting.

IVIR-AC observed the need to document and learn from the experiences of other ongoing disease programmes in the integration of immunization activities to inform research and implementation.

### **Missed opportunities for vaccination**

*What are the key next steps in terms of research in this area?*

IVIR-AC observed that the fundamental question for evaluating missed opportunities is the impact on overall vaccination coverage, and thus impact assessments must be carried out to measure this outcome. Studies of missed opportunities should include documentation of reasons for the missed opportunity, strategies to address these reasons, and measurement of impact (including on overall vaccination coverage) with robust methodology.

IVIR-AC suggested that these types of studies should be implemented rapidly in the African region using a version of the protocols and tools adapted from the experiences in Latin America. Rather than establishing a subgroup, IVIR-AC suggested that a consultant be identified to implement this work in collaboration with PAHO and AFRO colleagues to ensure the context that would inform adaptation, and report back to the IVIR-AC meeting 2015.

### **Non-specific effects of the vaccine research agenda**

*What are priority research questions to inform policy?*

IVIR-AC reviewed the epidemiologic and immunologic data presented to SAGE and concurs with the SAGE view that these data do not provide a basis to adjust policy. IVIR-AC cautioned that the epidemiological data reviewed consist mainly of observational studies and a few RCTs with high risk of bias; immunological data were derived from studies not specifically designed to assess the issue of non-specific effects of vaccines.

IVIR-AC will work to guide the development of standard protocols and implementation of high quality prospective studies (including RCTs where feasible), as observational studies are unlikely to provide conclusive evidence. At a minimum, studies should mimic RCT circumstances and should be sufficiently powered to assess whether there are gender differences related to non-specific effects of vaccines. Immunological analysis should become an essential part of future RCTs with clear methodology describing the outcomes being measured, their temporal relation to vaccination and how results can be interpreted. Future non-specific effects studies should consider inclusion of morbidity outcomes in addition to mortality.

IVIR-AC supports the proposal to establish a multi-disciplinary team with IVIR-AC participation to review the evidence and identify research questions. The priority research questions will continue to be refined by IVIR-AC informed by the deliberations from the proposed ad-hoc expert groups.

projet de proposition présenté dans l’«Évaluation des interventions dans le cadre du GAPPD (Plan d’action mondial intégré pour prévenir et combattre la pneumonie et la diarrhée): exemple pour le district de Mazabuka en Zambie» comme étude de cas. Deux membres du Comité ont accepté d’aider à l’examen de l’outil d’évaluation élaboré pour la Zambie (et dont l’utilisation est prévue dans d’autres pays) et de présenter un rapport à la réunion du Comité en 2015.

Le Comité a fait observer qu’il était nécessaire de documenter les expériences d’autres programmes en cours sur des maladies en matière d’intégration des activités de vaccination et d’en tirer les leçons pour orienter les recherches et la mise en œuvre.

### **Occasions manquées pour la vaccination**

*Quelles sont les prochaines étapes essentielles de la recherche dans ce domaine?*

Le Comité a fait observer que la question fondamentale pour évaluer les occasions manquées a trait à leur impact sur la couverture générale de la vaccination et il faut donc procéder à des évaluations de l’impact pour mesurer cet aspect. Les études sur les occasions manquées doivent inclure une documentation des raisons du problème, des stratégies pour y remédier et des mesures de l’impact (dont la couverture générale de la vaccination) au moyen d’une méthodologie solide.

Le Comité a suggéré de mettre en œuvre rapidement les études de ce type dans la Région africaine à l’aide d’une version des protocoles et outils adaptée à partir des expériences faites en Amérique latine. Plutôt que de mettre en place un sous-groupe, il a recommandé de désigner un consultant pour exécuter ce travail en collaboration avec les collègues de l’OPS et d’AFRO pour veiller au contexte devant orienter l’adaptation, et de présenter un rapport à la réunion du Comité en 2015.

### **Programme de recherche sur les effets non spécifiques des vaccins**

*Pour orienter la politique, quelles sont les questions prioritaires dans le domaine de la recherche?*

Le Comité a examiné les données épidémiologiques et immunologiques présentées au SAGE et souscrit à l’opinion de celui-ci selon laquelle ces données ne fournissent pas une base pour ajuster la politique. Le Comité a averti que les données épidémiologiques examinées proviennent principalement d’études d’observations et de quelques essais contrôlés randomisés et comportent un risque élevé de biais; les données immunologiques proviennent d’études qui ne sont pas précisément conçues pour évaluer la question des effets non spécifiques des vaccins.

Le Comité œuvrera pour orienter l’élaboration de protocoles standardisés et la mise en œuvre d’études prospectives de grande qualité (y compris des essais contrôlés randomisés là où ils sont faisables), les études observationnelles ayant peu de chances de fournir des données concluantes. Au minimum, les études doivent imiter les conditions des essais contrôlés randomisés et avoir une puissance suffisante pour évaluer s’il y a des différences entre les sexes pour ce qui est des effets non spécifiques des vaccins. L’analyse immunologique doit devenir un élément essentiel des futurs essais contrôlés randomisés, avec une méthodologie claire décrivant les effets à mesurer, leur lien dans le temps avec la vaccination et la manière dont on peut interpréter les résultats. Pour de futures études sur les effets non spécifiques, on envisagera d’inclure ceux sur la morbidité, en plus de la mortalité.

Le Comité souscrit à la proposition d’établir une équipe pluridisciplinaire, à laquelle il participera, pour examiner les données factuelles et déterminer les questions pour la recherche. Il continuera d’affiner les questions prioritaires en se fondant sur les délibérations des groupes d’experts constitués pour l’occasion.

Two IVIR-AC members volunteered to lead a subgroup to implement the work described above and to report back to the IVIR-AC meeting 2015.

## **THEME: Research to improve methods for monitoring of immunization programmes**

### **Coverage surveys**

*Are the revised methods useful to address existing shortcomings?*

IVIR-AC agreed that the revised method for coverage surveys is the proper way forward, but that statistical expertise will be required to implement the survey in the field. IVIR-AC identified the need to incorporate GPS technology to keep up with real time information and to improve the quality of survey sampling.

To identify the unreached populations, IVIR-AC recognized the need for qualitative studies and piloting of surveys in hard-to-reach settings such as in rural and urban areas of Bangladesh and Zimbabwe.

IVIR-AC identified the difficulty of interpreting new survey data in comparison with the data collected from previously used methods. Difficulties in monitoring progress and comparing cross-sectional data across methods and time must be addressed.

### **Gavi perspective on implementation research**

*What are the suggested research questions to improve process of the impact estimates/investment overall?*

IVIR-AC observed that the session was a product of many discussions related to WHO and Gavi Secretariat to create a consistent plan for communication in order to optimally utilize IVIR-AC capacity.

IVIR-AC agreed that the WHO VPD burden and impact assessment framework should be used to coordinate and leverage work from IVIR-AC and by using resources available in existing Gavi investments to fill the critical gaps in implementation research. IVIR-AC noted that Gavi's impact evaluation is important and should be used globally if the quality is ensured through an independent review process.

If Gavi seeks advice from IVIR-AC (e.g. review of models of interest to, or sponsored by, Gavi), Gavi staff are encouraged to engage IVIR-AC (via its Secretariat) from the start so that the Committee can provide early comments, rather than reviewing close-to-final stages of work, when it is not feasible to address critical concerns. IVIR-AC would provide its technical review of the work to WHO for formal endorsement as deemed appropriate. ■

Deux membres du Comité se sont portés volontaires pour diriger un sous groupe chargé de mettre en œuvre les travaux décrits ci-dessus et présenter un rapport à la réunion du Comité en 2015.

## **THÈME: Recherche pour améliorer les méthodes pour le suivi des programmes de vaccination**

### **Enquêtes sur la couverture**

*Les méthodes révisées sont-elles utiles pour combler les lacunes existantes?*

Le Comité a convenu que la méthode révisée pour les enquêtes sur la couverture est le moyen qui convient pour progresser, mais qu'une expertise dans le domaine des statistiques sera requise pour la mise en œuvre sur le terrain. Il a identifié le besoin d'incorporer la technologie du GPS pour suivre le rythme des informations en temps réel et améliorer la qualité de l'échantillonnage.

Pour identifier les populations qui n'ont pas été couvertes, le Comité a reconnu la nécessité de faire des études qualitatives et de conduire des enquêtes dans des régions difficilement accessibles, comme certaines zones rurales et urbaines du Bangladesh et du Zimbabwe.

Le Comité a vu la difficulté d'interpréter les données des nouvelles enquêtes par rapport à celles obtenues avec des méthodes précédemment utilisées. Il faut résoudre les difficultés pour suivre les progrès et comparer les données transversales d'une méthode et d'un moment à l'autre.

### **Perspective de Gavi concernant la recherche sur la mise en œuvre**

*Quelles sont les questions préconisées pour la recherche et améliorer globalement le processus d'estimation de l'impact/les investissements?*

Le Comité a fait observer que la session était le produit de nombreuses discussions liées à l'OMS et au Secrétariat de Gavi pour créer un plan cohérent de communication afin d'utiliser de manière optimale les capacités du Comité IVIR-AC.

Le Comité a convenu qu'il fallait utiliser le Cadre global OMS d'évaluation de la charge et de l'impact des maladies à prévention vaccinale pour coordonner et exploiter les travaux de l'IVIR-AC, en utilisant les ressources disponibles au sein des investissements actuels de Gavi pour combler les lacunes essentielles de la recherche sur la mise en œuvre. Il a noté que l'évaluation de l'impact par Gavi est importante et devait être employée à l'échelle mondiale si la qualité doit être garantie par le biais d'un processus d'examen indépendant.

Si Gavi veut obtenir des avis du Comité (par exemple un examen des modèles intéressants pour l'Alliance ou parrainé par elle), il est conseillé au personnel de l'Alliance d'engager le Comité (par le biais de son Secrétariat) dès le départ, de façon à ce que celui-ci puisse faire rapidement des observations, au lieu d'attendre un stade proche de la fin des travaux, à un moment où il n'est plus faisable de remédier à des problèmes critiques. Le Comité délivrera son examen technique de l'action de l'OMS pour approbation officielle s'il y a lieu. ■