# Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO is issuing a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccines combinations against diseases that have an international public health impact. These papers, which are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes, summarize essential background information on their respective diseases and vaccines and conclude by giving WHO's current position on their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO and, since April 2006, they have been reviewed and endorsed by WHO's Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization. The position papers are designed for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community, the scientific media and the public.

The current position paper on pneumococcal vaccines updates and replaces the corresponding paper previously published in the *Weekly Epidemiological Record*[1] concerning the use of pneumococcal conjugate vaccine in young children. These updated recommendations were endorsed by SAGE in November 2006.[2] Updated WHO policies on the use of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine will be published later following SAGE's review of data.

[1] See No. 14, 2003, pp. 110–119.

[2] See No. 1/2, 2007, pp. 1–16.

# Vaccin antipneumococcique conjugué pour la vaccination infantile – note d'information de l'OMS

Conformément à son mandat qui prévoit qu'elle conseille les Etats Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie régulièrement des notes de synthèse actualisées relatives à des vaccins et des associations vaccinales contre les maladies qui ont un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes concernent principalement l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations générales essentielles sur les maladies et les vaccins correspondants et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS sur leur utilisation dans le cadre mondial. Elles ont été examinées par un certain nombre de spécialistes à l'OMS et à l'extérieur et, depuis avril 2006, sont révisées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination. Elles sont principalement élaborées à l'intention des responsables nationaux de la santé publique et des directeurs de programmes de vaccination. Néanmoins, elles peuvent aussi intéresser les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, la communauté médicale, les professions de santé, les médias scientifiques et le public.

La présente note de synthèse sur les vaccins antipneumococciques met à jour et remplace la note précédemment publiée dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*[1] à propos de l'utilisation du vaccin antipneumococcique conjugué chez les jeunes enfants. Ces recommandations mises à jour ont été approuvées par le SAGE en novembre 2006.[2] La politique actualisée de l'OMS sur l'utilisation du vaccin polyosidique 23-valent sera publiée ultérieurement après examen des données par le SAGE.

[1] Voir N° 24, 2003, pp. 100-119.

[2] Voir N° 1/2, 2007, pp. 1-16.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION**
**Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ**
**Genève**

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

3.2007
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland



Pfizer EX1027, Page 1 of 12

## Summary and conclusions

Diseases caused by *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae* or pneumococcus) are a major public health problem worldwide. Serious diseases that are often caused by pneumococci include pneumonia, meningitis and febrile bacteraemia; otitis media, sinusitis and bronchitis are more common but less serious manifestations of infection. In 2005, WHO estimated that 1.6 million people die of pneumococcal disease every year; this estimate includes the deaths of 0.7–1 million children[3] aged <5 years, most of whom live in developing countries. The magnitude of the burden of pneumococcal disease among elderly people in developing countries is undefined. In the developed world, children aged <2 years and elderly people carry the major burden of disease. HIV infection and other conditions associated with immune deficiency greatly increase the likelihood of contracting pneumococcal disease. The growing resistance of *S. pneumoniae* to commonly used antibiotics underlines the urgent need for vaccines to be used to control pneumococcal disease.

Antibodies to capsular polysaccharide antigens of *S. pneumoniae* provide serotype-specific protection against pneumococcal infections; pneumococcal vaccines are designed to cover the serotypes most frequently associated with severe pneumococcal disease. Currently, a 7-valent polysaccharide–protein conjugate vaccine (PCV-7) and an unconjugated polysaccharide vaccine covering 23 serotypes are marketed internationally. The 23-valent vaccine is primarily designed for use in older children and adults who are at high risk for pneumococcal disease. It is not licensed for use in children aged <2 years who constitute the main target group for the vaccine recommendations presented here. Hence, the 23-valent vaccine will not be discussed further in this position paper.

Serotypes included in PCV-7 cover 65–80% of serotypes associated with invasive pneumococcal disease among young children in western industrialized countries. However, this coverage varies in different populations and may be lower in many developing countries. Other pneumococcal conjugate vaccines with wider serotype coverage, including a 10-valent vaccine and a 13-valent vaccine, are in the late stages of development.

PCV-7 is well tolerated and has a good safety profile. It induces a T-cell dependent immune response characterized by immune memory as well as a booster antibody response on subsequent challenge with the pneumococcal polysaccharides included in the vaccine. It also stimulates mucosal immunity, resulting in reduced nasopharyngeal carriage. The herd immunity effect observed with this vaccine is most likely the result of reduced transmission of vaccine-type pneumococci in the community as a result of decreased carriage. PCV-7 is highly immunogenic in all age groups, but it is currently licensed for use only in children aged <5 years, including infants aged <12 months.

In young children, protection against invasive pneumococcal disease caused by vaccine serotypes may exceed 90%; however, corresponding protection against acute otitis media is substantially lower. Following primary

[3] These figures are expected to be updated before the end of 2007.

## Résumé et conclusions

Les maladies provoquées par *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae* ou pneumocoque) constituent un problème important de santé publique partout dans le monde. Parmi les formes graves d'infections à pneumocoque figurent la pneumonie, la méningite et la bactériémie fébrile; l'otite moyenne, la sinusite et la bronchite étant des formes plus courantes, mais moins graves. En 2005, l'OMS a évalué à près de 1,6 million le nombre de personnes décédant chaque année d'une pneumococcie, parmi lesquelles 0,7 à 1 million d'enfants de <5 ans,[3] dont la plupart vivaient dans des pays en développement. L'ampleur de la charge de pneumococcies chez les personnes âgées des pays en développement n'est pas connue. Dans le monde développé, ce sont les enfants de <2 ans et les personnes âgées qui supportent la plus grande part de la charge de morbidité. La présence d'une infection à VIH ou d'une autre affection s'accompagnant d'un déficit immunitaire augmente fortement la probabilité de contracter une pneumococcie. La résistance croissante de *S. pneumoniae* aux antibiotiques communément employés souligne l'urgence d'avoir à disposition des vaccins contre les maladies pneumococciques.

Des anticorps dirigés contre les antigènes polyosidiques capsulaires de *S. pneumoniae* confèrent une protection spécifique de sérotype contre les infections à pneumocoque; les vaccins antipneumococciques sont conçus pour faire face aux sérotypes les plus fréquemment associés aux pneumococcies graves. Actuellement, un vaccin conjugué polyoside-protéine 7-valent et un vaccin polyosidique non conjugué, couvrant 23 sérotypes (23-valent) sont commercialisés au niveau international. Le vaccin 23-valent est principalement destiné aux enfants plus âgés et aux adultes exposés à un risque important de pneumococcie. Il n'est pas autorisé pour les enfants de <2 ans, qui sont la cible principale des recommandations vaccinales exposée dans cette note. C'est pourquoi le cas du vaccin 23-valent ne sera pas évoqué ici plus en détail.

Les sérotypes contenus dans le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent couvrent 65 à 80% des sérotypes associés à des pneumococcies invasives chez les jeunes enfants des pays occidentaux industrialisés. Cependant, cette couverture varie en fonction des populations et n'est pas aussi complète dans nombre de pays en développement. D'autres vaccins antipneumococciques conjugués à couverture sérotypique plus large, notamment un vaccin 10-valent et un vaccin 13-valent, sont à des stades avancés de développement.

Le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent est bien toléré et présente un bon profil d'innocuité. Il induit une réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T, caractérisée par une mémoire immunitaire et par une bonne réponse en anticorps aux polyosides pneumococciques contenus dans le vaccin lors d'une exposition ultérieure. Il stimule aussi l'immunité muqueuse, d'où une réduction du portage rhinopharyngé. L'effet d'immunisation collective observé avec ce vaccin résulte très probablement de la moindre transmission des pneumocoques de type vaccinal dans la communauté du fait de la réduction de ce portage. Le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent est fortement immunogène dans toutes les tranches d'âges, mais il n'est actuellement autorisé que pour les enfants de <5 ans, y compris les nourrissons de <12 mois.

Chez les jeunes enfants, la protection conférée contre les pneumococcies invasives par les sérotypes vaccinaux peut dépasser 90%; mais cette protection est nettement moindre contre l'otite moyenne aiguë. Après une primo-vaccination avant l'âge d'un

[3] Une mise à jour de ces chiffres est attendue avant fin 2007.



Pfizer EX1027, Page 2 of 12

immunization in infancy, the duration of protection against invasive disease has so far been shown to last at least 2–3 years, but it is expected to last considerably longer. As of January 2007, PCV-7 was registered in more than 70 countries and included in a dozen national immunization programmes. In most but not all countries, 3 doses of vaccine are administered during the first year of life. A 3-dose regimen given according to the current schedule in the Expanded Programme on Immunization is expected to confer a high level of protection against invasive pneumococcal disease. In some countries, 2 doses of PCV-7 are given during infancy, with a third dose offered early in the second year of life.

**Recognizing the heavy burden of pneumococcal disease occurring in young children and the safety and efficacy of PCV-7 in this age group, WHO considers that it should be a priority to include this vaccine in national immunization programmes, particularly in countries where mortality among children aged <5 years is >50/1000 live births or where >50 000 children die annually.**

**The burden of pneumococcal disease is substantially higher among individuals who are infected with HIV. Since pneumococcal conjugate vaccines have been shown to be safe and efficacious when used in children infected with HIV, WHO recommends that countries with a high prevalence of HIV prioritize the introduction of PCV-7. Furthermore, populations with a high prevalence of other underlying conditions that increase the risk of pneumococcal disease, such as sickle-cell disease, should also be targeted for vaccination.**

**Trials in several developing countries have demonstrated the efficacy of a 3-dose schedule for infants without a subsequent booster dose. This schedule is compatible with the schedules of national immunization programmes in many developing countries. The benefit of administering an additional dose in the second year of life requires further investigation in these settings. Similarly, consideration of alternative PCV-7 vaccination schedules – including delaying the administration of a third dose so it may be given along with measles vaccination or in the second year of life – should be guided by future research findings.**

**When the vaccine is first introduced into routine childhood immunization programmes a single catch-up dose of PCV-7 may be given to previously unvaccinated children aged 12–24 months and to children aged 2–5 years who are at high risk.**

**Countries are encouraged to conduct appropriate surveillance for pneumococcal disease in order to establish a baseline measurement of disease and to monitor the impact of vaccination. This is particularly important in those developing countries that will be among the first to introduce the vaccine and in countries with a high prevalence of HIV infection or other conditions known to increase the risk of pneumococcal disease.**

**Careful observation is necessary owing to the possibility that conjugate vaccines could result in a significant shift in prevailing pneumococcal serotypes that cause**

an, il a été prouvé à ce jour que la protection apportée durait au moins 2 à 3 ans, mais on escompte en fait une durée considérablement plus longue. En janvier 2007, le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent était homologué dans plus de 70 pays et inclus dans une dizaine de programmes nationaux de vaccination. Dans la plupart des pays, mais pas tous, on administre 3 doses vaccinales pendant la première année de vie. On s'attend à ce qu'un schéma de vaccination en 3 doses, administré selon le calendrier actuel du Programme élargi de vaccination, apporte un niveau de protection élevé contre les pneumococcies invasives. Dans certains pays, on administre 2 doses de vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent avant 12 mois, en proposant une troisième dose au début de la deuxième année de vie.

**Reconnaissant l'ampleur de la charge de morbidité due aux pneumococcies chez les jeunes enfants d'une part, et l'innocuité et l'efficacité du vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent dans cette tranche d'âges d'autre part, l'OMS considère comme prioritaire d'inclure ce vaccin dans les programmes nationaux de vaccination, notamment dans les pays où la mortalité chez les moins de 5 ans est supérieure à 50 pour 1000 enfants nés vivants et dans ceux où la moralité infantile annuelle est supérieure à 50 000.**

**Les individus infectés par le VIH sont substantiellement plus touchés par les maladies pneumococciques. Les vaccins antipneumococciques conjugués ayant fait la preuve de leur innocuité et de leur efficacité chez des enfants porteurs du VIH, l'OMS recommande que les pays de forte prévalence de ce virus considèrent comme prioritaire l'introduction du vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent. En outre, la vaccination doit cibler des populations parmi lesquelles d'autres affections sous-jacentes majorant le risque de maladie pneumococcique, comme la drépanocytose, sont fortement prévalentes.**

**Des essais menés dans plusieurs pays en développement ont démontré l'efficacité chez les nourrissons d'un schéma vaccinal en 3 doses, sans rappel ultérieur. Ce schéma est compatible avec ceux appliqués par les programmes nationaux de vaccination de nombreux pays en développement. Les avantages de l'administration d'une dose supplémentaire au cours de la deuxième année de vie doivent faire l'objet d'une étude plus poussée dans ces pays. De même, on envisagera en fonction des résultats futurs de la recherche d'autres schémas de vaccination par le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent, y compris l'administration plus tardive d'une troisième dose de manière à la pratiquer en même temps que la vaccination antirougeoleuse ou pendant la deuxième année de vie.**

**Lors de la première introduction de ce vaccin dans les programmes de vaccination systématique des enfants, on peut prévoir d'administrer une dose de rattrapage unique du vaccin 7-valent aux enfants de 12 à 24 mois non encore vaccinés et aux enfants de 2 à 5 ans les plus à risque.**

**Les pays sont encouragés à mener une surveillance appropriée des maladies pneumococciques afin de disposer d'une mesure de référence de la morbidité et de suivre l'impact de la vaccination. Cette surveillance est particulièrement importante dans les pays en développement qui seront parmi les premiers à introduire le vaccin et dans les pays de forte prévalence des infections à VIH ou d'autres affections connues pour accroître le risque de maladie pneumococcique.**

**Une observation étroite est nécessaire compte tenu du risque que les vaccins conjugués entraînent d'importantes variations des sérotypes pneumococciques dominants à l'origine de**



Pfizer EX1027, Page 3 of 12

**serious disease. To date, however, vaccine-induced replacement of prevailing pneumococcal serotypes has not been found to be a significant problem with respect to invasive disease.**

**Once pneumococcal vaccines offering broader serotype coverage become available, countries using PCV-7 should assess whether it would be helpful to switch to these vaccines. This assessment should be based on the distribution of serotypes causing invasive pneumococcal disease in the affected population and the likely additional benefit to be gained from broadening the spectrum of vaccine serotypes. The introduction of pneumococcal conjugate vaccines with broader coverage will be facilitated if PCV-7 is already in use.**

## Background

### Public health impact

Infection with pneumococcus is a major cause of morbidity and mortality worldwide. In 2005, WHO estimated that 1.6 million deaths were caused by this agent annually; this estimate includes the deaths of 0.7–1 million children[3] aged <5 years. Most of these deaths occur in poor countries, and children aged <2 years are disproportionately represented among these deaths. In Europe and the United States, *S. pneumoniae* is the most common cause of community-acquired bacterial pneumonia in adults. In these regions, the annual incidence of invasive pneumococcal disease ranges from 10 to 100 cases per 100 000 population.

Pneumonia with empyema and/or bacteraemia, febrile bacteraemia and meningitis constitute the commonest manifestations of invasive pneumococcal disease. Pneumococci are a frequent cause of non-bacteraemic pneumonia. In developing countries, non-bacteraemic pneumonia causes the majority of pneumococcal deaths in children. Middle-ear infections, sinusitis and bronchitis represent non-invasive and less severe manifestations of pneumococcal infection, but they are considerably more common.

The overall burden of pneumococcal disease is difficult to measure directly, but methods are available to measure the burden of invasive pneumococcal disease with reasonable accuracy. Data suggest that, in developing countries, the incidence of invasive pneumococcal disease in children aged <5 years is several times higher than it is in industrialized countries. Suboptimal access to facilities with adequate laboratory capacity combined with easy access to antibiotics may lead to underestimates of the incidence of invasive pneumococcal disease in many developing countries. The determination of the burden of pneumococcal pneumonia is hampered by the problems inherent in establishing bacterial etiology in people with pneumonia.

In industrialized countries, deaths from pneumococcal disease occur primarily among elderly people, in whom bacteraemic pneumonia is associated with case–fatality rates (CFRs) of 10–20% and pneumococcal bacteraemia with a CFR of up to 60%. Among groups who have predisposing factors, such as immune deficiencies, splenic dysfunction or a variety of chronic organ failures, the CFR may exceed 50%. Information is lacking regarding

**pneumococcies graves. A ce jour cependant, on n'a pas relevé de problème important concernant les pneumococcies invasives pouvant résulter du remplacement induit par un vaccin des sérotypes pneumococciques dominants.**

**Lorsque des vaccins antipneumococciques offrant une large couverture sérotypique seront disponibles, les pays utilisant le vaccin 7-valent devront évaluer l'intérêt de passer à ces vaccins. Cette évaluation devra reposer sur la distribution des sérotypes à l'origine des maladies pneumococciques invasives dans la population concernée et sur le bénéfice que l'on pourra probablement tirer de l'élargissement du spectre des sérotypes vaccinaux. L'introduction de vaccins pneumococciques conjugués à couverture étendue sera plus facile si le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent est déjà en cours d'utilisation.**

## Considérations générales

### Incidence sur la santé publique

Les infections causées par les pneumocoques constituent une cause importante de morbidité et de mortalité partout dans le monde. En 2005, l'OMS a estimé à 1,6 million le nombre de décès provoqués chaque année par cet agent; cette estimation inclut le nombre compris entre 0,7 et 1 million de décès d'enfants[3] de <5 ans. La plupart de ces décès interviennent dans des pays pauvres et la part des enfants de <2 ans parmi ces décès est disproportionnée. En Europe et aux Etats-Unis, *S. pneumoniae* est la cause la plus courante chez l'adulte de pneumonie bactérienne contractée en communauté. Dans ces régions, l'incidence annuelle des pneumococcies invasives se situe entre 10 et 100 cas pour 100 000 habitants.

La pneumonie, accompagnée d'un empyème et/ou d'une bactériémie, la bactériémie fébrile et la méningite constituent les formes les plus communes de pneumococcie invasive. Les pneumocoques sont les agents causals les plus courants des pneumonies non-bactériémiques. Dans les pays en développement, les pneumonies non-bactériémiques sont à l'origine de la majorité des décès par pneumococcie chez l'enfant. L'infection de l'oreille moyenne, la sinusite et la bronchite représentent des formes non-invasives et moins sévères d'infections à pneumocoque, mais elles sont beaucoup plus courantes.

La charge globale de maladies pneumococciques est difficile à mesurer directement, mais il existe des méthodes pour mesurer avec une précision raisonnable la charge de pneumococcies invasives. Certaines données laissent à penser que, dans les pays en développement, l'incidence des maladies pneumococciques invasives chez les enfants de <5 ans est plusieurs fois supérieure à celle des pays industrialisés. Un manque d'accès à des moyens d'analyse appropriés combiné à un recours facile aux antibiotiques peut entraîner une sous-estimation de l'incidence des maladies pneumococciques dans nombre de pays en développement. La détermination de la charge de pneumonies pneumococciques se heurte aux problèmes inhérents à l'établissement de l'étiologie bactérienne chez les personnes atteintes de pneumonie.

Dans les pays industrialisés, les décès par pneumococcie touchent principalement les personnes âgées, chez lesquelles les pneumonies bactériémiques sont associées à des taux de létalité de 10 à 20% et les bactériémies pneumococciques à des taux de létalité allant jusqu'à 60%. Parmi les groupes présentant des facteurs de prédisposition, tels que des déficits immunitaires, un dysfonctionnement splénique ou diverses insuffisances organiques chroniques, le taux de létalité peut dépasser 50%. On manque de



Pfizer EX1027, Page 4 of 12

the burden of pneumococcal disease in adults and elderly people in developing countries. However, in countries where the prevalence of HIV infection is high, the incidence of pneumococcal infections is likely to increase significantly in all age groups.

Although infection with pneumococci accounts for a substantial proportion of the estimated 2 million deaths from pneumonia occurring in children, the use of pneumococcal vaccine should be seen as complementary to the use of other pneumonia-control measures, including appropriate case management and the reduction of exposure to known risk factors, such as indoor pollutants, tobacco smoke, premature weaning and nutritional deficiencies.

## The pathogen

*S. pneumoniae* is a Gram-positive encapsulated diplococcus. The polysaccharide capsule is an essential virulence factor for invasive pneumococcal disease. Based on the identification of differences in the composition of this capsule, there are about 90 distinct pneumococcal serotypes. Further differentiation into clones may be achieved using molecular technologies. The spectrum of prevailing capsular types varies with age, time and geographical region, although common serotypes are consistently identified throughout the world. Globally, about 20 serotypes are associated with >80% of invasive pneumococcal disease occurring in all age groups; the 13 most common serotypes cause at least 70–75% of invasive disease in children. An inability to establish the etiologic agent in cases of non-bacteraemic pneumonia prevents assessment of serotype distribution of this manifestation of pneumococcal disease; however, the important spectrum of serotypes involved is probably similar to that of invasive pneumococcal disease. Data suggest that changing from the 7-valent vaccine to the 10-valent vaccine would increase the proportion of serotypes covered from 86% to 88% in the United States and from 74% to 84% in Europe; in developing countries in Africa, the corresponding increase would be from 67% to 81%, and in parts of Asia, it would increase from 43% to 66%. Changing from the 10-valent to the 13-valent vaccine would further improve coverage of serotypes by 4–7% globally.

Pneumococci are transmitted by direct contact with respiratory secretions from patients and healthy carriers. Transient nasopharyngeal colonization – not disease – is the normal outcome of exposure to pneumococci. Disease is caused either by contiguous spread to the sinuses or the middle ear, aspiration into the lower respiratory tract causing pneumonia, or by invasion of the bloodstream with or without seeding of secondary sites.

Pneumococcal resistance to antimicrobials – such as the penicillins, cefalosporins, trimethoprim–sulfamethoxazole, macrolides and fluoroquinolones – is a serious and rapidly growing problem worldwide. This emphasizes the importance of preventing pneumococcal disease through immunization.

Laboratory diagnosis of infection with *S. pneumoniae* based on growth in culture media is possible in most clinical microbiology laboratories; however, failure to isolate the organism often results from the prior use of antibiotic treatment, the improper handling and transport of specimens and the use of inappropriate culture

données sur la charge de pneumococcies chez les adultes et les personnes âgées dans les pays en développement. Cependant, dans les pays où la prévalence du VIH élevée, il est probable que l'incidence des maladies pneumococciques est nettement plus élevée dans toutes les tranches d'âges.

Bien que les infections à pneumocoque représentent une proportion substantielle du nombre, estimé à 2 millions, de pneumonies infantiles, l'utilisation du vaccin antipneumococcique doit être considérée comme complémentaire de l'application d'autres mesures de lutte contre la pneumonie, dont la prise en charge appropriée des cas et la réduction de l'exposition à des facteurs de risque connus, tels que les polluants à l'intérieur des locaux, la fumée de tabac, le sevrage prématuré et les carences nutritionnelles.

## L'agent pathogène

*S. pneumoniae* est un diplocoque encapsulé à Gram positif. Dans le cas des maladies pneumococciques invasives, la capsule polyosidique est un facteur de virulence essentiel. D'après des différences de composition de cette capsule, on a identifié près de 90 sérotypes pneumococciques distincts. Une différenciation plus poussée au niveau des clones peut être obtenue par des technologies moléculaires. Le spectre des types capsulaires dominants varie en fonction de l'âge, du moment et de la région géographique, même si des sérotypes communs sont régulièrement identifiés partout dans le monde. A l'échelle mondiale, environ 20 sérotypes sont associés à plus de 80% des maladies pneumococciques invasives pour l'ensemble des tranches d'âges, les 13 sérotypes les plus courants étant responsables de 70 à 75% au moins des affections invasives chez l'enfant. L'impossibilité de déterminer l'agent étiologique dans les cas de pneumonies bactériémiques s'oppose à l'évaluation de la distribution sérotypique de cette forme de pneumococcie. Néanmoins, le large spectre de sérotypes mis en jeu est probablement similaire à celui des maladies pneumococciques invasives. Certaines données laissent à penser que le passage du vaccin 7-valent au vaccin 10-valent devrait faire augmenter la proportion de sérotypes couverts de 86 à 88% aux Etats-Unis et de 74 à 84% en Europe. Dans les pays en développement d'Afrique, cette proportion devrait croître de 67 à 81%, et dans certaines parties d'Asie, de 43 à 66%. Le passage du vaccin 10-valent au vaccin 13-valent devrait encore améliorer le taux de couverture de 4 à 7% à l'échelle mondiale.

Les pneumocoques sont transmis par contact direct avec les sécrétions respiratoires des patients et des porteurs sains. Une colonisation rhinopharyngée transitoire, qui n'est pas une maladie, est le résultat normal d'une exposition à des pneumocoques. La maladie est provoquée par la propagation aux sinus proches ou à l'oreille moyenne, par l'aspiration dans les voies respiratoires inférieures déclenchant une pneumonie, ou par l'invasion du système sanguin, avec ou sans essaimage dans des sites secondaires.

La résistance des pneumocoques aux antimicrobiens, tels que les pénicillines, les céphalosporines, le triméthoprime-sulfamétoxazole, les macrolides et les fluoroquinones, est un problème grave et en progression rapide. Elle fait ressortir l'importance de la prévention des maladies pneumococciques par la vaccination.

Le diagnostic en laboratoire de l'infection par *S. pneumoniae* à partir d'une culture en milieu cellulaire est possible dans la plupart des laboratoires de microbiologie clinique. Cependant, il est souvent impossible d'isoler l'organisme en raison de la prise antérieure d'un traitement antibiotique, d'une manipulation ou d'un transport inappropriés des échantillons, ou encore de l'uti-



Pfizer EX1027, Page 5 of 12

media. Newer, rapid diagnostic tests may overcome some of these obstacles and improve detection. Serotyping and molecular typing are performed only in reference laboratories.

## The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine

PCV-7 induces a T-cell dependent immune response, which is characterized by the development of protective immunity even in infants and the induction of immunological memory. Protective antibody responses may be achieved even in people with various immunodeficiencies. Furthermore, the vaccine protects against both systemic and mucosal infection and prevents nasopharyngeal colonization, thereby reducing transmission in the community.

PCV-7, which is currently the only commercially available pneumococcal conjugate vaccine, is licensed in more than 70 countries. It was introduced into the routine infant immunization programme in the United States in 2000, and it has subsequently been introduced in more than a dozen additional industrialized countries. Each 0.5 ml dose of PCV-7 contains 2 µg capsular polysaccharides of serotypes 4, 9V, 14, 19F and 23F; 2 µg of oligosaccharide of serotype 18C; and 4 µg polysaccharide of serotype 6B. Each of these serotypes is conjugated to the non-toxic diphtheria CRM 197 protein and adsorbed onto aluminium phosphate to enhance the antibody response. Thiomersal preservative is not used.

In the era before vaccination, the serotypes included in this vaccine represented approximately 86% of paediatric invasive strains of *S. pneumoniae* in the United States. Serotype 6A, which is not included in PCV-7, is closely related to vaccine serotype 6B. Serotype 6B provides partial protection against infections caused by 6A, thereby adding to the antigenic coverage of the vaccine.

PCV-7 should not be mixed in the same syringe with other vaccines. It does not tolerate freezing and should be stored at 2–8 °C. The current presentation of PCV-7 is in single-dose, pre-filled syringes in 1-dose or 10-dose packages. This presentation may require substantially increased capacity in the cold chain. For example, adding PCV-7 to an immunization programme already using combined diphtheria–tetanus–pertussis (DTP) with hepatitis B vaccine and *H. influenzae* type b (pentavalent) vaccine may require an increase in cold-chain capacity of up to 300%. Other presentations of PCV-7 are expected in the near future.

The primary series of PCV-7 consists of 3 intramuscular doses administered to infants at intervals of at least 4 weeks, starting at the age of 6 weeks or later. The vaccine may be administered concomitantly with other vaccines in the Expanded Programme on Immunization provided that separate syringes and sites of injection are used. Vaccination at the age of 6 weeks, 10 weeks and 14 weeks in infants in developing countries is as immunogenic as vaccination at 2 months, 4 months and 6 months in industrialized countries. A booster dose administered after 12 months of age may improve the immune response and may especially affect pneumococcal nasopharyngeal carriage. Some industrialized countries have adopted a schedule based on delivering 2 doses

lisation de milieux de culture inappropriés. Des tests diagnostiques rapides plus récents peuvent surmonter certaines de ces difficultés et permettre d'améliorer la détection. Le sérotypage et le typage moléculaire sont effectués uniquement dans des laboratoires de référence.

## Le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent

Le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent induit une réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T, caractérisée par le développement d'une immunité protectrice même chez les nourrissons et d'une mémoire immunologique. Des réponses protectrices en anticorps peuvent être obtenues même chez des personnes présentant différents types de déficits immunitaires. En outre, le vaccin protège à la fois contre les infections systémiques et muqueuses et prévient la colonisation rhinopharyngée, d'où une moindre transmission au sein de la communauté.

Le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent, qui constitue actuellement le seul vaccin antipneumococcique conjugué disponible sur le marché, est autorisé dans plus de 70 pays. Il a été introduit dans le programme de vaccination systématique des nourrissons aux Etats-Unis en 2000, puis dans plus d'une dizaine d'autres pays industrialisés. Chaque dose de 0,5 ml de vaccin 7-valent contient 2 µg de polyosides capsulaires des sérotypes 4, 9V, 14, 19F et 23F; 2 µg d'oligoside du sérotype 18C; et 4 µg de polyoside de sérotype 6B. Chacun de ces sérotypes est conjugué à la protéine diphtérique atoxique CRM 197 et absorbé sur du phosphate d'aluminium pour améliorer la réponse en anticorps. Le vaccin ne contient pas de thiomersal (conservateur).

Avant l'introduction du vaccin, les sérotypes qu'il contenait représentaient approximativement 86% des souches pédiatriques invasives de *S. pneumoniae* aux Etats-Unis. Le sérotype 6B fournit une protection partielle contre les infections provoquées par le sérotype 6A, ce qui complète la couverture antigénique du vaccin.

Le vaccin 7-valent ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres vaccins. Il ne supporte pas la congélation et doit être stocké entre 2 et 8 °C. Il est commercialisé actuellement sous forme de seringues pré-remplies contenant une dose unique, sous emballage d'une ou 10 doses. Cette présentation peut imposer une augmentation substantielle de la capacité de la chaîne de froid. Par exemple, l'adjonction de ce vaccin à un programme de vaccination comprenant déjà le vaccin combiné antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC), le vaccin contre l'hépatite B et celui contre *H. influenzae* type b (pentavalent), peut nécessiter une augmentation de la capacité de la chaîne de froid allant jusqu'à 300%. D'autres présentations sont attendues dans un avenir proche.

La primo-vaccination par le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent consiste à administrer 3 doses intramusculaires à des nourrissons à intervalles de 4 semaines au moins, à partir de 6 semaines de vie. Ce vaccin peut être administré en même temps que d'autres vaccins prévus par le Programme élargi de vaccination, à condition d'utiliser des seringues et des sites d'injection différents. La vaccination pratiquée à 6, 10 et 14 semaines chez les nourrissons de pays en développement est aussi immunigène que celle effectuée à 2, 4 et 6 mois dans les pays industrialisés. Une dose de rattrapage, injectée après 12 mois, peut améliorer la réponse immunitaire et en particulier influer sur le portage rhinopharyngé. Certains pays industrialisés ont adopté un calendrier comprenant l'administration de 2 doses pendant la prime enfance (par exemple, deux premières doses à 2 et 4 mois) et une



Pfizer EX1027, Page 6 of 12

during infancy (for example, at 2 months and 4 months) and a third dose at 12–13 months. When the vaccine is initially introduced into childhood immunization programmes, a single catch-up dose of PCV-7 may be given to previously unvaccinated children aged 12–24 months and to children aged 2–5 years considered to be at high risk. It is not known whether re-vaccination is necessary later in life.

troisième à l'âge de 12 à 13 mois. Lors de l'introduction initiale du vaccin dans un programme de vaccination infantile, il est possible d'injecter une dose de rattrapage unique de vaccin 7-valent aux enfants de 12 à 24 mois encore non vaccinés et aux enfants de 2 à 5 ans considérés comme à haut risque. On ne sait pas si une revaccination sera nécessaire à un stade ultérieur de la vie.

In a large-scale field study in the United States, protective immunity against invasive pneumococcal disease caused by vaccine serotypes was 97.4% (95% confidence interval [CI], 82.7–99.9%) among children who received at least 3 doses (using a per-protocol analysis) and 93.9% (95% CI, 79.6–98.5%) among children who received at least 1 dose of the vaccine (using an intention-to-treat analysis). Moreover, following administration of at least 1 dose of the vaccine, an overall reduction in invasive pneumococcal disease of 89.1% (95% CI, 73.7–95.8%) was reported.

Dans une étude de terrain à grande échelle réalisée aux Etats-Unis, l'immunité protectrice contre une pneumococcie invasive causée par l'un des sérotypes vaccinaux atteignait 97,4% (IC à 95%: 82,7-99,9%) chez les enfants ayant reçu au moins 3 doses (analyse en cours de protocole) et 93,9% (IC à 95%: 79,6-98,5%) chez les enfants ayant reçu au moins une dose de vaccin (analyse en intention de traiter). De plus, à la suite de l'administration d'une dose au moins de vaccin, cette étude a rapporté une diminution générale du nombre des cas de pneumococcie invasive de 89,1% (IC à 95%: 73,7-95,8%).

In the United States, 1 year after the introduction of PCV-7 into the national immunization programme, the incidence of invasive pneumococcal disease caused by serotypes of pneumococci used in the vaccine was reduced by 100% (95% CI, 87.3–100%) among vaccinated children aged <1 year. All invasive pneumococcal disease was reduced 3 years after introduction by 84.1% in children aged <1 year, by 52% in adults aged 20–39 years and by 27% in individuals aged >60 years. Subsequent surveillance results 2 years after introduction have shown a 75% decrease in invasive pneumococcal disease among children aged <5 years. The decline in incidence among people aged >5 years who did not receive the vaccine is probably the result of decreased transmission from younger, vaccinated children – a phenomenon known as "indirect immunity" or "herd immunity". In the United States, an estimated 68% of all prevented cases of invasive pneumococcal disease were attributed to this indirect effect.

Aux Etats-Unis, 1 an après l'introduction du vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent dans le programme national de vaccination, l'incidence des pneumococcies invasives dues à des sérotypes de pneumocoques utilisés dans ce vaccin a baissé de 100% (IC à 95%: 87,3–100%) chez les enfants vaccinés de <1 an. Trois ans après l'introduction du vaccin, la charge totale de pneumococcies invasives avait diminué de 84,1% chez les enfants de <1 an, de 52% chez les adultes de 20 à 39 ans et de 27% chez les personnes de >60 ans. Les résultats de la surveillance 2 ans après cette introduction font apparaître une baisse de 75% des pneumococcies invasives chez les <5 ans. Le déclin de l'incidence chez les individus de >5 ans non vaccinés résulte probablement de la moindre transmission des pneumocoques par les jeunes enfants vaccinés, phénomène appelé «immunité indirecte» ou «immunité collective». Aux Etats-Unis, on estime que cet effet indirect représente 68% du nombre total des cas évités de pneumococcie invasive.

Relatively little information is available on the outcome of PCV-7 immunization among children in developing countries. However, similarities in data on immunogenicity and efficacy obtained when PCV-7 was used in industrialized countries, and the corresponding antigens of the candidate PCV-9 vaccine (PCV-7 plus serotypes 1 and 5, same manufacturer) in developing countries, justify extrapolation from the performance of PCV-9 to that of PCV-7. A randomized controlled trial in the Gambia found that the efficacy of 3 doses of PCV-9 against vaccine-type invasive pneumococcal disease was 77% (95% CI, 51–90%), and the efficacy against invasive disease regardless of pneumococcal serotype was 50% (95% CI, 21–69%). A similar study in South Africa found 83% (95% CI, 39–97%) protective efficacy against vaccine-type invasive pneumococcal disease in HIV-negative children and 65% (95% CI, 24–86%) efficacy in HIV- positive children.

On ne dispose que de données relativement limitées sur les résultats de la vaccination par le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent chez les enfants des pays en développement. Néanmoins, des similitudes entre les données d'immunogénicité et d'efficacité obtenues pour l'utilisation du vaccin 7-valent dans les pays industrialisés et pour les antigènes correspondants du vaccin candidat antipneumococcique conjugué 9-valent (vaccin 7-valent + sérotypes 1 et 5, même fabricant) dans des pays en développement, justifient l'extrapolation des résultats recueillis pour le vaccin 9-valent au vaccin 7-valent. Un essai randomisé et contrôlé, mené en Gambie, relève une efficacité de 77% (IC à 95%: 51-90%) contre les pneumococcies invasives dues à un sérotype vaccinal et de 50% contre l'ensemble des pneumococcies invasives, quel que soit le pneumocoque, pour un schéma vaccinal comprenant 3 doses de vaccin antipneumococcique conjugué 9-valent. Une étude similaire, effectuée en Afrique du Sud, a mis en évidence une efficacité protectrice de 83% (IC à 95%: 39-97%) contre les pneumococcies invasives dues à un sérotype vaccinal chez les enfants séronégatifs pour le VIH et de 65% (IC à 95%: 24-86%) chez les enfants séropositifs.

The measurement of vaccine efficacy against confirmed pneumococcal pneumonia is constrained by the lack of a sensitive and specific method for establishing etiology in cases of non-bacteraemic pneumonia. Hence, studies have focused on measuring the overall effectiveness of the vaccine in preventing radiologically defined pneumonia irrespective of etiology. Children in the United

L'efficacité du vaccin contre la pneumonie pneumococcique confirmée est difficile à mesurer en raison du manque de sensibilité et de spécificité des méthodes disponibles pour déterminer l'origine étiologique des cas de pneumonie non-bactériémiques. Par conséquent, les études ont surtout porté sur l'évaluation de l'efficacité globale du vaccin dans la prévention des pneumonies radiologiquement confirmées, indépendamment de l'étiologie de ces mala-



Pfizer EX1027, Page 7 of 12

States who received 3 primary doses of PCV-7 in infancy and 1 booster dose at the age of 12–15 months showed a reduction in radiological pneumonia of 30.3% (95% CI, 10.7–45.7%) using a per-protocol analysis and 25.5% (95% CI, 6.5–40.7%) using an intention-to-treat analysis.

The efficacy of conjugated pneumococcal vaccine against pneumonia has also been documented in developing countries. In the PCV-9 studies mentioned above, the efficacy of the vaccine was 35% (95% CI, 26–43%) in the Gambia and 20% (95% CI, 2–35%) in South Africa using WHO's standards for radiologically confirmed pneumonia.[4] These studies showed there was little or no protection against the less specific end-point of clinical pneumonia, but Gambian children experienced a 16% (95% CI, 3–28%) reduction in all-cause mortality following vaccination with PCV-9. In field trials in the Philippines, an 11-valent pneumococcal candidate vaccine showed efficacy against radiologically defined pneumonia in children aged <24 months (22.9%; 95% CI, 1.1–41.2%) and in children aged <12 months (34%; 95% CI, 4.8–54.3%); no efficacy was demonstrated against clinical pneumonia as defined by WHO (cough and tachypnoea).

The protective efficacy of PCV-7 against acute otitis media has been relatively modest. In a study in Finland, the efficacy of this vaccine against culture-confirmed pneumococcal otitis media was 34%; the efficacy against otitis media caused by serotypes represented in the vaccine was 57%. However, overall vaccine efficacy against acute otitis media regardless of cause was only 6–7%. In a trial in the United States with follow-up of children for as long as 3.5 years, the risk of frequent otitis media was reduced by 10–26% in those who completed the immunization series. Since otitis media causes considerable morbidity in young children, this modest effect results in substantial total benefit.

Altogether, 5 of the PCV-7 serotypes account for most of the antimicrobial-resistant pneumococcal infections. In view of the increasing prevalence of drug-resistant pneumococci causing invasive disease, a vaccine that reduces both invasive disease and the circulation of pathogenic, potentially drug-resistant serotypes is of major public health value. After the introduction of PCV-7, the United States had an 80% decline in invasive pneumococcal disease caused by penicillin-resistant strains in young children. In South Africa, declines of 67% in penicillin-resistant strains causing invasive disease and 56% in strains resistant to trimethoprim–sulfamethoxazole that caused invasive disease were observed in a clinical trial of a candidate 9-valent conjugate vaccine.

The duration of protection against invasive pneumococcal disease caused by vaccine serotypes is at least 2–3 years following primary PCV-7 immunization in

[4] World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. *Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children.* Geneva, WHO, 2001 (Document WHO/V&B/01.35). Also available from http://www.who.int/vaccines-documents.

dies. Aux Etats-Unis, on a relevé chez des enfants ayant reçu avant un an une primo-vaccination par 3 doses de vaccin 7-valent et une dose de rappel entre 12 et 15 mois, une baisse des cas de pneumonie radiologiquement confirmée de 30,3% (IC à 95%: 10,7- 45,7%) par une analyse per protocole et de 25,5% (IC à 95%: 6,5-40,7%) par une analyse selon l'intention de traiter.

L'efficacité des vaccins antipneumococciques conjugués contre la pneumonie a aussi été attestée dans des pays en développement. Les études sur le vaccin 9-valent précédemment mentionnées indiquent une efficacité de ce vaccin de 35% (IC à 95%: 26-43%) en Gambie et de 20% (IC à 95%: 2-35%) en Afrique du Sud d'après la norme OMS relative à l'interprétation des clichés radiographiques pour le diagnostic de la pneumonie chez l'enfant.[4] Ces études ont fait ressortir le manque ou l'absence de protection contre des points d'aboutissement moins spécifiques de la pneumonie clinique, mais ont relevé chez les enfants gambiens une baisse de 16% (IC à 95%: 3-28 %) de la mortalité toutes causes confondues après vaccination par le vaccin antipneumococcique 9-valent. Dans le cadre d'essais de terrain menés aux Philippines, un vaccin candidat antipneumococcique 11-valent a fait la preuve de son efficacité contre la pneumonie radiologiquement confirmée chez des enfants de <24 mois (22,9%; IC à 95%: 1,1-1,2%) et chez des nourrissons (<12 mois) (34%, IC à 95%: 4,8-54,3%); en revanche, aucune efficacité contre la pneumonie clinique telle que définie par l'OMS (toux et tachypnée) n'a été démontrée.

L'efficacité protectrice du vaccin 7-valent contre l'otite moyenne aigüe s'est avérée relativement modeste. Une étude menée en Finlande a constaté une efficacité de ce vaccin de 34% contre l'otite moyenne à pneumocoque confirmée par culture, l'efficacité du vaccin contre des otites moyennes causées par des sérotypes inclus dans le vaccin étant de 57%. L'efficacité globale du vaccin contre l'otite moyenne, indépendamment de son étiologie, n'était néanmoins que de 6 à 7%. Dans le cadre d'un essai aux Etats-Unis accompagné d'un suivi des enfants pouvant durer jusqu'à 3 ans et demi, on a constaté une baisse du risque de contracter une otite moyenne de 10 à 26% chez les sujets ayant reçu le schéma complet de vaccination. L'otite moyenne étant responsable d'une morbidité considérable chez les jeunes enfants, cet effet modeste en pourcentage apporte un bénéfice substantiel en termes absolus.

Cinq des sérotypes représentés dans le vaccin 7-valent sont responsables à eux seuls de la plupart des infections à pneumocoque antibiorésistants. Compte tenu de la prévalence croissante de pneumocoques pharmacorésistants, à l'origine de pathologies invasives, un vaccin capable de réduire à la fois la charge de pneumococcies invasives et la circulation des agents pathogènes et donc potentiellement des sérotypes pharmacorésistants, serait d'un grand intérêt pour la santé publique. Suite à l'introduction du vaccin 7-valent aux Etats-Unis, on a constaté dans ce pays une baisse de 80% des pneumococcies invasives dues à des souches résistantes à la pénicilline chez les jeunes enfants. En Afrique du Sud, on a relevé, dans le cadre d'un essai clinique d'un vaccin candidat antipneumococcique conjugué 9-valent, une diminution de 67% des pathologies invasives dues à des souches résistantes à la pénicilline et de 56% de celles dues à des souches résistantes au triméthoprime-sulfaméthoxazole.

On sait qu'une primo-vaccination par le vaccin 7-valent réalisée avant 12 mois protège ensuite contre les pneumococcies invasives dues à des sérotypes vaccinaux pendant au moins 2 à 3 ans. Les

[4] *World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group; Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children.* Genève. OMS, 2001 (Document WHO/V&B/01.35). (Disponible en anglais seulement).



Pfizer EX1027, Page 8 of 12

infancy. However, PCV-7 immunogenicity data, as well as experience with other conjugate vaccines, suggest protection may last considerably longer.

Although PCV-7 immunization prevents nasopharyngeal colonization with strains included in the vaccine, the overall rate of pneumococcal carriers may not be reduced owing to replacement by nasopharyngeal carriage of non-vaccine serotypes. This phenomenon has been documented in several controlled trials. Clinical trials in Finland to evaluate the efficacy of PCV-7 against acute otitis media showed that the benefit from reducing disease caused by vaccine serotypes was partly offset by an increase in disease caused by non-vaccine serotypes of pneumococci and *H. influenzae*. In the United States, replacement disease did not occur in clinical trials in which invasive pneumococcal disease was the end-point. However, sustained increases in the incidence of invasive pneumococcal disease caused by serotypes not included in the vaccine were seen in surveillance studies after widespread use of the vaccine; these increases were small relative to the substantial decline in the rates of disease caused by serotypes included in the vaccine.

Factors contributing to the emergence of replacement disease are varied and complex; this phenomenon is more likely to be a problem in individuals whose immune system is compromised, including people with HIV/AIDS. Replacement disease is not anticipated to result in increases in the overall burden of pneumococcal disease. However, it may attenuate the anticipated benefits of introducing pneumococcal conjugate vaccines. The magnitude of replacement in pneumococcal pneumonia is not known and will be difficult to measure using available diagnostic methods. Changes in the incidence of disease due to non-vaccine serotypes after vaccine introduction need to be evaluated carefully to determine whether they are attributable to the vaccine or to natural temporal changes in serotypes. The replacement phenomenon should be carefully monitored especially in developing countries that have higher rates of nasopharyngeal carriage and disease burden.

At the current price, vaccination with PCV-7 in industrialized countries is estimated to cost US$ 32 000–166 000 per life-year saved, based only on the direct effects of the vaccine. When the indirect effects of the vaccine (such as benefits extended to unvaccinated populations) are accounted for, cost effectiveness is significantly improved. An analysis performed in February 2007 suggested that the use of pneumococcal vaccination at a coverage rate equivalent to that of DTP vaccination could prevent 262 000 deaths per year in children aged 3–29 months in the 72 developing countries eligible for support from the GAVI Alliance; this would account for 7% of deaths among children in this age group in the countries concerned and avert 8.34 million disability-adjusted life years (DALYs) annually. If every child could be vaccinated using the proposed schedule, up to 407 000 deaths would be prevented each year. At a cost of 5 international dollars per dose, vaccination would have a net cost of US$ 838 million or a cost of US$ 100 per DALY averted. Vaccination at this price was projected to be highly cost effective in 68 of 72 countries when each country's per capita gross domestic product per DALY averted was used as a benchmark. Since the cost per DALY averted increases as child

données d'immunogénicité pour ce vaccin 7-valent et l'expérience acquise avec d'autres vaccins conjugués laissent néanmoins entrevoir une durée nettement plus longue pour cette protection.

Bien que le vaccin 7-valent prévienne la colonisation du rhinopharynx par des souches contenues dans le vaccin, il se peut que le taux global de portage des pneumocoques ne baisse pas pour autant en raison du remplacement de ces souches dans le portage rhinopharyngé par des sérotypes non vaccinaux. Ce phénomène est attesté par plusieurs essais contrôlés. Des essais cliniques menés en Finlande pour évaluer l'efficacité du vaccin 7-valent contre l'otite moyenne aigüe ont montré que le bénéfice correspondant à la réduction de la morbidité par des sérotypes vaccinaux était partiellement compensé par une augmentation de la charge de morbidité due à des sérotypes non vaccinaux de pneumocoques et de *H. influenzae*. Aux Etats-Unis, des essais cliniques ayant comme point d'aboutissement une pneumococcie invasive n'ont pas fait apparaître de remplacement. Cependant, des augmentations durables de l'incidence des pneumococcies invasives causées par des sérotypes non vaccinaux ont été relevées dans le cadre d'études de surveillance réalisées après un usage étendu du vaccin; ces augmentations étaient faibles par rapport à la baisse substantielle des taux de pneumococcies dues à des sérotypes présents dans le vaccin.

Les facteurs contribuant à l'apparition de pneumococcies de remplacement sont divers et complexes. Ce phénomène a une plus grande probabilité de toucher des individus dont le système immunitaire est affaibli, et notamment les personnes vivant avec le VIH/sida. On ne s'attend pas à ce que ce phénomène de remplacement provoque une augmentation de la charge globale de pneumococcies. Il pourrait néanmoins amoindrir les bénéfices attendus de l'introduction des vaccins antipneumococciques conjugués. L'ampleur que pourrait avoir ce remplacement n'est pas connue et sera difficile à mesurer par les méthodes diagnostiques disponibles. Il faudra évaluer avec soin les évolutions de l'incidence des pneumococcies dues à des sérotypes non vaccinaux après l'introduction de ces vaccins, afin de déterminer si elles sont attribuables à cette introduction ou à des variations naturelles des sérotypes dans le temps. Le phénomène de remplacement doit être suivi avec une attention particulière dans les pays en développement où les taux de portage rhinopharyngé et les charges de morbidité sont plus élevés.

Si l'on part du prix actuel du vaccin 7-valent, le coût de la vaccination par ce vaccin est estimé dans les pays industrialisés à US$ 32 000-166 000 par année de vie sauvée sur la base des effets directs du vaccin. Lorsqu'on prend en compte les effets indirects de la vaccination (comme les bénéfices pour les populations non vaccinées), on obtient un rapport coût/efficacité bien meilleur. Une analyse, réalisée en février 2007, laisse à penser que la pratique d'une vaccination antipneumococcique avec un taux de couverture équivalent à celui du DTC, pourrait prévenir 262 000 décès par an chez les enfants de 3 à 29 mois dans les 72 pays en développement pouvant prétendre à une aide de l'Alliance GAVI. Cet effet correspondrait à une baisse de 7% de la mortalité chez les enfants de cette tranche d'âges dans les pays concernés et permettrait d'éviter 8,34 millions de DALY (espérance de vie corrigée de l'incapacité) par an. Si tous les enfants pouvaient être vaccinés selon le schéma proposé, il serait possible de prévenir jusqu'à 407 000 décès par an. A raison de 5 dollars internationaux par dose, le coût de la vaccination devrait être de US$ 838 millions, soit un coût de US$ 100 par DALY évitée. D'après les projections reposant sur ce prix du vaccin, le rapport coût/efficacité de la vaccination devrait être élevé dans 68 des 72 pays si l'on utilise comme référence le produit intérieur brut par DALY évitée pour chaque pays. Le coût par DALY évitée augmentant à mesure que la mortalité



Pfizer EX1027, Page 9 of 12

mortality decreases, the lowest costs per DALY averted will be found in countries with the highest child mortality.

PCV-7 has been tested in trials in different parts of the world and has been proven to be safe and well tolerated even among children infected with HIV. No significant adverse events have been identified in post-marketing surveillance in the United States where >20 million children have received the vaccine. However, slight swelling and tenderness at the injection site may occur and transient fever of ≥39 °C has been reported in up to 4.7%. The incidence and severity of adverse reactions have not been reported to increase with subsequent doses. The only contraindication to PCV-7 immunization is a severe hypersensitivity reaction to a previous dose of the vaccine. The safety of PCV-7 was assessed in November 2006 by the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety.[5] The committee concluded that evidence on the safety of PCV-7 and other pneumococcal conjugate vaccines is reassuring. As with the introduction of any new vaccine, however, continued surveillance for possible unexpected effects is important.

*Pneumococcal vaccines under development*

A 10-valent vaccine using protein D from *H. influenzae* as the protein carrier and containing the serotypes in PCV-7 plus serotypes 1, 5, and 7F is expected to be licensed in 2008. A 13-valent vaccine with the same carrier protein as PCV-7 and containing serotypes 3, 6A and 19A in addition to those in the 10-valent vaccine is anticipated to become available before 2010. In addition, more than 20 other conjugate vaccines, as well as common protein vaccine formulations, are in the early stages of development.

## General WHO position on new vaccines

Vaccines for large-scale public health interventions should:

- meet current WHO quality requirements;[6,7]
- they should also be safe and have a significant impact against the actual disease in all target populations;
- if intended for infants or young children, they should be easily adapted to the schedules and timing of national childhood immunization programmes;
- they should not interfere significantly with the immune response to other vaccines given simultaneously;
- they should be formulated to meet common technical limitations, for example, in terms of refrigeration and storage capacity;
- and they should be appropriately priced for different markets.

## WHO position on pneumococcal conjugate vaccines

Pneumococcal diseases are a major cause of serious illness and death among infants and young children, particularly among underserved populations in poor coun-

[5] See No. 3, 2007, pp. 18–24.

[6] *Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines.* Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 927, Annex 2).

[7] *GPV policy statement.* Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02 Rev. 1). Also available from http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf.

infantile décroît, les pays à forte mortalité infantile devraient supporter les coûts par DALY évitée les plus bas.

Le vaccin 7-valent a fait l'objet d'essais cliniques dans différents pays du monde, prouvant qu'il était sans danger et bien toléré, même chez des enfants infectés par le VIH. Aucun effet indésirable n'a été relevé par la surveillance post-commercialisation menée aux Etats-Unis, où plus de 20 millions d'enfants ont déjà reçu le vaccin. Néanmoins, on peut observer une douleur et une tuméfaction légères au point d'injection et chez jusqu'à 4,7% des personnes vaccinées, une fièvre transitoire ≥ 39 °C. Il n'a pas été signalé d'augmentation de l'incidence ou de la gravité des réactions indésirables avec l'administration ultérieure d'autres doses. La seule contre-indication à la vaccination par le vaccin 7-valent est une réaction d'hypersensibilité grave à une dose précédente du vaccin. L'innocuité du vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent a été évaluée en novembre 2006 par le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'OMS.[5] Comme pour l'introduction de tout nouveau vaccin, il importe néanmoins de poursuivre la surveillance pour guetter l'éventuelle apparition d'effets inattendus.

*Vaccins antipneumococciques en cours de développement*

Il est prévu qu'un vaccin 10-valent, utilisant la protéine D de *H. influenzae* comme vecteur et renfermant les sérotypes contenus dans le vaccin 7-valent, plus les sérotypes 1, 5 et 7F, soit autorisé en 2008. On s'attend à pouvoir disposer d'ici 2010 d'un vaccin 13-valent, utilisant la même protéine vectrice que le vaccin 7-valent et contenant les sérotypes 3, 6A et 19A, en plus de ceux du vaccin 10-valent. En outre, la mise au point de plus de 20 autres vaccins conjugués ainsi que de formulations vaccinales à protéines communes a débuté.

## Position générale de l'OMS concernant les nouveaux vaccins

Les vaccins destinés à être employés à grande échelle en santé publique doivent:

- satisfaire aux normes de qualité actuelles de l'OMS;[6,7]
- être sans danger et agir efficacement contre la maladie en question dans toutes les populations cibles;
- s'ils sont destinés aux nourrissons ou aux jeunes enfants, être facilement adaptables au calendrier des programmes nationaux de vaccination infantile;
- ne pas perturber la réponse immunitaire à d'autres vaccins administrés simultanément;
- être formulés pour tenir compte des problèmes techniques habituels, comme la réfrigération et la capacité de stockage, par exemple;
- et être vendus à des prix adaptés aux différents marchés.

## Position de l'OMS sur les vaccins antipneumococciques conjugués

Les infections à pneumocoque représentent une cause importante de maladies graves et de décès chez les nourrissons et les jeunes enfants, notamment parmi les populations mal desservies

[6] Voir N° 3, 2007, pp. 18-24.

[6] *Recommandations concernant la production et le contrôle de la qualité des vaccins antipneumococciques conjugués.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (Série des rapports techniques de l'OMS N° 927, Annexe 2).

[7] *Déclaration de politique générale du GPV.* Genève. Organisation mondiale de la Santé. 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02Rev.1). Ce document est également disponible à l'adresse http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf.



Pfizer EX1027, Page 10 of 12

tries. The safety and efficacy of PCV-7, as well as of other formulations of pneumococcal conjugate vaccines, have been well established in numerous settings both in industrialized and developing countries, and among infants with HIV infection. Despite the absence of some serotypes that are important causes of pneumococcal disease in developing countries, PCV-7 can prevent substantial mortality and morbidity in these countries. Once other pneumococcal vaccines offering similar or wider protection become available, countries will be able to decide whether to switch to a different formulation.

WHO considers that pneumococcal conjugate vaccine should be a priority for inclusion in national childhood immunization programmes. Countries with mortality among children aged <5 years of >50 deaths/1000 births or with more than 50 000 children's deaths annually should make the introduction of PCV-7 a high priority for their immunization programmes. This recommendation is based on epidemiological data and data on vaccine impact from a number of different settings.

Countries are encouraged to conduct appropriate surveillance for invasive pneumococcal disease to establish a baseline measure and to monitor the impact of vaccination, including the occurrence and magnitude of replacement disease. This is particularly important in those developing countries that are among the first to introduce the vaccine into their national programmes; and in countries where there is a high prevalence of HIV infection or where other conditions known to increase the risk of pneumococcal disease exist.

The "incidence of preventable disease" (that is, the product of the proportion of severe disease caused by serotypes included in the vaccine multiplied by the rate of pneumococcal disease) should be used to anticipate the likely impact of pneumococcal conjugate vaccine on the target paediatric population. Where country-specific estimates of the incidence of preventable pneumococcal disease are not available, they may be approximated using data from epidemiologically similar populations. Technical assistance to derive such estimates for local decision-making will be available through WHO and its partner agencies.

The burden of pneumococcal disease is substantially higher among individuals who are infected with HIV. Since pneumococcal conjugate vaccines have been shown to be safe and efficacious in HIV-infected children, WHO recommends prioritizing the introduction of PCV-7 in countries where HIV is a significant cause of mortality. Evaluations of the impact of vaccination among the population infected with HIV are encouraged. Populations with high prevalence of other underlying conditions that increase the risk of pneumococcal disease, such as sickle-cell disease, also should be targeted for vaccination.

PCV-7 can be integrated easily into routine vaccination schedules. It may be administered concurrently with, though at a different site from, other vaccines in infant immunization programmes, including DTP, hepatitis B, *H. influenzae* type b and polio vaccines. To maximize the benefits of the vaccine, routine immunization with PCV-7

sur le plan médical des pays pauvres. L'innocuité et l'efficacité du vaccin 7-valent, comme celles de formulations de vaccins antipneumococciques conjugués, ont été bien établis dans un grand nombre de contextes, situés dans des pays industrialisés comme dans des pays en développement. Malgré l'absence de certains sérotypes représentant des agents causals importants de pneumococcie dans des pays en développement, le vaccin 7-valent peut faire baisser de manière substantielle la morbidité et la mortalité dans ces pays. Lorsque d'autres vaccins antipneumococciques offrant une protection similaire ou plus étendue seront disponibles, ces pays seront en mesure de décider d'un éventuel passage à une formulation différente.

L'OMS considère l'introduction du vaccin antipneumococcique conjugué dans les programmes nationaux de vaccination infantile comme prioritaire. Les pays dans lesquels la mortalité chez les enfants de <5 ans est supérieure à 50 décès/1000 naissances ou dans lesquels la mortalité infantile annuelle dépasse 50 000, doivent considérer comme fortement prioritaire l'introduction du vaccin 7-valent dans leurs programmes de vaccination. Ces recommandations reposent sur des données épidémiologiques et sur des informations concernant les effets du vaccin provenant de divers contextes.

Les pays sont encouragés à mener une surveillance appropriée des pneumococcies invasives afin d'établir une mesure de référence et suivre les effets de la vaccination, y compris l'apparition éventuelle de pneumococcies causées par des sérotypes de remplacement et l'ampleur de ce phénomène. Cette surveillance est particulièrement importante dans les pays en développement qui ont été parmi les premiers à introduire le vaccin dans leur programme national de vaccination et dans ceux où la prévalence du VIH est élevée ou dans lesquels existent d'autres affections connues pour majorer le risque de pneumococcie.

Il faut faire appel à «l'incidence des maladies évitables» (c'est-à-dire le produit de la proportion de maladies graves causées par des sérotypes contenus dans le vaccin, multiplié par le taux de pneumococcies) pour anticiper les effets probables du vaccin antipneumococcique conjugué sur la population pédiatrique cible. Si l'on ne dispose pas d'estimations de l'incidence des pneumococcies évitables déterminées spécifiquement pour le pays concerné, on peut obtenir des approximations de ces estimations en utilisant des données provenant de populations similaires sur le plan épidémiologique. L'OMS et ses agences partenaires fourniront l'assistance technique nécessaire pour établir ces estimations en vue de la prise de décisions au niveau local.

Les pneumococcies sont bien plus élevées chez les personnes infectées par le VIH. Les vaccins antipneumococciques conjugués ayant fait la preuve de leur innocuité et de leur efficacité chez des enfants infectés par le VIH, l'OMS recommande de considérer comme prioritaire l'introduction du vaccin 7-valent dans des pays où le VIH est une cause importante de mortalité. Les pays sont encouragés à effectuer des évaluations de l'impact de la vaccination parmi la population infectée par le VIH. La vaccination doit aussi viser prioritairement les populations de forte prévalence d'autres affections sous-jacentes majorant le risque de pneumococcie, telles que la drépanocytose.

Le vaccin 7-valent est facile à intégrer dans les calendriers de vaccination systématique. Il peut être administré en même temps que d'autres vaccins prévus par les programmes de vaccination infantile, tels que le DTC et les vaccins contre l'hépatite B, *H. influenzae* type b et la poliomyélite par exemple, sous réserve de choisir un site d'injection différent. Pour que le bénéfice de cette vaccination



Pfizer EX1027, Page 11 of 12

should be initiated before 6 months of age and may start as early as 6 weeks of age.

There are 2 schedules that have proven clinical efficacy: a 6 week–10 week–14 week series and a 2 month–4 month–6 month series; this latter series is followed by a booster dose at 12–15 months of age. Further information on the impact and the cost effectiveness of other potential schedules (for example, those using different numbers of doses or intervals between doses, and with and without boosters) may be important as low-income countries begin to implement vaccination with PCV-7 or review its use. Although administering a late dose (at around 12 months of age) may be challenging operationally for some national programmes, there may be suitable opportunities when a dose of PCV-7 could be given, such as at the time of measles vaccination. Countries should evaluate information on impact and scheduling once it is available and select the most appropriate schedule based on anticipated impact, cost effectiveness and programmatic feasibility.

The risk of serious pneumococcal disease remains high throughout the first 24 months of life. When PCV-7 is first introduced into routine childhood immunization programmes, maximum individual and community-level protection can be achieved by also providing a single catch-up dose of the vaccine to previously unvaccinated children who are aged 12–24 months and to children aged 2–5 years who are considered to be at high risk.

In view of the considerable public health impact of successful vaccines against pneumococcal disease, WHO considers that the development of safe, effective and appropriately priced pneumococcal vaccines that offer broad protection against pneumococcal disease should be a high priority. Alternative strategies to developing pneumococcal vaccines, such as the common protein antigen approach, should be actively pursued. ■

soit maximal, il est préférable de débuter la vaccination systématique par le vaccin 7-valent avant l'âge de 6 mois et à partir de 6 semaines.

Deux calendriers vaccinaux se sont révélés efficaces: une série d'injections à 6, 10 et 14 semaines et une série à 2, 4 et 6 mois, cette dernière devant être suivie d'une dose de rappel entre 12 et 15 mois. D'autres informations sur les effets et le rapport coût/efficacité d'autres calendriers potentiels (utilisant par exemple un nombre de doses ou des intervalles entre les injections différents, avec ou sans dose de rappel) seraient très intéressantes dans la mesure où certains pays à faible revenu commencent à appliquer la vaccination par le vaccin 7-valent ou étudient son utilisation. Bien que pour certains programmes nationaux, l'administration d'une dose tardive (à 12 mois environ) puisse être difficile sur le plan opérationnel, il peut exister des opportunités d'administrer une dose de ce vaccin, comme lors de la vaccination antirougeoleuse par exemple. Les pays devraient évaluer les données concernant les effets et le schéma vaccinal dès qu'elles sont disponibles et choisir le calendrier le plus approprié en fonction de l'impact, du rapport coût/efficacité et de la faisabilité programmatique prévus.

Le risque de pneumococcie grave reste élevé pendant les 24 premiers mois de vie. Lors de la première introduction du vaccin 7-valent dans les programmes de vaccination infantile systématique, on obtiendra une protection maximale au niveau individuel et communautaire en administrant également une dose unique de rattrapage aux enfants de 12 à 24 mois encore non vaccinés et aux enfants de 2 à 5 ans considérés comme à haut risque.

Compte tenu des effets considérables sur la santé publique qu'aurait une vaccination efficace contre les maladies à pneumocoque, l'OMS considère comme prioritaire le développement de vaccins antipneumococciques sans danger, efficaces et d'un coût raisonnable, capables d'offrir une protection étendue contre ce type d'affection. Il convient de poursuivre activement la mise au point d'autres stratégies comme celle de l'antigène protéique commun. ■

## How to obtain the WER through the Internet

(1) WHO WWW SERVER: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: **http://www.who.int/wer/**

(2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to **listserv@who.int**. The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

## Comment accéder au REH sur Internet?

1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: **http://www.who.int/wer/**

2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à **listserv@who.int** en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

Pfizer EX1027, Page 12 of 12