



# **THE RIGHT SHOT:** **GÉNÉRALISER L'ACCÈS** **À DES VACCINS PLUS ABORDABLES** **ET MIEUX ADAPTÉS**

2<sup>e</sup> édition – janvier 2015

[www.msfacecess.org](http://www.msfacecess.org)





# MÉDECINS SANS FRONTIÈRES

Médecins Sans Frontières est une association médicale humanitaire internationale, créée en 1971 par des médecins et des journalistes. Depuis plus de quarante ans, Médecins Sans Frontières apporte une assistance médicale à des populations dont la vie ou la santé est menacée : principalement en cas de conflits armés, mais aussi d'épidémies, de pandémies, de catastrophes naturelles, d'exclusion des soins. Toutes ces situations nécessitent des ressources médicales et logistiques adaptées. Indépendante de tous pouvoirs politiques, militaires ou religieux, MSF agit en toute impartialité, après évaluation des besoins médicaux des populations. La garantie de l'indépendance de l'association s'enracine dans son financement, assuré par la générosité de ses donateurs privés.

Chaque année, les équipes MSF vaccinent des millions de personnes, principalement dans le cadre de réponses à des épidémies, notamment de rougeole, méningite, fièvre jaune et choléra. MSF apporte également son soutien aux vaccinations de routine dans les projets où nous assurons des soins de santé maternelle et infantile. MSF intensifie ses activités de vaccination, en renforçant particulièrement la vaccination systématique, ainsi qu'en élargissant la gamme des vaccins utilisés en cas d'urgence humanitaire. Sur la période 2012-2013, les doses administrées lors de ses interventions ont augmenté de 60%.

Dans les années 1990 le constat fait par MSF sur le terrain était catastrophique : des médicaments trop chers contre le sida, inefficaces contre le paludisme, archaïques contre la tuberculose. Alors que ces maladies comptent parmi les premières causes de mortalité à l'échelle mondiale, les médecins de l'association étaient confrontés à des impasses thérapeutiques. C'est dans ce contexte qu'en 1999, au lendemain de l'attribution du Prix Nobel de la Paix à MSF, que nous avons lancé la Campagne d'Accès aux Médicaments Essentiels (CAME). La CAME vise à améliorer l'accès aux médicaments essentiels. Ses missions s'articulent autour de trois axes : surmonter les obstacles à l'accès aux médicaments essentiels, stimuler la recherche et le développement pour les maladies négligées et promouvoir des « exceptions sanitaires » aux accords du commerce mondial.

 [www.msfaccess.org](http://www.msfaccess.org)

 [www.msfaccess.org/our-work/vaccines](http://www.msfaccess.org/our-work/vaccines)

## 3 SYNTHÈSE

## 5 DÉFINITION DU PRIX ET ACCÈS AUX VACCINS

### 8 Accès à des vaccins abordables : pourquoi le prix est-il un obstacle à la vaccination ?

- 8 | Qu'est-ce qu'un prix « abordable » ?
- 10 | Particularités du marché des vaccins
- 12 | Accès des ONG à des vaccins abordables
- 13 | Difficultés d'accessibilité pour les pays de GAVI en voie de graduation
- 14 | Les pays à revenu intermédiaire luttent pour accéder à des vaccins abordables

### 16 Prix des vaccins et opacité des données

- 16 | Pourquoi les éléments de coûts d'un vaccin sont-ils si obscurs ?
- 18 | Malgré les initiatives mondiales prises pour améliorer la transparence des prix, les informations sur les prix restent insuffisantes

### 23 Solutions pour rendre les vaccins plus abordables et leurs limites

- 23 | Les initiatives de regroupement des achats et les difficultés associées
- 25 | La tarification différenciée gagne du terrain malgré l'impact négatif sur l'accès aux vaccins
- 27 | Une concurrence forte stimule les baisses de prix mais le duopole persiste pour les vaccins récents

## 29 ADAPTATION DES VACCINS

- 29 | Avancées en terme d'adaptation des vaccins
- 30 | Chaîne à température contrôlée
- 32 | Solutions pour encourager l'innovation : conception d'un meilleur vaccin

## 33 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

## 36 FICHES PRODUITS

- 36 | Synthèse et introduction
- 39 | Vaccins anti-papillomavirus humain (VPH)
- 46 | Vaccins antipoliomyélitiques inactivés (VPI)
- 52 | Vaccins antirougeoleux (Rougeole, RR, ROR)

60	Vaccins antiméningococciques
65	Vaccins pentavalents (DTC-HepB-Hib)
72	Vaccins antipneumococciques conjugués (PCV)
78	Vaccins anticholériques oraux (VCO)
83	Vaccins antirotavirus (RV)
88	Vaccins antitétaniques (TT)

## 94 ANNEXES

94	Annexe A: Sources et méthodologie d'analyse des prix
101	Annexe B: Contacts dans les laboratoires pharmaceutiques
102	Annexe C: Incoterms
103	Annexe D: Acronymes et abréviations
105	Annexe E: Vaccination systématique recommandée - Résumé des notes d'information de l'OMS
106	Annexe F: Remarques et méthodologie d'établissement du graphique relatif aux coûts des vaccins pour la vaccination complète d'un enfant

## 108 RÉFÉRENCES



**La vaccination fait partie des actions essentielles menées par Médecins Sans Frontières (MSF) en vue de réduire les infections et les décès dus à des maladies évitables. Alors que la couverture vaccinale globale a atteint 84% en 2013, les taux de vaccination continuent de stagner dans certaines régions, avec comme conséquence des enfants non immunisés et non protégés de manière chronique. Depuis plus de 40 ans, MSF est en première ligne pour administrer des vaccins dans des contextes de crise et faire face à des épidémies de maladies évitables par la vaccination. Toutefois, nous menons également des campagnes de vaccination de routine dans des zones où les systèmes de santé sont défaillants.**

Que ce soit pour vacciner des enfants réfugiés au Soudan du Sud ou des femmes enceintes en Afghanistan, MSF place la vaccination au premier rang de ses priorités dans le cadre de ses missions. Pour la seule année 2013, nos programmes ont permis d'administrer plus de 6,7 millions de doses de vaccins et de produits immunologiques.

Dans ces contextes, MSF joue déjà un rôle important en matière de vaccination, mais nous sommes conscients de la nécessité de renforcer encore nos actions. Sur le terrain comme à l'échelle mondiale, nous sommes confrontés à des difficultés toujours plus nombreuses pour accroître notre capacité de réponse aux besoins en vaccination. Les obstacles rencontrés

par MSF, comme le coût croissant des nouveaux vaccins et le manque de vaccins adaptés aux régions à ressources limitées, affectent également les pays. En raison de l'utilisation croissante par MSF de ces nouveaux vaccins dans les contextes de crises et en accord avec les nouvelles directives de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur la vaccination dans les urgences, le coût d'achat des vaccins est un véritable obstacle à la mise en place de ces programmes. Par ailleurs, les pays qui n'ont pas les moyens de payer des prix élevés expriment de plus en plus leur mécontentement face à l'impossibilité de protéger leur population enfantine de maladies potentiellement mortelles mais évitables.

Cette deuxième édition de The Right Shot met en évidence l'évolution des prix de 16\* vaccins essentiels depuis leur développement, jusqu'en 2010 dans certains cas. Le rapport analyse la manière dont les prix sont influencés par la domination du marché par quelques multinationales, par l'absence de concurrence, et par les stratégies d'approvisionnement comme les pratiques commerciales de l'industrie pharmaceutique. Ce document recueille et analyse les prix de référence appliqués pour plusieurs pays ainsi que pour l'UNICEF, l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS), MSF et les laboratoires pharmaceutiques. En examinant les stratégies de fixation des prix adoptées par les entreprises des économies émergentes (fabricants



© Florence Fermon/MSF

\* VPH, VPI, PCV, VCO, vaccin antirougeoleux, antirougeoleux-antirubéoleux, antirougeoleux-anti-ourlien-antirubéoleux, antiméningococcique A, antiméningococcique C, antiméningococcique ACYW-135, DTC3, HepB, antitrotavirus, antitétanique.

des pays en développement) et par les multinationales (fabricants des pays industrialisés), le rapport montre comment les multinationales pharmaceutiques utilisent leur statut de premier entrant pour engranger des bénéfices colossaux, et élargir leur marché au delà des pays à haut revenu. Il montre également comment l'arrivée de nouveaux fabricants (notamment ceux des pays en développement) proposant des vaccins préqualifiés par l'OMS stimule la concurrence et favorise la baisse des prix.

L'absence de données sur les prix et le caractère notoirement opaque du marché constituent pour MSF la principale difficulté dans sa tentative d'analyser le marché des vaccins. Ce manque de transparence freine les initiatives en faveur d'une meilleure accessibilité. La pratique du secret des prix, omniprésente sur ce marché, désavantage clairement les pays et les autres acheteurs lorsqu'ils négocient avec les laboratoires pharmaceutiques.

Même si Gavi, l'Alliance du vaccin, a contribué à faire baisser les prix des nouveaux vaccins et des vaccins sous-utilisés par les pays éligibles à son soutien (initialement les 73 pays aux plus faibles revenus), le coût de la vaccination complète d'un enfant a atteint des sommets. Même avec les prix les plus bas au niveau mondial, l'introduction des vaccins de nouvelle génération contre les infections pneumococques et diarrhéiques (appelés respectivement vaccins antipneumococques conjugués et vaccins antirotavirus) et contre le cancer du col de l'utérus (vaccin anti-papillomavirus humain) a multiplié par 68 le coût du paquet vaccinal complet entre 2001 et 2014, compromettant ainsi la pérennité des programmes de vaccination après la perte du soutien de Gavi et de ses donateurs. Un aspect particulièrement préoccupant est l'impact de cette augmentation spectaculaire sur la plupart des pays à revenu intermédiaire (PRI) qui ne bénéficient ni des prix bas négociés par des organismes tels que Gavi, ni du soutien des donateurs internationaux. De nombreux enfants des PRI n'ont pas accès aux nouveaux vaccins, en raison de politiques irrationnelles et de prix inabordable. Certains de ces pays ont

ainsi une couverture vaccinale plus faible que les pays éligibles au soutien de Gavi.

Au final, malgré l'introduction de nouveaux vaccins offrant un potentiel important de réduction de la mortalité infantile peu d'investissements ont été réalisés pour adapter les vaccins aux contextes à ressources limitées. La plupart des vaccins doivent encore être réfrigérés dans une « chaîne de froid » strictement respectée jusqu'à leur administration, ce qui soulève d'immenses difficultés dans les zones dépourvues d'électricité. Des doses multiples sont nécessaires pour protéger complètement les enfants, leur volume en complique le transport vers des régions isolées. Ces obstacles, pour ne citer qu'eux, empêchent chaque année près de 22 millions d'enfants de moins d'un an de recevoir le paquet vaccinal de base. Ainsi, que ce soit dans un village du Congo ou dans un camp de réfugiés en Irak, l'administration de vaccins peut s'avérer extrêmement difficile et coûteuse à réaliser. Or, selon un nombre croissant d'études, (notamment des recherches menées par MSF), certains vaccins peuvent conserver leur efficacité en dehors d'une plage de température réglementaire. Il est donc nécessaire d'agir rapidement afin de réétiqueter les vaccins selon leur stabilité thermique réelle et d'investir davantage dans l'achat de produits plus adaptés.

Les produits vaccinaux eux-mêmes représentent presque la moitié des 57 milliards de dollars US (USD) nécessaires au financement de la Décennie de la vaccination (plan d'action mondial lancé en 2011 et destiné à élargir l'accès à la vaccination d'ici à 2020). Dans le même temps, en raison des prix trop élevés, de nombreux pays (notamment les PRI) sont incapables d'acquérir pour leur population les vaccins les plus récents et les plus essentiels. Les organisations telles que MSF ne peuvent pas non plus les fournir aux enfants affectés par les crises. Il convient par conséquent de rechercher d'urgence des solutions pour que les nouveaux vaccins de qualité garantie soient plus abordables et mieux adaptés aux environnements où la vulnérabilité des enfants est la plus grande. Ainsi, toute initiative favorisant une réelle concurrence sur le marché des vaccins produiront les baisses des

prix les plus durables. Dans l'intervalle, les stratégies d'approvisionnement favorables à un maximum de pays doivent être poursuivies. Une action collective est nécessaire pour améliorer la transparence des prix et maintenir des tarifs abordables sur des vaccins de qualité garantie dans tous les pays, de sorte que les gouvernements puissent étendre les bienfaits de la vaccination à l'ensemble de leur population. Enfin, une meilleure connaissance de l'industrie du vaccin et de ses pratiques bénéficiera aux enfants du monde entier.

“ **MSF fait face à de plus en plus de difficultés pour assurer la vaccination complète des enfants dans ses projets. Nous n'avons pas les moyens de protéger les enfants dans les situations de crise du fait de l'augmentation du prix du paquet vaccinal de base. Il en va de même pour de nombreux États qui veulent protéger leurs enfants.** ”

*Dr Greg Elder, directeur adjoint des opérations de MSF*

# **DÉFINITION DU PRIX ET ACCÈS AUX VACCINS**

**Des prix inabordables empêchent certains pays d'introduire de nouveaux vaccins vitaux et menacent la pérennité des programmes de vaccination. Dans le modèle actuel, l'«accessibilité» est déterminée par le prix que les pays et les donateurs sont prêts à payer, et non par un système rationnel destiné à offrir un accès optimal à l'ensemble des pays et des populations.**

Le soutien de Gavi, qui fournit aux pays éligibles (voir encadré) un accès temporaire à des vaccins subventionnés, payés à des tarifs négociés, a permis à de nombreux pays - parmi les plus pauvres - d'intégrer à leur programme de vaccination de nouveaux vaccins et des vaccins sous-utilisés<sup>1</sup>. Cependant, dans les cinq prochaines années, plus de 25 % des pays Gavi ne seront plus éligibles au soutien de Gavi et devront donc s'autofinancer. D'ici 2025, 29 des 73 pays éligibles initialement devraient avoir totalement perdu son soutien. Ces pays devront alors faire face au double défi de supporter la hausse du coût des nouveaux vaccins et d'autofinancer intégralement leurs programmes nationaux de vaccination. Ainsi, le prix largement subventionné du vaccin antipneumococcique conjugué (PCV) a permis à de nombreux pays éligibles au soutien de Gavi d'introduire ce vaccin et de réduire la mortalité infantile évitable. Mais Lorsque ces pays perdront

leur éligibilité et seront donc tenus d'autofinancer les vaccins, ils devront payer le PCV six à huit fois plus cher, d'après une estimation de Gavi<sup>2</sup> qui, selon nous, reste très prudente.

Le problème des vaccins inabordables se pose avec plus d'acuité encore pour les pays à revenu intermédiaire (PRI) qui n'ont jamais été éligibles au soutien de Gavi et qui n'ont jamais eu accès aux prix bas proposés par cet organisme. En raison de tarifs prohibitifs, de nombreux PRI se classent derrière les pays soutenus par Gavi en termes de taux d'introduction du PCV dans leurs programmes nationaux de vaccination (graphique 3, page 14). Ces prix élevés sont problématiques même aux États-Unis qui une baisse du nombre de médecins généralistes proposant la vaccination et le tiers des médecins de famille envisagent même d'arrêter ce type de prestations en raison du coût élevé des vaccins.<sup>3</sup> À l'instar des États, des organisations non gouvernementales telles que MSF luttent pour accéder aux

prix les plus bas au niveau mondial, faute de pouvoir accéder systématiquement aux prix négociés par Gavi.

Il n'existe aucun consensus global sur le moyen le plus efficace d'améliorer l'accessibilité des vaccins. Différents acteurs développent et appliquent des stratégies selectives, souvent avec différents groupements de pays ou au niveau régional. Il est urgent d'élaborer des stratégies qui améliorent l'accès à des vaccins à des prix accessibles à l'échelle internationale. Certaines de ces stratégies, sont décrites dans ce document, elles incluent des dispositifs qui favorisent la transparence et le contrôle des prix, la recherche d'achats groupés, la mise en concurrence grâce à une base de fabricants plus étendue et de nouveaux modèles de recherche et de développement de vaccins. La possibilité d'accéder aux vaccins à bas coût à plus grande échelle et de manière pérenne donnerait aux pays les moyens d'introduire des vaccins essentiels dans leurs systèmes de santé.

## ÉLIGIBILITE AU SOUTIEN DE GAVI

L'éligibilité d'un pays au soutien de Gavi est définie en fonction de son revenu national brut (RNB) par habitant. Depuis 2011, Gavi a mis en œuvre une politique de promotion de l'autofinancement qui, lorsque le RNB par habitant d'un pays dépasse le seuil de 1 570 USD, met fin à son soutien dans un délai de cinq ans.<sup>1</sup> Au cours de cette période, les obligations de cofinancement du pays augmentent de façon linéaire jusqu'à ce que les pays perdent complètement le soutien de Gavi à l'issue de cette période de cinq ans.<sup>1</sup> La politique de perte progressive du soutien de Gavi est bien plus stricte que le seuil d'éligibilité du Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme (Fonds mondial).

## VACCINER UN ENFANT COÛTE DE PLUS EN PLUS CHER

De nouveaux vaccins ont été ajoutés au calendrier vaccinal de l'OMS depuis 2001 (graphique 1, page 7). Sur la base des prix publics les plus bas publiés annuellement (accessibles uniquement à certains pays en développement), on peut établir qu'en 2001, la vaccination d'un enfant contre six maladies (tuberculose, rougeole, diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite) coûtait au minimum 0,67 USD ; en 2014, la vaccination d'un enfant contre 12 maladies (tuberculose, rougeole, rubéole, diphtérie, tétanos, coqueluche, hépatite B, haemophilus influenzae type B, poliomyélite, maladies pneumococciques, rotavirus et, chez les adolescentes, papillomavirus humain) revient au minimum à 32,09/45,59 USD\*.

Alors que le nombre de maladies contre lesquelles un enfant est vacciné a doublé entre 2001 et 2014, le coût du paquet vaccinal utilisé pour une protection complète a été multiplié sans commune mesure par un facteur de 68.

En outre, ces chiffres illustrent un scénario théorique optimiste car fondé sur l'hypothèse des prix les plus bas proposés à la Division des approvisionnements de l'UNICEF et limité à un groupe restreint de pays en développement, généralement des pays éligibles au soutien de Gavi.

La situation est particulièrement difficile pour les pays en développement, y compris les PRI,

qui ne reçoivent aucun soutien de Gavi. Selon l'Organisation panaméricaine de la santé (OPS) qui a historiquement bénéficié d'un accès à des prix bas grâce à son Fonds de roulement, « le coût par enfant vacciné était inférieur à 5 USD [en 1979] alors qu'il s'élève actuellement à environ 70 USD par enfant vacciné, en comptant uniquement le coût des vaccins [à l'exclusion du VPH] ». <sup>4</sup> De nombreux pays non-membres de l'OPS sont dans une situation bien pire car ils achètent les vaccins sur leurs fonds propres et paient des montants bien plus élevés. Dans certains de ces pays, le prix peut atteindre plus de 20 fois celui payé par Gavi ou l'UNICEF : par exemple, le VPH vaut 75 EUR (100 USD) en Macédoine, soit 22 fois le prix payé par les pays soutenus par Gavi. <sup>5</sup> La hausse du prix des vaccins les plus récents (VPH, vaccin pneumococcique conjugué, antitrotavirus) est telle que certains PRI les ont jugés trop onéreux pour les introduire dans le calendrier de leur Programme élargi de vaccination <sup>6</sup>.

Les pays de Gavi en voie de graduation se préparent à perdre à la fois les subventions pour l'achat de vaccins et l'accès à certains prix bas négociés. Même si ces pays peuvent maintenir leurs approvisionnements au prix le plus bas, l'arrêt des subventions de Gavi augmentera considérablement

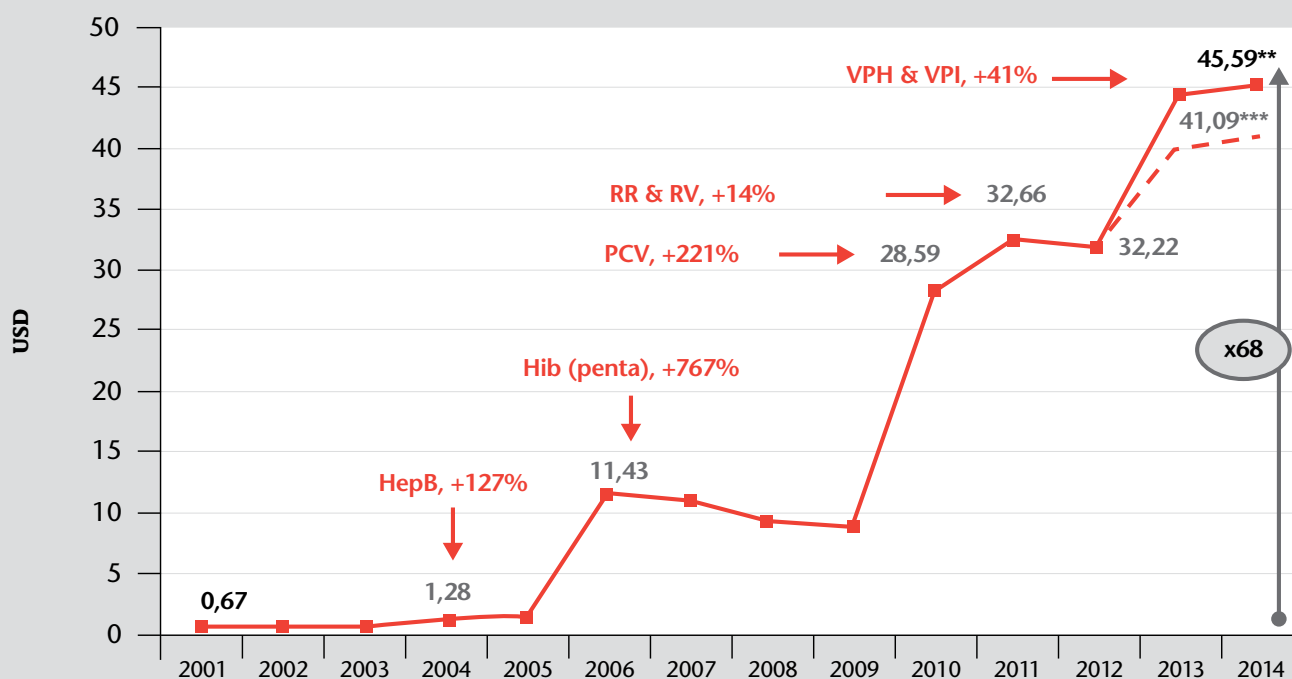
leur budget vaccination. Ainsi, le Honduras est actuellement en voie de graduation et ne bénéficiera plus du soutien de Gavi à compter de 2016. À cette date, le Honduras devra régler les 5 millions d'USD payés tous les ans par Gavi pour l'achat de nouveaux vaccins, ce qui représente une augmentation de 38% des dépenses actuelles du gouvernement hondurien en matière de vaccination. <sup>7</sup> Par ailleurs, ce coût augmentera encore davantage si ce pays introduit le VPH dans son programme de vaccination dans les années à venir.

D'autres estimations concernant la hausse des budgets nationaux de vaccination suite à l'introduction de nouveaux vaccins font état d'une augmentation de 197% au Sri Lanka entre 2012 et 2018, de 801% au Congo, et de 1 523% et 1 547% en Angola et en Indonésie respectivement <sup>8</sup> (tableau 1, page 13 – « Financement du coût des nouveaux vaccins pour une sélection de pays perdant le soutien de Gavi (en USD) »). Du fait que les vaccins représentent seulement une partie du coût de la vaccination complète d'un enfant et que s'y ajoute d'autres frais liés au programme (ressources humaines, transport, chaîne de froid, infrastructures, autres matériels de vaccination, etc.). Cette forte hausse du prix des vaccins va rendre la situation intenable pour de nombreux pays.

\* 32,09 USD correspond au prix de la vaccination d'un garçon en 2014 ; 45,59 USD correspond au prix de la vaccination d'une fille (inclut le vaccin HPV).



## Graphique 1 : Prix de la vaccination d'un enfant sur la base du prix le plus bas proposé par Gavi/UNICEF



\*\* comprend 3 doses de VPH.

\*\*\* comprend 2 doses de VPH.

**Sources :** Tableaux récapitulatifs de l'OMS pour la vaccination systématique,<sup>9</sup> Gavi,<sup>10</sup> UNICEF (Division des approvisionnements),<sup>11</sup> MSF The Right Shot 1<sup>re</sup> éd.<sup>12</sup>

### Remarques et méthodologie :

Consultables à l'annexe F, avec l'historique des recommandations de l'OMS et les décisions de financement des vaccins de Gavi.

# DES VACCINS À PRIX ABORDABLE : POURQUOI LE PRIX EST-IL UN OBSTACLE À LA VACCINATION ?

## QU'EST-CE QU'UN PRIX « ABORDABLE » ?

### Qui décide qu'un prix est abordable et quelles références sont utilisées ?

Actuellement, l'« accessibilité » d'un vaccin se définit par le montant que les pays et les donateurs sont disposés à payer, et non sur la base des besoins de santé publique. Les pays à faible revenu ont accès aux nouveaux vaccins uniquement parce que ceux-ci sont fortement subventionnés par des donateurs tels que Gavi. Par contre, de nombreux PRI peinent à les introduire, mettant en question l'efficacité à long terme du système de vaccination mondial. Bien que certains pays membres de Gavi aient toujours des difficultés à payer les nouveaux vaccins, cet organisme a néanmoins fait énormément progresser l'accès aux vaccins pour de nombreux pays parmi les plus pauvres du monde. Il convient désormais de mener une réflexion axée sur des solutions pérennes adaptées à tous les pays.

Gavi est un acteur important dans le débat international sur l'accessibilité des vaccins. En effet, Gavi s'efforce de négocier les tarifs les plus bas pour les vaccins qu'il achète, détermine quels pays sont éligibles à ces prix et le mécanisme budgétaire que les pays en développement doivent mettre en place dès qu'ils ne sont plus éligibles aux conditions de prix de Gavi.

De nouvelles réductions tarifaires ont été annoncées pour les pays éligibles au soutien de Gavi, avec des conditions différentes pour chacun d'eux. Le seuil de 1 570 USD pour le RNB par habitant fixé par Gavi (et révisé chaque année en fonction de l'inflation) signifie que pour les donateurs de Gavi, cet indicateur reflète la capacité d'un pays à financer entièrement l'achat de ses vaccins.

En outre, une analyse de l'espace fiscal commandée par Gavi a permis d'élaborer un modèle prévoyant que les pays qui vont perdre le soutien de

Gavi ne consacrent que 0,6% de leurs budgets de santé à la prise en charge de la totalité du coût des vaccins.<sup>13</sup> Cette estimation se situe dans la fourchette des objectifs mondiaux de développement préconisant que les pays consacrent jusqu'à 10% de leurs budgets à la santé (moins que les 15% de la déclaration d'Abuja) et que les produits vaccinaux ne représentent pas plus de 1% du budget total de la santé.<sup>13,14</sup> Ces chiffres ont servi de base pour justifier l'« accessibilité » des programmes de vaccination financés à l'échelle d'un pays. Néanmoins, les hypothèses sur lesquelles repose cette analyse de l'espace fiscal s'avèrent problématiques en cas d'application à une plus grande échelle, et ce, pour plusieurs raisons.

- ❖ Le modèle inclut des ressources externes (telles que les aides du Fonds mondial et de la Banque mondiale) dans le calcul du budget de la santé, ce qui gonfle artificiellement les sommes mises à la disposition des ministères de la Santé pour réaffectation. Ces fonds versés par les donateurs varient en fonction des conditions et des priorités de l'économie mondiale, et ne doivent pas être considérés comme une source de financement de la vaccination.

- ❖ Le modèle utilise une estimation statique du nombre de vaccins introduits. Chaque vaccin supplémentaire alourdira le coût final de la vaccination complète pour les pays de Gavi qui ne seront plus éligibles à son soutien. Dans cette analyse, la première vague de ces pays n'a pas introduit l'un des vaccins les plus coûteux (à savoir le VPH) alors que les suivants assumeront probablement le prix de ce vaccin. 11 des 16 pays en voie de sortie de l'éligibilité Gavi analysés dans ce rapport ont introduit au plus deux vaccins avec le soutien de Gavi, alors que 73% du

groupe des pays « intermédiaires » éligibles ont introduit au moins trois vaccins. L'estimation selon laquelle les vaccins représentent 0,6% des budgets santé est donc peu vraisemblable pour les pays qui introduisent davantage de nouveaux vaccins.

- ❖ Les pays de Gavi qui ne seront plus éligibles à son soutien ne disposent pas d'un accès assuré à tous les prix négociés par cet organisme à moyen et long termes. Le maintien d'un prix garanti négocié entre GAVI et les fabricants est limité dans le temps. Il est assorti de conditions spécifiques à chaque fabricant et de contraintes qui peuvent être difficiles à mettre en œuvre au plan juridique et organisationnel.

- ❖ Les investissements dans les vaccins à l'échelle nationale ont augmenté plus lentement que ne le prévoient les premières analyses de l'espace fiscal. Cette situation peut s'expliquer par un reporting insuffisant, par la réaffectation des ressources du budget santé à d'autres programmes ou tout simplement par la limitation des montants que peuvent consacrer les pays à la vaccination.<sup>15</sup>

**Gavi essaie de déterminer quel doit être le prix le plus bas, quels sont les pays qui en bénéficient, et quelles doivent être les responsabilités budgétaires des pays en développement.**

\* Source : regroupements de pays établis par Saxenian et al., 2011 (regroupement de pays sur la base du RNB 2009 par habitant, les pays « intermédiaires » ayant un RNB 2009 par habitant compris entre 996 et 1 499 USD et les pays en voie de graduation ayant un RNB 2009 par habitant égal ou supérieur à 1 500 USD) et données sur l'introduction de vaccins fournies sur la page « dépenses par année de programme » à l'adresse <http://www.GAVIGAVIalliance.org/results/disbursements/>

## Évolution vers l'accessibilité

Même si la communauté internationale ne dispose pas d'un système rationnel de fixation des prix au service de l'ensemble des pays et des populations, Gavi a joué un rôle-clé dans la réduction du prix des vaccins pour son groupe de pays éligibles, et le « prix Gavi » sert souvent de référence en matière de prix le plus bas au niveau mondial. Suite à ses négociations avec les fabricants et à la signature d'accords spécifiques, Gavi a réussi à obtenir des vaccins à prix réduits (inférieurs aux autres prix publics connus dans une proportion allant de la moitié aux deux tiers). Ces accords sont toutefois négociés sur une base ponctuelle et uniquement applicables au groupe restreint des pays de Gavi.<sup>16</sup>

Le regroupement des achats de vaccins, tel qu'il est pratiqué via le Fonds de roulement de l'OPS, permet à certains pays de bénéficier d'achats groupés et de mécanismes de financement, et de faire ainsi des économies d'échelle en accédant à des prix bas liés au volume d'achat. Cette mutualisation permet également d'anticiper et de fiabiliser les prévisions et les achats transmis aux fabricants.

Certains fabricants ont aussi contribué à établir leur propre vision de l'accessibilité, notamment en s'engageant publiquement sur des politiques d'accès global à une sélection de nouveaux vaccins. Dans le cadre d'un partenariat de développement de produit comprenant l'OMS et le PATH, le fabricant Serum Institute of India, issu d'une économie émergente, a ainsi développé le vaccin antiméningococcique A avec un objectif d'accessibilité fixé à 0,50USD par dose (voir la fiche produit Méningite page 60).

Les laboratoires pharmaceutiques des pays industrialisés affirment avoir adopté une tarification différenciée pour favoriser l'accès et l'attractivité financière dans les pays en développement, tout en réalisant de confortables bénéfices avec leurs produits phares dans les pays à haut revenu. Mais ces politiques de tarification différenciée ne sont généralement pas rendues publiques et, en raison de la faible quantité de données disponibles, ne sont pas toujours reliées de manière logique et rationnelle à la classification économique d'un pays. GlaxoSmithKline (GSK) a été l'un des rares laboratoires à divulguer publiquement des informations sur la stratégie de tarification différenciée

des vaccins destinés aux pays en développement, classés en fonction de leur capacité financière, de leur engagement dans les programmes de vaccination et des volumes achetés (voir l'encadré « Comment les laboratoires pharmaceutiques fixent leurs prix » page 20).<sup>17</sup> Fin 2013, GSK a également publié les derniers résultats de son vaccin candidat contre le paludisme (Mosquirix) et s'est engagé publiquement à vendre ce vaccin avec une marge bénéficiaire ne dépassant pas 5 %.<sup>18</sup>

Certaines de ces mesures ne bénéficieront cependant qu'à des pays et des populations privilégiés, en excluant les autres de l'accès à des prix abordables (ainsi les prix Gavi sont uniquement destinés aux pays éligibles

au soutien de cet organisme). Or, même les prix les plus bas proposés par certains laboratoires pharmaceutiques sont moins efficaces pour faire baisser les prix que la mise en concurrence de plusieurs fabricants. D'ailleurs, à ce jour, les prix élevés du vaccin antipneumococcique que GSK et Pfizer ont facturés aux PRI dans le cadre de leur stratégie de prix différenciés n'ont pas permis à ces pays d'adopter le PCV dans une aussi large mesure que les pays à faible revenu qui eux, ont bénéficié à la fois de prix plus bas et du soutien financier des donateurs. Davantage de pays pourraient introduire des vaccins essentiels si des prix viables et prévisibles leur étaient proposés à plus grande échelle.

## LE PRIX D'ACHAT N'EST PAS LE SEUL OBSTACLE À L'ACCÈS AUX VACCINS

Les prix bas sont essentiels à la pérennisation des programmes de vaccination, mais l'insuffisance des systèmes de santé constitue un obstacle sérieux à l'administration effective des vaccins. Des vaccins « adaptés » aux pays à ressources limitées peuvent contribuer à réduire le coût des programmes en allégeant les charges connexes tels que les contraintes liées à la chaîne de froid. Les principales adaptations souhaitées par les équipes MSF dans les pays en développement doivent intégrer les aspects suivants :

- stabilité des vaccins à très hautes et très basses températures
- circuits administratifs simplifiés
- moins de doses et schémas vaccinaux plus flexibles
- volume et encombrement réduits
- amélioration de l'efficacité des vaccins oraux
- combinaison d'antigènes plus efficaces pour les pays à revenus faibles ou intermédiaires (PRFM).

Ces adaptations peuvent également élargir la portée de la vaccination au-delà du niveau atteint avec les vaccins conventionnels. Ainsi, un vaccin pentavalent plus thermostable pourrait être proposé dans 97 % des centres de santé qui sont actuellement 87 % à utiliser ce type de vaccin dans la chaîne de froid. Davantage de zones isolées ne disposant pas de capacités de réfrigération pourraient donc avoir accès à plus de vaccins PEV.<sup>19</sup> La modélisation de la chaîne d'approvisionnement pour différentes adaptations de produits permet de mieux démontrer l'impact positif des vaccins adaptés.

Le développement de produits plus adaptés nécessite parfois des dispositifs incitatifs supplémentaires, notamment dans les pays en développement. On peut ainsi envisager l'attribution de primes liées au développement de ces produits, des stratégies d'approvisionnements préférentielles, des procédures réglementaires accélérées ou des systèmes de précommandes.

## PARTICULARITÉS DU MARCHÉ DES VACCINS

Sur le marché des vaccins, l'absence de données publiques relatives aux prix et à d'autres données essentielles entrave le développement de politiques de santé publiques efficaces. Le prix des vaccins augmente de manière incontrôlée, et pourtant certains laboratoires pharmaceutiques affirment que les profits liés aux vaccins ne leur suffisent pas pour maintenir leur présence dans ce secteur. Certains experts ont rendu les prix bas responsables de l'effondrement du marché, en particulier lorsque des fabricants de vaccins se sont retirés du marché du Programme étendu de vaccination (PEV) à la fin des années 1990. Depuis lors, l'UNICEF s'est efforcé de limiter ce risque en négociant des contrats d'approvisionnement pluriannuels avec de nombreux fabricants de vaccins.<sup>20</sup>

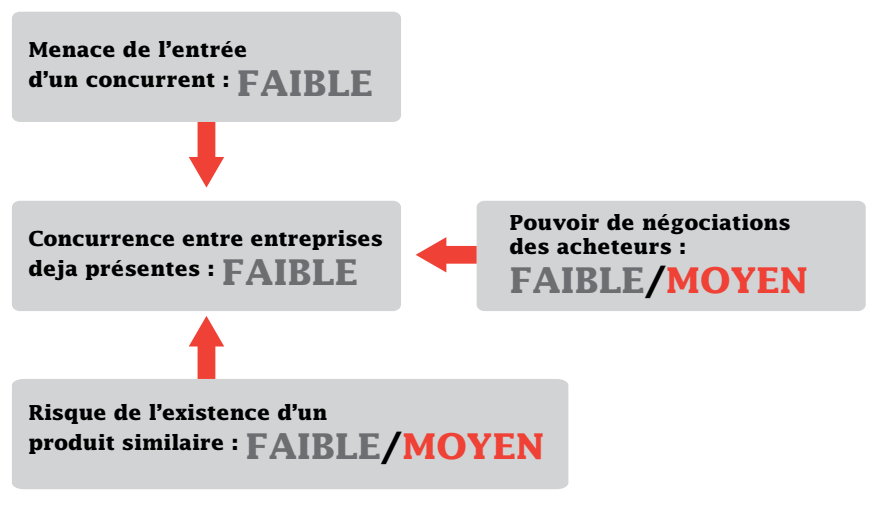
La plupart des laboratoires pharmaceutiques ne révèlent pas leurs prix et beaucoup imposent aux acheteurs de vaccins la signature de clauses de confidentialité interdisant la divulgation des informations tarifaires. Ce déséquilibre empêche les pays de mener des négociations efficaces sur le prix de leurs vaccins et compromet ainsi leur capacité à budgétiser correctement l'introduction de nouveaux vaccins.

Une analyse du marché des nouveaux vaccins peut se baser sur le modèle des cinq forces de Porter.\* L'analyse MSF (voir figure 1) met en évidence le pouvoir de négociation des acheteurs, la menace de nouveaux entrants sur le marché, la menace de produits de substitution et les rivalités entre les acteurs de l'industrie. Elle montre que le marché des vaccins favorise les fabricants, et non les acheteurs.

- ❖ La menace de nouveaux producteurs est faible. Les barrières d'accès au marché sont élevées, en raison de plusieurs facteurs : la recherche-développement (R&D) longues et coûteuses, restrictions en matière de propriété intellectuelle, les coûts d'investissement non transférables (qui, une fois engagés, ne peuvent être récupérés, tels que ceux d'un équipement destiné à fabriquer un produit spécifique et ne pouvant

### Figure 1: L'analyse du marché des nouveaux vaccins par MSF

L'analyse de MSF (sur la base des Cinq forces de Porter\*) du marché international des nouveaux vaccins prouve que cette industrie est extrêmement attractive et fort protégée. Les nouveaux entrants sont exclus et les entreprises présentes maintiennent une position forte et peuvent profiter de marges élevées.



être aisément reconvertis à de nouveaux usages); et les procédures réglementaires obligatoires pour préqualifier des sites de production et des produits.<sup>22</sup>

- ❖ Le pouvoir de négociation des acheteurs (pays) est faible/moyen. Un manque de transparence et de connaissance des produits disponibles sur le marché, de leurs caractéristiques et leur prix limite la capacité des acheteurs (pays pour la plupart) à prendre des décisions avisées.<sup>23</sup> Face au nombre limité de fabricants sur le marché (qui constituent souvent des duopoles ou des oligopoles),<sup>24</sup> leur pouvoir de négociation est limité mais peut être renforcé en regroupant leurs demandes (p. ex. via l'achat groupé).
- ❖ La menace de produits de substitution est faible/moyenne. La substitution de vaccins (dans le même secteur) est possible mais dépend de la disponibilité des produits concurrents et des caractéristiques produit. Ainsi, pour chacun de trois nouveaux vaccins

(PCV, VPH, antirotavirus), il n'existe que deux vaccins préqualifiés par l'OMS, ce qui crée une situation de duopoles pour chacun d'entre eux; de plus, ces deux vaccins ne sont pas substituables l'un à l'autre en raison de leurs caractéristiques différentes. Les produits innovants peuvent être remplacés par des vaccins de qualité garantie moins chers, produits par des fabricants à bas coût lorsqu'une concurrence existe

- ❖ La concurrence entre les laboratoires pharmaceutiques existants est faible. Lorsque les laboratoires de vaccins innovants sont peu nombreux, leur compétition est faible et les prix ont tendance à rester élevés jusqu'à l'arrivée d'un nouveau concurrent.<sup>24</sup> Des stratégies telles qu'une tarification différenciée permettent aux laboratoires innovateurs de bloquer l'accès au marché de ces nouveaux concurrents sur le segment des pays à faible revenu (PFR) en se ménageant une marge élevée sur le marché des pays développés tout en réduisant leurs prix dans les PFR.

\* Le modèle des cinq forces de Porter permet d'analyser le niveau de concurrence d'un secteur particulier et de contribuer à l'élaboration d'une stratégie commerciale. Les cinq forces analysées (menace de nouveaux entrants, menaces de produits de substitution, pouvoir de négociation des fournisseurs, pouvoir de négociation des clients, rivalités industrielles) déterminent l'intensité de la concurrence et l'attractivité d'un marché pour les entrants potentiels. Pour plus de détails, reportez-vous à l'article original de Michael E. Porter « How Competitive Forces Shape Strategy » (Comment les forces de la concurrence orientent la stratégie), publié dans le numéro de mars 1979 de la Harvard Business Review.<sup>21</sup>



Des informations claires et précises sur les coûts réels de développement et de fabrication des vaccins permettraient de mieux évaluer leur accessibilité et de vérifier la validité des menaces de retrait du marché formulées par les laboratoires.

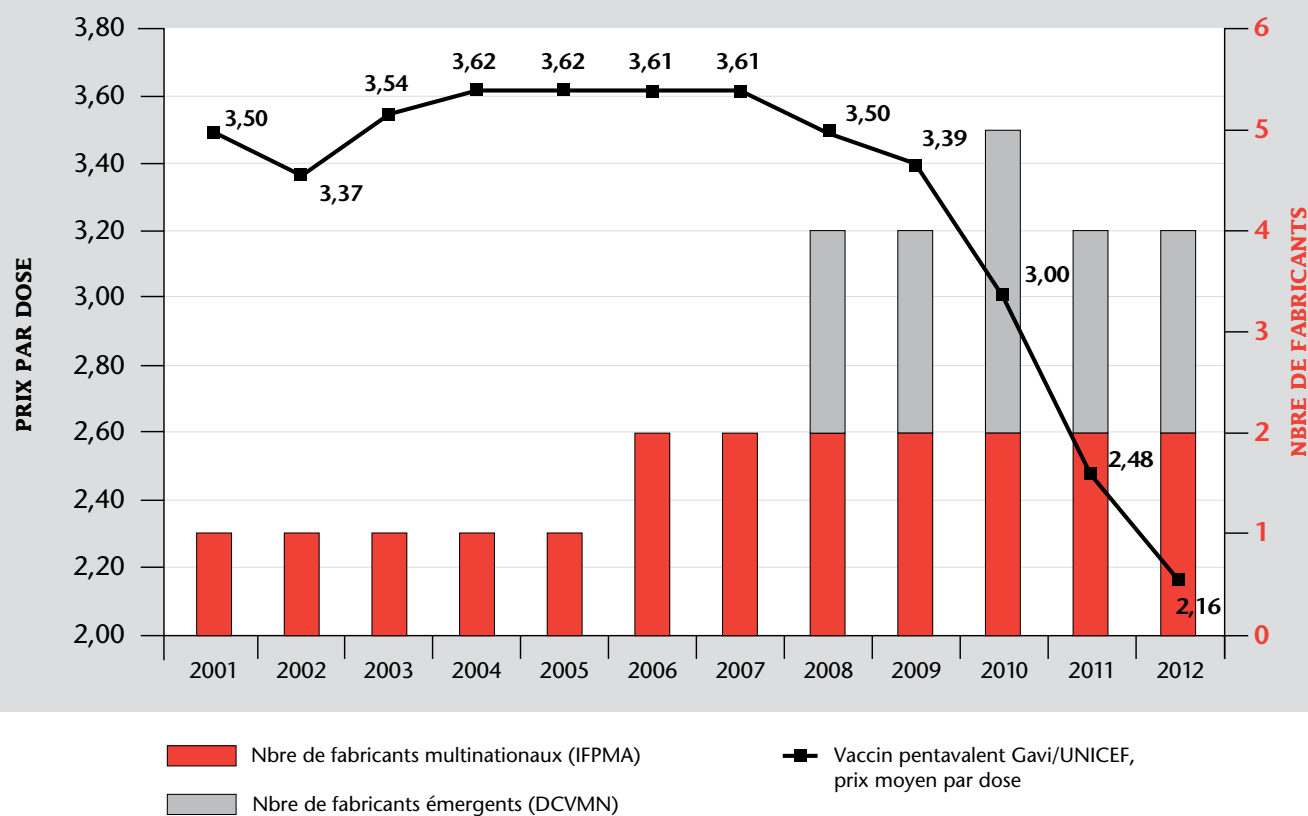
### La concurrence fait baisser le prix des vaccins

Les prix chutent généralement lors de l'arrivée de nouveaux fabricants sur

le marché. Ainsi, l'UNICEF a acheté en 2001 des vaccins pentavalents pour les pays à faible revenu éligibles au soutien de GAVI auprès d'un seul fournisseur au prix de 3,50 USD la dose. En 2012, l'UNICEF a acheté ces vaccins pour ces mêmes pays auprès de quatre fournisseurs au prix moyen de 2,16 USD la dose. L'arrivée depuis 2008 de nouveaux fabricants et de fabricants à moindre coût a permis

de faire baisser le prix de la dose de 38% (graphique 2, page 11). Dans le cas des vaccins les plus récents et les plus coûteux, la concurrence est actuellement peu développée : chacun des vaccins PCV, VPH et antirotavirus sont produits uniquement par deux fabricants préqualifiés par l'OMS, ce qui crée des duopoles de fait au plan de la fabrication, de la distribution et de la fixation du prix de ces vaccins.

**Graphique 2: Prix et nombre de fabricants (par type) pour les vaccins pentavalents achetés pour les pays bénéficiant du soutien de Gavi**



Sources : Division des approvisionnements de l'UNICEF<sup>25,26</sup>

#### Remarques et méthodologie :

- Le graphique porte uniquement sur les pays éligibles au soutien de Gavi.
- Le prix par dose est calculé en divisant le montant total dépensé par l'UNICEF pour l'achat des vaccins pentavalents par le nombre total de doses achetées et données à

l'UNICEF par année entre 2001 et 2012.

- Les volumes et les montants ont été mis à jour avec les chiffres les plus récents datant de mai 2013.
- Les fabricants émergents sont les fabricants implantés uniquement dans les pays en développement.

Les fabricants ayant fourni des vaccins pentavalents à l'UNICEF entre 2000 et 2012 sont les suivants : Biological E, Panacea Biotec, Serum Institute of India, Shantha Biotechnics (fabricants émergents); Crucell/Berna Biotech Korea, GSK (fabricants industrialisés).

## ACCÈS DES ONG À DES VACCINS ABORDABLES

Parallèlement à leurs campagnes de vaccination infantile, MSF et d'autres organisations non gouvernementales (ONG) luttent pour l'accès de leurs programmes à des vaccins abordables. Les prix élevés limitent l'emploi de ces nouveaux vaccins (PCV, VPH, vaccin antirotavirus, p. ex.) par les ONG et réduisent le nombre d'enfants susceptibles d'être ciblés par des programmes de vaccination.

Selon MSF, les organisations humanitaires et les ONG devraient pouvoir acheter des vaccins au prix le plus bas au niveau mondial (le prix Gavi, à l'heure actuelle) pour leurs opérations médicales. Gavi soutient désormais publiquement cette position<sup>27</sup>. Cependant, MSF et les autres ONG ne peuvent toujours pas acheter leurs vaccins aux prix Gavi,<sup>28</sup> et MSF estime que même ce prix est encore trop élevé.

Depuis 2008, MSF négocie avec Pfizer et GSK pour pouvoir acheter le PCV au prix international le plus bas. Avec une efficacité prouvée, le PCV pourrait protéger de la pneumonie des milliers de réfugiés et de personnes vivant dans des zones difficiles d'accès. Cependant, à l'issue de cinq années de négociation, ni Pfizer ni GSK n'ont souhaité vendre

à MSF leurs vaccins au prix le plus bas au niveau international; chacun à leur tour, les deux laboratoires lui ont proposé une donation de vaccins. Si de telles donations facilitent à court terme l'accès aux vaccins, elles ne représentent pas une solution à long terme. Ils sont souvent assortis de restrictions imposées par les laboratoires (utilisation circonscrite à certaines zones géographiques ou à des populations spécifiques, limitations de volume) et ils peuvent empêcher les bénéficiaires du don de communiquer en toute transparence sur les difficultés d'approvisionnement. En outre, ces donations créent des dommages à long terme en supprimant la dynamique de marché, en étouffant toute concurrence. Des organisations telles que l'OMS, l'UNICEF et Gavi ont adopté des politiques institutionnelles leur interdisant d'accepter les donations.<sup>29,30</sup>

Sur le principe, MSF ne privilégie pas la donation comme mécanisme pour accéder à des prix abordables. Toutefois, après l'échec d'une négociation engagée depuis plusieurs années, MSF fera exception à court terme à sa politique de refus de dons en acceptant un don pour une petite

quantité de vaccins PCV pour les années à venir. D'importants retards dans la fourniture de vaccins essentiels pour les enfants vivant dans des situations de crise ont obligé MSF à prendre une décision pragmatique à défaut d'être durable.

Il est urgent de trouver un dispositif pérenne pour MSF comme pour les autres acteurs humanitaires afin de leur donner un accès rapide et abordable aux nouveaux vaccins destinés aux enfants les plus vulnérables, quel que soit leur lieu de vie.

“ **Les enfants réfugiés sont beaucoup plus vulnérables aux maladies à prévention vaccinale. Nous devrions donc tout faire pour que les enfants vivant dans des situations de crise bénéficient des vaccins les plus récents.** ”

*Dr Greg Elder, directeur adjoint des opérations de MSF*

## LA VACCINATION DANS LES SITUATIONS DE CRISE

Les situations de crise sont susceptibles de bouleverser rapidement le système de santé d'un pays. Elles se produisent souvent dans des États déjà fragiles aux systèmes de santé peu efficaces dont la capacité à maintenir une couverture vaccinale élevée peut être mise en danger, y compris pour les vaccins de base. Les estimations les plus récentes de l'OMS font état d'une diminution de cette couverture dans les pays qui traversent des situations de crise. Par exemple le taux de couverture vaccinale a baissé de 47% à 23% entre 2012 et 2013 en République centrafricaine et de 72% à 41% entre 2011 et 2013 en Syrie.<sup>31</sup>

Les enfants pris dans les situations de crise comptent parmi les plus vulnérables au monde, mais ne reçoivent aucune protection systématique contre des maladies potentiellement mortelles telles que les pneumonies ou les diarrhées. Dans les camps de réfugiés où travaille MSF, les maladies pneumococciques sont une cause majeure de

morbidity et de mortalité et MSF a reconnu le potentiel élevé du vaccin antipneumococcique conjugué (PCV) dans la protection de la vie des enfants réfugiés. Cependant, des obstacles politiques ainsi que le refus des fabricants d'étendre les prix Gavi aux ONG ont empêché l'application des dernières directives de l'OMS recommandant la mise en œuvre de programmes de vaccination dans les situations d'urgence humanitaire.

En 2013, une étude rétrospective a établi que la mortalité infantile dans le camp de réfugiés de Yida (Soudan du Sud) dépassait le seuil d'urgence. Ayant déterminé que la pneumonie était une cause fréquente de décès infantiles dans la population du camp de réfugiés de Yida, MSF a décidé de vacciner les enfants avec des vaccins PCV et pentavalents. Au moment de prendre cette décision, MSF était déjà en négociation depuis plus de cinq ans avec GSK et Pfizer pour l'achat de PCV au prix mondial le plus bas. Après avoir essuyé de nombreux refus de la part de ces

deux laboratoires qui répondaient par des propositions de dons, MSF a décidé de payer 7 USD par dose (soit le double du prix Gavi) pour l'achat d'environ 24 000 doses de PCV10 produit par GSK. Le prix élevé de ces vaccins a obligé MSF à repousser la vaccination initialement prévue pour les tranches d'âge plus élevées, car son budget ne lui permettait que de vacciner uniquement les enfants jusqu'à 23 mois. La campagne de vaccination s'est déroulée en trois phases de juillet à septembre 2013.



© Yann Libesart/MSF

## LE PROBLÈME DU PRIX D'ACHAT POUR LES PAYS DE GAVI QUI NE SERONT PLUS ÉLIGIBLES

Même si Gavi subventionne actuellement l'achat de vaccins dans la plupart des pays initialement éligibles à son soutien, plus d'un quart d'entre eux sortent de cette éligibilité et s'acheminent vers le financement total de leur paquet vaccinal.<sup>8</sup> Certains de ces pays perdront la totalité de ce support à partir de 2016.<sup>32</sup>

Les pays bénéficiaires du soutien de Gavi pour les nouveaux vaccins sont tenus de financer une partie du coût total de ces vaccins avec d'autres fonds. Cette exigence de cofinancement est

fonction du RNB par habitant d'un pays. Suite au dépassement du seuil d'éligibilité du RNB (actuellement fixé à 1 570 USD par habitant), 20 pays sortant de l'éligibilité subissent ainsi une hausse brutale de leurs obligations de cofinancement dans le cadre du processus de sortie de Gavi. Certains de ces pays ont exprimé des inquiétudes sur le fait que la hausse de leurs coûts de vaccination ne pourrait être financée de manière pérenne après la perte des subventions de Gavi. Saxenian et al.

ont produit un rapport sur les difficultés d'accessibilité auxquelles ces pays sont déjà confrontés.<sup>8</sup> Plusieurs d'entre eux ont recherché le soutien d'autres donateurs pour les aider à financer leurs programmes de vaccination post-Gavi. Un autre bénéficiera d'un fonds pour la vaccination.<sup>8</sup> Les hausses budgétaires prévues pour les nouveaux vaccins précédemment subventionnés par Gavi figurent ci-dessous. Ces chiffres ne tiennent pas compte des vaccins ne bénéficiant pas du soutien de Gavi, que les pays doivent financer par ailleurs.

**Tableau 1 : Financement du coût des nouveaux vaccins pour une sélection de pays perdant le soutien de Gavi (en USD)**

Pays	2012	2018	Évolution 2012-2018 (en %)
Angola	2 267 799	34 542 500	1 523 %
Arménie	193 804	1 082 000	558 %
Azerbaïdjan	1 224 450	3 028 500	247 %
Bhoutan	39 068	133 500	342 %
Bolivie	730 675	5 134 000	703 %
Congo	563 712	4 513 500	801 %
Géorgie	239 941	1 710 000	713 %
Guyane	36 447	365 000	1 001 %
Honduras	1 088 385	3 365 000	309 %
Indonésie	2 088 500	32 314 500	1 547 %
Kiribati	15 475	60 000	388 %
Moldavie	154 092	1 116 000	724 %
Mongolie	129 985	676 000	520 %
Sri Lanka	943 752	1 860 500	197 %
Total	7 627 585	89 901 000	1 179 %

Source : Saxenian et al.<sup>8</sup>

Outre la perte des subventions de Gavi, les pays qui sortent de l'éligibilité disposent d'un accès limité dans le temps aux prix inférieurs négociés par cet organisme, et uniquement pour des vaccins spécifiques. Faute d'un accès à des prix garantis sur le long terme ou de l'arrivée de nouveaux concurrents à bas coût sur le marché, le prix des vaccins pour les pays qui ne seront

plus éligibles pourrait, après la fin des subventions de Gavi, connaître une flambée par rapport aux prix actuels qui pèsent déjà fortement sur les budgets des systèmes de santé. Gavi a obtenu de la part de certains fabricants la prolongation de quelques remises pour ces pays. Ces accords ponctuels conclus avec Crucell, Sanofi Pasteur/Shantha, GSK et Pfizer sont

“ Lorsque le Nigeria ne bénéficiera plus du soutien de Gavi, pour continuer à acheter les vaccins nécessaires à ses enfants, il devra trouver le moyen de les payer à un prix aussi compétitif que celui de Gavi, voire davantage. ”

*Pr Muhammed Ali Pate,  
Ancien ministre d'État chargé  
de la Santé du Nigeria*

limités dans le temps et assortis d'une série de conditions (dons à brève échéance, p. ex.) qui les rendent peu viables sur le long terme.<sup>33</sup> D'autres laboratoires qui fournissent également Gavi, à l'exemple de Merck pour les vaccins antituberculeux et HPV, doivent encore conclure des engagements similaires avec les pays qui vont perdre le soutien de Gavi.

## LES PAYS À REVENU INTERMÉDIAIRE LUTTENT POUR ACCÉDER À DES VACCINS ABORDABLES

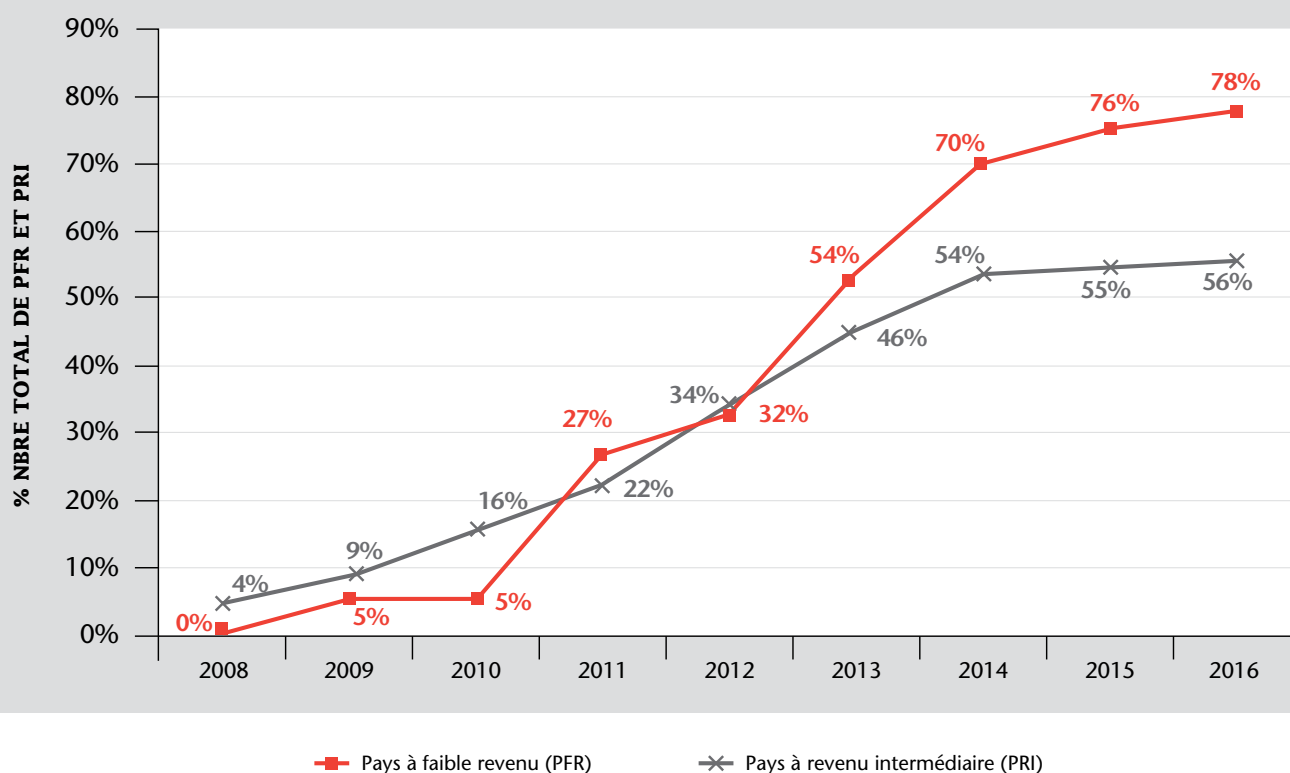
Pour les pays classés dans les économies à revenu intermédiaire (les PRI sont actuellement plus de 100), l'introduction de nouveaux vaccins est un défi immense en matière d'accessibilité. Ces PRI, avec une population combinée d'environ cinq milliards d'individus, une cohorte de naissances d'environ 96 millions d'individus,<sup>34</sup> et où vivent 75 % des personnes pauvres dans le monde,<sup>35</sup> ont une large diversité de besoins en matière de santé publique et connaissent des situations économiques très différentes. Le dépassement du seuil économique du «revenu intermédiaire»

a limité leur capacité à accéder à de nouveaux vaccins à prix abordables. 21 des 54 pays classés comme pays à revenu intermédiaire -bas (PRI-B) sont éligibles au soutien de Gavi; les 33 autres et l'ensemble des pays à revenu intermédiaire -haut (PRI-H) ne peuvent pas accéder au soutien de Gavi ou seront bientôt inéligibles au soutien de GAVI.<sup>36</sup>

Les coûts de vaccins plus élevés sont difficiles à absorber dans de nombreux budgets de PRI car ces pays autofinancent déjà un budget de vaccination coûteux. Une étude réalisée

en 2006 sur les coûts totaux des vaccins au Vietnam a montré que l'introduction de nouveaux vaccins pourrait accroître les coûts budgétaires du gouvernement de plus de 100%.<sup>37</sup> Les vaccins ne constituent qu'une partie du coût de vaccination d'un enfant: ainsi au Honduras, les coûts totaux des vaccins seuls pour un enfant complètement vacciné s'élevaient à 39,93 USD alors que les coûts totaux de mise en œuvre atteignent 136,62 USD. La hausse des prix des vaccins est donc devenue prohibitive.<sup>38</sup>

**Graphique 3: Proportion de pays à faible revenu et revenu intermédiaire ayant introduit ou prévoyant d'introduire les Vaccins Antipneumococciques Conjugués (PCV)**



Sources: OMS,<sup>44</sup> Banque mondiale<sup>45</sup>

### Remarques et méthodologie:

- Année d'introduction (et d'introduction planifiée pour 2013, 2014, 2015 et 2016) indiquée par l'OMS au 31 décembre 2012. L'OMS extrait les données du Formulaire de rapport commun reçu le plus récemment. Dernière mise à jour: 17 janvier 2014
- La classification des pays en tant que pays à faible revenu (PFR) ou à revenu intermédiaire (PRI) est effectuée avec le RNB par habitant 2012, calculé avec la méthode de l'atlas de la Banque mondiale:<sup>45</sup>
  - PFR: RNB de 1 035 USD ou moins
  - PRI (incluant les PRI-B et les PRI-H): RNB de 1 036 à 12 615 USD
- Nombre de PFR en 2012: 37
- Nombre de PRI en 2012: 100 (47 PRI-B et 53 PRI-H)



Les pays exclus de Gavi ont souvent peu de sources de soutien externe pour introduire des vaccins. Ils sont nettement désavantagés lors des négociations de prix bilatérales avec les fabricants de vaccins en raison de leurs volumes moindres et de leur manque d'expertise en matière de négociations tarifaires. Par conséquent, dans certains PRI, les particuliers achètent les vaccins à titre privé, à des prix parfois comparables à ceux payés par les pays à haut revenu. Ainsi en 2014, le vaccin PCV13 était disponible au prix de 63,74 USD la dose dans les hôpitaux marocains alors qu'en France, le prix du fabricant était de 58,43 USD la dose. De nombreux enfants (77 % de la cohorte PRI) sont vaccinés dans les pays qui s'approvisionnent eux-mêmes et qui paient des prix plus élevés que ceux dont ils pourraient bénéficier avec un approvisionnement groupé.<sup>39</sup> Dans certains de ces pays, les prix des vaccins peuvent être plus 20 fois plus élevés que le prix payé par Gavi/UNICEF. Ainsi, le vaccin VPH est acheté au prix de 75 EUR/100 USD en Macédoine, soit 22 fois le prix payé par les pays soutenus par Gavi.<sup>40</sup>

En 2011, les pays à faible revenu ont dépassé les PRI dans l'introduction

du PCV, dont le taux de croissance annuel est de 47 % entre 2009 et 2016 pour les pays à faible revenu contre 30 % pour les PRI (voir le graphique 3, page 14). Malgré une prévalence de la pneumonie élevée, les PRI ont été lents à adopter ce nouveau vaccin coûteux (pour les prix, voir la fiche produit PCV, page 72). En 2016, 78 % des pays à faible revenu devraient avoir introduit le PCV dans leurs programmes de vaccination systématique, contre 56 % des PRI. Le coût élevé de ces vaccins qui sauvent des vies modifie même les analyses de rentabilité : la Thaïlande a établi qu'au prix actuel, le PCV n'était pas assez rentable pour être intégré au PEV.<sup>41</sup>

Seuls, les indicateurs économiques ne reflètent pas l'évolution de la société ni la capacité du système de santé d'un pays à faire bénéficier sa population de services de santé essentiels. Le fait de se baser uniquement sur des seuils économiques bruts pour déterminer les prix des vaccins s'avère simplificateur. Ainsi le Nigeria est classé comme un PRI-B avec un RNB par habitant de 2 760 USD en 2013,<sup>42</sup> mais avec une couverture vaccinale de 58 %, il se classe au deuxième rang pour le taux d'enfants non

vaccinés dans le monde. D'autres PRI souffrent également des piètres performances de leurs services de santé et de charges de morbidité exceptionnellement élevées. La République d'Afrique du Sud a une couverture vaccinale de 65 % et un taux de prévalence du VIH de 17,9 %<sup>43</sup> montrant combien les indicateurs de santé publique de ce pays restent catastrophiques malgré ses résultats économiques globalement positifs. Des pays comparables ne bénéficient ni du soutien des donateurs (pour la vaccination) ni de mécanismes de fixation des prix pouvant renforcer l'accessibilité et accélérer la disponibilité des vaccins pour le public. Reportez à la fiche produit VPH (page 39) pour voir comment le prix de l'introduction du VPH en Afrique du Sud affecte le budget de ce pays.

Afin d'illustrer le caractère arbitraire des indicateurs économiques utilisés pour classer les pays, rappelons qu'en 2013, 28 pays qui n'avaient jamais été éligibles au soutien de Gavi avaient un RNB par habitant inférieur à celui du pays au RNB le plus élevé en voie d'autofinancement.<sup>39</sup>

## LE FONDS DE ROULEMENT DE L'OPS : UN MÉCANISME D'APPROVISIONNEMENT ET DE FINANCEMENT RÉGIONAL GROUPÉ POUR LES VACCINS ET LES FOURNITURES ASSOCIÉES

Les pays de la région des Amériques se caractérisent par la diversité de leurs niveaux de développement économique et des performances de leur système de santé. Créé en 1977<sup>46</sup> dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV) des Amériques, le Fonds de roulement de l'OPS (Organisation panaméricaine de la Santé) est un mécanisme d'approvisionnement et de financement groupé pour les vaccins et les fournitures associées. Le Fonds de roulement de l'OPS est reconnu pour ses résultats sur les taux élevés de vaccination en Amérique Latine et dans les Caraïbes, ses succès en matière d'éradication et d'élimination des maladies, l'introduction précoce des vaccins et l'accès aux prix les plus bas au niveau international.<sup>47</sup> La prévisibilité de l'offre et de la

demande ainsi que la négociation de prix réduits ont permis aux pays de la région de mieux planifier leurs budgets de vaccination, avec à la clé une meilleure autosuffisance financière ; 95 % des coûts des vaccins sont financés par des fonds nationaux. Plus de 180 millions de doses de vaccins (d'une valeur de 512 millions d'USD) ont été achetées en 2012 pour les 35 pays et les six territoires membres de l'OPS.<sup>46</sup>

Le Fonds de roulement définit des appels d'offres annuels et pluriannuels pour les vaccins et utilise une ligne de crédit financée par les États membres de l'OPS. Historiquement, le Fonds de roulement de l'OPS a négocié avec les fabricants et obtenu les prix les plus bas en groupant la demande et en proposant le vaccin

à un prix unique pour la région, indépendamment de la classification économique du pays. Le Fonds de roulement a également négocié avec les laboratoires pour obtenir le statut de nation la plus favorisée auquel les fabricants accordent le prix le plus bas au niveau mondial pour un produit vaccinal spécifique. Mais ce fonctionnement évolue car les laboratoires pratiquant la tarification différenciée et certains donateurs internationaux n'apprécient pas la clause de nation la plus favorisée et demandent aux PRI de l'OPS tels que le Brésil ou l'Équateur de payer des prix plus élevés que ceux proposés par Gavi aux pays les plus pauvres de la région. Alors que l'OPS comptait initialement six pays éligibles au soutien de Gavi, cinq de ces pays vont perdre le soutien de Gavi.

# PRIX DES VACCINS ET OPACITÉ DES DONNÉES

La fixation des prix des vaccins est réputée pour son opacité. Les prix payés pour un même vaccin varient beaucoup d'un pays à l'autre. Cette situation contraste avec la disponibilité des données de prix pour d'autres produits de santé publique. Par exemple, les prix des thérapies antirétrovirales (ART) sont, eux, publiés dans le Mécanisme d'information mondial sur les prix de l'OMS. Il est donc possible d'effectuer une comparaison sommaire des coûts entre les pays, les laboratoires et les périodes, bien que le manque de concurrence générique pour les nouvelles ART et l'utilisation croissante de la tarification différenciée qui en découle altèrent significativement la lisibilité des prix des ART dans les pays.<sup>48</sup> L'opacité de la fixation des prix

des vaccins empêche donc les pays, en particulier les PRI, d'introduire de nouveaux vaccins et suscite des interrogations sur la capacité des pays de Gavi en voie de sortie de l'éligibilité à Gavi à pérenniser leurs programmes de vaccination complète une fois qu'ils ne pourront plus accéder aux prix négociés par Gavi.<sup>49</sup>

Faute de mécanismes de comparaison de prix, les pays ne peuvent pas appréhender totalement le marché des vaccins et sont incapables de déterminer s'ils les paient à un prix abordable. Les gouvernements et les décideurs politiques recourent de plus en plus à des analyses de rentabilité pour faciliter la prise de décision lors de la planification de l'achat

et de l'introduction de nouveaux vaccins.<sup>50,51</sup> Cependant, ces études ne prennent pas toujours en compte un élément essentiel, à savoir le prix que le pays paiera pour le vaccin. Une évaluation des analyses de rentabilité du VPH conclut qu'« au final, l'élément déterminant de la rentabilité est le seul facteur à ne pas pouvoir être évalué, même s'il sera important lors du choix du vaccin à utiliser dans un schéma de prévention national. »<sup>52</sup>

La demande croissante de pays souhaitant accéder à des données fiables sur les prix et les achats<sup>23,51</sup> a conduit la communauté internationale à développer des initiatives en matière de transparence des prix, mais le partage d'information reste rare.

## POURQUOI LES ÉLÉMENTS DE COÛTS D'UN VACCIN SONT-ILS SI OBSCURS ?

Les éléments de coût des vaccins sont difficiles à obtenir car la plupart des coûts associés ne sont pas rendus publics. Les coûts des vaccins doivent dépendre des choix d'investissement des gouvernements et des laboratoires pharmaceutiques dans les domaines suivants : recherche et développement (R&D), coût des biens, fabrication, autorisations réglementaires et marketing, etc. ; cependant, ces

informations font très peu l'objet de communications publiques.

### Mythes et opacité relatifs aux coûts de R&D

Les investissements en R&D requis par un nouveau vaccin sont très variables et les laboratoires eux-mêmes donnent des chiffres très différents. L'industrie pharmaceutique fournit souvent des estimations d'investissements en

R&D trop élevées ; ainsi l'association PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) indique que les coûts totaux de développement peuvent atteindre près de 1 milliard de dollars américains.<sup>53</sup> Mais dans un article publié en 2009 dans le journal *Vaccine*, Light et al. estimaient que les coûts de développement du vaccin antirotavirus étaient compris entre 167 et 508 millions d'USD pour

**Tableau 2: Revenus totaux dans le monde des vaccins VPH, PCV et antirotavirus, publiés par les laboratoires (en millions d'USD)**

	Total des ventes cumulées en millions d'USD	Ventes moyennes par an en millions d'USD	Période de ventes
Pfizer, Prevnar 13	15 905	3 976	2010–2013
Merck, Gardasil*	9 896	1 237	2006–2013
Merck, Rotateq*	4 282	535	2006–2013
GSK, Synflorix	2 240	448	2009–2013
GSK, Rotarix	3 038	380	2006–2013
GSK, Cervarix	2 046	292	2007–2013

**Source :** Rapports annuels 2006-2013 de GSK, Merck et Pfizer ; note de recherche.<sup>62</sup>

#### Remarque :

Taux de change basé sur Oanda.com et xe.com (relevé chaque année au mois de juillet).

\* Ces montants ne reflètent pas les ventes de vaccins dans les principaux pays européens réalisées dans le cadre de la joint-venture Sanofi Pasteur MSD. Cependant, ils reflètent les ventes de fournitures à Sanofi Pasteur MSD.

le produit de Merck et entre 150 et 466 millions d'USD pour le produit de GSK (en dollars américains de 2008), reconnaissant que les essais cliniques de la phase III étaient inhabituellement importants; GSK les a qualifiés d'«essais les plus importants jamais menés sur des vaccins infantiles».<sup>54</sup> Cela confirme les conclusions d'André et al. selon lesquelles les coûts de commercialisation d'un nouveau vaccin s'échelonnent de 200 à 500 millions d'USD.<sup>55</sup> Si les investissements en R&D du secteur privé ont été surévalués, les contributions du secteur public au développement de vaccins sont souvent sous-évaluées. Pour le vaccin VIH, en 2012, la contribution du secteur public s'est élevée à environ 83,4 % de l'ensemble des investissements, tandis que celle du secteur privé était seulement de 3,5 % durant les toutes premières phases de recherche et développement.<sup>56</sup> De même que pour un vaccin VPH, 13 % des coûts de recherche et développement sont imputés uniquement à deux centres de recherche australiens.<sup>57</sup> Aux États-Unis, les Instituts nationaux de la santé et les universités ont également fourni d'importantes contributions publiques au développement du vaccin VPH. Ces

investissements ne sont pas pris en compte dans le prix final du vaccin, ce qui signifie que les gouvernements payent souvent deux fois pour un produit, à travers leur investissement en R&D et en s'acquittant de prix élevés.

### L'opacité des coûts de fabrication

L'opacité des coûts de fabrication pose également problème pour prendre des décisions avisées en matière de santé publique. Elle suscite des doutes sur les déclarations de certains laboratoires pharmaceutiques selon lesquelles les vaccins sont vendus «au prix coûtant» aux pays éligibles au soutien de Gavi. Faute de vérification indépendante, il n'est pas certain que des profits soient encore réalisés sur les ventes effectuées dans les pays aux revenus les plus faibles. En 2013, le Président de Merck Vaccines notait que le prix du vaccin VPH vendu 4,50 USD la dose à Gavi correspondait au coût de fabrication de Merck, exception faite des dépenses de recherche, de marketing ou autres.<sup>58</sup> Un représentant de GSK a également affirmé qu'il était impossible de réaliser un bénéfice au prix de 4,60 USD la dose consenti à Gavi.<sup>58</sup> Comme aucun groupe indépendant n'a été autorisé à vérifier les coûts de fabrication indiqués par Merck

et GSK, il n'est pas possible de savoir si leurs prix correspondent bien au coût de fabrication par dose. Cependant, les déclarations de Merck et de GSK selon lesquelles le prix de leurs vaccins VPH vendus à Gavi correspondrait à leur coût de fabrication respectif, à savoir 4,50 USD et 4,60 USD la dose, montre l'importance de la marge bénéficiaire générée par les ventes à d'autres pays tels que les États-Unis où le gouvernement paye respectivement 121,03 USD et 103,85 USD la dose. MSF réalise actuellement une étude sur les coûts réels de fabrication du vaccin VPH.

Faute d'informations vérifiables sur les coûts réels de fabrication, de distribution, de ventes et coûts annexes, il est impossible d'évaluer précisément les profits des laboratoires. Cependant, les coûts élevés de ces vaccins sur les marchés développés ont permis aux fabricants de dégager des bénéfices considérables, estimés de 12 à 16 fois au moins le coût de fabrication (en supposant que le prix Gavi correspond au coût de fabrication du vaccin) pour Cervarix et Gardasil.<sup>58-61</sup> Les revenus indiqués par les laboratoires qui fabriquent les vaccins les plus récents sont indiqués dans le tableau 2 (page 16).

## LE MODÈLE ADVANCED MARKET COMMITMENT : RÉALISER DES PROFITS SUR LES MARCHÉS DES PAYS EN DÉVELOPPEMENT

Les profits déjà réalisés sur les marchés des vaccins des pays en développement procèdent du mécanisme AMC (Advance Market Commitment) mis en place par Gavi pour les vaccins antipneumococciques. La proposition du concept AMC était considérée comme un moyen de promouvoir les investissements consacrés aux vaccins contre les maladies concentrées dans les pays à faibles ressources ainsi que l'adoption rapide des vaccins dans les pays les plus affectés.<sup>63,64</sup> Ce concept partait du principe qu'un prix plafond subventionné par les donateurs ainsi que les quantités demandées inciteraient certains fabricants de vaccins à ouvrir de nouveaux axes de recherche pour des vaccins qui, sinon, n'auraient pas été développés.

L'AMC de Gavi pour le vaccin PCV a permis d'obtenir le financement

d'organismes publics et caritatifs à hauteur 1,5 milliard de dollars, qui a bénéficié jusqu'à présent à deux fabricants de dimension multinationale (Pfizer et GSK) déjà engagés dans la production d'un vaccin rentable.<sup>65</sup> Dans une évaluation de l'AMC réalisée en 2012, Dalberg Global Development Advisors a établi que l'un de ces fabricants avait renforcé sa capacité de fabrication en réponse à l'AMC (l'autre avait déjà décidé de se développer sur un marché international).<sup>65</sup> Malgré la restriction imposée par le refus des fabricants de communiquer leurs informations sur les coûts, l'évaluation a cependant montré que tous deux obtenaient un rendement supérieur ou égal au chiffre de 10 à 20 % généralement référencé comme incitatif pour les fournisseurs de l'industrie des

vaccins/pharmaceutique. Les fabricants AMC peuvent au final tirer des profits supérieurs à 20 % grâce à ce financement.<sup>65</sup> L'évaluation concluait que l'AMC ne contribuait pas au développement des produits PCV existants et que « le potentiel de revenus substantiel du marché Gavi pourrait donc suffire à attirer des fabricants à bas coût sans financements supplémentaires [de 1,5 milliard de dollars de l'AMC] ». Alors qu'un troisième fabricant devrait entrer sur le marché en 2019, l'AMC n'a pas été un facteur essentiel dans cette décision d'investissement, bien qu'un quatrième laboratoire ait triplé ses investissements de recherche consacrés au PCV après l'annonce AMC.<sup>65</sup> À ce jour, 73 % des financements de l'AMC (1 095 milliard d'USD) pour Gavi ont été attribués à Pfizer et GSK.

## MALGRÉ LES INITIATIVES MONDIALES PRISES POUR AMÉLIORER LA TRANSPARENCE DES PRIX, LES INFORMATIONS SUR LES PRIX RESTENT INSUFFISANTES

La transparence des prix est peu pratiquée sur le marché des vaccins, car les pays comme les laboratoires pharmaceutiques sont souvent réticents à communiquer des informations à ce sujet.

Certains fabricants ont pris des mesures pour communiquer leur stratégie de fixation des prix au niveau mondial ; GSK et la Fédération Internationale des Laboratoires Pharmaceutiques et des Associations (IFPMA) ont ainsi publié des documents sur la tarification différenciée en 2013 qui fournissent des informations sur leurs stratégies de fixation des prix pour les pays en développement.<sup>17,66</sup> Cependant, la volonté de renforcer la transparence des prix eux-mêmes fait défaut car les laboratoires redoutent que ceux-ci baissent du fait de la concurrence et de la disponibilité publique des références de prix. Pour préparer ce rapport, MSF a contacté neuf laboratoires en leur demandant des informations sur les prix de leurs vaccins ; tous les fabricants de dimension multinationale ont refusé de communiquer ces chiffres. Pour plus d'informations, veuillez consulter l'encadré page 20 (« Comment les laboratoires fixent leurs prix »).

Du côté des acheteurs, le Fonds de roulement de l'OPS<sup>67</sup> publie ses prix depuis de nombreuses années, mais les données se limitent au prix moyen pondéré (PMP) par présentation de produit ; les informations fournies ne comprennent pas le prix par produit du fabricant ni les volumes achetés, et les prix des années passées sont difficilement accessibles. En 2011, la Division des approvisionnements de l'UNICEF a pour la première fois publié les prix de l'ensemble de ses achats de vaccins pour les pays à faible revenu sur les dix dernières années.<sup>68,11</sup> Cette initiative en faveur d'une plus grande transparence a été décisive dans les discussions sur les prix des vaccins. L'enrichissement de la base d'informations a permis de comparer les coûts dans plusieurs régions et par pays aux différents stades de développement économique. Ces données ont été à l'origine de la publication de la première édition du rapport *The Right Shot* de la Campagne d'accès MSF.<sup>68</sup>

Concernant les données spécifiques aux pays, certains sites internet nationaux fournissent des prix de vaccins pratiqués dans le secteur public et le secteur privé, mais ils sont généralement difficiles à parcourir et manquent d'informations descriptives sur les produits et les composantes de prix, ce qui limite l'utilité des données et la pertinence des comparaisons entre pays (voir l'annexe A pour la méthodologie et les difficultés rencontrées). Pour élaborer les « Fiches produits des vaccins » figurant dans ce rapport, nous avons cherché les niveaux de prix pratiqués par les pays afin d'effectuer des analyses sur différents stades de développement économique. Selon les conclusions de S. van Dongen dans une analyse comparative des sites internet indiquant les prix des médicaments en 2010, l'utilité des données de prix nationales identifiées a été limitée en raison du manque d'informations telles que les composantes de chaque prix et l'exhaustivité des informations tarifaires.<sup>69</sup>

Pour expliquer la dissimulation des prix des vaccins, les pays et les laboratoires invoquent notamment leurs préoccupations au sujet d'une mauvaise interprétation des données et du commerce parallèle.<sup>70</sup> Ces inquiétudes ont notamment amené la base de données CEDD (Common European Drug Database, appelée Euripide depuis 2010), à limiter désormais son accès aux représentants de ses pays membres alors qu'elle était auparavant accessible au public et créée « pour rendre les prix des médicaments aisément accessibles au public européen ».<sup>71</sup>

La disponibilité des informations sur la fixation des prix pour d'autres dispositifs de santé publique tels que la thérapie antirétrovirale contre le VIH (ART),<sup>72</sup> les contraceptifs et la thérapie combinée à base d'artémisinine (ACT) contre le paludisme montre que l'opacité sur les prix des vaccins n'a pas lieu d'être. Selon une analyse menée sur six dispositifs d'information sur les prix des médicaments, la mise en place de systèmes destinés à accroître la qualité des données et la transparence des prix a des effets positifs sur l'accès aux médicaments : utilisation de médicaments de meilleure qualité, amélioration des résultats

“ **Le fait de savoir ce que les autres pays paient nous donnerait plus de poids [dans les négociations avec les laboratoires].** ”

*Dr Yogan Pillay, Directeur exécutif, Ministère de la Santé de la République d'Afrique du Sud*

des négociations contractuelles, changements de politiques nationales de fixation des prix et réduction des prix, etc.<sup>73</sup> Dans la mesure où les vaccins sont majoritairement achetés par les gouvernements dans le secteur public avec l'argent des contribuables, les citoyens ont légitimement le droit d'avoir accès aux prix payés et d'exiger que les gouvernements et l'industrie leur rendent compte des prix négociés.

### Développements relatifs à la disponibilité des prix des vaccins et à la surveillance des prix

En dehors des prix publiés par le Fonds de roulement de l'OPS et l'UNICEF, peu d'initiatives sont prises pour renforcer la transparence des prix.<sup>74</sup>

Au niveau national, des actions sont menées par certains pays pour améliorer la prise de décision en fonction de l'analyse des coûts et des prix. ProVac, un modèle d'évaluation des coûts des programmes développé par la région OPS en 2006, répond à la nécessité de renforcer l'évaluation économique et d'accroître l'utilisation de données financières pour améliorer la prise de décision en matière de Programme Elargie de Vaccination (PEV) au niveau national. Tout en ne constituant pas un dispositif de transparence des prix à part entière, ProVac permet aux pays de partager leur expérience en terme d'évaluations économiques et d'études de coûts, ce qui bénéficie aux décisions concernant la fixation des prix des vaccins dans d'autres pays.<sup>75,76</sup>



L'initiative ProVac a permis de prendre en charge dans 14 pays de la région OPS l'évaluation de l'introduction des vaccins VPH, PCV et antirotavirus. Suite au succès rencontré par cette initiative, l'OPS a reçu des demandes de prise en charge ProVac émanant de pays situés hors de la région. Depuis sa création, ProVac a compilé les données de plus de 130 pays pour aider les décideurs au niveau national.

Au niveau mondial, la transparence des prix prend de l'importance alors que les pays invoquent de plus en plus les prix élevés comme étant un obstacle à l'accès aux vaccins. Près de la moitié du budget de 57 milliards d'USD de la Décennie des vaccins (DoV), qui constitue le réseau mondial pour le développement de l'accès à la vaccination de 2011 à 2020, sera absorbé par le seul coût des vaccins. En 2012, MSF a plaidé en faveur d'un suivi des prix au cours de cette période. Lors de l'Assemblée mondiale de la Santé organisée par l'OMS en 2013, la proposition d'une structure de suivi, d'évaluation et de responsabilisation du Plan d'action mondial pour les vaccins (PAMV) prévoyait l'intégration d'un rapport sur les évolutions des prix des vaccins, avec le développement d'indicateurs pour suivre les prix sur la décennie.<sup>74</sup> Ce suivi est désormais considéré comme un facteur de succès pour le PAMV : c'est « une tâche difficile, mais une priorité importante ».<sup>77</sup>

En 2012, la Division des approvisionnements de l'UNICEF a lancé un dispositif pilote d'approvisionnement groupé pour les nouveaux vaccins destinés aux pays à revenu intermédiaire, avec notamment pour objectif le renforcement de la transparence des prix. Dans le cadre de ce projet pilote, l'UNICEF a demandé aux fabricants de communiquer les prix pratiqués pour les pays participant au dispositif et la tarification de référence pour les pays choisissant de s'approvisionner par eux-mêmes.<sup>78,79</sup> Dans la prévision initiale, 19 pays (avec une cohorte de naissances de 7,2 millions) ont souhaité se joindre à l'initiative.<sup>78</sup> À la date de cette publication, l'UNICEF n'a pas annoncé de contrats obtenus à partir de cette initiative. Aucune information sur les raisons pour lesquelles ce dispositif d'approvisionnement n'a pas fonctionné jusqu'à présent n'a été rendue publique. Peu de fabricants auraient répondu à l'appel d'offres en raison de leur refus de fournir des prix

de référence publics, ce qui selon les laboratoires réduit potentiellement leur capacité de vente à des prix supérieurs sur d'autres marchés; une autre hypothèse est que les laboratoires ne perçoivent pas d'engagement clair des pays relatif à l'achat des vaccins.<sup>77,35</sup>

L'initiative la plus prometteuse dans le domaine de l'information sur les prix pourrait être le projet V3P (Vaccine Product, Price and Procurement) de l'OMS, un dispositif qui peut jouer un rôle essentiel dans le renforcement de la transparence de données au niveau international (voir l'encadré sur V3P ci-dessous).

Le renforcement de la transparence des prix permettra de combler l'écart de

données et de réduire le déséquilibre actuel d'informations entre acheteurs et fournisseurs. Lorsque les fabricants affirment appliquer une tarification différenciée offrant le « juste » prix à un pays, ils utilisent des informations publiques sur les pays pour les classer et justifier le prix de vente de leurs vaccins. Mais comme ces fabricants maintiennent une totale opacité sur leurs coûts de R&D et de production ainsi que sur leurs prix, les pays ont beaucoup plus de difficultés à exiger des tarifs tenant compte de la capacité de paiement de leur gouvernement et à se défendre contre leurs arguments fréquemment invoqués selon lesquels les prix payés ne financent pas les futurs investissements en R&D et

## LE PROJET V3P (VACCINE PRODUCT, PRICE AND PROCUREMENT) DE L'OMS

Lancé en 2011, le projet V3P (Vaccine Product, Price and Procurement) de l'OMS vise à développer un dispositif pour recueillir, assembler et diffuser des « informations et des données fiables, exactes et neutres sur le prix et les achats des produits vaccinaux, et permettre ainsi une transparence accrue au niveau des prix et des décisions plus avisées lors des processus de mise en œuvre et d'achat des vaccins ».<sup>80</sup>

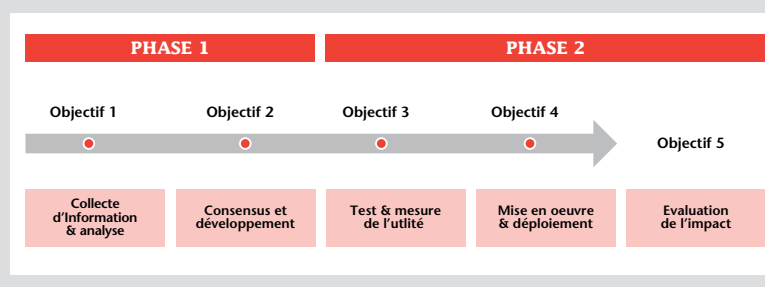
Ce mécanisme doit être utilisé de façon collaborative par les pays, -principalement les pays à faible revenu s'approvisionnant par eux-mêmes, les PMR et les pays de Gavi qui vont perdre son soutien -qui disposeront à terme d'une base de données en ligne, similaire au Global Price Reporting Mechanism (GPRM)<sup>72</sup> de l'OMS sur

les traitements VIH. Le projet a démarré avec la collecte de données de fixation de prix et a fait l'objet de lancements progressifs avec les données de certains pays en juin 2014 (objectif 3 du tableau 2).

Le projet V3P pourrait jouer un rôle déterminant dans le renforcement de la transparence des prix au niveau international. Alors que sa mise en œuvre approche, la volonté politique soutenue de l'OMS et des gouvernements ainsi que leur engagement à communiquer des informations sur les prix seront déterminantes pour le développement et la réussite du dispositif V3P. Pour plus d'informations, consultez le site web V3P : [www.who.int/immunization/programmes\\_systems/procurement/v3p/platform/en/](http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/platform/en/)

**Figure 2**

### Les phases du projet V3P



ne couvrent même pas leurs coûts d'exploitation.

La fourniture d'informations exactes et fiables sur les prix serait utile pour la prise de décision et conduirait

à une adoption plus rapide des nouveaux vaccins sur le long terme.<sup>51</sup> De plus, l'accès aux termes et conditions par lesquels d'autres pays parviennent à garantir des prix plus bas (fabricant, produit, présentation,

conditions d'achat, volumes, durée du contrat, etc.) aiderait les gouvernements à mieux comprendre les options de produit disponibles et à savoir comment réduire le coût de l'introduction des vaccins.<sup>49,51, 81</sup>

## COMMENT LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES FIXENT LEURS PRIX?

Comment les laboratoires fixent-ils leurs prix? Pour mieux comprendre la tarification des vaccins, nous avons contacté neuf laboratoires pharmaceutiques en leur demandant d'indiquer leurs tarifs et leurs stratégies de fixation des prix pour ce rapport. Les résultats sont présentés ci-dessous, avec les réponses des laboratoires.\*\*

### TRANSPARENCE

Les prix des vaccins sont difficiles à trouver. Généralement, les laboratoires ne les communiquent pas. Ils considèrent ces données comme confidentielles et dont ils ont la propriété exclusive. Les rapports sur les prix publiés par la Campagne d'accès MSF, tels que *Untangling the Web* (Démêler la toile) pour les médicaments ARV, utilisent les informations sur les prix communiquées volontairement par les laboratoires pharmaceutiques ou répertoriées dans les bases de données publiques accessibles. Nos efforts pour vérifier les informations sur les prix des laboratoires ont été nettement moins concluants.

- Sur les neuf laboratoires contactés :
  - quatre ont communiqué leurs prix (Bio Farma, Biological E, Panacea et Serum Institute of India);
  - sept ont fourni certaines informations sur leur stratégie de fixation des prix ou leur vision (les quatre indiqués ci-dessus plus Crucell, GSK, Merck et Pfizer);
  - un n'a pas répondu dans le délai requis (Sanofi Pasteur).

Les grandes sociétés multinationales sont peu disposées à renforcer la transparence des prix car elles estiment que celle-ci favorise le référencement des prix et affaiblit ainsi leur position de négociation avec les gouvernements et d'autres acheteurs. Un laboratoire a affirmé que la transparence des prix compromettrait de plus en plus sa capacité à proposer des prix bas aux pays les plus pauvres.

Les fabricants émergents des pays en développement se sont montrés plus transparents et ont été d'accord pour communiquer leurs prix ainsi que d'autres informations relatives à leur stratégie de tarification et à leurs produits.

### STRATÉGIE DE FIXATION DES PRIX

Les stratégies de fixation des prix sont influencées par les spécificités de chaque marché et par le poids de ses acteurs. Veuillez vous reporter à l'analyse des prix du marché des nouveaux vaccins et aux forces actives de ce secteur industriel page XX. Sur le marché des vaccins, deux groupes de fabricants émergents avec des stratégies de fixation de prix distinctes. Si chaque fabricant a sa propre stratégie, deux grands modèles peuvent être identifiés :

- Stratégies de fixation des prix à partir des coûts
- Stratégies de fixation des prix différenciées et basés sur la valeur

### GROUPE 1: STRATÉGIES DE FIXATION DES PRIX À PARTIR DES COÛTS<sup>82</sup> LE PRIX EST PRINCIPALEMENT BASÉ SUR LES COÛTS (COÛTS DE PRODUCTION, P. EX.)

- Les fabricants issus des pays émergents que nous avons contactés n'appliquent généralement pas de stratégies de tarification différenciée et vendent leurs vaccins à des prix similaires dans tous les pays. La variation de prix est essentiellement due aux différences dans les Incoterms,<sup>\*\*\*</sup> aux frais de transport et aux coûts réglementaires.
- Cette stratégie permet aux fabricants d'être en concurrence sur les prix et d'utiliser leur structure de coûts bas et leur capacité à réduire les coûts pour vendre des vaccins à un prix nettement inférieur à celui d'autres fabricants.

\* Détails sur les contacts dans les laboratoires disponibles en annexe B.

\*\* Méthodologie de recherche présentée en annexe A.

\*\*\* Voir la définition des Incoterms en annexe C.

**GROUPE 2:  
STRATÉGIES DE FIXATION DES PRIX DIFFÉRENCIÉES ET BASÉS SUR LA VALEUR<sup>82</sup>  
LE PRIX EST FIXÉ EN FONCTION DE CE QUE L'ACHETEUR PEUT/VEUT PAYER.**

- ❖ Cette stratégie est surtout utilisée sur les marchés non concurrentiels (p. ex. pour les vaccins les plus récents) où les fabricants ne doivent pas se livrer à une guerre des prix.
- ❖ Avec cette stratégie, le prix du produit n'est évidemment pas lié aux coûts; le fabricant cherche à déterminer le meilleur prix que l'acheteur est prêt à payer, même si cela implique d'appliquer différents prix en fonction des acheteurs. Cette fixation de prix différenciée ou cette stratégie de segmentation de marché sont souvent désignées par le terme «tarification différenciée».
- ❖ Les fabricants de dimension multinationale qui ont répondu à notre demande ont déclaré appliquer des stratégies de fixation de prix différenciées. Cependant, la plupart n'ont pas partagé les informations demandées quant aux modalités de définition de leurs politiques de tarification différenciée, ou l'ont fait a minima. Les réponses données par ces laboratoires sont les suivantes :
  - Crucell une filiale de Johnson & Johnson, applique une stratégie de prix différenciés, en lien avec celle de Johnson & Johnson<sup>83</sup>, et estime que cette stratégie est la meilleure solution pour les marchés ne disposant que de peu de fournisseurs, et qu'empêcher les compagnies d'appliquer cette stratégie aboutirait à une augmentation des prix dans les pays en développement. Cependant, il y a peu d'informations publiques sur comment ces prix différenciés sont définis.
  - GSK a adopté une approche axée sur la tarification différenciée, décrite comme «basée sur le niveau de développement et la capacité de paiement d'un pays». GSK ne communique pas d'autres informations sur les prix mais a publié une déclaration de principe accessible au public sur la tarification différenciée en détaillant son approche à sept niveaux.<sup>17</sup>
  - Merck décrit sa position en matière de tarification comme «une structure mondiale de tarification différenciée qui tient compte de nombreux facteurs tels que le niveau de développement économique des pays, les priorités en matière de santé publique, le volume et la durée des approvisionnements et la valeur économique du système local de soins de santé». Cependant, peu d'informations sont publiées sur la manière dont les niveaux et les prix sont définis.
  - Pfizer ne communique pas sa politique de tarification à des tiers, mais soutient les principes de la tarification différenciée tels qu'ils ont été exposés dans la déclaration effectuée en 2012 par l'IFPMA sur ce sujet.<sup>66</sup>

**EFFET SUR LES PRIX**

Ces deux stratégies de fixation de prix différentes se reflètent dans les prix des vaccins.

- ❖ Les stratégies de fixation des prix influent sur le prix proposé par les fabricants pour un produit similaire. Les laboratoires du groupe 1 ci-dessus sont en concurrence sur les prix et proposent généralement leurs vaccins à un prix inférieur aux fabricants du groupe 2 (tableau 3). Comme les fabricants de produits innovants affirment

que leur structure de coûts ne leur permet généralement pas de se positionner sur les marchés concurrentiels à bas prix, ils peuvent décider de se retirer quand les prix deviennent trop bas (Crucell a ainsi quitté le marché des vaccins antirougeoleux-antirubéoleux de l'UNICEF en 2013 en invoquant des prix devenus insoutenables pour la stratégie du laboratoire) ou de se concentrer sur des marchés à forte marge et plus rentables (p. ex. vaccins plus récents, marchés à haut revenu).

- ❖ Les stratégies de fixation de prix influent sur le prix payé par les acheteurs. Les fabricants du groupe 1 ont tendance à proposer leurs produits à un prix similaire à celui de tous les autres pays, alors que les fabricants du groupe 2 appliquent des stratégies de fixation des prix différenciées et basées sur la valeur. Le graphique 4 ci-après montre que le prix payé le plus élevé (qui a pu être identifié grâce à des sources d'information publiques) pour le PCV par un PRI est supérieur de 1,371 % au prix pratiqué pour les pays de Gavi.

**Tableau 3: Comparaison entre le prix le plus élevé et le prix le plus bas proposé à l'UNICEF pour une sélection de vaccins destinés aux pays à faible revenu (pays éligibles au soutien de GAVI uniquement), en USD par dose**

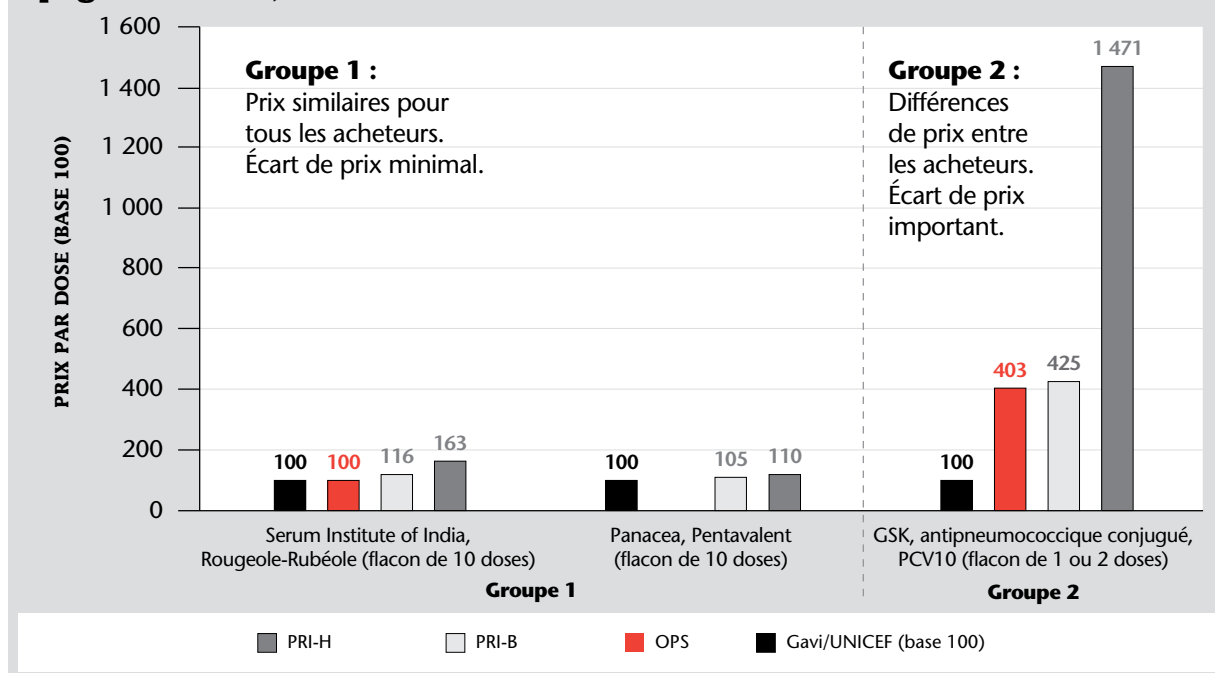
Vaccin	Prix le plus bas	Prix le plus élevé	% différence
PCV, 2014 et prévisions	SII*	GSK	73 %
	2,00 USD	3,40-3,50 USD	
ROR (10 doses), 2014	SII	Sanofi Pasteur	84 %
	1,02 USD	1,89 USD	
Rougeole (10 doses), 2014	Bio Farma	Sanofi Pasteur	105 %
	0,22 USD	0,45 USD	
DTP (10 doses), 2012	Bio Farma	Sanofi Pasteur	175 %
	0,16 USD	0,44 USD	
Antirotavirus, 2014 et prévisions	Bharat Biotech**	Merck	400 %
	1 USD	5 USD	

Sources : UNICEF Division des approvisionnements,<sup>11</sup> Bloomberg News 2013<sup>84</sup>

\* Engagement de prix de Serum Institute of India à produire le vaccin PCV et à le vendre au prix de 2,0 USD la dose.<sup>84</sup>

\*\* Engagement de prix de Bharat Biotech à produire un vaccin antirotavirus (Rotavac) et à le vendre au secteur public au prix de 1,0 USD la dose.<sup>85</sup>

**Graphique 4: Exemples de différences de prix des vaccins entre pays, illustrant les différentes stratégies de fixation de prix (voir encadré pages 20 et 21)**



Sources : UNICEF Division des approvisionnements,<sup>86</sup> OPS FR,<sup>67</sup> analyse de prix par pays (voir l'annexe A pour plus de détails sur la méthodologie et les sources), communication avec les fabricants.

**Remarques et méthodologie:**

- Les données portent sur 2013 ou 2014.
- Groupe 1 : laboratoires appliquant des stratégies de fixation de prix basées sur les coûts
- Groupe 2 : laboratoires appliquant des stratégies de fixation de prix différenciées et basées sur la valeur.
- Si le prix UNICEF/Gavi pour le vaccin du Serum Institute of India (SII) était de 100USD, le prix le plus élevé observé pour le même produit dans un PRI serait de 163USD, soit 1,63 fois le prix de l'UNICEF. Pour le PCV10 de GSK, le prix le plus élevé observé dans un PRI est 14,71 fois plus élevé que le prix proposé à UNICEF/Gavi.
- Pour SII et Panacea, la gamme de prix pour les PRI a été obtenue auprès des laboratoires.
- Pour GSK, les prix représentent les prix nationaux les plus bas et les plus élevés fournis par des sources d'information publiques.
- Sources et définitions détaillées en annexe A.

# LES SOLUTIONS EXISTANTES ET LEURS LIMITES POUR RÉDUIRE LE PRIX DES VACCINS

## LES INITIATIVES DE REGROUPEMENT DES ACHATS ET LES DIFFICULTÉS ASSOCIÉES

### Solutions existantes pour améliorer l'accessibilité financière des vaccins

L'achat groupé consiste pour les pays à regrouper leurs commandes de façon à réaliser des économies d'échelle et de rationaliser les procédures d'achat complexes grâce à la centralisation des appels d'offres, des contrats et des paiements. C'est une stratégie efficace pour réduire les prix des vaccins et pour mutualiser les ressources dédiées aux achats.<sup>87</sup> Par exemple, un pays faiblement peuplé risque de rencontrer des difficultés pour négocier des prix en raison du faible poids qu'il représente aux yeux des fournisseurs sur le marché.

Le «regroupement» des commandes de plusieurs acheteurs bénéficie à la fois à ces derniers et aux fournisseurs. Plus les volumes de vaccins à acquérir sont importants, plus le pouvoir de négociation est grand pour les acheteurs tels que les gouvernements ; quant aux fabricants, l'approvisionnement groupé leur permet d'acquérir une meilleure visibilité des volumes à produire, d'améliorer les prévisions et de réduire les coûts de transaction grâce à des procédures simplifiées de passation des marchés et d'achat. Le mécanisme d'approvisionnement groupé est utilisé par le Fonds de roulement de l'OPS, la Division des approvisionnements de l'UNICEF (DA), Gavi via la DA de l'UNICEF, l'Initiative pour l'indépendance en matière de vaccins pour les îles du Pacifique (également gérée par la DA de l'UNICEF) et le Conseil de coopération des États arabes du Golfe.

Les pays et les organisations qui ont recours à l'achat groupé varient selon leurs spécificités. Par exemple, la politique d'éligibilité de Gavi (RNB par habitant < 1570 USD) consiste à faire reposer l'approvisionnement groupé sur des indicateurs économiques. Dans le cadre de sa stratégie de modelage du marché des vaccins, Gavi applique le système des achats groupés via la DA

de l'UNICEF pour négocier des prix plus bas au nom des donateurs qui financent les nouveaux vaccins et les vaccins sous-utilisés pour les pays bénéficiant du soutien de Gavi.<sup>88</sup> Pour sa part, le Fonds de roulement de l'OPS applique ce modèle dans une zone géographique, de sorte que les pays de la région des Amériques peuvent l'utiliser pour accéder aux prix négociés par le Secrétariat du Fonds de roulement (voir l'encadré sur le Fonds de roulement de l'OPS p 15). Ainsi, les pays de la région OPS autofinancent l'essentiel de leurs budgets de vaccination, plus de 95 % des vaccins étant achetés via le Fonds de roulement (financé par des fonds nationaux). Toutefois, le Fonds de roulement a été amené à modifier ses principes de solidarité régionale et de prix unique accordé à tous les pays. (voir l'encadré : Deux institutions de santé publique et des modèles de fixation des prix différents, page 24).

En 2012, la Division des approvisionnements de l'UNICEF a lancé une Initiative pilote pour l'approvisionnement des pays à revenu intermédiaire en nouveaux vaccins (Middle Income Country New Vaccine Procurement Initiative) en réponse aux inquiétudes croissantes des pays en passe de perdre le soutien de Gavi et de plusieurs pays à revenu intermédiaire exclus des autres dispositifs existants de tarification ou d'achats groupés. Cette initiative visait à regrouper les demandes des pays à revenu intermédiaire pour les trois vaccins les plus récents et les plus coûteux (PCV, VPH et antirotavirus)<sup>78</sup> Cependant, aucun contrat attribué dans le cadre de cette initiative n'a été publié et aucune information sur les raisons de l'échec du mécanisme n'a été rendue publique; il est probable qu'un nombre restreint de fabricants a répondu à l'appel d'offres, peu désireux de rendre publics des prix de référence. Pour plus d'informations sur ce mécanisme, voir «Développements relatifs à la disponibilité des prix des vaccins et à la surveillance des prix», page 18.

Le Conseil de coopération des États arabes du Golfe, fondé en 1978, comprend six pays participants qui regroupent leurs demandes de vaccins et unifient les spécifications des pays.<sup>89,90</sup> Ces pays n'utilisent pas tous le mécanisme de manière identique : certains y ont recours occasionnellement tandis que d'autres y font appel pour obtenir la plupart de leurs vaccins.

À la demande de ses États membres, le Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale a entrepris l'élaboration d'une initiative pour l'achat groupé de vaccins (PVP, Pooled Vaccine Procurement) en 2011.<sup>39</sup> Dans sa phase initiale, cette initiative a retenu l'intérêt de l'Égypte, l'Irak, la Jordanie, le Liban, la Libye, le Maroc, la République arabe syrienne et la Tunisie et était disposée à fournir des vaccins pentavalents, des vaccins antipneumococciques conjugués (PCV), des vaccins antirotavirus et anti-papillomavirus humain à compter d'octobre 2013.<sup>91,92</sup> Or, à la mi-2014, aucun appel d'offres n'avait été soumis.

Dans une analyse effectuée en 2010 sur les mécanismes d'achats groupés de vaccins, la Banque mondiale et Gavi soulignaient l'intérêt de ces mécanismes en termes de :

- prévisibilité (flux financiers stables)
- équité (notamment pour les pays participants à faible revenu et revenu intermédiaire qui, sinon, devraient payer des prix probablement plus élevés)
- efficacité (utilisation plus efficace des ressources et baisse des coûts des vaccins)
- faisabilité (investissements requis et nécessité d'établir des accords sur la législation en matière d'achats)
- pérennité (vision à long terme)<sup>47</sup>



## DEUX INSTITUTIONS DE SANTÉ PUBLIQUE ET DES MODÈLES DE FIXATION DES PRIX DIFFÉRENTS

Gavi/UNICEF et le Fonds de roulement de l'OPS appliquent tous deux des stratégies d'approvisionnement visant à réaliser des économies d'échelle pour négocier les prix avec les fabricants, mais chacune de ces institutions interprète à sa façon la notion de prix abordable. Gavi défend le principe d'une tarification différenciée<sup>93</sup> et, dans ses négociations avec les fabricants, elle recourt au soutien des donateurs et à sa compétence pour acheter des nouveaux vaccins et les vaccins sous-utilisés uniquement pour les pays en développement sélectionnés. Pour Gavi, les prix réduits qui lui sont proposés doivent être subventionnés par des pays à revenu plus élevé, dont on attend qu'ils paient davantage. Le Fonds de roulement de l'OPS adhère aux principes de solidarité régionale et à l'idée que les achats groupés doivent faire baisser les prix pour tous les acheteurs, donnant lieu à un prix unique pour tous. Par conséquent, l'OPS applique le même traitement à tous les pays, quel que soit leur niveau économique, et répercute le bénéfice tiré des négociations globales à n'importe quel pays de la région qui souhaite participer au mécanisme.

Les principes sous-jacents à chaque modèle et leurs stratégies associées ont cependant affecté les options de mise en œuvre de chacun. Si, dans le cadre des contrats d'approvisionnement passés avec les laboratoires pharmaceutiques, l'OPS et l'UNICEF ont établi des « clauses de prix le plus bas », l'OPS pour sa part a été confrontée à la pression internationale pour introduire des dérogations à cet accord.<sup>94</sup> La clause de prix le plus bas, connue également sous le nom de clause de la nation la plus favorisée (NPF) exige des fabricants qu'ils offrent à l'OPS le prix mondial le plus bas ; si un prix inférieur est consenti à un autre pays, à un organisme d'achat ou à une tierce partie, la compagnie doit abaisser son prix d'autant pour l'acheteur d'origine. La clause de prix le plus bas est loin d'être appréciée par les entreprises qui pratiquent la tarification différenciée et la segmentation du marché dans le but de réaliser le plus grand profit possible (voir la section 20 ENCADRÉ : « Comment les industries pharmaceutiques

fixent leurs prix ? »). En général, les laboratoires pharmaceutiques ne proposent pas le même prix aux pays à revenu intermédiaire de la région des Amériques (Brésil ou Équateur par exemple) et aux pays aux revenus les plus faibles comme ceux qui bénéficient du soutien de Gavi. Certaines compagnies ont même contourné la clause de prix le plus bas en développant des présentations de produits différentes pour les marchés Gavi et OPS. Ainsi, dans le cas des vaccins PCV et VPH, GSK a créé un flacon de deux doses spécialement destiné à Gavi, tout en continuant à proposer le flacon unidosé sur le marché OPS à un prix supérieur

L'OPS a subi une pression importante de la part des laboratoires pharmaceutiques, de Gavi, des pays donateurs Gavi et de la Fondation Bill & Melinda Gates (qui défendent les stratégies de tarification différenciée) pour qu'elle renonce à sa clause de prix le plus bas. La pression s'est accrue en 2009 lorsque le prix du vaccin PCV a été négocié dans le cadre du mécanisme AMC de Gavi. Dans le but d'amener le Fonds de roulement à déroger à la clause du prix le plus bas afin que Gavi puisse acheter le vaccin PCV moins cher sans que les entreprises soient obligées de baisser également le prix pour les pays de la région des Amériques, l'OPS a dû renoncer à sa clause pour les prix proposés à Gavi/UNICEF dans le cadre du mécanisme AMC. Depuis, l'OPS a fait bénéficier Gavi/UNICEF de deux dérogations supplémentaires pour l'achat de vaccins antirotavirus et anti-papillomavirus humain.

Exprimant son inquiétude face aux prix élevés payés par la région pour ces vaccins, les États membres de l'OPS ont adopté en octobre 2013 une résolution du Conseil directeur de l'OPS réaffirmant les principes du Fonds de roulement et demandant que les dérogations accordées jusqu'à ce jour fassent l'objet d'une révision.<sup>94</sup> Dans cette réaffirmation, l'OPS a noté que les exceptions antérieures à la clause de prix le plus bas avaient été accordées de bonne foi mais que les prix pour le Fonds de roulement n'avaient pas fortement baissé du fait des dérogations accordées.<sup>95</sup>

En 2014, Sanofi-Pasteur et Gavi ont annoncé de nouveaux prix pour le vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI)<sup>96</sup> dans le cadre d'un dispositif de tarification à quatre niveaux. En refusant de baisser le prix de son vaccin VPI pour le Fonds de roulement de l'OPS et face à la réticence de l'OPS d'accorder une nouvelle dérogation, Sanofi-Pasteur a décidé d'arrêter d'approvisionner les pays de l'OPS avec son vaccin VPI.

Les négociations tarifaires pour le vaccin VPH entre les deux fabricants (Merck et GSK) et le Fonds de roulement de l'OPS se poursuivent. À l'heure où nous publions ce document, aucun prix abordable n'avait été fixé entre les fabricants et l'OPS. Les fabricants, désireux de réaliser de plus gros bénéfices sur les marchés des pays à revenu intermédiaire, ont déployé diverses stratégies pour porter atteinte aux principes de solidarité du mécanisme d'achat régional. Le Fonds de roulement de l'OPS continue de



© Jean-Mark Gibou

subir une forte pression tandis que les entreprises adoptent des stratégies de fixation des prix qui visent à accroître leurs profits dans les pays à revenu intermédiaire. Pour plus d'informations sur les prix du VPH, voir la fiche produit correspondante, page 39.

À mesure que des pays vont perdre le soutien de Gavi et commencer à supporter la totalité du coût des nouveaux vaccins introduits avec l'aide des subventions des donateurs Gavi, ils seront confrontés à des

prix imprévisibles fixés par certaines entreprises et finiront par se trouver dans une situation similaire à celle d'autres pays à revenu intermédiaire, y compris les pays de la région des Amériques, qui se battent pour pouvoir régler les prix toujours croissants des nouveaux vaccins. D'un côté, Gavi défend une stratégie de tarification différenciée et attend de bénéficier des prix mondiaux les plus bas pour effectuer ses achats; de l'autre côté, le Fonds de roulement de l'OPS poursuit ses efforts pour obtenir le meilleur prix possible pour les États

membres de sa région grâce au regroupement des achats. Ces deux institutions de santé publique se retrouvent à la croisée des chemins, face à des modèles différents de fixation des prix et d'accessibilité. En l'absence de solution globale qui bénéficierait aux pays desservis par Gavi et par l'OPS, les laboratoires pharmaceutiques avancent leurs pions pays par pays, en essayant de diviser et de segmenter les marchés et de bloquer les prix au niveau le plus élevé possible qu'ils peuvent obtenir des gouvernements.

## LA TARIFICATION DIFFÉRENCIÉE PREND DE L'AMPLEUR MALGRÉ SON MANQUE D'IMPACT SUR LE PRIX VACCINS

La tarification différenciée est présentée par les multinationales de l'industrie pharmaceutique et certains acteurs de la santé mondiale comme la solution permettant d'améliorer l'accès aux vaccins. Dans le cadre de ce système, les sociétés pratiquent des prix différents pour un même produit en fonction des marchés: en théorie, les prix les plus élevés sont facturés aux pays à haut revenu et les prix plus bas aux pays à faible revenu. Le principe de la tarification différenciée est que les laboratoires proposent des rabais aux pays à faible niveau économique car ils ne peuvent pas payer le même prix que les pays à haut revenu, comme les États-Unis; toutefois, on anticipe que, à mesure que les pays se développent, le prix qui leur est facturé augmente. À première vue, la tarification différenciée peut sembler une approche rationnelle pour fixer les prix dans des pays ayant des niveaux de développement différents.

Dans la pratique pourtant, la tarification différenciée est une stratégie élaborée par les laboratoires pharmaceutiques qui permet aux fabricants de fixer des prix à un niveau aussi élevé que peut l'accepter l'acheteur, le plus souvent sans tenir compte des besoins de santé publique et de ses conséquences, de sorte qu'elle devient une stratégie de segmentation du marché susceptible de retarder la mise en concurrence.

Les laboratoires pharmaceutiques manquent de transparence dans leurs politiques de tarification différenciée, mises en œuvre sans consultation suffisante des gouvernements acheteurs. Le fait qu'il n'existe que peu de données sur les stratégies de tarification différenciée montre que, hormis les prix Gavi, les laboratoires pharmaceutiques en position de monopole ou de duopole sur le marché des nouveaux vaccins (GSK, Pfizer, Merck) pratiquent des prix sans aucun fondement logique ni aucune relation avec le niveau économique d'un pays, comme le montrent les prix payés par les pays pour le vaccin Prevnar-13 de Pfizer (graphique 5 ci-après). Le Maroc, qui est un pays à revenu intermédiaire, paie pour le Prevnar-13 (PCV13) de Pfizer un prix plus élevé que la France, la Hongrie et la République tchèque, dont le niveau économique est supérieur à celui du Maroc. De la même manière, la Tunisie et le Liban paient davantage que la France malgré un RNB par habitant bien inférieur.

Quelques sociétés ont pris des mesures pour mieux définir les fondements de leur stratégie de tarification différenciée; ainsi, en octobre 2013, GSK a publié un communiqué sur un système de tarification à sept catégories, indiquant la prise en compte de critères autres que le développement économique du pays; toutefois, la

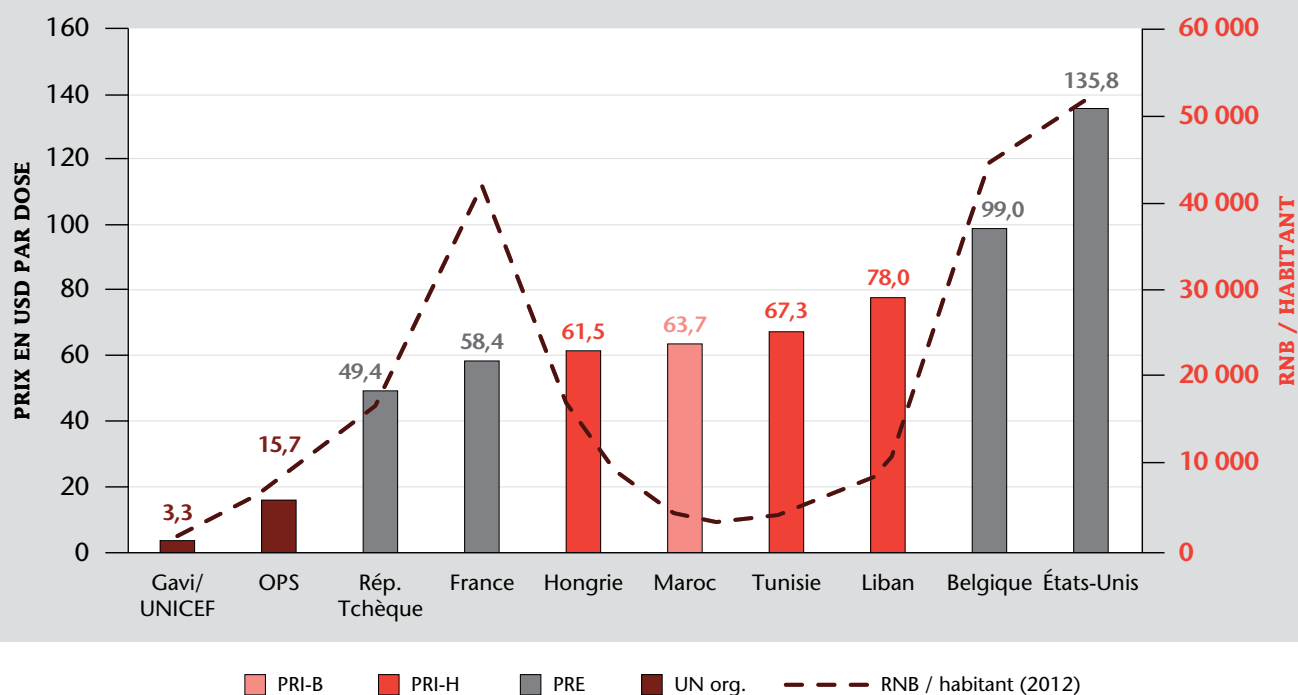
plupart des multinationales refusent de détailler la manière dont elles fixent les prix, à quelles catégories appartiennent les pays et comment sont fixés les prix à l'intérieur de chaque catégorie. Même si GSK s'est exprimé sur sa stratégie, le laboratoire n'a pas publiquement dévoilé les prix pratiqués dans chaque catégorie, la liste des pays appartenant aux différentes catégories, ni la formule appliquée pour définir les catégories, la classification des pays et les prix. Les laboratoires pharmaceutiques craignent que la transparence concernant le calcul des prix menace leur avantage sur le marché; ils déplorent également les initiatives visant à accroître la disponibilité des données tarifaires nationales de peur que d'autres pays les utilisent lors des négociations.

---

**La tarification différenciée est une stratégie qui permet aux fabricants de fixer les prix au niveau maximum tolérable par le marché, sans tenir compte des besoins de santé publique.**

---

## Graphique 5: Prix du vaccin antipneumococcique conjugué (PCV13) de Pfizer par dose en 2014 et RNB par habitant dans les pays



**Sources:** Banque mondiale,<sup>45,97</sup> GAVI,<sup>14</sup> analyse des prix par pays (voir l'annexe A pour plus d'informations sur la méthodologie et les sources)

### Remarques et méthodologie:

- Le prix fabricant pour tous les pays à l'exception du Maroc et de la Tunisie, où le prix présenté ici est celui consenti aux hôpitaux. Voir l'annexe A pour plus d'informations sur les définitions et les sources.
- Le RNB par habitant pour l'OPS était estimé à 7 500 USD.<sup>98</sup>
- Le RNB par habitant pour Gavi est le seuil au-delà duquel le pays n'est plus éligible au soutien de Gavi (1 570 USD).<sup>14</sup>
- Le RNB par habitant pour les pays est basé sur les indicateurs de 2012 de la Banque mondiale.<sup>45,97</sup>

## UNE CONCURRENCE FORTE STIMULE LES BAISSSES DE PRIX MAIS LE DUOPOLE PERSISTE POUR LES VACCINS RÉCENTS

Une véritable concurrence sur le marché des vaccins ne peut qu'entraîner des baisses de prix conséquentes et durables. Or, ce marché revêt des aspects très différents selon les antigènes considérés : pour certains antigènes tels que ceux des vaccins pentavalents, le marché est en bonne santé et profite d'une concurrence saine entre plusieurs fabricants ; pour d'autres, comme les antigènes des vaccins antirotavirus, PCV et VPH, le marché est réduit à un duopole. Comme le montre le marché des produits pentavalents, l'arrivée de nouveaux producteurs (au total, sept sociétés commercialisent aujourd'hui des vaccins pentavalents préqualifiés) a induit de fortes baisses des prix. En 2008, lorsque la société Shantha Biotech est entrée sur le marché des vaccins pentavalents, elle a proposé un prix inférieur de 17% au prix le plus bas existant (prix de GSK). L'introduction d'autres produits de la société (avec des tailles de flacons multidoses plus abordables) en 2011 et 2012, notamment de la part de fabricants de pays émergents,<sup>99</sup> a encore fait baisser le prix : le prix le plus bas disponible a diminué de 56%, passant de 2,70USD la dose en 2010 (Shantha Biotech, présentation unidose) à 1,19USD la dose en 2013 (Biological

E, présentation dix doses). Toutefois, avec seulement deux fabricants pour chacun des nouveaux vaccins (PCV, antirotavirus, VPH), qui comptent aussi parmi les plus chers, et étant donné le caractère non interchangeable des deux produits disponibles, les laboratoires pharmaceutiques jouissent d'un quasi-monopole.

Les gouvernements, les donateurs, les fabricants de vaccins et autres acteurs disposent de plusieurs stratégies possibles pour favoriser la concurrence. Deux stratégies majeures sont possibles : Réduire les obstacles à l'accès aux marchés et augmenter le nombre de producteurs en encourageant les transferts de technologie auprès de nouveaux fabricants. La facilitation des procédures de préqualification, devrait également accélérer l'introduction sur le marché de vaccins adaptés à des prix abordables. Ce processus de simplification doit être mené directement par le programme de préqualification de l'OMS (PQ) et avec des initiatives visant à harmoniser les réglementations régionales, telles que le Forum africain de réglementation des vaccins (AVAREF, African Vaccine Regulatory Forum).<sup>100</sup>

❖ **Plutôt que de s'en remettre à la stratégie de tarification différenciée promue par les multinationales pharmaceutiques, ce sont des mesures visant à accélérer l'arrivée de nouveaux fabricants et permettant par ricochet de tirer parti des baisses de prix induites par une véritable concurrence qui seront déterminantes pour favoriser la disponibilité de vaccins à des prix abordables. En l'absence de concurrence, il est essentiel de soutenir les initiatives visant à assurer la transparence des informations relatives aux prix et aux achats que les pays et les agences d'approvisionnement pourraient utiliser dans leurs négociations avec les laboratoires pharmaceutiques. Le regroupement des achats pour permettre à des groupes de pays d'infléchir le marché sera également un outil puissant pour réduire le prix des vaccins.**



© Samantha Maurin /MSF



## DES OCCASIONS D'ENCOURAGER LA CONCURRENCE : LES FABRICANTS CHINOIS FONT LEUR ENTRÉE SUR LE MARCHÉ MONDIAL

Le moteur le plus efficace pour accroître l'accessibilité des vaccins est la concurrence entre les fabricants. L'entrée sur le marché mondial de nouveaux fabricants va contribuer à la réduction des prix et à l'accroissement de l'offre pour répondre aux besoins des pays.

L'apparition des fabricants chinois de vaccins sur le marché mondial, avec la commercialisation par la société chinoise Chengdu Institute of Biological Products du premier vaccin préqualifié par l'OMS (contre l'encéphalite japonaise) et créé en 2013, pourrait ouvrir une nouvelle ère de concurrence sur un marché traditionnellement dominé par une poignée de multinationales.

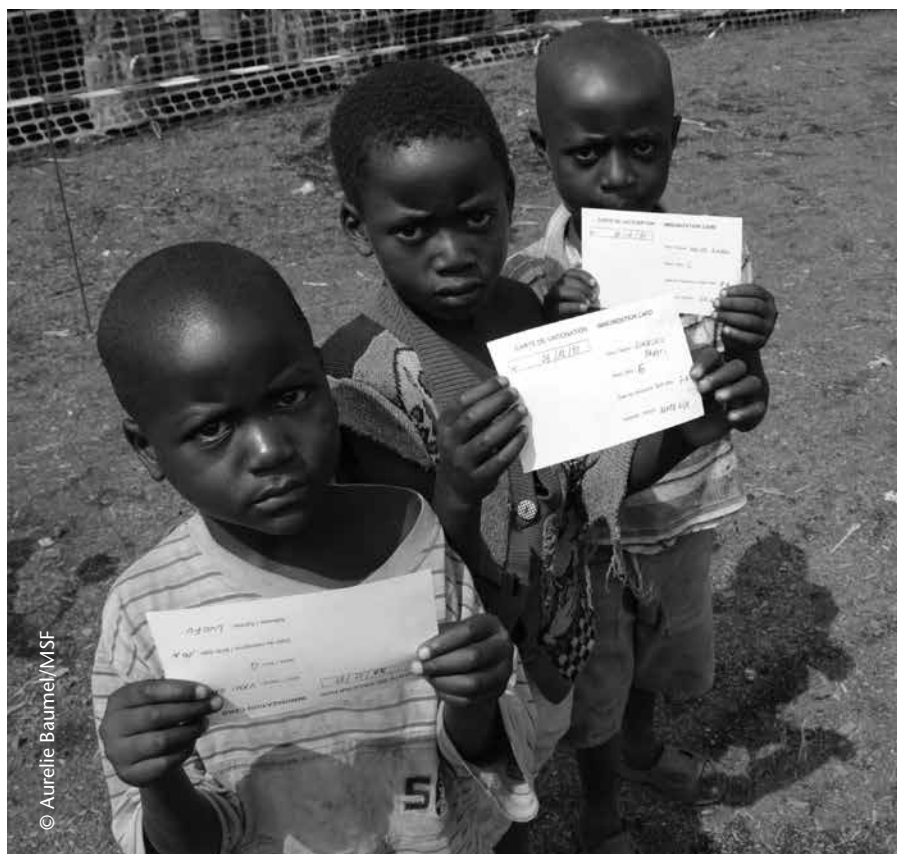
Les fabricants chinois fournissent leur marché national depuis des décennies. L'autorité nationale chinoise de réglementation pharmaceutique, la CFDA (China Food and Drug Administration), informe que la Chine compte 34 fabricants de vaccins dont

quatre sont des joint-ventures internationales et sept sont des entreprises gérées par l'État. En mars 2011, l'OMS annonçait que la CRNA (China's National Regulatory Authority), institution affiliée à la CFDA, répondait aux normes de l'OMS pour ce qui est de la réglementation de la surveillance des vaccins. Cette étape, confirmée en juillet 2014 quand l'OMS a renouvelé sa certification à la CNRA, signifie que les sociétés chinoises peuvent demander à l'OMS la préqualification de leurs vaccins en vue d'une reconnaissance internationale.

La plus grande société de Chine est une filiale de l'entreprise d'État Sinopharma, China National Biotechnology Group (CNBG), qui comprend sept fabricants, y compris le Chengdu Institute of Biological Products. CNBG vend environ 800 millions de doses vaccinales par an, fournissant plus de 85 % des vaccins utilisés dans le programme national chinois de vaccination.

Les sociétés chinoises ont tout un ensemble de vaccins à différents stades de développement, y compris des produits, tels que les vaccins PCV, antirotavirus et VPH, pour lesquels le marché, actuellement réduit à un duopole, maintient des prix élevés. Outre qu'elles contribuent à la création de produits biosimilaires, ces sociétés développent des vaccins entièrement nouveaux comme le vaccin contre l'hépatite E de Xiamen Innovax Biotech.

La promesse d'une concurrence accrue, de nouveaux produits et d'une plus grande sécurité de l'offre qu'apportent ces sociétés pourrait changer la donne. Les acteurs internationaux doivent faire tout leur possible pour favoriser ce potentiel de développement en créant des cadres légaux et stratégiques propices, tout en œuvrant à éliminer les obstacles à l'entrée sur le marché (p. ex. les obstacles liés aux réglementations et aux brevets) et à accélérer l'introduction de ces produits sur le marché mondial.



© Aurélie Baume/MSF

“  
**Nous avons introduit deux nouveaux vaccins récemment... et comme il n'y a que deux fabricants pour chaque vaccin, il n'y a pas concurrence ce qui nous oblige à payer un prix élevé.**”

*Dr Yogan Pillay, Directeur exécutif,  
Ministère de la Santé de la République  
d'Afrique du Sud*



# L'ADAPTATION DES VACCINS

Dans les contextes à ressources limitées, les profils traditionnels des vaccins peuvent compliquer leur administration. L'adaptation des vaccins, notamment l'optimisation des produits pour les milieux où les ressources sont limitées, peut accroître les zones d'intervention et la couverture vaccinale. Dans le cadre de ces adaptations, il est essentiel de mettre au point des vaccins qui ne nécessitent pas de réfrigération, qui assurent une protection complète avec un nombre réduit de doses, qui incluent les sérotypes les plus appropriés aux causes de morbidité locale ou qui peuvent être administrés par le personnel de santé local suivant des modes simplifiés.

## AVANCÉES EN TERME D'ADAPTATION DES VACCINS

Nombre d'adaptations prometteuses en phase de développement préclinique nécessitent des partenariats avec les fabricants de vaccins pour pouvoir atteindre le stade des essais cliniques.

Une analyse de la situation réalisée en 2013 par MSF sur toutes les adaptations de vaccins PEV en essais cliniques faisait état de plusieurs avancées, à savoir des modifications de présentation pour 13 produits (dont dix vaccins candidats antitrotavirus oraux en développement), un changement de conditionnement et 16 innovations en termes de dispositif d'administration. La plupart de ces adaptations ont été mises au point dans le cadre de partenariats pour le développement de produits.<sup>101</sup>

Si le soutien des donateurs accordé à la recherche de vaccins a été important, il n'a pas été d'accompagné d'investissements permettant à ces technologies de parvenir jusqu'aux régions qui en ont le plus besoin.<sup>102</sup> Pour les fabricants de vaccins, changer la présentation, le conditionnement et le mode d'administration standard génère un risque supplémentaire. En l'absence d'informations claires sur l'intérêt que ces innovations peuvent rencontrer sur le marché, il est difficile de réaliser une étude de rentabilité des vaccins adaptés.<sup>103</sup> Des analyses de marché antigène par antigène peuvent permettre d'affiner les stratégies de développement de vaccins adaptés, et notamment de déterminer à quel moment l'incorporation de certaines adaptations représentera un coût marginal aussi faible que possible.

Des mécanismes de « financement en aval » (pull mechanisms) peuvent également encourager l'investissement

en matière d'adaptation des vaccins afin de permettre la commercialisation de ces produits.<sup>104</sup>

Les plus gros acheteurs de vaccins tels que la Division des approvisionnements de l'UNICEF ont la possibilité d'influer sur le développement de vaccins adaptés dès lors que leurs politiques d'achat prennent en considération la « valeur » des attributs de ces vaccins dans leurs décisions d'achat. Afin d'encourager l'investissement dans la recherche de produits plus performants, il faudrait mieux prendre en compte les avantages que représentent certaines adaptations, notamment au travers d'études de coût-efficacité, et mieux indiquer quelles sont les préférences des pays en termes de technologies vaccinales.<sup>102</sup>

L'adaptation des vaccins a pris de l'importance dans le programme mondial de vaccination. En 2007, l'OMS et PATH ont mis en place le projet Optimize dont le but était de définir une chaîne logistique idéale et de soutenir la mise en œuvre de solutions innovantes. Les partenaires du projet Optimize ont rétabli le Groupe consultatif sur la présentation et le conditionnement des vaccins (VPPAG, Vaccine Presentation and Packaging Advisory Group). Le VPPAG a mis au point un profil de produit générique préféré (gPPP), avec des recommandations relatives à la formulation, la présentation, l'étiquetage et le conditionnement les mieux adaptés aux contraintes des pays à revenus limités et intermédiaires. L'OMS prévoit de mettre à jour ce profil de produit générique.

En 2012, les États membres de l'OMS ont adopté le Plan d'action mondial

pour les vaccins (GVAP, Global Vaccine Action) comme cadre stratégique international pour la Décennie de la vaccination afin d'étendre l'accès à la vaccination. Le plan GVAP d'évaluation et de surveillance inclut des indicateurs portant sur l'homologation des vaccins en vue de leur utilisation dans une chaîne à température contrôlée et sur les technologies de délivrance des vaccins.

“  
**Nous souhaiterions disposer de toute une série de nouveaux vaccins plus simples, plus faciles à administrer, stables thermiquement et qui nous permettent de vacciner plus facilement les enfants.**”

*Dr Greg Elder, directeur adjoint des opérations de MSF*

# CHAÎNE À TEMPÉRATURE CONTRÔLÉE

Le maintien des vaccins en milieu réfrigéré reste une contrainte majeure pour leur utilisation à grande échelle (voir l'ENCADRÉ sur les défis liés à la chaîne de froid) : en effet, dans les pays pauvres, la moitié des structures de santé n'ont pas l'électricité et seulement 10 % d'entre elles ont un approvisionnement fiable en électricité.<sup>98</sup> Toutefois, de nombreux vaccins sont assez stables thermiquement ; l'homologation et l'utilisation des vaccins conformément à leur stabilité thermique réelle correspond à la mise en place d'une « chaîne à température contrôlée » (CTC) ou « chaîne de froid flexible » dans laquelle les vaccins pourraient être utilisés en dehors de la chaîne de froid stricte traditionnelle.<sup>105</sup> Cette solution présente des avantages considérables : économies de coûts, pas de risque que les vaccins soient endommagés suite à une congélation accidentelle et, surtout, un accès plus facile aux enfants qui vivent dans des zones reculées et qui, sinon, ne pourraient pas être vaccinés. L'homologation d'un vaccin pour une utilisation en CTC ne nécessite aucune modification du vaccin ; le

processus ne devrait nécessiter que des études de stabilité, peu coûteuses à réaliser, à l'exception de quelques antigènes qui nécessiteraient des études cliniques comparatives.

## Mise en place de la vaccination en CTC

Il existe deux options pour les vaccins en CTC : la vaccination de routine et les activités périphériques, telles que les campagnes de vaccination. Les activités périphériques peuvent inclure des réponses à des épidémies, des cliniques mobiles de vaccination dans les régions reculées et des campagnes de vaccination. Généralement, elles n'exigent une stabilité à températures ambiantes que de quelques jours. En revanche, la vaccination systématique exige une stabilité thermique d'au moins un mois, compte tenu des systèmes actuels de distribution des vaccins.

Malgré les avantages manifestes de la CTC dans les campagnes de vaccination, ce potentiel n'est toujours pas pleinement exploité. Seul le vaccin MenAfriVac contre la méningite A a été homologué et utilisé en CTC pendant

des campagnes. En 2012, le ministère de la Santé du Bénin a mis en œuvre un projet pilote de CTC avec 155 000 doses de MenAfriVac dans 150 villages reculés du district de Banikoara.<sup>106,107</sup> À la suite de cette expérience, 98,7 % des superviseurs et 100 % des agents de vaccination sollicités ont déclaré préférer l'approche CTC à la vaccination traditionnelle qui nécessite le maintien de la chaîne de froid.<sup>108</sup>

Les campagnes de vaccination utilisant la CTC ont pu réduire considérablement les coûts de vaccination. Dans une publication récente, Lydon et al. proposaient une modélisation des coûts de réalisation d'une campagne en CTC avec le vaccin MenAfriVac et comparaient ces derniers aux coûts réels d'une vaccination par le MenAfriVac dans trois régions du Tchad en 2011. Il apparaissait que la mise en œuvre de la CTC au niveau des districts aurait permis d'économiser plus de 20 % du coût des doses de vaccin pour la campagne.<sup>109</sup> Sachant que ces districts comptent parmi les plus peuplés et les plus accessibles du pays, les économies de coûts pourraient être bien plus importantes dans des régions éloignées.



© Sami Siva

## LES DÉFIS LIÉS À LA CHAÎNE DE FROID

Les taux de vaccination sont souvent faibles dans les régions à ressources limitées ; une des raisons est que les établissements de santé n'ont pas accès à l'infrastructure nécessaire pour stocker et gérer convenablement les vaccins. Des systèmes logistiques et d'approvisionnement inadaptés constituent un obstacle au transport des vaccins jusque dans les régions les plus reculées d'un pays et une chaîne de froid peu flexible signifie que les zones les plus démunies, dépourvues d'électricité, risquent de ne pas pouvoir stocker correctement les vaccins. Dans les pays les plus pauvres, on estime que la moitié des établissements de santé n'ont aucune source d'électricité, 10 % seulement disposant d'une source fiable.<sup>98</sup>

Pour les actions de sensibilisation et de vaccination supplémentaires (AVS), les difficultés logistiques augmentent. Lors d'une campagne de vaccination contre la rougeole en 2010 ciblant 500 000 personnes au Tchad, MSF avait dû préparer 22 000 accumulateurs de froid en 11 jours seulement.<sup>110</sup> Pour une campagne récente de vaccination antirougeoleuse en Guinée, Sophie Dunkley, épidémiologiste MSF, explique les difficultés logistiques : « À la base où nous entreposons les stocks, nous disposons de 17 frigidaires remplis de vaccins. Nous avons aussi 17 congélateurs pour préparer et stocker les 5 000 accumulateurs de froid dont nous avons besoin. Les accumulateurs de froid sont mis dans une grosse glacière qui est emmenée jusqu'aux sites de vaccination. Mais même là-bas, il nous faut ensuite transférer les vaccins des grosses glacières vers de plus petites, car à chacune des étapes nous devons protéger les vaccins pour qu'ils restent efficaces. C'est un véritable cauchemar. »

En ce qui concerne les campagnes de vaccination, il est utile de disposer de vaccins capables de rester stable à des températures allant au-delà de 2 à 8°C pendant plusieurs jours, voire des semaines. L'utilisation d'une chaîne à température contrôlée (CTC) pour les activités périphériques a permis de vacciner plus de personnes,

réduisant la charge logistique ainsi que les coûts. Au Bénin, une campagne récente de vaccination en CTC avec le MenAfriVac a réduit de moitié les coûts logistiques tout en assurant une large vaccination dans des conditions sûres.

MSF effectue également des recherches sur l'utilisation éventuelle des vaccins en CTC. En 2013, MSF et Epicentre, son unité de recherche, ont réalisé en collaboration avec d'autres partenaires une étude en deux phases afin de déterminer la stabilité et l'efficacité du vaccin antitétanique produit par le Serum Institute of India en conditions CTC.<sup>111</sup> Durant la phase initiale de l'étude, des analyses en laboratoire ont confirmé que le vaccin conservait ses propriétés chimiques et biologiques lorsqu'il était stocké à des températures atteignant 40°C pendant un maximum de 30 jours. Durant la seconde phase, une étude clinique à Moïssala au Tchad a été réalisée pour déterminer le niveau d'efficacité que le vaccin conservait dans de telles conditions. Les participantes, soit 2 128 femmes en âge de procréer, ont été réparties en deux groupes et ont reçu deux doses de vaccin antitétanique. Les vaccins

administrés aux femmes du groupe de contrôle avaient été conservés dans une chaîne de froid stricte ; pour l'autre groupe, ils avaient été conservés jusqu'à 30 jours à des températures pouvant atteindre 40°C. Les participantes de chaque groupe atteignaient les niveaux de protection requis contre le tétanos. Ces résultats suggèrent fortement que le vaccin antitétanique du Serum Institute of India, quand il est utilisé en CTC, conserve son efficacité.

Les campagnes avec des vaccins utilisés en CTC peuvent accroître la couverture vaccinale et sauver des vies, mais il est de la responsabilité des fabricants d'entamer les procédures de réhomologation de leurs vaccins pour une utilisation dans une chaîne à température contrôlée flexible. De nombreux laboratoires disposent de données relatives à la stabilité, générées lors de leurs essais cliniques, mais ils n'ont toujours pas entrepris la procédure de réhomologation auprès des autorités de réglementation, refusant ainsi aux pays la possibilité de mettre en œuvre des activités périphériques de vaccination plus simples et plus efficaces.



© Ikram N'gadi

# SOLUTIONS POUR ENCOURAGER L'INNOVATION: CONCEPTION D'UN MEILLEUR VACCIN

Les technologies actuelles d'adaptation des vaccins sont sous-employées, même si le nombre des innovations à un stade précoce augmente. La question fondamentale est la suivante: la communauté sanitaire mondiale est-elle prête à accorder la priorité à des vaccins plus adaptés, probablement plus chers à développer et à fabriquer au départ mais qui, à long terme, permettront des économies de coûts et, surtout, profiteront à un plus grand nombre d'enfants? Les principales options pour inciter au développement de vaccins adaptés sont récapitulées dans le tableau 4.

Kristensen et Chen ont exposé plusieurs solutions pour faire avancer la technologie et produire des vaccins mieux adaptés aux besoins des pays à ressources limitées. Leur document répertorie les mesures que pourraient prendre tous les principaux intervenants,<sup>102</sup> notamment: augmentation de la spécificité dans les profils de produits préférés

génériques (gPPP) pour les attributs requis, financement de la recherche fondamentale sur les technologies liées aux vaccins, capacité à payer des bonus pour les produits à forte valeur, quantification des avantages offerts par l'adaptation des vaccins, notamment une plus grande couverture vaccinale et la réduction des coûts annexes

Un autre exemple de dispositif incitatif est le «Vaccine Prize» lancé par l'Union européenne en 2013 pour récompenser les innovations en matière de formulation, de conservation et de transport des vaccins qui puissent résoudre les difficultés liées à la chaîne de froid. La récompense de 2 millions d'euros a été remportée par une société allemande qui a développé une technologie de stabilisation des vaccins afin de les protéger contre les températures élevées et les congélations accidentelles.<sup>112</sup> Toutefois, ce prix de la Commission européenne ne précise pas les conditions d'accès ni les clauses relatives à la propriété intellectuelle.

“  
**Nous disposons de 17 réfrigérateurs remplis de vaccins. Nous avons aussi 17 congélateurs pour préparer et stocker les accumulateurs de froid... à chacune des étapes nous devons protéger les vaccins pour qu'ils restent efficaces. C'est un cauchemar.**”

*Sophie Dunkely, Épidémiologiste MSF sur la campagne de vaccination contre la rougeole, Guinée, février 2014*

**Tableau 4: Exemples et avantages des mesures incitatives au développement de vaccins adaptés**

Mesure incitative	Avantages	Exemples passés
Demander, au travers des gPPP* pour les nouveaux vaccins, à ce que les producteurs recourent à des technologies d'adaptation des vaccins déjà disponibles	Encourage l'utilisation de techniques standard peu coûteuses, y compris des excipients résistants à la congélation et des études de stabilité pour la CTC	Seringue autobloquante dans l'approvisionnement UNICEF
Permettre aux pays qui passent par les agences d'approvisionnement (telles que la Division des approvisionnements de l'UNICEF) d'acheter des vaccins qui sont conformes à leurs préférences en termes de caractéristiques des produits	Autorise un mécanisme de financement en aval qui incite les fabricants à incorporer des composants à valeur ajoutée dans les vaccins	Préférence des pays concernant les vaccins via la DA de l'UNICEF (p. ex. forte demande de vaccins antirotavirus en deux doses)
Encourager les partenariats publics-privés à inclure certains critères concernant l'accès dans leurs stratégies de développement de vaccins	Assure le partage des risques, le savoir-faire technique et le financement nécessaire pour compenser l'incapacité des marchés à investir dans l'adaptation des vaccins	Projet Vaccins Méningite (PVM)

\* gPPPs: profil de produit préféré générique



# CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'accès à des vaccins améliorés a permis d'éviter de nombreux décès et la propagation de maladies graves dans le monde. Toutefois, ils ne sont toujours pas accessibles au plus grand nombre. Certaines initiatives ont amélioré l'accessibilité et l'adaptabilité des vaccins, mais les efforts des dix dernières années ont essentiellement bénéficié aux pays à faible revenu. Grâce aux subventions et aux négociations menées par Gavi, les pays à faible revenu ont introduit de nouveaux vaccins plus rapidement que les autres pays. Ce phénomène met en évidence le nombre important de pays et d'organisations qui ne bénéficient pas de ces nouveaux vaccins en raison de l'absence de stratégies internationales pour assurer l'accessibilité à tous. Face au souci croissant de garantir la pérennité des programmes de vaccination dans les pays qui perdent le soutien de Gavi et au mécontentement grandissant des pays et des organisations laissés à l'écart des dispositifs de tarification et d'approvisionnement, il est urgent de prendre des mesures pour améliorer l'accessibilité des vaccins dans le monde.

**Accessibilité et prix : garantir des vaccins abordables pour tous exige que des mesures soient prises, notamment :**

❖ **Informations précises et publiquement accessibles sur les coûts de Recherche et Développement (R&D) :** la mise à disposition d'informations précises sur les coûts de R&D et de fabrication de nouveaux vaccins, sur les investissements publics visant à supporter ces coûts permettra aux pays, ensemble ou individuellement, de négocier des prix abordables.

Les gouvernements qui participent au financement public du développement des vaccins doivent en premier lieu : faire en sorte que les informations soient accessibles au public et exiger un retour sur investissement en terme de santé publique, grâce à des prix abordables, et en second lieu : convaincre les donateurs et l'industrie des vaccins sur le « juste prix » d'un vaccin, c'est-à-dire un prix qui ne soit pas basé sur la valeur mais sur le coût, majoré d'un bénéfice raisonnable

Les laboratoires pharmaceutiques doivent rendre publics leurs investissements en matière de développement des vaccins et indiquer les coûts associés à la R&D, à la fabrication et ce qui est nécessaire pour maintenir leur présence sur le marché.

❖ **Meilleure transparence des prix :** les données relatives aux prix des vaccins sont rares.

Il existe peu d'informations pour aider les décideurs et les acheteurs. Il est indispensable de renforcer les dispositifs de données tarifaires existants et d'investir dans des mécanismes supplémentaires.

Les organismes d'achat tels que l'UNICEF et le Conseil de coopération des États arabes du Golfe, entre autres, doivent publier les données de prix dont ils disposent. Gavi et les acteurs de santé mondiale qui gèrent des fonds publics doivent encourager la transparence des prix et s'engager à la publication régulière des prix. Les futurs organes d'achat doivent intégrer les principes de transparence des prix dans leurs modèles d'approvisionnement.

Les gouvernements - principaux acheteurs de vaccins - doivent fournir leurs données aux mécanismes de partage d'information des prix tels que le dispositif sur les prix et les achats des produits vaccins (V3P, Vaccine Product, Price, Procurement) de l'OMS.

Les États donateurs et les fondations privées tels que la Fondation Bill & Melinda Gates, qui financent des organismes de normalisation comme l'OMS et des dispositifs d'assistance au développement comme Gavi, doivent œuvrer en faveur de la transparence des prix des vaccins. Les entités comme la Fondation Gates qui ont réalisé leurs propres analyses sur le marché des vaccins, y compris sur les coûts de fabrication, et qui sont activement impliquées dans les négociations de prix, doivent rendre ces informations publiques.

❖ **Surveillance des prix et obligation de rendre compte :** des indicateurs standard pour suivre efficacement les prix des vaccins au niveau des organismes d'achat (pays, agences d'approvisionnement) sont nécessaires, parallèlement aux mesures de contrôle existantes.

L'OMS et l'UNICEF doivent capitaliser le travail entrepris sur les indicateurs de prix, dans le cadre des processus de surveillance, d'évaluation et de contrôle recommandés par la Décennie de la vaccination et le Plan d'action mondial pour les vaccins, de manière à s'assurer que les indicateurs soient constamment améliorés. Les indicateurs de prix doivent également faire l'objet d'un suivi dans plusieurs pays.

Les laboratoires pharmaceutiques doivent expliciter leurs stratégies de prix, en y incluant les éléments servant à déterminer les prix pour les acheteurs, et doivent être tenus de respecter au minimum leurs propres normes. La tarification différenciée existante n'a souvent aucun fondement logique ni aucun rapport avec le niveau économique des pays.

Les gouvernements et autres acheteurs de vaccins, tels que Gavi et l'UNICEF, doivent partager les informations sur les prix négociés, notamment quand il y a des fonds publics engagés. Les gouvernements doivent établir un mécanisme de fixation des prix au niveau national (prix de référence, contrôle des marges, prix de détail maximum, etc.).



### ❖ **Recours plus fréquents à des stratégies d'approvisionnement rentables, comme les achats groupés, des contrats longue durée, la mise en concurrence des appels d'offres :**

diverses stratégies et politiques doivent être menées à bien pour accroître le recours à des stratégies d'achat, par exemple en investissant dans le renforcement des capacités pour améliorer les prévisions afin que des outils tels que le regroupement des achats et les contrats longue durée puissent être utilisés pour faire baisser les prix.

Les pays doivent s'engager à collaborer afin de réaliser des économies d'échelle via des mécanismes d'achats groupés. Pour regrouper les volumes de vaccins achetés, les groupes régionaux et d'intérêt communs doivent harmoniser les critères d'achat pour réellement négocier les prix sur un plus gros volume.

L'OMS, l'UNICEF et autres organismes doivent offrir un soutien aux pays désireux d'améliorer leurs capacités d'achat de vaccins et mettre en place des mécanismes d'approvisionnement groupé. En particulier, les bureaux régionaux de l'OMS doivent aider les pays à s'associer et à explorer les différentes options d'achats groupés.

Les donateurs, tels que les pays développés et les fondations privées comme la Fondation Bill & Melinda Gates doivent fournir des ressources aux pays afin de définir et de mettre en œuvre des stratégies d'approvisionnement efficaces, comme les achats groupés. Les donateurs doivent permettre aux pays de déterminer eux-mêmes les principes de ces stratégies et éviter d'élaborer ou de soutenir des politiques qui compromettraient la capacité des gouvernements à les mettre en œuvre.

### ❖ **Mesures visant à encourager la concurrence et l'entrée sur le marché de fabricants de vaccins à faibles coûts :**

l'arrivée sur le marché de nouveaux fabricants, notamment ceux qui

conçoivent des produits moins chers, doit être encouragée grâce au transfert de technologie ainsi qu'à l'accès aux licences et au savoir-faire technologique.

Gavi et les autres acteurs mondiaux de la santé œuvrant pour la vaccination doivent investir dans des mesures qui stimulent la concurrence et enrichissent l'offre des produits vaccinaux, en se concentrant sur les fabricants des pays émergents.

Les donateurs qui soutiennent les programmes de R&D, tels que les pays et les organismes caritatifs, doivent financer des modèles innovants de recherche et développement et investir dans des initiatives qui encouragent la concurrence, notamment parmi les fabricants de produits à bas prix, de façon à permettre la fabrication de vaccins au plus bas coût possible pour atteindre toutes les populations qui en ont besoin.

L'OMS doit apporter son soutien technique, politique et stratégique pour vaincre les obstacles au développement des produits et soutenir les fabricants émergents, y compris par le biais de procédures réglementaires qui facilitent les demandes de réqualification.

Des mesures visant à améliorer les caractéristiques des vaccins, ou de leurs adaptations, en fonction des besoins des régions à faibles ressources ont été prises mais le rythme de leur mise en œuvre demeure lent. Le développement des innovations est loin d'être généralisé car les populations des régions à faibles ressources ne représentent pas un important marché. À ce jour, il n'existe qu'un tout petit nombre de vaccins adaptés aux besoins des pays en développement.

**Adaptation : encourager la recherche et le développement de vaccins adaptés nécessite certaines actions, notamment :**

### ❖ **Identification des préférences d'adaptation par pays :**

les praticiens et les gestionnaires de programme au niveau national sont les mieux placés pour savoir

quelles adaptations sont susceptibles d'améliorer l'efficacité des programmes de vaccination.

Les pays dont les programmes de vaccin connaissent des difficultés de performance doivent exprimer leurs besoins dans un espace global et insister pour que les produits soutenus par les donateurs répondent au mieux à leurs besoins spécifiques.

Les organismes chargés de l'approvisionnement, tels que l'UNICEF, doivent élaborer des méthodes pour examiner les préférences en matière d'adaptation des vaccins exprimées par les pays qu'ils soutiennent et donner la priorité aux produits les mieux adaptés à leurs besoins.

### ❖ **Preuves de l'utilité des adaptations :**

il a été démontré que les adaptations des vaccins amélioreraient la couverture vaccinale, mais il convient d'apporter toujours plus de preuves pour justifier le bien-fondé des investissements.

Les donateurs tels que les pays développés et les fondations privées comme la Fondation Bill & Melinda Gates doivent investir dans la modélisation d'adaptations des vaccins afin de montrer leur efficacité et la nécessité de les mettre en œuvre.

L'OMS et les autres organismes qui soutiennent les programmes de vaccination dans les pays à faibles ressources doivent quantifier les effets positifs des adaptations dans le processus d'amélioration de la couverture vaccinale.

### ❖ **Définition claire d'un calendrier des adaptations de vaccins :**

il convient d'établir, très tôt et sur la base d'un large consensus, des profils de produits cibles qui prennent en compte les adaptations des vaccins afin de guider les chercheurs, les développeurs de produits et les fabricants.

L'OMS, en tant qu'organe définissant les normes de santé mondiale, doit fixer,

en collaboration avec les parties prenantes concernées, un calendrier des adaptations prioritaires afin d'orienter les investissements des donateurs et les travaux des chercheurs, des développeurs de produits et des fabricants. Les pays engagés doivent jouer un rôle moteur dans ce débat.

❖ **Financement de technologies innovantes et stratégies incitatives :** l'innovation doit être encouragée grâce à des investissements directs (financement en amont), des récompenses ou tout autre mécanisme de financement. Les ressources disponibles pour les programmes de vaccination doivent être utilisées au maximum de leurs possibilités pour inciter au développement de produits mieux adaptés.

Les donateurs tels que les pays développés, les pays en développement fortement intéressés par l'utilisation de vaccins adaptés et les organismes caritatifs tels que la Fondation Bill & Melinda Gates

doivent encourager la conception de modèles innovants dans le domaine de la technologie des vaccins et investir financièrement dans leur développement. En soutenant des programmes de vaccination, tous les gouvernements qui participent à leur financement doivent veiller à ce que les fonds accordés servent concrètement à favoriser la conception de produits adaptés. Toutes les adaptations résultant de ces investissements ne doivent pas amener à des prix inabordables ni à la création d'obstacles supplémentaires, notamment en termes de propriété intellectuelle, qui compromettraient l'utilisation étendue de ces vaccins.

Gavi doit s'impliquer davantage dans le développement de produits en amont, car l'investissement dans des adaptations et des modèles innovants permettra l'introduction de vaccins améliorés dans les pays pris en charge. Gavi doit utiliser ses ressources pour élaborer des stratégies d'approvisionnement préférentiel, par exemple par des échanges ou des prix récompensant

les meilleurs produits, susceptibles d'inciter au développement de produits adaptés.

❖ **Clarification et optimisation de la procédure de réglementation :** tout en maintenant un haut niveau de qualité, il convient de clarifier les procédures réglementaires concernant les vaccins innovants et adaptés ainsi que les dispositifs de délivrance.

L'OMS et les autres organismes de réglementation tels que les autorités nationales et régionales doivent, chaque fois que possible, simplifier et optimiser les procédures de réglementation pour les adaptations des vaccins et les technologies de délivrance. Des directives sur les critères d'obtention de la préqualification OMS avec la prise en compte des attributs d'adaptation, par exemple une meilleure stabilité thermique, doivent être clairement communiquées aux développeurs de produits



© Erwin Vantland



© Yann Libessart/MSF



**FICHES PRODUITS**  
**Synthèse et introduction**

Les neuf fiches produits présentées dans ce document et synthétisées dans le tableau 1 fournissent pour la première fois des informations clés au sujet des principaux vaccins monovalents et combinés. Chaque fiche produit relative à un vaccin répertorie la charge de morbidité, les recommandations de l'OMS, le(s) schéma(s) d'administration, les caractéristiques des produits, l'état de développement des produits, les difficultés d'accès, les prix et l'accessibilité en termes financiers. L'historique des prix est analysé lorsque cela est possible.

L'absence de transparence des prix et l'indisponibilité des produits constituent des obstacles à l'amélioration et à la généralisation de l'accès aux vaccins, et il n'existe jusqu'à présent aucune source unique d'informations fournissant des données détaillées sur les caractéristiques et la tarification des produits.<sup>23</sup> À l'heure où évoluent

d'autres initiatives telles que le projet V3P (Vaccine Product, Price and Procurement), nous avons créé ce recueil unique qui, en offrant une vue d'ensemble centralisée de ces vaccins, facilite la prise de décisions au niveau national et permet d'élargir le débat sur la comparaison tarifaire et la question plus de l'opacité des prix.

### Prix des vaccins: quelques indications sur la terminologie utilisée dans les graphiques des fiches produits

Pour les besoins de notre analyse, les prix des vaccins ont été classés selon les quatre types suivants:

- **Prix «gouvernement» (Gouv.):** prix payé par le gouvernement pour les programmes nationaux de vaccination.
- **Prix «hôpital» (Hôp./Hôpitaux):** prix payé dans les hôpitaux et les institutions publiques.












- **Prix «fabricant» (Fab.):** prix du vaccin avant son introduction dans le circuit de distribution en gros et au détail; ce prix n'inclut pas les marges du grossiste ou du détaillant, mais peut inclure les taxes et les coûts de transport.

- **Prix de «détail» (Dét.):** prix payé par la population, incluant les taxes, les coûts de transport et les marges (parfois appelé prix «secteur privé»).

Tous les prix, à l'exception du prix «gouvernement» sont les prix officiels, disponibles en dehors des programmes de vaccination gouvernementaux. Dans certains pays, l'assurance-maladie couvre le coût du vaccin acheté sur le marché privé, représentant un coût pour les régimes publics d'assurance-maladie. Dans d'autres pays où le vaccin n'est pas remboursé par ces assurances, le prix de «détail» est un coût qui pèse directement sur le budget familial.

## AVERTISSEMENT / MÉTHODOLOGIE

- ❖ Sauf indication contraire, les vaccins présentés sont préqualifiés par l'OMS (PQ OMS).
- ❖ Les prix répertoriés sont basés sur les prix publics les plus bas disponibles sur le site Web de la Division des approvisionnements de l'UNICEF.
- ❖ La description des développements en cours ne prétend pas être exhaustive, mais elle synthétise les informations publiques sur les produits en phases II et III des essais cliniques.
- ❖ La comparaison entre pays est basée sur les prix les plus récents disponibles lors de l'analyse (datant généralement de 2013 ou 2014). Pour de plus amples détails sur la méthodologie d'établissement des prix, veuillez vous référer à l'annexe A.

Vaccin	Fabricants de vaccins préqualifiés par l'OMS originaires des pays industrialisés (IFPMA*) et émergents (DCVMN **)113	Présentations disponibles		Prix le plus bas par dose 2014 (prix UNICEF, en USD) †	Développements en cours (produits en phase II ou III des essais cliniques) ‡
		Unidose	Multidose		
<b>Vaccin anti-papillomavirus humain (VPH)</b>	Pays industrialisés: 2 (GSK, Merck) Pays émergents: 0	Oui	Oui (deux doses, fabriqué par GSK)	4,50–4,60	
<b>Vaccin antipoliomyélique inactivé (VPI)</b>	Pays industrialisés: 4 (Bilthoven Biologicals BV, GSK, Sanofi Pasteur, Statens Serum Institute) Pays émergents: 1 (Serum Institute of India/Bilthoven Biologicals)	Oui	Oui	0,75–2,80	 (Quelques vaccins en développement)
<b>Vaccin antirougeoleux</b>	Pays industrialisés: 1 (Sanofi Pasteur) Pays émergents: 3 (Bio Farma, GPO-Merieux, Serum Institute of India)	Oui	Oui	0,22–0,45	
<b>Vaccin antirougeoleux-antirubéoleux (RR)</b>	Pays industrialisés: 0 Pays émergents: 1 (Serum Institute of India)	Oui	Oui	0,55	
<b>Vaccin antirougeoleux-anti-ourlien-antirubéoleux (ROR)</b>	Pays industrialisés: 3 (GSK, Merck, Sanofi Pasteur) Pays émergents: 1 (Serum Institute of India)	Oui	Oui	1,02–3,25	
<b>Vaccin antiméningococcique</b>	Pays industrialisés: 2 (Sanofi Pasteur, Novartis) Pays émergents: 2 (Bio-Manguinhos, Serum Institute of India)	Oui	Oui	0,53 - 0,58 (2013, MenA uniquement)	 (Plusieurs vaccins tétravalents, non PQ OMS ou en développement)
<b>Vaccin pentavalent (DTC-HepB-Hib)</b>	Pays industrialisés: 2 (Berna Biotech [Crucell], GSK) Pays émergents: 4 (Biological E, LG Life Sciences, Panacea Biotech, Serum Institute of India)	Oui	Oui	1,19–2,95	 (1 à 3 nouveaux fabricants dans les trois prochaines années ; produits hexavalents en développement)
<b>Vaccin antipneumococcique conjugué (PCV)</b>	Pays industrialisés: 2 (GSK, Pfizer) Pays émergents: 0	Oui	Oui (deux doses, produit par GSK)	3,30–7,00	 (Pas prévu avant 2017)
<b>Vaccin anticholérique oral (VCO)</b>	Pays industrialisés: 1 (Crucell) Pays émergents: 1 (Shanta Biotech)	Oui	Non	1,85–4,75	
<b>Vaccin antirotavirus</b>	Pays industrialisés: 2 (GSK, Merck) Pays émergents: 0	Oui	Non	2,50–5,00	
<b>Vaccin antitétanique toxoïde (TT)</b>	Pays industrialisés: 2 (BB-NCIPD, Sanofi Pasteur) Pays émergents: 4 (Bio Farma, Biological E, Serum Institute of India, Shantha Biotechnics)	Oui	Oui	0,05–0,09	

\* IFPMA: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (association internationale des fabricants de produits pharmaceutiques)

\*\* DCVMN: Developing Countries Vaccine Manufacturers Network (Réseau des fabricants de vaccins des pays en développement)

† Prix minimaux et maximaux proposés à l'UNICEF, pour l'ensemble des présentations et des conditions. Le prix le plus bas n'est généralement accessible qu'aux pays pouvant bénéficier du soutien de Gavi (Alliance du vaccin).

‡ Données basées sur les informations publiques relatives aux projets de développement de vaccins; nombre de produits en phase II ou III des essais cliniques: ● : &gt;3 ; ◐ : 2 ou 3 ; ○ : 0 ou 1.





© MSF/Vivian Cox



# **Vaccins Papillomavirus Humain (VPH)**



# Recommandations de l'OMS et informations générales

- On estime que le cancer du col utérin est à l'origine de 266 000 à 275 000 décès par an dans le monde<sup>114-116</sup> et d'ici 2030, il pourrait être responsable de 474 000 décès par an. Plus de 95 % de ces décès interviendront dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire, où le cancer du col utérin est la principale cause de mortalité liée au cancer chez les femmes et, globalement, une cause majeure de décès.<sup>117-119</sup>
- Le papillomavirus humain (VPH) se transmet par voie sexuelle et constitue la principale cause de cancer du col utérin.<sup>114,120</sup> Une infection persistante par un type oncogène de VPH est la condition préalable au développement du cancer du col et au moins 13 génotypes viraux sont connus pour être cancérigènes.<sup>121</sup> Les types viraux 16 et 18 sont à l'origine de près de 70 % de tous les cancers du col de l'utérus dans le monde, le type viral 16 étant dominant dans l'ensemble des régions.<sup>121</sup>
- En 2009, l'OMS recommandait l'inclusion des vaccins VPH dans les programmes nationaux de vaccination chez les jeunes filles de 9 à 13 ans avant le début de l'activité sexuelle. L'OMS recommandait aussi de prendre en considération les priorités nationales de santé publique, la faisabilité et la rentabilité des programmes avant d'inclure les vaccins VPH dans le calendrier de vaccination d'un pays.<sup>121</sup>
- Une analyse combinée de deux essais cliniques en phase II du vaccin VPH quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) a montré que le vaccin est efficace à 99 % pour prévenir l'infection par le VPH (efficacité attestée par l'absence de néoplasie intra-épithéliale de grade modéré ( $\geq 2$ ) ou d'adénocarcinome in situ) lorsqu'il est administré avant l'exposition au virus.<sup>121</sup> Le vaccin quadrivalent offre en outre une protection contre les condylomes dont 90 % sont dus à une infection par les types 6 et 11 du VPH. Très clairement, le vaccin offre une protection croisée importante contre d'autres sérotypes cancérigènes.<sup>122</sup> Il a été démontré que le vaccin quadrivalent réduisait considérablement l'incidence des condylomes dans les pays à fort taux de couverture.<sup>123</sup>
- En février 2014, 66 pays avaient introduit les vaccins VPH dans leur programme national de vaccination et des programmes pilotes étaient en cours dans 40 pays supplémentaires.<sup>117</sup>
- Fin 2013, le vaccin VPH bivalent recevait l'approbation de la Commission européenne<sup>125</sup> pour un calendrier réduit à deux doses (à 0 et à 6 mois) chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans.<sup>115,126,127</sup> En 2014, le produit quadrivalent recevait l'approbation de la Commission européenne<sup>128,129</sup> pour un schéma vaccinal à deux doses (à 0 et à 6 mois) chez les jeunes filles âgées de 9 à 13 ans.
- En avril 2014, sur la base d'études indiquant que d'autres schémas vaccinaux pourraient être aussi efficaces que les schémas existants,<sup>130</sup> le Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS (SAGE) recommandait d'appliquer un schéma à deux doses chez les filles à condition que la vaccination ait commencé avant leur 15<sup>ème</sup> année.<sup>115,128,129,131,132</sup>

Vaccin <sup>124</sup>	Âge de la 1 <sup>re</sup> dose	Doses dans les séries primaires (intervalle minimum entre les doses)	Rappel
Vaccin VPH quadrivalent	9 - 13 ans	2 doses pour les filles < 15 ans (minimum 6 mois entre les 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> doses)	Non recommandé
Vaccin VPH bivalent		Si l'intervalle entre les deux doses est < 6 mois, une 3 <sup>e</sup> dose doit être administrée au moins 6 mois après la 1 <sup>re</sup>	
Vaccin VPH quadrivalent ou bivalent : début reporté*	Applicable pour les filles $\geq$ 15 ans	3 doses (minimum 1 à 2 mois entre les 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> doses ; minimum 4 mois entre les 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> doses)	Non recommandé

\*Ce calendrier vaccinal est également recommandé pour les sujets immunodéprimés.



# Produits & fabricants

Produit	Fabricant	Date PQ OMS	Forme et présentation	Prix le plus bas connu (UNICEF, USD)	Pastille de contrôle du vaccin (VVM) et volume de stockage en chaîne du froid (par dose)
<b>Cervarix</b> Vaccin VPH bivalent (types 16 et 18)	GSK	Juil. 2009	Liquide, flacons 1 et 2 doses*	4,60	VVM 30
					Une dose boîte, 1 flacon : 57,7 cm <sup>3</sup> boîte, 10 flacons : 11,5 cm <sup>3</sup> boîte, 100 flacons : 4,8 cm <sup>3</sup>
<b>Gardasil/Silgard</b> Vaccin VPH quadrivalent (types 6, 11, 16 et 18)	Merck	Mai 2009	Liquide, flacon 1 dose	4,50	VVM 30
					Boîte, 1 flacon : 75 cm <sup>3</sup> Boîte, 10 flacons : 15 cm <sup>3</sup>

## PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT

- Merck a un vaccin 9-valent, le V503, en phase III de développement.<sup>133,134</sup> Le V503 cible neuf sérotypes de VPH (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58); il est développé en collaboration avec CSL (Australie).
- Xiamen Inovax a actuellement en phase III un vaccin bivalent recombinant qui cible les sérotypes 16 et 18 du VPH.<sup>135,136</sup>
- D'autres fabricants, notamment ISA Pharmaceuticals, Genexine et Transgene, ont des vaccins en phase II qui utilisent une approche de monothérapie pour cibler le sérotype 16 du VPH.<sup>137-139</sup>

## DÉFIS

- Le manque de services de santé de routine pour les adolescentes dans bon nombre de pays constitue une difficulté pour administrer les vaccins à la classe d'âge ciblée des 9 - 13 ans,<sup>115</sup> en particulier en ce qui concerne la vaccination anti-papillomavirus dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire.<sup>120</sup> Le vaccin VPH étant susceptible d'être proposé en dehors des cliniques, des produits plus pratiques, ne nécessitant pas d'injection (patches par exemple), peuvent s'avérer plus appropriés.<sup>140</sup>
- Les comportements et croyances socioculturelles des différents pays et communautés peuvent avoir un impact négatif sur l'acceptation du vaccin par les parents, notamment

lorsque la population ciblée se compose d'adolescentes et de jeunes filles qu'il convient de vacciner avant le début de l'activité sexuelle.<sup>114,141,142</sup>

- Merck, en association avec l'OMS et le Programme de technologies approprié pour la santé (PATH), explore la stabilité du Gardasil dans une chaîne à température contrôlée (CTC).<sup>127</sup> Dans l'attente d'examens et de procédures réglementaires, le Gardasil pourrait être étiqueté CTC d'ici 2015 indiquant qu'il est stable à des températures allant jusqu'à 42°C pendant 4 jours.<sup>143</sup> Cet aspect est particulièrement important car les vaccins VPH sont susceptibles d'être fournis à des écoles et autres institutions qui ne disposent pas de moyens de réfrigération.

\* Le flacon de deux doses sans conservateur est une nouvelle présentation pour les programmes élargis de vaccination (PEV) soutenus par les Nations Unies; elle nécessite une formation et une gestion spécifiques pour son déploiement et son administration.



# Prix et accessibilité

**Le marché du vaccin VPH est contrôlé par deux sociétés, Merck et GSK. Avec les vaccins antipneumococciques conjugués (PCV) et les vaccins antirotavirus, les vaccins anti-papillomavirus humain (VPH) comptent parmi les plus récents et les plus coûteux, ce qui rend leur accessibilité problématique.**

❖ En 2013, Gavi a passé des accords pour acheter les vaccins VPH à Merck et GSK au prix réduit de 4,50USD et 4,60USD la dose, respectivement. Les fabricants de VPH ont annoncé que ces prix leur interdisaient tout bénéfice, indiquant clairement qu'ils vendaient leurs vaccins à Gavi au prix coûtant.<sup>58</sup>

❖ Des recherches en cours montrent que le coût de fabrication du vaccin pourrait être bien inférieur. En mai 2013, Merck avait déjà réalisé plus de 8,6 milliards de bénéfices avec la vente de son vaccin VPH depuis son approbation en 2006.<sup>59,61,144</sup> Si l'on tient compte des 111 millions de

doses de Gardasil vendues dans le monde depuis mai 2013<sup>145</sup>, au coût de fabrication de 4,50USD la dose, la société a réalisé en sept ans plus de 8 milliards USD de profit (à l'exclusion du coût de recherche et développement) grâce à la vente de vaccins.

## LE VACCIN VPH EN AFRIQUE DU SUD: LE PROBLÈME DES PRIX ÉLEVÉS

L'Afrique sub-saharienne affiche le plus haut taux de prévalence du cancer du col utérin (24%)<sup>146</sup> et le plus fort taux de mortalité dans le monde. En Afrique du Sud, le cancer du col utérin est le deuxième cancer le plus courant chez les femmes (prévalence de 21%).<sup>147</sup> En outre, les sujets séropositifs sont plus susceptibles d'être infectés par plusieurs types de VPH (16, 18, 35, 45) et présentent un risque accru de lésions précancéreuse plus agressives quand ils sont plus jeunes.<sup>148</sup> Par conséquent, en mai 2013, le ministre de la Santé de l'Afrique du Sud, le Dr Aaron Motsoaledi, a annoncé l'intention de son pays de fournir le vaccin VPH à toutes les jeunes filles en 4<sup>ème</sup> année d'école élémentaire et de plus de 9 ans, couvrant ainsi près de 520 000 jeunes filles avec un schéma à deux doses.<sup>149</sup>

L'Afrique du Sud n'a pas accès aux subventions de Gavi mais elle a négocié un prix de 157 rands (environ 13USD) par dose de Cervarix, le vaccin VPH de GSK. L'ajout du vaccin VPH au calendrier vaccinal sud-africain a augmenté le coût de vaccination complète d'une adolescente en Afrique du Sud d'environ 18%, en le faisant passer de plus de 1,115 rand à plus de 1,363 rand par jeune fille.\* Le prix par dose négocié par le ministère de la Santé (National Department of Health) est équivalent aux prix les plus bas payés actuellement par certains pays à revenu intermédiaire

ou organismes régionaux, y compris le Fonds de roulement de l'OPS. Il s'agit certes d'une avancée importante pour l'Afrique du Sud; toutefois, le coût par dose de vaccin reste encore presque trois fois plus élevé que le prix payé par Gavi. De plus, si à l'avenir, le vaccin doit être proposé à une plus grande classe d'âge de jeunes filles ou si l'éligibilité au vaccin doit s'étendre aux étudiants de sexe masculin, le coût actuel n'est plus supportable. Des pays comme l'Afrique du Sud, pays à revenu intermédiaire avec des marchés relativement petits et qui ne profitent d'aucun dispositif d'approvisionnement groupé, luttent contre l'augmentation des coûts. Si l'Afrique du Sud payait moins pour le vaccin lui-même, le pays pourrait utiliser des fonds pour renforcer la capacité opérationnelle du programme de production, allonger l'âge de vaccination ou étendre la vaccination aux hommes.

L'Afrique du Sud verse des fonds à Gavi, mais ne retire aucun bénéfice du rôle joué par Gavi dans la structuration du marché. Le gouvernement sud-africain doit demander à profiter des prix plus abordables négociés par Gavi et utiliser sa voix pour défendre l'accès aux vaccins pour les autres pays dits à revenu intermédiaire. De plus en plus, les enfants non vaccinés sont ceux des pays à revenu intermédiaire et des pays non éligibles au soutien de Gavi; sans un changement

de stratégie de Gavi, ces enfants continueront à ne pas être protégés.<sup>150</sup>

### Participation de MSF à la campagne contre le papillomavirus humain en Afrique du Sud

Une campagne contre le papillomavirus humain (VPH) a été menée dans la province du Cap-Occidental du 10 mars au 11 avril 2014. MSF a mis en place un partenariat avec le ministère de la Santé dans le sous-district de Khayelitsha pour réaliser cette campagne en y intégrant notamment une offre de formation clinique destinée aux travailleurs de la santé ainsi qu'un soutien aux activités de collecte d'informations et de sensibilisation dans le but de promouvoir la vaccination. MSF a également proposé des émissions éducatives à la radio et des articles dans les journaux traitant du vaccin VPH ainsi que de la prévention des infections transmises sexuellement, du cancer du col de l'utérus et de la violence sexuelle. Les résultats de la campagne dans le sous-district de Khayelitsha ont montré que 2121 jeunes filles de 35 écoles ont été vaccinées, sur 2425 jeunes filles en 4<sup>ème</sup> année d'école élémentaire; la couverture vaccinale a donc été de 87%, dont 436 (21%) jeunes filles vaccinées par l'équipe de vaccination de MSF durant cette campagne.

\* Projections de coût basées sur les prix fournis en mai 2014 à MSF par le National Department of Health. Ces prix n'incluent pas la TVA ni les frais d'administration. Les vaccins contiennent deux doses de rotavirus, quatre doses de DTCa-VPI-Hib, trois doses de VHB, trois doses de PCV, deux doses de rougeole et deux doses de dT, auquel il convient d'ajouter le prix du VPH. Les prix n'ont pas été communiqués pour les deux doses de VPO ou la dose de BCG également incluses dans le PEV de l'Afrique du Sud.



## ÉVOLUTION DES PRIX: UNICEF ET OPS

(Voir l'annexe A pour plus d'informations sur les prix mentionnés dans cette section)

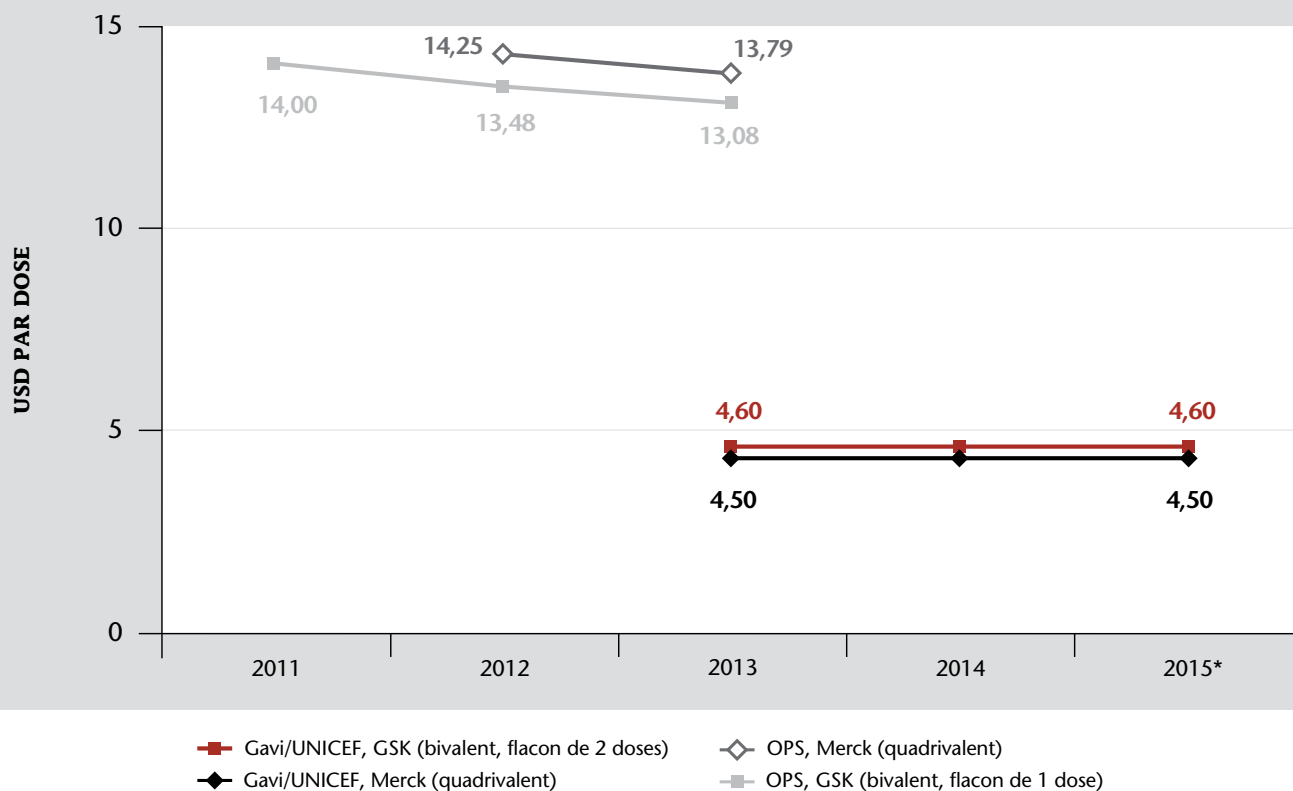
À 13,08 USD - 13,79 USD la dose, l'Organisation panaméricaine de la santé (OPS) paie trois fois plus que le prix proposé via l'UNICEF aux pays éligibles au soutien de Gavi (graphique 6).

En 2014, aucun prix n'était publié par le Fonds de roulement de l'OPS au moment de la publication. Après l'annonce en 2013 des prix des vaccins VPH vendus à Gavi/

UNICEF, l'OPS a entamé des négociations avec les fabricants pour tenter d'abaisser le prix offert à ses États membres, en s'appuyant sur la clause de la nation la plus favorisée (NPF) incluse dans tous ses contrats avec les fournisseurs. Cette clause stipule que les prix offerts à l'OPS par les fabricants doivent correspondre au plus bas prix disponible dans le monde. Après avoir accordé plusieurs dérogations

pour les vaccins précédents achetés par Gavi à des prix plus abordables (par exemple pour les vaccins PCV et antirotavirus), les pays de la Région des Amériques ont adopté en 2013 une résolution pour annoncer la révision des dérogations antérieures applicables à la clause NPF96 dans le but de protéger leur accès aux prix les plus bas. Les négociations sur les vaccins VPH étaient en cours au moment de la publication.

**Graphique 6: Évolution des prix des vaccins anti-papillomavirus humain (VPH) pour l'OPS et Gavi/UNICEF**



**Sources:** Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF.

\* Données prévisionnelles. Les prix restent inchangés pour le vaccin de Merck entre 2015 et 2017.

## PRIX DANS LES PAYS

❖ Le prix élevé du vaccin VPH est un obstacle à son introduction dans plusieurs pays qui ne bénéficient pas du soutien de Gavi. Plusieurs études montrent que pour que le vaccin présente un rapport coût-efficacité intéressant, le prix par dose doit être considérablement réduit. Dans une étude réalisée en Thaïlande, la vaccination VPH comme action unique était jugée rentable lorsque le coût par jeune fille vaccinée était  $\leq 10$  USD (environ 2 USD par dose).<sup>151</sup> Une autre étude conduite en Amérique latine jugeait le vaccin rentable dans 26 des 33 pays visés, au coût de 10 USD par jeune fille vaccinée.<sup>152</sup> Si l'on observe les prix des vaccins VPH dans les pays à revenu intermédiaire (graphique 7 et 8), le prix par dose en 2013-2014 est au moins 6,5 fois plus élevé que le prix considéré comme ayant un bon rapport coût-efficacité dans ces études

❖ Le schéma vaccinal deux doses annoncé dernièrement pour la vaccination VPH<sup>142</sup> contribuera à faire baisser les coûts d'un tiers, même si une baisse supplémentaire des prix sera nécessaire pour améliorer l'accès aux vaccins dans la plupart des pays à revenu intermédiaire. La modification du schéma vaccinal devrait diminuer le budget de Gavi pour les vaccins VPH d'environ 100 millions USD sur la prochaine période stratégique.<sup>153</sup>

L'Afrique du Sud a démarré son programme de vaccination VPH dans les écoles en 2014 avec un schéma à deux doses (à environ 13 USD par dose, soit un cinquième du prix dans le secteur privé).<sup>149</sup>

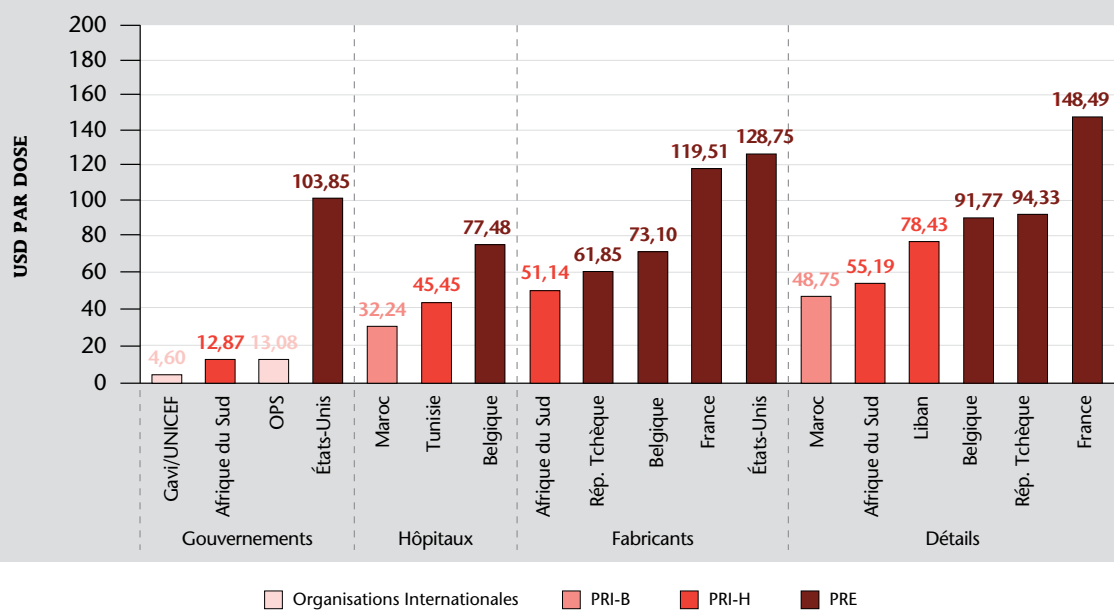
❖ Au Brésil, le vaccin VPH est fourni dans le cadre d'un partenariat entre Merck et l'Instituto Butantan, via un investissement de 1,1 million de réals brésiliens (462 millions USD\*) pour l'achat de 36 millions de doses (15 millions de doses devaient être distribuées la première année, à compter de mars 2014) sur cinq ans.<sup>154</sup> 2014 est la première année au cours de laquelle l'institut Butantan distribue des lots de vaccins VPH; après cinq ans d'approvisionnement par Merck, il produira sa propre version. Comme le montre le graphique 7 ci-dessous et grâce à un accord de transfert de technologie, le Brésil paie un des prix les plus bas au niveau mondial pour le VPH (environ 30 réals par dose, soit 12,83 USD\*). Toutefois, les clauses des contrats de transfert de technologie pourraient empêcher le Brésil de profiter des effets de la concurrence si les fabricants émergents commercialisent des produits moins chers durant la période du contrat.

❖ GSK a mis en place une stratégie de tarification différenciée pour le Cervarix, basée sur les éléments

de prix ci-dessous, et ajustée au revenu national brut (RNB) par habitant des pays où le produit est vendu. La compagnie semble utiliser cette stratégie pour étendre l'accès à ces marchés. Pour sa part, MSF s'inquiète de ce que la tarification différenciée donne encore lieu à des prix de vaccin non abordables. En revanche, le Gardasil, comparé au Cervarix dans différents pays, est plus onéreux. On constate d'importants écarts de prix d'un pays à l'autre. En Belgique, suite à une offre de Sanofi Pasteur MSD (qui commercialise le Gardasil de Merck en Europe) faite dans le cadre d'un appel d'offres en 2010, les institutions de la Communauté flamande ont fixé à 20 euros (26,56 USD) par dose le prix du VPH, ce qui en fait l'un des prix les plus bas enregistrés dans le monde. On connaît certaines des conditions spéciales qui déterminent ce prix (environ 105 000 doses par an pendant cinq ans pour vacciner 35 000 jeunes filles en première année d'école secondaire).<sup>156</sup> D'après les prix publics de l'offre relative au Gardasil, la tarification différenciée n'est pas pour Merck une stratégie d'entreprise visant à étendre l'accès au vaccin mais plutôt un outil stratégique pour fixer des prix lui permettant de gagner des parts de marché et d'accroître ses revenus.

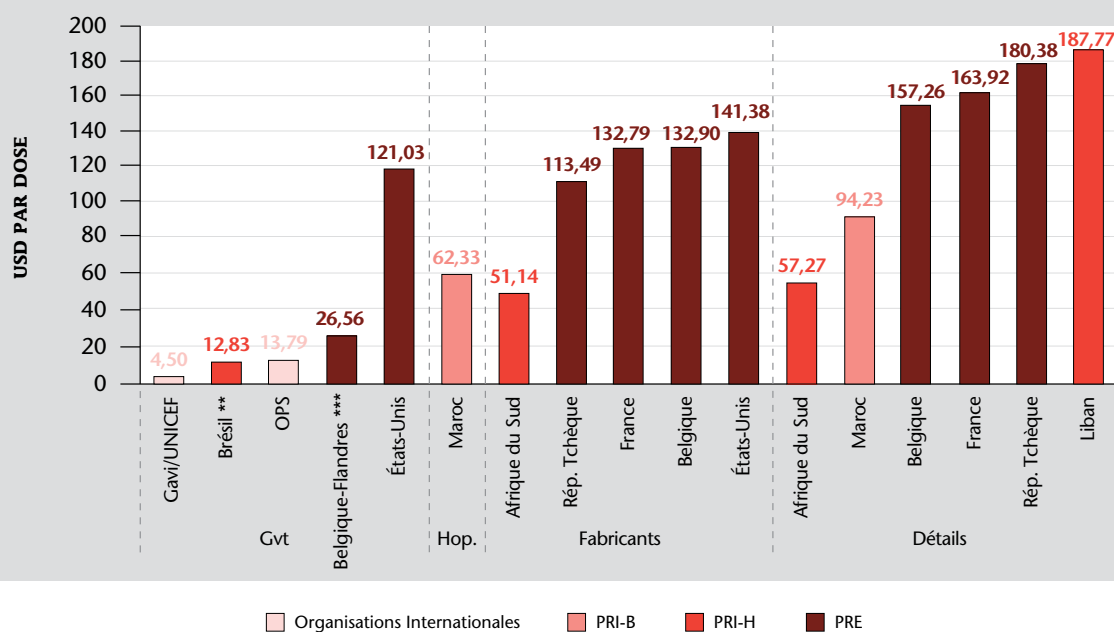
\* Le taux de change cité (1 réal brésilien = 0,42 USD) correspond au taux de change moyen mensuel de l'OANDA en janvier 2014, au moment où le contrat a été publié.<sup>155</sup>

**Graphique 7: Prix du Vaccin Papillomavirus Humain (VPH) de GSK dans plusieurs pays, par catégorie de revenu et type de prix, 2013/2014\***



Sources: Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF, analyse des prix par pays. \*Annexe A, section C.

**Graphique 8: Prix du Vaccin Papillomavirus Humain (VPH) de Merck dans plusieurs pays, par catégorie de revenu et type de prix, 2013/2014\***



\*\* Via Fundacao Butantan et l'accord de transfert de technologie passé avec Merck, selon le taux de change mensuel de l'ONANDA de janvier 2014.

\*\*\* Prix spécial obtenu par la Région flamande de Belgique par le biais d'un appel d'offres.

Sources: Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF, analyse de prix par pays. \*Annexe A, section C.



© Emily Gerardo



## **Vaccins Antipoliomyélitique Inactives (VPI)**





# Recommandations de l'OMS et informations générales

❖ La poliomyélite (polio) est une infection virale aiguë provoquée par l'un des trois sérotypes du virus (1, 2 et 3). Avant l'introduction du Programme élargi de vaccination en 1974,<sup>157,158</sup> la maladie était la principale cause d'handicap chez l'enfant.

❖ En 1988, les Etats Membres de l'OMS ont adopté dans le cadre de l'assemblée mondiale de la Santé une résolution visant à éradiquer la poliomyélite avant la fin de l'an 2000. À cette époque, l'incidence mondiale de la polio était estimée à environ 350 000 cas par an.<sup>157</sup> Des actions durables de vaccination ont conduit à une chute considérable de la maladie de plus de 99 % entre 1988 et 2012,<sup>157</sup> et en 2012 et 2013, 223 et 403 cas de poliomyélite, respectivement, ont été notifiés.<sup>157</sup> En 2013, l'Inde et, avec elle, toute la région de l'Asie du Sud-Est couverte par l'OMS, étaient déclarées exemptes de poliomyélite. Les seuls pays restants d'endémie de

la poliomyélite sont l'Afghanistan, le Nigéria et le Pakistan.<sup>159,160</sup> Au 30 avril 2014, 68 cas de poliomyélite étaient signalés dans le monde, dont 54 cas pour le Pakistan.<sup>161</sup>

❖ L'OMS recommande que tous les enfants du monde soient entièrement vaccinés contre la poliomyélite et que les pays utilisant uniquement le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) incluent au moins une dose de vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI).<sup>157</sup>

❖ Le vaccin VPI a été utilisé pour la première fois dans les années 1950. Les formulations actuelles du VPI sont hautement immunogènes, avec des taux de séroconversion de 94 à 100 % pour les trois sérotypes de poliovirus.<sup>157</sup> Il a été recommandé d'ajouter un VPI fonctionnellement trivalent pour atténuer le risque potentiel de réémergence du poliovirus de type 2 après le retrait des souches de type 2 du vaccin antipoliomyélitique

oral (VPO) (le rendant bivalent). Le VPI présente une moindre efficacité que le VPO dans l'induction d'une immunité mucoale chez les enfants non vaccinés auparavant, mais l'administration des deux formulations lors des campagnes de vaccination a produit des titres d'anticorps uniformément élevés contre les trois types de poliovirus.<sup>157,158</sup>

❖ Des études récentes montrent que des doses fractionnées de VPI peuvent être administrées par voie intradermique avec des adaptateurs spéciaux pour seringues autodestructibles ou des injecteurs à jet. L'utilisation de doses fractionnées permet d'administrer une dose plus faible sans réduire l'immunogénicité et peut globalement induire des économies de coût.<sup>162,163</sup> Les études soulignent également la possibilité de combiner des doses VPI fractionnées avec des formulations du vaccin hexavalent.<sup>164</sup>

Calendriers recommandés	Âge de la 1 <sup>re</sup> dose	Doses dans les séries primaires (intervalle minimum entre les doses)	Rappel
3 doses de VPO + 1 dose de VPI (OPV plus VPI)*	VPO : dose à la naissance	VPO : 1 <sup>re</sup> dose à 6 semaines (4 semaines entre les doses 1, 2 et 3) VPI : une dose à 14 semaines	Pas de rappel
1-2 doses de VPI+ ≥2 VPO (Calendrier séquentiel VPO / VPI)**	VPI : 14 semaines VPI : 2 mois VPO : après la dernière dose de VPI	VPI : 2 <sup>e</sup> dose à 3-4 mois VPO : 2 <sup>e</sup> dose 4 à 8 semaines après la 1 <sup>re</sup>	Pas de rappel
3 doses de VPI (VPI uniquement)†	2 mois	4 semaines entre les 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> doses, et entre les 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> doses	Si la série primaire a commencé à < 2 mois, rappel recommandé à ≥ 6 mois (on passe à un schéma à 4 doses).

\* L'OMS ne recommande plus les schémas vaccinaux à VPO uniquement. Le schéma VPO plus VPI est applicable aux pays d'endémie de la poliomyélite et à ceux très exposés au risque d'importation.<sup>124</sup>

\*\* Applicable aux pays bénéficiant d'une couverture vaccinale de 90 à 95 %, où le risque d'importation est faible et où les cas de poliomyélite associés au vaccin posent problème.<sup>124</sup>

† Applicables dans les pays bénéficiant d'une couverture maximale importante et durable et où le risque d'importation et de transmission du poliovirus est le plus bas.<sup>124</sup>



# Produits & fabricants

Produit	Fabricant	Date PQ OMS	Forme et présentation	Prix le plus bas connu (UNICEF, USD)	Pastille de contrôle du vaccin (VVM) et volume de stockage en chaîne du froid (par dose)	
<b>Vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI)</b>	Bilthoven Biologicals BV*	Déc. 2010	Liquide; flacon 1 dose	2,80	VVM 7	
					Plaque en Akylux de 360 flacons = 15,7 cm <sup>3</sup>	
<b>Vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI)</b>	Serum Institute of India/Bilthoven Biologicals	n.d.	Liquide; flacon 5 doses**	2,00 <sup>165</sup>	n.d.	
<b>Poliorix</b> Vaccin antipoliomyélitique inactivé	GSK	Août 2012	Liquide; flacons 1 et 2 doses‡	N/A	VVM 7 (flacon 1 dose)	VVM 14 (flacon 2 doses)
					Carton, 1, 10 ou 100 flacons (flacons 1 et 2 doses)	
<b>Imovax Polio</b> Vaccin antipoliomyélitique inactivé	Sanofi Pasteur	Déc. 2005	Liquide; flacon 10-doses‡	1,04 <sup>†</sup>	Pas de VVM	
					10 flacons de 10 doses = 2,46 cm <sup>3</sup>	
<b>Vaccin VPI SSI</b> Vaccin antipoliomyélitique inactivé	Statens Serum Institut	Déc. 2010	Liquide; flacon 1 dose	N/A	VVM 7	
					Carton, 1 flacon = 101,4 cm <sup>3</sup>	
					Carton, 10 flacons = 26,8 cm <sup>3</sup>	
					Carton, 50 flacons = 12,9 cm <sup>3</sup>	

## PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT

- ❖ DTC-HepB-VPI-Hib (PR5I): vaccin hexavalent pédiatrique de Sanofi Pasteur, en phase III de développement.<sup>173</sup>
- ❖ DTC-HepB-VPI-Hib (V419): vaccin hexavalent pédiatrique de Merck en phase III.<sup>134</sup>
- ❖ DTC-VPI (TAK-361S): vaccin tétravalent de Takeda et du Japan Polio Research Institute, en phase II.<sup>174</sup>
- ❖ Produits VPI Sabin (sIPV) de Panacea, Takeda et Intravacc (Netherlands Vaccine Institute) dans différentes phases de développement.<sup>175,176</sup>

## DÉFIS

- ❖ Le 5 mai 2014, l'OMS estimait que la propagation internationale de la poliomyélite à ce jour constituait une urgence de santé publique de portée internationale et un « événement extraordinaire » présentant « un risque de santé publique pour les autres États et qu'une action internationale coordonnée s'imposait ». <sup>161,177,178</sup> Le Pakistan, le Cameroun et la Syrie étaient les pays présentant les risques les plus élevés d'exportation du poliovirus sauvage; l'OMS désignait sept autres États (dont l'Afghanistan et le Nigéria) infectés par le poliovirus sauvage mais d'où il n'était pas exporté. Les recommandations de l'OMS prévoient la vaccination de toutes les personnes résidant dans le pays, en voyage ou en visite dans le pays, ainsi que le maintien des mesures recommandées jusqu'à ce qu'au

moins 12 mois se soient écoulés sans nouvelle exportation.<sup>161,177,178</sup>

- ❖ On observe des problèmes importants d'approvisionnement concernant le VPI. Comme les versions à cinq doses et les nouvelles versions de flacons 10 doses seront disponibles uniquement au deuxième semestre 2014, la disponibilité actuelle des flacons à une et à deux doses sera considérablement restreinte.<sup>169</sup>
- ❖ Afin d'accélérer la fourniture du vaccin VPI, l'UNICEF recommande aux pays d'indiquer au plus vite la taille préférée des flacons, les solutions alternatives acceptables et les exigences nationales d'homologation ainsi que leur calendrier prévisionnel d'introduction.<sup>167,169,179</sup>

\* Acquisition par Serum Institute of India en juillet 2012

\*\* Le flacon de 5 doses de Serum Institute of India/Bilthoven a été proposé en réponse à l'appel d'offres de l'UNICEF bien qu'il n'ait pas été préqualifié par l'OMS.<sup>166</sup> Il devrait être préqualifié et disponible d'ici la fin 2014.<sup>167-169</sup>

† Le prix cité est le prix Gavi, converti d'euros en USD.<sup>170</sup> Actuellement, l'UNICEF achète le vaccin Imovax Polio à Sanofi Pasteur pour les pays non soutenus par Gavi à trois catégories de prix différentes définies selon le RNB ajusté par habitant (voir « Prix et accessibilité » ci-dessous).<sup>171</sup> Cet accord ne couvre pas tous les pays à revenu intermédiaire, les prix étant spécifiquement fixés par fournisseur et par pays.<sup>169</sup>

‡ Tous les flacons multidoses entamés doivent être jetés dans les six heures suivant l'ouverture (politique de l'OMS sur les flacons de vaccins multidoses entamés).<sup>172</sup>



# Prix et accessibilité

## INITIATIVE MONDIALE POUR L'ÉRADICATION DE LA POLIOMYÉLITE (IMEP)

L'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP) a été mise en place en 1988 suite à l'adoption d'une résolution par l'Assemblée mondiale de la Santé. Il s'agit d'un partenariat public-privé dont le but est d'éradiquer la poliomyélite dans le monde. Ainsi, plus de 8,2 milliards de dollars ont été dépensés pour l'éradication de la polio. Les efforts se sont intensifiés après

2008 et depuis 2012, l'Assemblée mondiale de la Santé a déclaré que l'achèvement de l'éradication de la poliomyélite constituait une « urgence programmatique pour la santé publique mondiale » ; à la suite de quoi le Plan stratégique 2013-2018 pour l'éradication de la poliomyélite et la phase finale a été élaboré.<sup>157</sup> Ce plan prévoit le retrait du vaccin VPO et l'introduction progressive

du VPI dans les calendriers de vaccination systématique comme élément clé de l'éradication et des phases postérieures à celle-ci,<sup>180</sup> réduisant le risque de réapparition du poliovirus de type 2 tout en accélérant l'éradication du poliovirus sauvage.<sup>1,2,6,7,180</sup> En 2013, Gavi a décidé de soutenir l'introduction du VPI dans les programmes de vaccination de routine.<sup>179</sup>

## ÉVOLUTION DES PRIX: UNICEF ET OPS

(Voir l'annexe A pour plus d'informations sur les prix mentionnés dans cette section)

Avant 2010, il n'existait qu'un seul produit VPI préqualifié par l'OMS (Imovax Polio de Sanofi Pasteur). En 2010, le Statens Serum Institute, GSK et Bilthoven obtenaient la préqualification de l'OMS pour le VPI. En juillet 2012, le Serum Institute of India achetait Bilthoven Biologicals et, en 2013, le tout nouvel institut Intravacc (Dutch Institute for Translational Vaccinology, institut hollandais de vaccinologie translationnelle) et Bilthoven Biologicals entamaient une collaboration pour améliorer la production du VPI et proposer un vaccin VPI plus abordable.<sup>175,183</sup>

L'OPS a profité de l'arrivée de ces nouveaux fabricants sur le marché. En 2013, le prix du VPI baissait grâce à la participation de Bilthoven au Fonds de roulement. En 2013, l'OPS achetait le VPI à 4,14USD en 2013, mais la même année, elle achetait le vaccin Bilthoven à 2,90USD, puis en

2014, à 2,80USD, soit une baisse de prix de 30% (graphique 9).

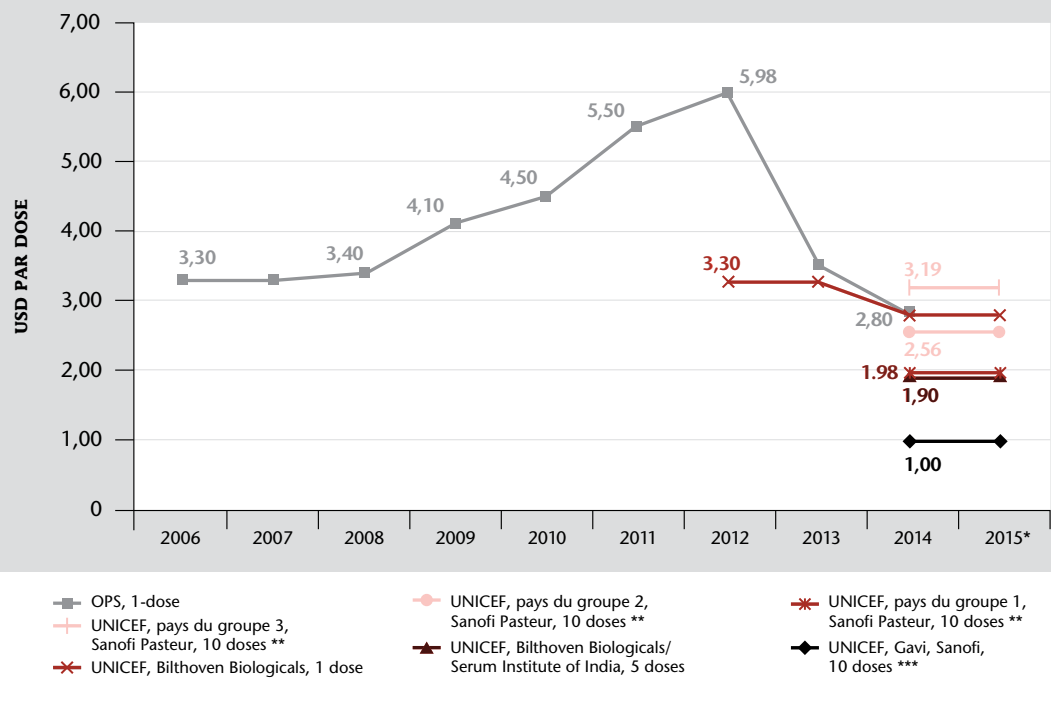
En février 2014, de nouvelles annonces de prix suivaient l'appel d'offres lancé par l'UNICEF pour les vaccins VPI. Sanofi Pasteur et Bilthoven Biologicals/Serum Institute of India y répondaient en proposant une baisse des prix sur leurs vaccins VPI. Sanofi Pasteur proposait des tarifs différents par groupes de pays, tandis que le Serum Institute of India proposait un prix pour tous les pays.

Cependant, l'annonce des prix a soulevé quelques inquiétudes car pour la première fois, un fabricant répondait à un appel d'offres de l'UNICEF avec une tarification clairement différenciée. L'offre de Sanofi distinguait quatre groupes : trois groupes de pays payant trois prix distincts, et le groupe des pays soutenus par Gavi payant le prix le plus bas. Selon le site Web de l'UNICEF, les différents groupes

ont été déterminés en fonction du « RNB par habitant et du niveau de développement mondial de chaque pays, avec un ajustement du RNB par habitant dans le but de tenir compte de l'inégale répartition des richesses dans chaque pays ».<sup>11</sup>

L'annonce de de Sanofi concernant la vente de vaccin VPI à l'UNICEF à un prix abordable a été soutenue par la Fondation Bill & Melinda Gates et promue comme une décision essentielle dans le cadre du Plan stratégique pour l'éradication de la poliomyélite et la phase finale.<sup>171</sup> Mais en dépit des efforts de réduction des prix, le prix le plus bas pour le VPI reste sept fois plus élevé que celui du VPO : en 2014, le prix le plus bas du VPO proposé à l'UNICEF était de 0,12USD par dose (Bio Farma, présentation 20 doses), tandis que le VPI était proposé à 0,75USD (Sanofi Pasteur, pays soutenus par Gavi uniquement, présentation 10 doses).

**Graphique 9 : Évolution des prix des vaccins antipoliomyélitique inactivés (VPI) pour l'OPS et Gavi/UNICEF**



**Sources:** Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF

\* Données prévisionnelles. Les prix restent inchangés entre 2015 et 2018.

\*\* Des conditions spéciales s'appliquent sauf dans les cas de flacon à dose unique. MSF a demandé quelle était la nature de ces conditions à l'UNICEF mais n'a pas obtenu plus d'informations.

\*\*\* Sanofi Pasteur et la Fondation Gates ont conçu un mécanisme de prix sur la base de contributions financières permettant d'atteindre le prix du VPI de Gavi. MSF a demandé des informations concernant ces subventions mais n'a pas obtenu de réponse.

### Remarques et méthodologie

- Pour l'OPS, un prix moyen pondéré est utilisé sur la période 2006 à 2012. Pour 2013, la moyenne des deux prix réels disponibles (GSK et Bilthoven Biologicals) est utilisée et, en 2014, le prix utilisé est le prix réel de Bilthoven Biologicals (unique fournisseur).
- De 2006 à 2013, la hausse des prix pour l'OPS vient du fait qu'avant 2013, un seul pays avait introduit le VPI dans son programme de vaccination systématique.
- Les groupes déterminés pour le vaccin de Sanofi Pasteur sont les suivants:<sup>11</sup>
  - Pays du groupe 1 : Cap-Vert, Égypte, Maroc, Palestine, Philippines, Samoa, Swaziland, Vanuatu (RNB/habitant : < 4 000 USD).
  - Pays du groupe 2 : Albanie, Algérie, Fiji, Iran, Macédoine, Maldives, Namibie, Serbie, Thaïlande, Tonga, Tunisie, Turkménistan (RNB/habitant : 4 000–6 000 USD).
  - Pays du groupe 3 : Botswana, Gabon, Liban, Maurice, Seychelles, Tuvalu (RNB/habitant : > 6 000 USD).



## PRIX DANS LES PAYS

Il existe peu de données sur le VPI du fait que plusieurs pays l'ont introduit par le biais de vaccins hexavalents ou pentavalents combinés au VPI. Par conséquent, il se peut que les prix des vaccins VPI seuls mentionnés ici soient plus élevés dans des pays qui ont également introduit une de ces combinaisons (par exemple, l'Afrique du Sud)

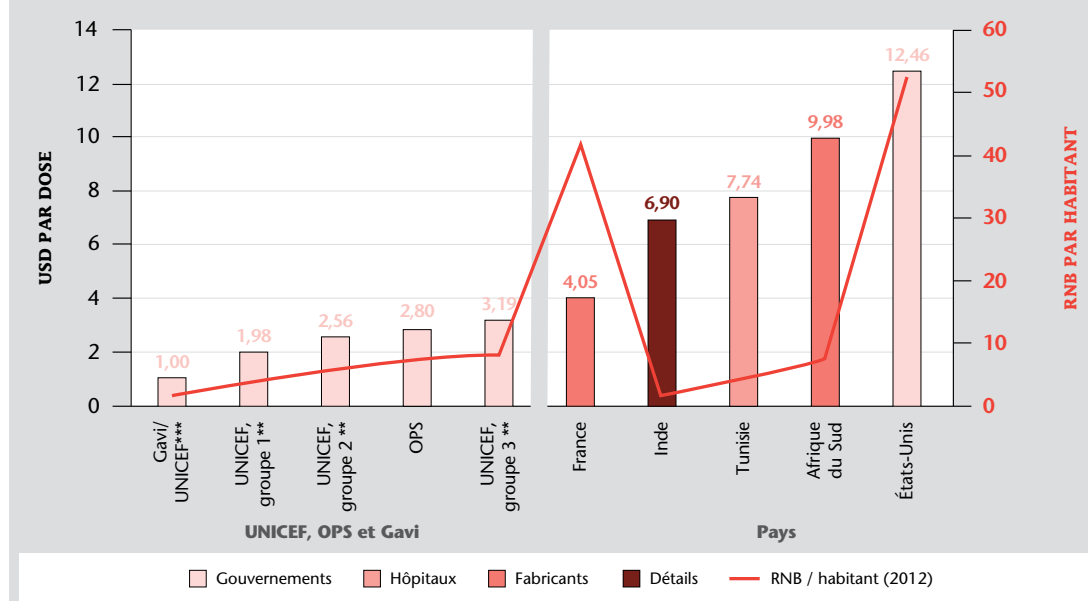
Comme le montre le graphique ci-dessous (graphique 10), les

prix continuent d'être élevés et inabornables pour de nombreux pays, malgré la stratégie de Sanofi Pasteur qui consiste à pratiquer une tarification différenciée en fonction du RNB/habitant pour les pays approvisionnés par l'UNICEF. Si l'on compare les prix de l'OPS et de l'UNICEF, le prix de l'OPS semble suivre la progression des prix de l'UNICEF, bien que les deux organismes achètent des produits différents. Quant aux prix du VPI dans les pays qui ne

s'approvisionnent pas auprès de l'UNICEF, la relation entre le prix de ce vaccin et la richesse du pays est nettement moins évidente, même au vu des différentes catégories de prix qui sont représentées dans le graphique.

Les prix des vaccins conjugués tels que le vaccin hexavalent DTCa-HepB-Hib-VPI ou le DTCa-HIB-VPI ont fait l'objet d'une analyse dans la fiche produit des vaccins pentavalents (voir page 65).

**Graphique 10: Prix des vaccins antipoliomyélitique inactivés (VPI) par RNB par habitant en 2013/2014\***



**Sources:** Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF, analyse des prix par pays (voir l'annexe A pour plus d'informations).

\* Annexe A, Section C.

\*\* Des conditions spéciales s'appliquent sauf dans les cas de flacon à dose unique. MSF a demandé quelle était la nature de ces conditions à l'UNICEF mais n'a pas obtenu plus d'informations.

\*\*\* Sanofi Pasteur et la Fondation Gates ont conçu un mécanisme de prix sur la base de contributions financières permettant d'atteindre le prix du VPI de Gavi. MSF a demandé des informations concernant ces subventions mais n'a pas obtenu de réponse.

### Remarques et méthodologie:

- Tous les prix concernent les produits Sanofi (Ipol aux États-Unis, Imovax Polio dans les autres pays), dans les différentes présentations, à l'exception du prix OPS qui concerne le vaccin de Bilthoven Biologicals.
- Pour le vaccin Sanofi Pasteur acheté via l'UNICEF, les seuils du RNB/habitant sont: Groupe 1 : jusqu'à 4 000 USD; Groupe 2: 4 000 à 6 000 USD; Groupe 3 : jusqu'à 6 000 USD.<sup>184</sup>
- RNB/habitant pour l'OPS estimé à 7 500 USD.<sup>184</sup>



© Ikram N'gadi

## ••• Vaccins Antirougeoleux (Rougeole, RR, ROR)



# Recommandations de l'OMS et informations générales

- ❖ Les vaccins contenant le virus de la rougeole incluent des associations de vaccins contre la rougeole et la rubéole (RR), des vaccins antirougeoleux-anti-ourlien-antirubéoleux (ROR) et des vaccins antirougeoleux monovalent.
- ❖ La rougeole est une maladie virale très contagieuse. La vaccination contre la rougeole est recommandée dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV) depuis son lancement en 1974. Avant cette date, 90 % des personnes contractaient la rougeole avant l'âge de dix ans.<sup>185</sup> La rougeole a provoqué 122 000 décès en 2012, dont la plupart sont survenus chez des enfants de moins de cinq ans.<sup>185</sup> Les données de surveillance montrent que 177 510 cas de rougeole ont été signalés dans le monde en 2013 et 45 566 cas ont été relevés durant les cinq premiers mois de 2014.<sup>186</sup>
- ❖ L'OMS recommande la vaccination antirougeoleuse de tous les nourrissons, des jeunes enfants et des adultes vulnérables (en l'absence de contre-indications) dans le cadre des programmes nationaux de vaccination déployés dans le monde.<sup>187</sup> La première dose de vaccin antirougeoleux, si elle est administrée entre 11 et 12 mois, permet d'obtenir un taux de séroconversion de 99 %. 97 % (valeur moyenne) des enfants qui ne réagissent pas à la première dose développent une immunité après la seconde dose.<sup>188</sup>
- ❖ Les oreillons affectent essentiellement les glandes salivaires et sont fréquents chez les enfants âgés de cinq à neuf ans. La maladie se résorbe généralement d'elle-même mais peut entraîner de graves complications telles que la méningite, l'encéphalite, la surdité et l'orchite.<sup>188</sup> L'incidence des oreillons a baissé de manière significative depuis les années 1960, période d'introduction des premiers vaccins contre cette maladie. Actuellement, les estimations font état d'une incidence des oreillons dans le monde comprise entre 100 et 1000 cas sur une population de 100 000 personnes, avec des pics épidémiques tous les deux à cinq ans.<sup>189</sup>
- ❖ L'OMS recommande une vaccination systématique contre les oreillons dans les pays où la diminution de cette maladie est une priorité de santé publique, à condition que le pays ait un programme de vaccination infantile bien implanté et la capacité à maintenir une couverture de plus de 80 % par la vaccination antirougeoleuse et antirubéoleuse systématique. Toutes les souches du vaccin anti-ourlien (excepté la souche Rubini) offrent des taux d'efficacité protectrice à court terme supérieurs à 90 % avec l'administration d'une dose.<sup>188</sup>
- ❖ La rubéole est une maladie virale aiguë, contagieuse et généralement bénigne qui touche habituellement les enfants et les jeunes adultes vulnérables. Les infections par la rubéole survenant avant la conception ou au tout début de la grossesse sont plus préoccupantes car la rubéole peut être tératogène et entraîner des fausses couches, une mort fœtale ou des malformations congénitales connues sous le nom de syndrome de rubéole congénitale (SRC). Le SRC peut causer des anomalies ophtalmiques, auditives, cardiaques et cérébrales<sup>190</sup>, et selon les estimations, atteint chaque année 110 000 enfants dès la naissance.<sup>191</sup> Les vaccinations antirubéoleuses menées à grande échelle durant la dernière décennie ont significativement réduit la rubéole et le SRC dans de nombreux pays, mais il reste encore beaucoup à faire pour atteindre les objectifs d'élimination de la rougeole et de la rubéole fixés dans le Plan stratégique mondial de lutte contre la rougeole et la rubéole.<sup>191-193</sup>

❖ L'OMS recommande que tous les pays n'ayant pas encore introduit de vaccins combinés contre la rubéole (dans le cadre du ROR) envisagent immédiatement de les incorporer dans leurs programmes nationaux de vaccination. L'OMS recommande également de prendre en compte les facteurs épidémiologiques au niveau national, la charge SRC et les profils de population spécifiques lors de la définition de la stratégie de vaccination antirougeoleuse. Pour enrayer le SRC et lutter contre la rubéole en vue de son élimination, la couverture vaccinale doit être maintenue à 80% ou plus afin d'empêcher le transfert de l'infection rubéoleuse des enfants vers les groupes d'âge fertiles.<sup>190</sup>

Tous les vaccins homologués contre la rubéole (y compris ceux inclus dans le ROR) permettent d'obtenir une séroconversion à un taux supérieur ou égal à 95% après une seule dose, avec une efficacité vaccinale de 90 à 100%.<sup>190</sup>

❖ L'âge de neuf mois est recommandé pour la première dose dans les pays où la rougeole est endémique et où le risque de mortalité dû à cette maladie est élevé. Dans les pays à faible taux d'infection rougeoleuse chez les nourrissons, 12 mois est l'âge recommandé pour que la première dose permette d'obtenir un taux de séroconversion supérieur à 90%. L'administration de la seconde dose entre 15 et 18 mois

garantit une protection précoce des personnes, ralentit l'accroissement de la population de jeunes enfants vulnérables et réduit ainsi les risques d'épidémie.<sup>124-185</sup>

❖ Le choix de l'âge de la vaccination antirougeoleuse dépend entièrement de la date d'administration de la première dose de vaccin antirougeoleux. Il convient d'éviter la vaccination chez la femme enceinte en raison du risque théorique de rubéole congénitale.<sup>124,190</sup>

❖ La vaccination anti-ourlienne est recommandée dans le cadre du vaccin combiné antirougeoleux-anti-ourlien-antirougeoleux.<sup>124,188</sup>

Vaccin	Âge de la 1 <sup>re</sup> dose	Doses dans les séries primaires (intervalle entre les doses)	Rappel
Rougeole	9 ou 12 mois (pas avant 6 mois)*	2 doses (4 semaines minimum)	Pas de rappel
Oreillons	12 - 18 mois avec un vaccin contenant le virus de la rougeole	2 doses (2 <sup>e</sup> dose au moins 1 mois avant l'entrée à l'école)	Pas de rappel
Rubéole	9 ou 12 mois avec un vaccin contenant le virus de la rougeole	1 dose	Pas de rappel





# Produits & fabricants

Produit	Fabricant	Date de PQ OMS	Forme et présentation*	Prix minimum connu (UNICEF, USD)	Type de pastille de contrôle des vaccins (VVM) et volume de stockage en chaîne du froid (par dose)	
<b>Vaccin antirougeoleux</b>	Bio Farma	Avr. 1997 (10 doses)	Lyophilisé, flacons 10 ou 20 doses + diluant sous forme d'eau	0,219 (10 doses)	VVM 14	
		Sept. 2006 (20 doses)			Carton, flacons 10 x 20 doses = 0,75 cm <sup>3</sup> (20 doses)	
					Carton, flacons 10 x 10 doses = 1,3 cm <sup>3</sup> (10 doses)	
<b>Vaccin antirougeoleux</b>	GPO–Merieux	Sept. 2010	Lyophilisé, flacon 10 doses + diluant (5 ml) sous forme d'eau	n.d.	VVM Type 14 Carton, flacons 10 x 10 doses + carton, 10 flacons de diluant (5 ml) = 2,13 cm <sup>3</sup>	
<b>Rouvax</b> Vaccin antirougeoleux	Sanofi Pasteur	Mai 2002	Lyophilisé, flacon 10 doses + flacon + diluant sous forme d'eau pour préparations injectables (5 ml)	0,450	VVM 14 Carton, flacons 10 x 10 doses + carton, 10 flacons de diluant (5 ml) = 2,46 cm <sup>3</sup>	
<b>Vaccin antirougeoleux (vivant atténué)</b>	Serum Institute of India	Fév. 1993	Lyophilisé, flacons 1, 2, 5 et 10 doses + ampoule d'eau (diluant)	0,252 (10 doses) 0,770 (1 dose; prix 2003)	VVM 14 Carton, 50 flacons (substance active) + carton, 50 ampoules de diluant = 26,11 cm <sup>3</sup> (flacons 1 dose), 13,1 cm <sup>3</sup> (flacons 2 doses), 5,22 cm <sup>3</sup> (flacons 5 doses), 2,611 cm <sup>3</sup> (flacons 10 doses)	
<b>Vaccin antirougeoleux antirubéoleux (vivant atténué)</b>	Serum Institute of India	Juil. 2000	Lyophilisé, flacons 1, 2, 5 et 10 doses + ampoule d'eau (diluant)	n.d.	VVM 14 Carton, 50 flacons + 50 ampoules = 25,11 cm <sup>3</sup> (flacons 1 dose), 13,1 cm <sup>3</sup> (flacons 2 doses), 5,22 cm <sup>3</sup> (flacons 5 doses), 2,611 cm <sup>3</sup> (flacons 10 doses)	
<b>Priorix</b> Vaccin antirougeoleux, anti-ourlien et antirubéoleux	GSK	Mars 2001 (1 dose)	Lyophilisé, flacons 1 et 2 doses + diluant sous forme d'eau en ampoule pour préparations injectables	3,250 (2 dose)	VVM 7	
		Déc. 2011 (2 doses)			Flacon de vaccin = 9,6 cm <sup>3</sup> + ampoule de diluant = 25,6 cm <sup>3</sup>	
					Carton, 100 flacons de vaccin et 100 ampoules de diluant = 4,8 cm <sup>3</sup> (flacon de vaccin) + 12,8 cm <sup>3</sup> (ampoule de diluant)	
<b>M-M-R II</b> Vaccin antirougeoleux anti-ourlien antirubéoleux	Merck Sharp & Dohme	Janv. 2009	Lyophilisé, flacon 1 dose	n.d.	VVM 7 Carton, 10 flacons = 15 cm <sup>3</sup>	
<b>Trimovax Merieux</b> Vaccin antirougeoleux anti-ourlien antirubéoleux	Sanofi Pasteur	Avr. 2002	Lyophilisé, flacon 1 dose + ampoule 1 dose (diluant); flacon 10 doses + flacon 5 ml (diluant)	3,100 (1 dose, 2012) 1,890 (10 doses, 2014)	Pas de VVM (1 dose); VVM 14 (10 doses)	
						10 flacons de vaccins 1 dose + 10 de diluant sous forme d'eau (0,5 ml) en ampoules = 12,66 cm <sup>3</sup>
						10 flacons de vaccins 10 doses + 10 de diluant sous forme d'eau (5 ml) = 2,46 cm <sup>3</sup>
<b>Vaccin antirougeoleux anti-ourlien antirubéoleux (vivant, atténué)</b>	Serum Institute of India	Août 2003	Lyophilisé, flacons 1, 2, 5 et 10 doses + ampoule (diluant)	2,150 (1 dose) 1,040 (5 doses) 1,025 (10 doses)	VVM Type 14	
						Carton, 50 flacons + carton, 50 ampoules de diluant = 26,11 cm <sup>3</sup> (flacons 1 dose), 13,1 cm <sup>3</sup> (flacons 2 doses), 5,22 cm <sup>3</sup> (flacons 5 doses), 2,611 cm <sup>3</sup> (flacons 10 doses)

\* Tous les flacons multidoses reconstitués doivent être jetés dans les six heures suivant l'ouverture (politique de l'OMS sur les flacons multidoses entamés).<sup>172</sup>

## PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT

- ❖ Un vaccin ROR vivant atténué produit par GSK est en phase III de développement.<sup>194</sup>
- ❖ Bio-Manguinhos, en association avec la Fondation Bill & Melinda Gates, développe un vaccin RR.<sup>195,196</sup>

## DÉFIS

- ❖ Des épidémies d'oreillons et de rougeole ont éclaté dans les pays développés au cours des dernières années. Cette situation est due principalement aux idées reçues en matière de sécurité vaccinale qui poussent des parents à ne pas faire vacciner leurs enfants<sup>193</sup> malgré les résultats d'études indépendantes

réfutant le lien supposé entre le vaccin ROR et l'autisme mis en avant par les partisans de la non-vaccination, entre autres craintes liées à la sécurité.<sup>197,198</sup>

- ❖ Le Plan stratégique mondial de lutte contre la rougeole et la rubéole recense plusieurs difficultés relatives à l'élimination de ces maladies. Il faut par exemple établir et garantir un financement pérenne et prévisible des efforts de vaccination, améliorer la collecte de données et le suivi des campagnes de vaccination, et répondre aux préoccupations en matière de capacités des systèmes de santé. Ce plan appelle également les gouvernements à collaborer pour accéder à des zones à forte densité de population et à population très mobile ainsi

qu'à des pays confrontés à des situations complexes d'urgence humanitaire, où le taux de mortalité liée à la rougeole peut atteindre 25%.<sup>193</sup>

- ❖ Des méthodes alternatives d'administration de vaccins (p. ex. par voie nasale) sont en cours de développement suite à des recherches démontrant leur efficacité, avec une amélioration des taux de séroconversion après vaccination.<sup>199</sup>
- ❖ La fourniture de vaccin antirougeoleux monovalent n'est pas garantie, car celui-ci est produit à 80% par un seul fabricant (Serum Institute of India) qui est également le seul fabricant du vaccin RR préqualifié par l'OMS.<sup>200</sup>



© Seb Geo



# Prix et accessibilité

## ÉVOLUTION DES PRIX: UNICEF ET OPS

(Voir l'annexe A pour plus d'informations sur les prix mentionnés dans cette section)

### VACCIN ANTIROUGEOLEUX

- Le prix du vaccin antirougeoleux est relativement bas mais a connu une tendance à la hausse au cours de la dernière décennie. Cette situation est probablement due à la diminution de la demande pour le produit monovalent en raison du passage progressif des différents pays à des associations de vaccins telles que le RR et le ROR (l'OPS a ainsi cessé de commander des vaccins antirougeoleux en 2006), et à la réduction du nombre de fabricants (graphique 11).
- Le nombre de types de vaccins achetés par l'UNICEF est passé de sept en 2002 à trois actuellement, dont deux produits par les fabricants de pays émergents. Le dernier achat de vaccins antirougeoleux unidoses par l'UNICEF remonte à 2003. Depuis lors les présentations en flacons multidoses ont été privilégiées.

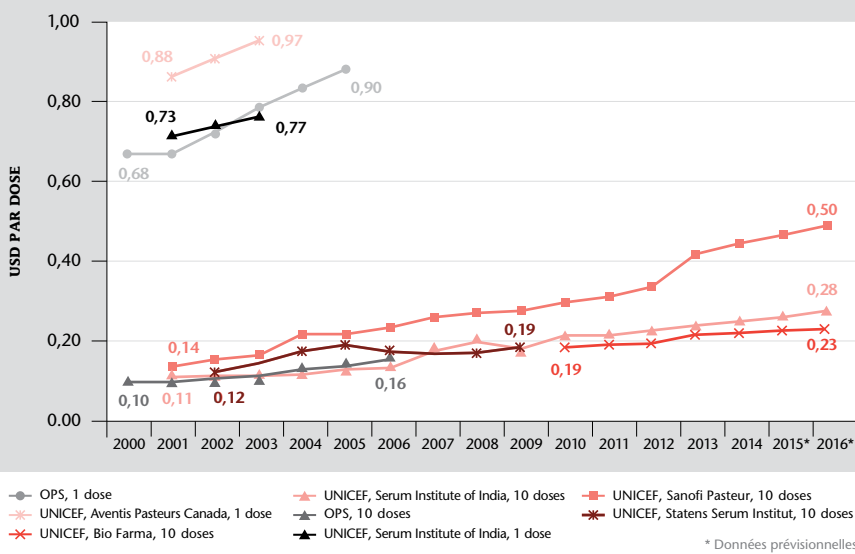
### VACCIN RR

- De récentes recommandations de l'OMS (2011)<sup>190</sup> préconisant d'inclure les vaccins antirubéoleux dans la vaccination systématique ont fait augmenter la demande en vaccins RR et ROR.
- Cependant, le nombre de fabricants du vaccin RR a toujours été limité à deux. Suite au retrait de Crucell du marché en 2012, le Serum Institute of India est désormais le seul fabricant de vaccin RR préqualifié par l'OMS.<sup>113</sup>
- La demande accrue de l'UNICEF et la diminution du nombre de fabricants ont entraîné une augmentation du prix des vaccins RR (graphique 12).
- En 2013, GAVI a annoncé son soutien à des campagnes à grande échelle de rattrapage de vaccinations RR, à la condition que les pays autofinancent l'introduction du vaccin dans leurs programmes de vaccination systématique.<sup>201</sup>

### VACCIN ROR

- Les vaccins ROR sont plus onéreux que les vaccins RR ou antirougeoleux. Ainsi, le prix minimum par dose offert à l'UNICEF pour le vaccin ROR (présentation 10 doses proposée par le Serum Institute of India à 1,025 USD) est presque le double de celui du vaccin RR proposé par le même fabricant (0,55 USD) - (graphique 13).
- Il existe de grandes différences de prix entre les produits contenant différentes souches d'oreillons. Par exemple, en 2014, le prix OPS du vaccin ROR contenant la souche Jeryl Lynn (fabriqué par GSK et Merck) était environ 2,4 fois plus élevé que celui du vaccin ROR unidoses contenant la souche Urabe (fabriqué par Sanofi Pasteur) et cinq fois plus élevé que celui de la présentation au prix le plus bas du vaccin ROR contenant la souche Zagreb (fabriqué par le Serum Institute of India).

**Graphique 11: Évolution des prix des vaccins antirougeoleux pour l'OPS et l'UNICEF**



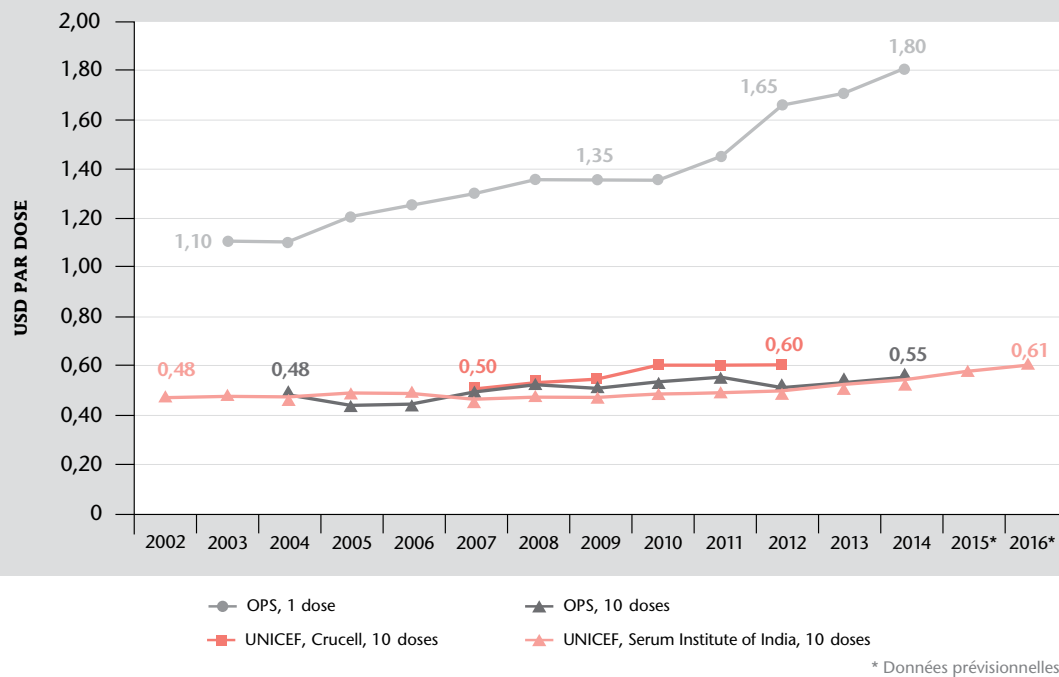
### Sources:

Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF.

### Remarques:

- Certains produits ne sont pas représentés sur le graphique en raison de la discontinuité des données: Tanabe Seiyaku a vendu une présentation 10 doses à l'UNICEF en 2002-2003 et Eisai Co. en 2001-2003.
- Les produits de Sanofi Pasteur ont été vendus par Aventis Pasteur Canada de 2001 à 2003.
- Novartis a livré des vaccins contre la rougeole à l'UNICEF en 2005, mais n'a jamais accepté de rendre le prix public.

**Graphique 12: Évolution des prix des vaccins Rougeole-Rubéole (RR) pour l'OPS et l'UNICEF**

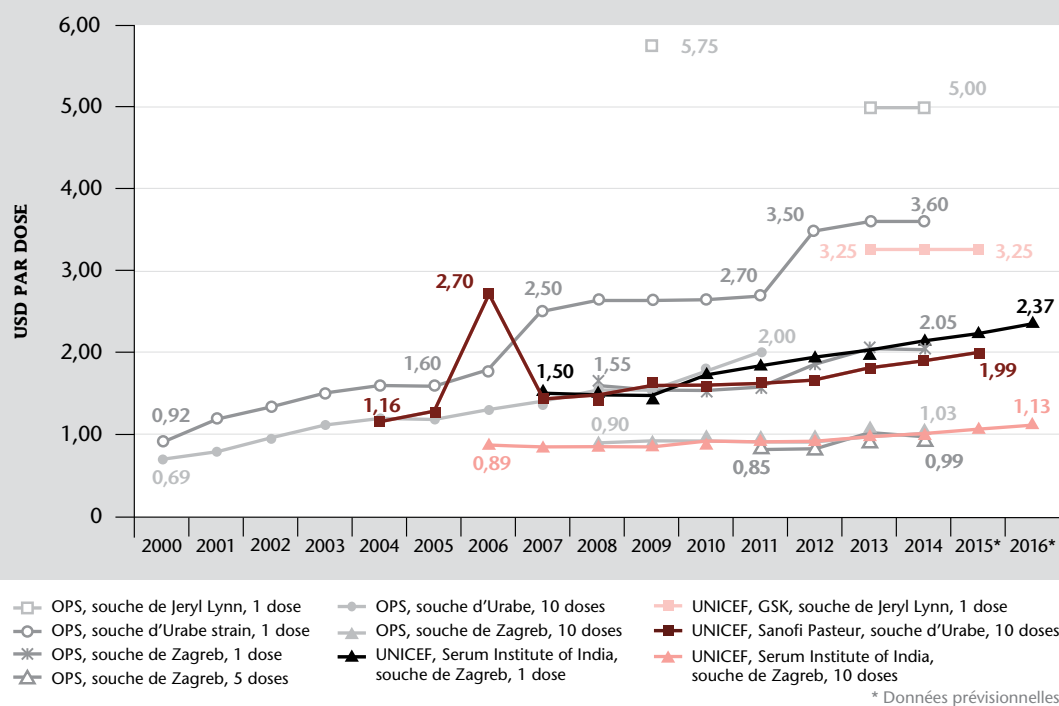


Sources: Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF

**Remarque:**

Certains produits ne sont pas représentés sur le graphique en raison de la discontinuité des données: en 2003-2005, l'OPS a également acheté une présentation deux doses du vaccin.

**Graphique 13: Évolution des prix des vaccins Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) pour l'OPS et l'UNICEF**



Sources: Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF

**Remarques:**

- Certains produits ne sont pas représentés sur le graphique en raison de la discontinuité des données: GSK a proposé en 2002 à l'UNICEF un vaccin ROR 10 doses contenant la souche Jeryl Lynn, et Sanofi a proposé en 2010 et 2012 à l'UNICEF un vaccin ROR contenant une souche Urabe. Le Serum Institute of India propose également un vaccin ROR deux doses depuis 2010 à un prix équivalent à sa présentation 10 doses.
- Novartis a fourni des vaccins ROR à l'UNICEF mais n'a jamais accepté de rendre ses prix publics.

## PRIX DANS LES PAYS: CAS DU VACCIN ROR

Les vaccins préparés avec la souche d'oreillons Jeryl Lynn sont plus onéreux; en termes de contrôle sanitaire, les pays qui choisissent le vaccin antirougeoleux ou le vaccin RR de préférence au vaccin ROR perdront une opportunité de contrôler la maladie en vaccinant leur population contre les oreillons.<sup>197</sup>

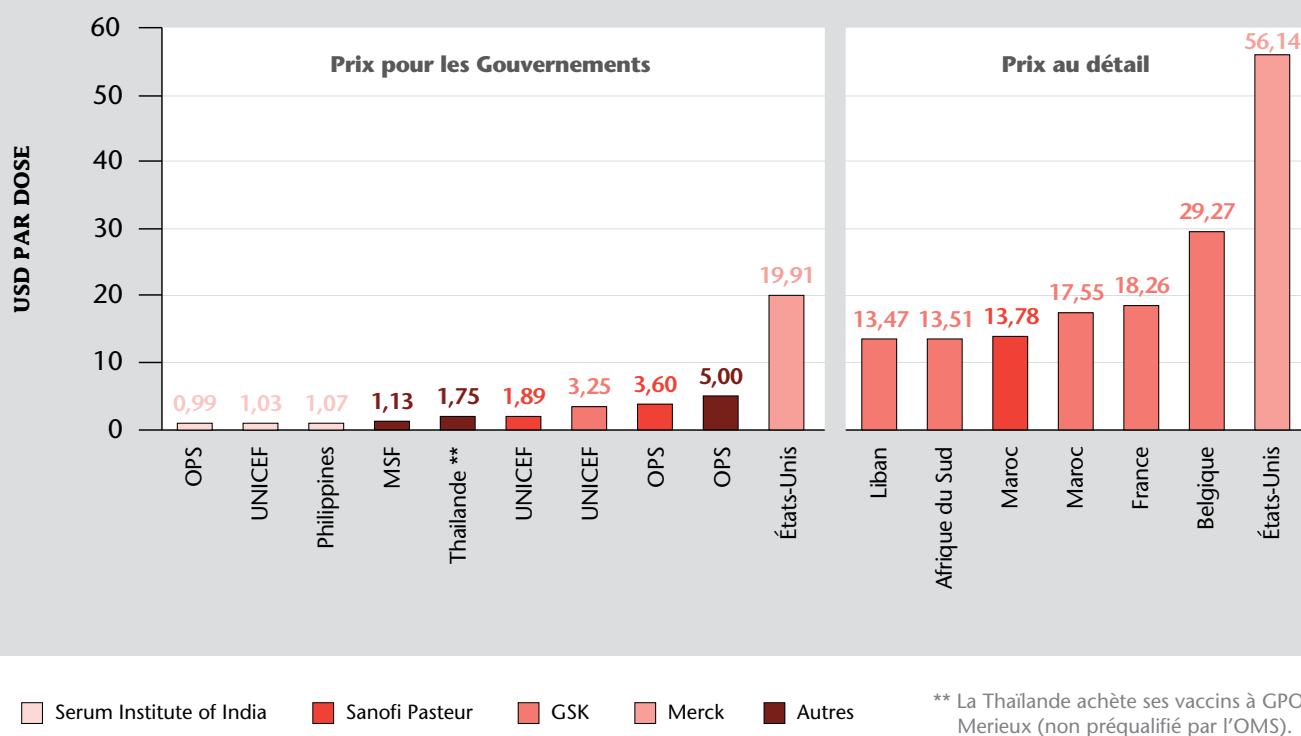
Dans les pays qui intègrent uniquement la rougeole dans leur Programme élargi de vaccination (PEV), le vaccin ROR est uniquement proposé dans le secteur privé, généralement à des prix très élevés. En Afrique du Sud,

par exemple, le prix du vaccin antirougeoleux obtenu auprès du gouvernement est de 0,59 USD alors qu'une dose de vaccin ROR achetée dans le secteur privé coûtera 13,51 USD (graphique 14).

Le prix du vaccin ROR sur le marché de détail aux États-Unis (MMRII, proposé par Merck au prix de 56,14 USD) est extrêmement élevé par rapport à d'autres pays; il représente le double du prix payé en Belgique, deuxième pays à haut revenu inclus dans l'analyse (Priorix, proposé par GSK au prix de 29,27 USD) et le triple du prix payé en France.

Le vaccin combiné antirougeoleux-anti-ourlien-antirubéoleux-antivaricelle (RORV) n'est pas encore préqualifié par l'OMS. Toutefois, les pays pourraient décider de l'utiliser à la place du vaccin ROR, même si son prix constitue un obstacle important. Parmi les pays étudiés, seuls les États-Unis et l'Afrique du Sud disposent de données tarifaires pour le vaccin RORV. Celui-ci, significativement plus cher que le vaccin ROR, est vendu dans le secteur privé au prix de détail de 36,42 USD par dose en Afrique du Sud (Priorix Tetra, produit par GSK) et de 157,64 USD aux États-Unis (ProQuad, produit par Merck).

**Graphique 14: Prix des vaccins ROR dans plusieurs pays, par fabricant et type de prix, 2013/2014\***



Sources: Division des approvisionnement de l'UNICEF, MSF Supply, analyse des prix par pays.

\*Annexe A, section C.

### Remarques:

- Les prix pour l'UNICEF, MSF, l'OPS, la Thaïlande et les Philippines s'appliquent à des flacons multidoses; les prix pour les autres pays s'appliquent aux flacons unidoses.
- Le prix MSF est l'Incoterm Port payé jusqu'à (destination convenue) (voir annexe C).
- Pour les États-Unis, il s'agit du prix communiqué par les fabricants.
- Lorsqu'un pays ou une organisation achète plusieurs présentations d'un même vaccin, seul le prix le plus bas est représenté sur le graphique.





© Aurelie Baume/MSF

••• **Vaccins Antiméningococciques**



# Recommandations de l'OMS et informations générales

❖ La méningite à méningocoques est une forme mortelle de la méningite bactérienne et la bactérie *Neisseria meningitidis* provoque l'une des formes les plus virulentes et sévères de la maladie. Six sérogroupes, A, B, C, X, W<sup>135</sup> et Y, sont responsables de la quasi-totalité des épidémies de méningite, la plupart étant causées par le séro groupe A.<sup>202-204</sup>

❖ Une zone allant du Sénégal à l'Éthiopie en Afrique subsaharienne, connue pour être la Ceinture de la méningite en Afrique, subit les épidémies les plus importantes et les plus fréquentes. L'incidence des méningococcies augmente

chaque année à la saison sèche (de décembre à juin), période où les taux de morbidité peuvent atteindre 1 000 cas pour 100 000.<sup>202-204</sup>

❖ En 2010, le nombre de décès dus à la méningite a été estimé à 422 851.<sup>205</sup> L'OMS recommande aux pays qui ont des taux d'endémie élevés (plus de dix cas sur une population de 100 000 personnes) ou intermédiaires (deux à dix cas sur 100 000) de même qu'aux pays sujets à de fréquentes épidémies d'introduire des programmes de vaccination antiméningococciques.<sup>202</sup> Dans les pays à faible endémie (moins de deux cas sur 100 000), la

vaccination est recommandée pour les groupes à haut risque tels que les enfants et les jeunes adultes vivant dans des communautés fermées et pour les personnes immunodéprimées (souffrant p.ex. d'asplénie ou de VIH avancé).<sup>202</sup>

❖ La stratégie d'administration (vaccination systématique, actions de vaccination supplémentaires ou services privés) et le choix du vaccin spécifique\* à utiliser dépendent du profil épidémiologique propre à chaque pays, des sérogroupes prévalents localement et des capacités socioéconomiques globales.<sup>202</sup>

Vaccin	Âge de la 1 <sup>re</sup> dose	Doses dans les séries primaires (intervalle entre les doses)	Rappel
<b>Vaccin MenA conjugué</b>	1 - 29 ans	1 dose	Nécessité de rappel restant encore à établir
<b>Vaccin MenC conjugué</b>	≥ 12 mois (incluant adolescents et adultes)	1 dose	Pas de rappel
	2 - 11 mois	2 doses (2 mois)	Rappel 1 an après la 2 <sup>e</sup> dose
<b>Vaccin ACYW-135 quadrivalent conjugué</b>	9 - 23 mois	2 doses (1 <sup>re</sup> dose à 9 mois avec un intervalle de 3 mois entre la 1 <sup>re</sup> et la 2 <sup>e</sup> dose)	Pas de rappel
	≥ 2 ans	1 dose	Pas de rappel

\* Les vaccins polysidiques peuvent être utilisés chez les enfants de plus de deux ans en cas d'épidémies ou de contraintes d'approvisionnement en vaccins conjugués. Les vaccins conjugués sont privilégiés en raison de leur immunogénicité supérieure et de leur capacité à induire une immunité collective. Ils sont recommandés chez tous les enfants et adolescents de neuf mois à 18 ans, d'autres groupes étant à inclure en fonction des données de surveillance.<sup>202</sup>



# Produits & fabricants

Produit	Fabricant	Date PQ OMS	Forme et présentation	Prix le plus bas connu (UNICEF, USD)	VVM (Pastille de contrôle des vaccins) et volume de stockage en chaîne du froid (par dose)
<b>MenAfriVac</b> Vaccin conjugué contre la méningite A	Serum Institute of India	Juin 2010	Lyophilisée, flacon 10 doses + ampoule de 10 doses (diluant)	0,52–0,58	VVM 30* Carton, 50 flacons (substance active) + 50 ampoules (diluant) = 2,6 cm <sup>3</sup>
<b>Vaccin polysidique antiméningococcique A+C</b>	Bio-Manguinhos	Déc. 2007	Lyophilisée, flacon 10 doses + diluants composés de solution tampon saline**	0,80 (2012)	VVM 14 10 flacons = 2,96 cm <sup>3</sup>
<b>Vaccin polysidique antiméningococcique A+C</b>	Sanofi Pasteur	Juil. 1997	Lyophilisée, flacon 10 doses + diluants spécifiques en flacon (5 ml)**	1,22	No VVM 10 flacons de 10 doses (vaccin) + 10 flacons de 5 ml (diluants) dans une boîte distincte = 2,46 cm <sup>3</sup>
<b>Menactra</b> Vaccin conjugué antiméningococcique ACYW-135	Sanofi Pasteur	Mars 2014	Liquide, flacon 1 dose	n.d.	VVM 7 Carton, 5 flacons = 20,50 cm <sup>3</sup> Carton, 1 flacon = 54,88 cm <sup>3</sup>
<b>Menomune</b> Vaccin polysidique antiméningococcique ACYW-135	Sanofi Pasteur	Mai 2013	Ensemble de 2 flacons : lyophilisée, flacon 10 doses + flacon de diluant†	4,00	VVM 30 Carton, 1 flacon de substance active + 1 flacon de diluant = 11,13 cm <sup>3</sup>
<b>Menveo</b> Vaccin polysidique antiméningococcique ACYW-135	Novartis	††	1 dose lyophilisée** composant conjugué	n.d.	VVM: n.d. Boîte, 10 doses

\* Stable dans une chaîne à température contrôlée, soit jusqu'à 40°C pendant quatre jours, délai après lequel les flacons non ouverts doivent être jetés en cas de non-utilisation.<sup>206</sup>

\*\* Flacons entamés à jeter dans les six heures après ouverture (déclaration de politique générale de l'OMS sur l'utilisation de flacons de vaccins multidoses entamés lors de séances ultérieures de vaccination).<sup>172</sup>

† Comme ce vaccin est sans conservateur, les flacons entamés peuvent être conservés et réutilisés (pendant une durée maximale de 28 jours) selon les dispositions de la déclaration de politique générale de l'OMS sur l'utilisation des flacons de vaccins multidoses entamés lors des séances ultérieures de vaccination.<sup>172</sup>

†† Au moment des recherches et de la publication, le lien vers la page PQ OMS ne fonctionnait pas ([http://www.who.int/immunisation\\_standards/vaccine\\_quality/PQ\\_vaccine\\_list\\_en/](http://www.who.int/immunisation_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/)). Tous les flacons multidoses reconstitués doivent être jetés dans les six heures suivant l'ouverture (politique de l'OMS sur les flacons de vaccins multidoses entamés).

## AUTRES PRODUITS ET PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT

- GSK a fabriqué précédemment un vaccin polysidique antiméningococcique ACW-135 dans une présentation de 50 doses réservée aux contextes de lutte contre les flambées épidémiques. Cette présentation spécifique a été acquise par l'UNICEF au prix de 1,25 USD la dose en 2012<sup>207</sup> après homologation par le GIC (Groupe international de coordination) pour utilisation en cas d'urgence, mais GSK a cessé sa production en 2012.<sup>208</sup>
- GSK fabrique également un vaccin conjugué contre la méningite C et Y avec Hib pour les États-Unis et un vaccin antiméningococcique ACYW-135 conjugué, homologué par la Commission européenne (Nimenrix), mais aucun d'eux n'est préqualifié par l'OMS.<sup>194,209-211</sup>
- Le Serum Institute of India développe actuellement un vaccin antiméningite ACYW-135 quadrivalent et Novartis a un produit contre la méningite ABCW-135 Y en phase II.<sup>212,213</sup>
- Pfizer a un produit contre la méningite B (rLP2086 bivalent) en phase III.<sup>214,215</sup>

## DÉFIS

- En raison du manque de données de surveillance au niveau mondial, il est difficile de prévoir plus précisément la charge de morbidité globale spécifiquement imputable à la méningite méningococcique.<sup>202</sup>
- L'absence de vaccin homologué pour le sérotype X limitera la capacité des pays à apporter une réponse adaptée, en termes de santé publique, aux récentes épidémies localisées et à l'hyper-endémicité saisonnière observée entre 2006 et 2010.<sup>216</sup>
- Le MenAfriVac a fait figure de précurseur en tant que premier vaccin homologué par l'OMS utilisable dans une chaîne à température contrôlée (CTC) et a favorisé l'évaluation d'autres vaccins pour une utilisation en CTC. Encourager les fabricants à développer des vaccins CTC et à réétiqueter les vaccins pour un usage en CTC est un défi permanent.<sup>110</sup>



# Prix et accessibilité des vaccins conjugués

## LE PROJET VACCINS MÉNINGITE

Le Projet Vaccins Méningite (PVM) a été lancé en 2001 par le PATH (Programme de technologies approprié pour la santé) et l'OMS avec un financement (70 millions d'USD) de la Fondation Bill & Melinda Gates. L'objectif du PVM était de développer des vaccins conjugués antiméningococciques pour l'Afrique. Après avoir rejoint le partenariat, le Serum Institute of India (SII) a bénéficié de transferts de technologie et s'est engagé à développer le vaccin à un prix inférieur ou égal à 0,50 USD la dose.<sup>217</sup> Un objectif majeur du PVM était de développer un vaccin capable de fournir une solution efficace et abordable pour combattre les épidémies de méningite, tout en réduisant les contraintes logistiques liées à la chaîne du froid.<sup>217</sup>

Avec la coopération de Synco Bio Partners aux Pays-Bas et du Center for Biologics Evaluation and Research de la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis,

le SII a commencé à développer un vaccin conjugué contre la méningite A appelé MenAfriVac en 2003. Le vaccin MenAfriVac a été préqualifié par l'OMS en juin 2010. Le Serum Institute of India est l'unique fournisseur du vaccin qu'il vendait au prix de 0,528 USD la dose en 2013.<sup>11</sup> Le coût total du projet s'est élevé à seulement 60 millions d'USD, sans compter le coût du site de production.<sup>218</sup> En 2013, la Fondation Bill & Melinda Gates a attribué au projet une bourse supplémentaire de 17 millions d'USD sur 2 ans et demi pour « prendre en charge les recherches cliniques liées à l'utilisation du vaccin nouvellement développé chez les nourrissons ».<sup>219</sup>

Plus de 100 millions de personnes ont été vaccinées et le vaccin MenAfriVac a permis de lutter efficacement contre les épidémies dans des pays tels que le Tchad et le Nigéria, ainsi que de ramener le nombre de cas dans la Ceinture de la méningite à son plus bas niveau pendant une

décennie.<sup>220</sup> Le faible coût du vaccin assure la pérennité du projet puisque les pays peuvent eux-mêmes financer et acheter les vaccins.<sup>221</sup>

En 2012, l'utilisation du vaccin MenAfriVac en chaînes à température contrôlée (CTC) a été approuvée pour un maximum de 40 degrés Celsius pendant quatre jours. L'utilisation en CTC permet également de bénéficier d'une meilleure acceptation au sein des équipes chargées de la vaccination sur le terrain grâce à la réduction de la charge logistique et aux économies réalisées, susceptibles d'atteindre 50 % du prix du vaccin.<sup>108</sup> Les études de modélisation montrent que le fait de rendre les vaccins individuels thermiquement plus stables augmente non seulement leur disponibilité mais également celle des autres vaccins avec lesquels ils sont administrés, en plus de réduire les goulots d'étranglement dans la chaîne logistique et les coûts.<sup>222</sup>

## ÉVOLUTION DES PRIX, UNICEF ET OPS

(Voir l'annexe A pour plus d'informations sur les prix mentionnés dans cette section)

Le développement du MenAfriVac offre l'un des meilleurs exemples d'un processus de recherche et développement de vaccin qui fixe dès le départ les objectifs d'accessibilité et d'adaptabilité. Le PVM a été une initiative très concluante qui a abouti à la production d'un vaccin antiméningococcique conjugué

à faible prix et a permis à l'UNICEF d'acheter le MenAfriVac au prix de 0,53 USD la dose en 2013.

Le prix des vaccins conjugués contre la méningite C pratiqué pour le Fonds de roulement de l'OPS n'est jamais descendu en dessous de 14 USD la dose et a même augmenté ces dernières années pour atteindre 19,50 USD la dose, ce qui en fait le

vaccin le plus coûteux acheté dans le cadre de ce dispositif.

Les deux vaccins contre la méningite A pour l'UNICEF et contre la méningite C pour l'OPS ont vu leur prix augmenter en 2012 respectivement de 23 % pour l'UNICEF (passant de 0,43 USD à 0,53 USD) et de 39 % pour l'OPS (passant de 14 USD à 19,50 USD).

## PRIX DANS LES PAYS

MSF achète le vaccin contre la méningite A via le dispositif du Groupe de coordination international (GCI) au prix de 0,53 USD la dose (Incoterm CPT). Différent du prix PVM pratiqué pour le vaccin contre la méningite A, le prix des autres vaccins conjugués antiméningococciques est très élevé.

Les prix des vaccins contre la méningite C indiqués dans notre analyse ont été uniquement relevés dans des pays à haut revenu et en Hongrie pour le secteur privé. Hors de l'OPS, les prix au détail des vaccins contre la méningite C vont de 29,11 USD par dose en Hongrie pour le Menjugate de Novartis à 50,62 USD par dose en République Tchèque pour le même produit.

Quelques pays ont également fourni des prix pour le vaccin tétravalent contre la méningite ACYW-135, qui est vendu plus cher. Ainsi au Liban, les prix de détail des vaccins contre la méningite ACYW-135 vont de 85,67 USD à 87,27 USD la dose (respectivement pour Menveo de Novartis et Menactra de Sanofi Pasteur).





© Yann Libessart/MSF



## **Vaccins Pentavalents (DTC-HEPB-HIB)**



# Recommandations de l'OMS et informations générales

- Le vaccin pentavalent associe des vaccins antidiphtériques, antitétaniques, anticoquelucheux à germes entiers, anti-hépatite B et anti-*Haemophilus influenzae* type b (DTCe-HepB-Hib) pour prévenir l'apparition de ces cinq maladies. Chaque année au niveau mondial, la diphtérie est responsable de 2 500 décès<sup>223</sup> en moyenne, la coqueluche de 89 000 décès<sup>224</sup> et le tétanos de 72 600 décès chez les enfants de moins de cinq ans.<sup>225</sup>
- À elle seule, l'hépatite B (HepB) provoque entre 500 000 et 700 000 morts par an<sup>226</sup>, la plupart des cas survenant dans les pays en développement. La grande majorité des cas de cancer du foie dans le monde (60 à 80 %) sont également imputables à l'infection par le virus de l'hépatite B.<sup>226</sup>
- L'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) est responsable de 200 000 décès par an, avec une incidence annuelle de deux à trois millions de cas dont les plus graves surviennent chez les enfants de six à 12 mois.<sup>227,228</sup>
- Historiquement, le vaccin trivalent anti-diphtérie-tétanos-coqueluche (DTC) constitue le pilier du Programme élargi de vaccination (PEV) lancé en 1974. Les vaccins HepB ont été les premiers à être préqualifiés par l'OMS en 1987, suivis par les vaccins Hib en 1998.<sup>12</sup> Les vaccins DTC ont été utilisés pour la première fois en 1948,<sup>229</sup> puis ils ont été intégrés aux vaccins HepB et Hib pour constituer un vaccin pentavalent. Le premier vaccin de ce type a été introduit à la fin des années 1990.<sup>12</sup> L'efficacité vaccinale des composants du vaccin pentavalent est de 85 à 95 % pour le Hib,<sup>228,230,231</sup> de 95 % pour l'hépatite B,<sup>232</sup> de 95,5 % pour la diphtérie,<sup>233</sup> de 61 à 89 % pour la coqueluche,<sup>234</sup> et de 80 à 100 % pour le tétanos.<sup>235</sup> Des études destinées à évaluer l'efficacité combinée du vaccin antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux à germes entiers (DTCe) l'ont estimée entre 46 et 92 %.<sup>234</sup>
- Plus de 170 pays<sup>236</sup> dans le monde dont la totalité des 73 pays éligibles au soutien de Gavi<sup>237</sup> ont introduit le vaccin pentavalent, notamment l'Inde qui, selon les estimations, représentera à elle seule 20 % de la demande mondiale en vaccins pentavalents (28 millions de doses) en 2014.<sup>238</sup>
- Les infections périnatales sont responsables de 21 % de la charge de morbidité globale de l'hépatite B,<sup>239</sup> la proportion de décès la plus élevée étant recensée en Asie et en Afrique. Actuellement, seuls 18 pays éligibles au soutien de Gavi sur 56 proposent la dose de vaccin HepB à la naissance recommandée par l'OMS,<sup>240</sup> et même parmi ces pays, la couverture est faible. Cependant, lorsque ce soutien existe, les données semblent indiquer que les taux de couverture peuvent dépasser les 90 %. On peut citer à cet égard le partenariat entre Gavi et le gouvernement chinois grâce auquel la fourniture gratuite d'une dose de vaccin HepB à la naissance (via un cofinancement des deux partenaires) a impulsé une hausse significative du taux de couverture qui est passé d'environ 40 % dans les provinces les plus pauvres à plus de 90 % dans la majeure partie du pays, avec un taux global d'enfants infectés par l'hépatite B inférieur à 1 %.<sup>241,242</sup>
- L'OMS recommande que tous les nourrissons reçoivent leur première dose de vaccin HepB monovalent<sup>124,229</sup> dans les 24 heures suivant la naissance. Ce type d'administration est efficace à 90 % pour endiguer la transmission verticale de la maladie.<sup>243</sup>

Vaccin	Âge de la 1 <sup>re</sup> dose	Doses dans les séries primaires (intervalle minimum entre les doses)	Rappel
<b>Vaccin DTCe-HepB-Hib</b> À 6, 10 et 14 semaines	6 semaines	3 doses (4 semaines entre la 1 <sup>re</sup> et la 2 <sup>de</sup> et puis entre 2 <sup>de</sup> et la 3 <sup>e</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rappel DTC entre 1 et 6 ans (de préférence au cours de la 2<sup>e</sup> année)</li> <li>Rappel Hib uniquement en cas de forte charge de morbidité, entre 15 et 18 mois</li> </ul>



# Produits & fabricants

Produit	Fabricant	Date de PQ OMS	Forme et présentation	Prix minimum connu (UNICEF, USD)	Type de pastille de contrôle des vaccins (VVM) et volume de stockage en chaîne du froid (par dose)
<b>Quinavaxem</b> Vaccin DTcE-HepB-Hib	Berna Biotech (Cruceel)	Sept. 2006	Liquide, flacon 1 dose	2,40–2,60	VVM 14
					Flacon 2 ml = 10,28 cm <sup>3</sup>
					Flacon 3 ml (Green Cross)* = 12,85 cm <sup>3</sup>
					Flacon 3 ml (Berna) = 13,14 cm <sup>3</sup>
<b>Vaccin DTcE-HepB-Hib</b>	Biological E	Août 2011	Liquide (DTc-HepB) + lyophilisée (Hib), flacons 1 dose et 10 doses	1,80 (flacon 10 doses)	VVM 14
					Boîte, 24 flacons 1 dose DTcE-HepB et 24 flacons 1 dose Hib = 29,36 cm <sup>3</sup>
					Boîte, 15 flacons de 10 doses DTcE-HepB et 15 flacons de 10 doses Hib = 7,8 cm <sup>3</sup>
					Autre présentation en conditionnement carton 1 dose avec un ensemble de 2 flacons DTcE-HepB-Hib = 34,7 cm <sup>3</sup>
<b>Vaccin DTcE-HepB-Hib</b>	Biological E	Mai 2012	Entièrement liquide, flacons 1 dose et 10 doses	1,19 (flacon 10 doses) 2,35 (flacon 1 dose)	VVM 7
					Boîte, 24 flacons de 10 doses = 2,9 cm <sup>3</sup>
					Boîte, 48 flacons 1 dose = 14,6 cm <sup>3</sup>
<b>Euforva/Hib Inj</b> Vaccin DTcE-HepB-Hib	LG Life Sciences	Août 2012	Liquide (DTc-HepB) + lyophilisée (Hib), flacons 1 et 2 doses	1,96 (flacon 2 doses)	VVM 14
					Boîte, 1 flacon Hib + 1 flacon DTcE-HepB = 41,33 cm <sup>3</sup> (flacons 2 doses)
					Boîte, 5 flacons DTcE-HepB + 5 flacons Hib = 14,15 cm <sup>3</sup> (flacons 2 doses)
<b>Tritanrix HB+Hib</b> Vaccin DTcE-HepB-Hib	GSK	Mai 2006	Liquide (DTc-HepB) + lyophilisée (Hib), flacons 1 et 2 doses	2,95 (2 doses)	VVM 14
					Conditionnement: n.d.
<b>Easyfive – TT</b> Vaccin DTcE-HepB-Hib	Panacea Biotec	Oct. 2013	Entièrement liquide, flacons 1 et 10 doses	2,96 (1 dose) 1,94 (10 dose)	VVM 14
					Carton, 800 flacons = 18,05 cm <sup>3</sup> (flacons 1 dose)
					Carton, 24 x 25 = 600 flacons = 4,30 cm <sup>3</sup> (flacons 10 doses)
<b>Vaccin DTcE-HepB-Hib</b>	Serum Institute of India	Sept. 2010	Entièrement liquide, flacon 2 doses	n.d.	VVM 14
					Carton, 24 x 25 = 600 flacons = 4,30 cm <sup>3</sup>

\* Green Cross est un fabricant sous contrat de Berna Biotech, responsable du remplissage des vaccins Quinavaxem préqualifiés par l'OMS en flacons de 3 ml occupant un volume de stockage en chaîne du froid de 12,85 cm<sup>3</sup>

<b>Vaccin DTcE-HepB-Hib</b>	Serum Institute of India	Mai 2010	Liquide, ampoule 1 et 2 doses (DTcE-HepB) + lyophilisée, flacons 1 et 2 doses (Hib)	2,25 (prix 2011)	VWM 14
					Carton, 4 x 50 = 200 flacons Hib + 4 x 50 = 200 ampoules DTcE-HepB = 39,2 cm <sup>3</sup> (flacon 1 dose)
<b>Vaccin DTcE-HepB-Hib</b>	Serum Institute of India	Sept. 2010	Entièrement liquide, flacons 1 et 10 doses	2,70 (1 dose) 1,95–2,10 (10 dose)	VWM 14
					Carton, 50 flacons = 26,1 cm <sup>3</sup> (flacons 1 dose)
					Carton, 50 flacons = 2,6 cm <sup>3</sup> (flacons 10 doses)

**Remarques :**

- Shantha Biotechnics, filiale de Sanofi Pasteur, disposait précédemment d'un vaccin pentavalent entièrement liquide, préqualifié par l'OMS (Shan5). Celui-ci a été retiré de la liste de préqualification ces quatre dernières années en raison de problèmes de qualité. Il est à nouveau candidat à la préqualification OMS.<sup>244,245</sup>
- À l'exception du flacon 10 doses DTcE-HepB-Hib du SII qui peut être conservé pendant 28 jours pour des séances ultérieures de vaccination, tous les flacons multidoses reconstitués doivent être jetés dans les 6 heures suivant l'ouverture (politique de l'OMS sur l'utilisation des flacons de vaccins multidoses entamés).<sup>172</sup>

**PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT**

❖ Gavi anticipe l'arrivée de un à quatre nouveaux fabricants dans les trois prochaines années.<sup>246</sup> L'un d'eux est l'indonésien Bio Farma dont le vaccin PentaBio est en cours de préqualification avec une évaluation de l'OMS prévue fin 2014.

❖ Plusieurs entreprises développent des vaccins hexavalents; en s'appuyant sur la réussite des produits pentavalents, ces nouveaux vaccins incluront en outre le vaccin polio inactivé (VPI). Merck et Sanofi Pasteur ont développé un produit collaboratif actuellement en phase III<sup>34,164,248</sup>

des essais cliniques, et Sanofi Pasteur dispose d'un produit qui atteindra bientôt la fin de la phase III.<sup>164,249</sup> En 2013, Biological E et GSK ont également annoncé qu'ils développaient conjointement un vaccin anticoquelucheux à germes entiers, hexavalent et entièrement liquide.<sup>250</sup>

**DÉFIS**

❖ Certains pays continuent d'utiliser des vaccins anticoquelucheux acellulaires (Ca). Cependant, des directives récentes émanant du Groupe consultatif stratégique d'experts (SAGE) de l'OMS soulignent la nécessité pour les pays utilisant des vaccins anticoquelucheux à germes entiers (Ce) de continuer sur cette voie; ces vaccins offrent une efficacité initiale plus élevée et un déclin plus lent de l'immunité, et ont davantage d'impact sur la transmission de la maladie que les vaccins Ca.<sup>251</sup>

❖ L'évolution des vaccins existants vers des variantes plus thermostables, susceptibles d'être utilisées dans une chaîne à température contrôlée, pourrait se traduire par des économies considérables. Des études

de modélisation ont montré que le passage d'un vaccin pentavalent à une variante thermostable pourrait conduire à augmenter la disponibilité des autres vaccins PEV jusqu'à 93 % et celle des vaccins pentavalents jusqu'à 97 %.<sup>222</sup>

❖ Avec l'adoption des vaccins pentavalents par différents pays, la demande en vaccins uniquement DTC a baissé de manière significative. En 2012, la demande en vaccins DTC via l'UNICEF a représenté 17 % des commandes de vaccins DTC. En 2013, il n'existait plus qu'un fournisseur (Bio Farma) de vaccins DTC via l'UNICEF.<sup>238</sup>

❖ Plus de 70 % des vaccins pentavalents de Gavi et de l'UNICEF sont fournis par des fabricants indiens, soumis à des

instances réglementaires nationales. L'OMS répertorie six fonctions de contrôle essentielles que toute autorité réglementaire doit exercer de manière compétente et indépendante afin de garantir la qualité des vaccins. La dépendance envers une autorité nationale est donc considérée comme potentiellement risquée en cas de changement défavorable, même sur une seule fonction de contrôle.<sup>252</sup>

❖ Toute diminution du nombre de producteurs de vaccins pentavalents pourrait entraver l'approvisionnement en vaccins. Gavi prévoit que, pour satisfaire la demande, au moins quatre fournisseurs principaux devront se maintenir sur le marché pendant les dix prochaines années.<sup>246</sup>



# Prix et accessibilité

## ÉVOLUTION DES PRIX, UNICEF ET OPS

(Voir l'annexe A pour plus d'informations sur les prix mentionnés dans cette section)

Le marché des vaccins pentavalents est le meilleur exemple d'un marché concurrentiel où l'arrivée de fabricants émergents a largement contribué à faire baisser les prix (voir graphique 2, page 11). Le prix des vaccins pentavalents a commencé à diminuer en 2008 (graphique 15) avec l'arrivée de Shantha Biotech qui a proposé à l'UNICEF son vaccin unidose au prix de 2,90 USD, soit une réduction de 17% par rapport

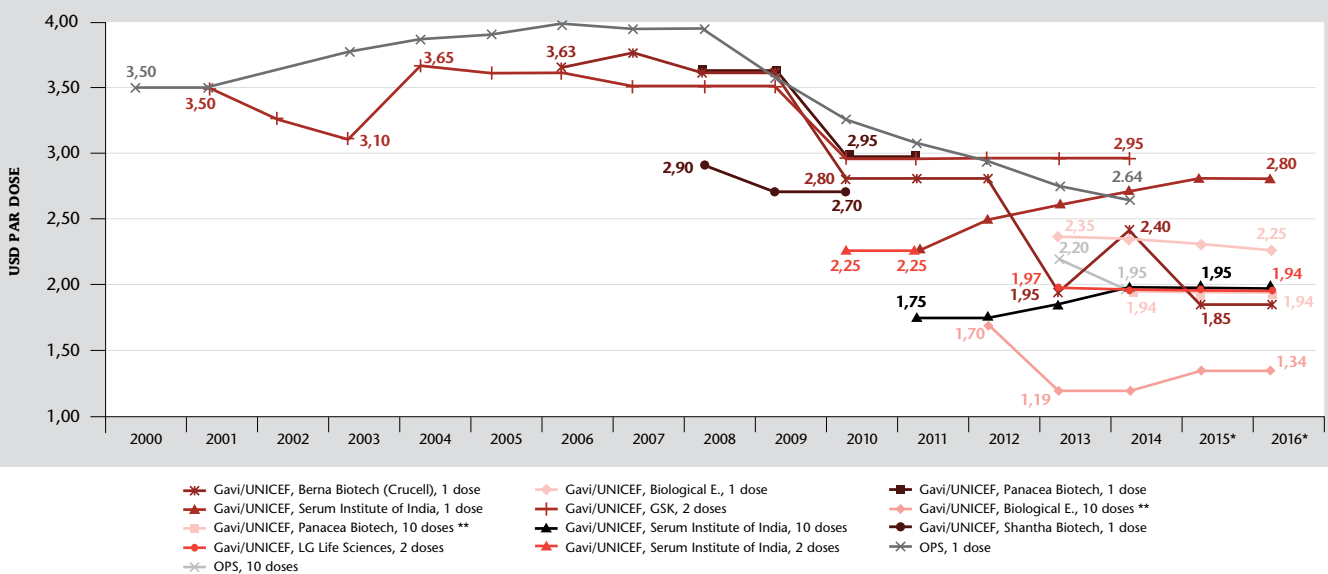
au prix minimum existant de 3,50 USD la dose (GSK, présentation 2 doses).

Le prix des vaccins a diminué encore davantage, suite à la mise en place d'un conditionnement en flacons 10 doses en 2011 et 2012 ainsi qu'à la décision des fabricants émergents de baisser leurs tarifs<sup>99</sup>: le prix le plus bas disponible a ainsi diminué de 56 %, passant de 2,70 USD la dose en 2010 (Shantha Biotech,

présentation unidose) à 1,19 USD la dose en 2013 (Biological E, présentation 10 doses).

Toutes les présentations ont vu leur prix diminuer, signe d'une vive concurrence sur ce marché et d'une demande soutenue et constante de volumes importants. Cependant, les prix UNICEF semblent s'être stabilisés: le prix de ce vaccin pourrait donc avoir atteint un plancher

**Graphique 15: Évolution des prix des vaccins pentavalents pour l'OPS et Gavi/UNICEF**



Sources: Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF

\* Données prévisionnelles.

\*\* Des conditions spéciales s'appliquent, mais ne sont pas disponibles publiquement.

### Remarques:

- Les vaccins unidoses et 10 doses sont liquides, tous les vaccins 2 doses sont lyophilisés.
- Biological E a également proposé en 2012 un vaccin 10 doses lyophilisées, non représenté sur ce graphique.



## PRIX DANS LES PAYS

### VACCINS PENTAVALENTS ET AUTRES VACCINS COMBINÉS

❖ Dans certains pays, le vaccin pentavalent reste inaccessible. Ainsi, l'Égypte ne l'a introduit dans son PEV qu'en 2014, après avoir conclu un contrat de dix ans pour l'achat de 80 millions de doses du vaccin Biological E via la Division des approvisionnements de l'UNICEF pour un montant de 200 millions USD.<sup>253,254</sup>

❖ Parmi les pays analysés, peu disposaient de vaccins pentavalents dans leur liste de médicaments : en effet, il existe d'autres présentations disponibles telles que les vaccins hexavalents (DTCa-HepB-Hib-VPI) ou le vaccin DTCa-Hib-VPI (en Afrique du Sud, p. ex.). Ces présentations coûtent généralement beaucoup plus cher que le vaccin pentavalent DTCe-HepB-Hib, et il n'existe encore aucun produit préqualifié par l'OMS.<sup>113</sup> Par exemple, dans le secteur privé indien, le vaccin pentavalent (Serum Institute of

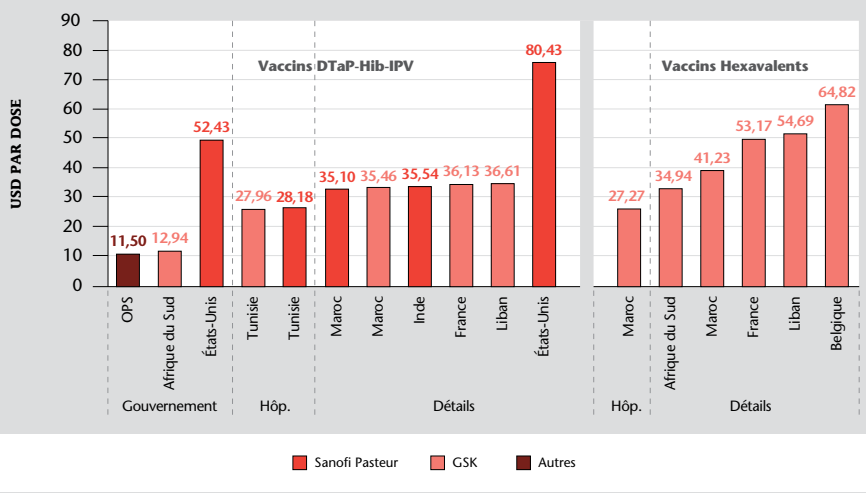
India) coûte 8,60USD et le vaccin VPI (Sanofi Pasteur) coûte 6,90 USD (cf. fiche produit VPI), alors que le vaccin DTCa-Hib-VPI (Sanofi Pasteur) coûte 35,54USD, soit plus du double du prix des deux autres vaccins combinés. L'introduction de plusieurs vaccins combinés dans certains pays pourrait également entraîner une dispersion de la demande sur ces différents produits, ce qui aurait un impact négatif sur les prix.

❖ Au vu des prix actuels (graphique 16 ci-dessous), on constate que les vaccins DTCa-Hib-VPI sont disponibles à des prix équivalents dans tous les pays analysés (à l'exception des États-Unis où les prix au détail atteignent plus du double des prix relevés dans l'ensemble des autres pays). Une telle situation pourrait démontrer que les fabricants ne visent pas les pays développés et n'ont pas encore élaboré de stratégies pour développer l'accès à des vaccins plus abordables.

❖ Les vaccins hexavalents sont des combinaisons de vaccins intéressantes pour accroître la couverture de vaccination anti-Hib et anti-HepB dans les pays en développement tout en intégrant le VPI au PEV. Toutefois, leur coût plus élevé ralentira probablement leur pénétration dans les pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire, notamment jusqu'à ce que l'augmentation du nombre de fabricants contribue à une diminution des coûts. Actuellement, un vaccin hexavalent demeure plus coûteux que la combinaison d'un VPI et d'un vaccin pentavalent.<sup>164,255</sup>

❖ De plus, les vaccins hexavalents ne répondent pas parfaitement aux besoins des pays en développement. Le vaccin acellulaire contre la coqueluche est beaucoup plus cher à produire que le vaccin à germes entiers, et les fabricants devront surmonter plusieurs difficultés techniques avant de pouvoir commercialiser le vaccin à germes entiers au niveau mondial.<sup>164,255</sup>

**Graphique 16: Prix des vaccins DTCa-Hib-VPI et des vaccins hexavalents (DTCa-HepB-Hib-VPI) dans plusieurs pays, par type de prix et fabricant, 2013/2014\***



#### Remarques :

- Tous les prix sont ceux de 2014, à l'exception du vaccin DTCa-Hib-VPI en Inde qui est celui de 2008.

**Sources :** Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF, analyse des prix par pays.

\*Annexe A, section C.

## HÉPATITE B

Les premiers vaccins recombinants contre l'hépatite B de GSK et Merck ont initialement été vendus sur les marchés à haut revenu au prix de 40USD la dose. La diffusion de vaccins à plus bas coût a été entravée par les brevets des laboratoires de princeps. Dans le cas des vaccins HepB recombinants, ces laboratoires ont fait breveter des dizaines de procédés de développement, retardant d'autant les efforts des producteurs à bas coût pour la mise au point de vaccins similaires moins chers.<sup>256</sup>

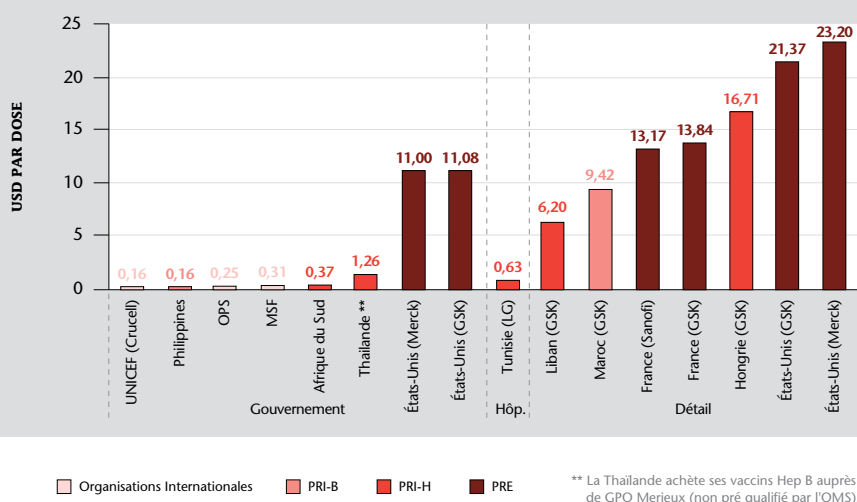
Le marché HepB a mûri et l'entrée de plusieurs fabricants de pays émergents a permis de faire baisser les tarifs, permettant ainsi aux organisations internationales et aux gouvernements d'accéder au vaccin à un prix assez bas (0,16 - 0,37 USD la dose pour les vaccins préqualifiés par l'OMS dans notre analyse (voir graphique 17).

Sur le marché de la distribution, le vaccin est beaucoup plus coûteux. Le prix de vente au détail le plus bas inclus dans notre analyse (6,20USD par dose, Liban) est plus de 15 fois supérieur au prix le plus élevé payé

par les gouvernements des pays à revenu intermédiaire inclus dans notre analyse (0,37USD, Afrique du Sud) pour un vaccin préqualifié par l'OMS.

Hors du cadre des achats gouvernementaux, les prix abordables sont uniquement disponibles auprès des fabricants émergents. Le vaccin contre l'hépatite B utilisé dans les hôpitaux tunisiens, par exemple, est un produit LG Life Sciences Ltd disponible à un prix presque comparable à ceux des gouvernements dans d'autres pays (0,63USD par dose).

**Graphique 17: Prix des vaccins pédiatriques HepB dans plusieurs pays par catégories de revenu et type de prix, 2013/2014\***



### Remarques :

- Noms des fabricants indiqués entre parenthèses (Crucell, GSK, Merck, LG = LG Life Science; Sanofi = Sanofi Pasteur); si aucun nom n'est spécifié, le fabricant est inconnu.
- Présentation pédiatrique du vaccin HepB uniquement (10 mcg, 0,5 ml).
- Seul le prix le plus bas disponible pour l'OPS et l'UNICEF est présenté dans le graphique.
- Les Philippines s'approvisionnent par l'intermédiaire de l'UNICEF.
- Les prix indiqués portent sur des flacons multidoses pour l'UNICEF, MSF et les Philippines, sur des flacons de deux doses pour la Thaïlande et sur des flacons unidoses pour les autres pays.
- Le prix MSF est avec Incoterm CPT (voir annexe C).
- Pour les États-Unis, il s'agit du prix indiqué par les fabricants.

**Sources:** Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF, MSF Supply, analyse des prix par pays.

\*Annexe A, section C.



© Aurelie Baume/MSF



## **Vaccins Antipneumococques Conjugués (PCV)**



# Recommandations de l'OMS et informations générales

- ❖ Chaque année 2,58 millions de cas de pneumonies graves dues au *Streptococcus pneumoniae* se produisent dans le monde chez des enfants de moins de cinq ans, soit 18 % de tous les cas de pneumonies graves et 33 % de tous les décès liés à la pneumonie.<sup>257</sup> L'essentiel de cette charge de morbidité pèse de manière disproportionnée sur les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire.<sup>257,258</sup>
- ❖ Les enfants infectés par le VIH ont huit fois plus de risques de développer une pneumococcie invasive (PI) que les enfants séronégatifs.<sup>259</sup>
- ❖ En 2007, l'OMS recommandait d'inclure le vaccin antipneumococciques conjugué (PCV) dans les programmes nationaux de vaccination.<sup>260</sup>
- ❖ Le PCV est considéré comme sûr pour tous les groupes cibles, y compris les sujets immunodéprimés. L'efficacité vaccinale contre les PI dues aux sérotypes vaccinaux était de 71 % dans le cadre d'un calendrier de type Option 2 (voir le tableau ci-dessous).<sup>124,260</sup>
- ❖ La recommandation de l'OMS a été mise à jour en 2012 afin d'inclure et de privilégier les vaccins conjugués 10-valents et 13-valents.<sup>260</sup>
- ❖ En 2012, 88 pays avaient inclus le PCV dans leurs programmes de vaccination systématique, dont 23 pays soutenus par Gavi. En octobre 2013, ce nombre est passé à 32 pays éligibles au soutien de Gavi, et 19 pays ont approuvé l'introduction du vaccin avec le soutien de Gavi après 2013.<sup>262,263</sup>
- ❖ Si la série primaire est interrompue, recommencer sans renouveler la dose précédente.<sup>261</sup>

Calendriers recommandés <sup>124</sup>	Âge de la 1 <sup>re</sup> dose	Doses dans les séries primaires (intervalle minimum entre les doses)	Rappel
<b>Option 1</b>	6 semaines (minimum)	3 doses avec DTC (4 semaines)	Pas de rappel dans le schéma à 3 doses sauf pour VIH+ et prématurés dans leur 2 <sup>e</sup> année si les 3 doses primaires ont été administrées dans la 1 <sup>re</sup> année
<b>Option 2</b>	6 semaines (minimum)	2 doses avant 6 mois (8 semaines)	Dose de rappel à 9 - 15 mois
<b>Début reporté</b>	Si < 1 an : schéma à 2 ou 3 doses Si 1 à 2 ans ou 2 à 5 ans + risque élevé : 2 doses	Intervalle de 8 semaines entre les doses pour les deux groupes	Rappel à 9 - 15 mois dans le cadre de l'option 2. Deuxième rappel si séropositifs ou prématurés



# Produits & fabricants

Produit	Fabricant	Date PQ OMS	Forme et présentation	Prix le plus bas connu (UNICEF, USD)	Pastille de contrôle du vaccin (VVM) et volume de stockage en chaîne du froid (par dose)
<b>Pevnar 7</b> Vaccin PCV7*	Wyeth-Pfizer	Déc. 2009	Liquide, flacon unidose*	n.d.	VVM 30 Boîte, 5 flacons = 21 cm <sup>3</sup>
<b>Pevnar 13</b> Vaccin PCV13	Wyeth-Pfizer	Août 2010	Liquide, flacon unidose**	3,30 <sup>264</sup>	VVM 30 Boîte, 50 flacons = 12 cm <sup>3</sup> Boîte, 25 flacons = 15,7 cm <sup>3</sup>
<b>Synflorix</b> Vaccin PCV10	GSK	Flacon unidose : Oct. 2009 Flacon 2 doses : Mars 2010	Liquide, disponible en flacon 1 ou 2 doses sans conservateur†	3,40–3,50 <sup>264</sup>	VVM 30 Carton, single 1-dose vial = 58 cm <sup>3</sup> Carton, single 2-dose vial = 4,8 cm <sup>3</sup>

## PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT

- Il n'est prévu aucun nouveau vaccin PCV en préqualification OMS ou répondant au profil de produit cible (TPP) associé à la Garantie de marché (AMC) de Gavi avant 2018.<sup>263</sup>
- PATH a deux produits en cours de développement. L'un est un vaccin conjugué lié à une protéine, développé en partenariat avec GSK, la Medical Research Council Unit de Gambie et la London School of Hygiene & Tropical Medicine, et prêt à entrer en phase III des essais cliniques après évaluation des données de la phase II. Le second

est un vaccin PCV10 axé sur des sérotypes prévalents dans les pays en développement et il est en cours de réalisation par le Serum Institute of India.<sup>213,266,267</sup>

- Merck a un candidat-vaccin antipneumococcique conjugué provisoirement appelé V114 et actuellement en phase II.<sup>134,268</sup>
- Sanofi Pasteur collaborerait avec la société coréenne SK Chemicals pour développer, produire et commercialiser prochainement un vaccin antipneumococcique conjugué.<sup>269</sup>

## DÉFIS

- L'approvisionnement en produits préqualifiés par l'OMS a été restreint dans les pays en développement, essentiellement en raison de l'accélération de leur introduction dans les pays éligibles au soutien de Gavi.<sup>263,270</sup>
- Pour la présentation en deux doses du vaccin PCV10 de GSK sans conservateur, des mesures spécifiques préalables à son introduction doivent être mises en place. Il s'agit notamment de formations ou d'évaluations consécutives à l'introduction du produit.<sup>258,265</sup>

\* Remplacement en cours par le PCV13 ou le PCV10.

\*\* Également disponible en seringue préremplie mais non préqualifiée par l'OMS.

† La présentation deux doses nécessite une formation et une gestion spécifiques.<sup>265</sup>





# Prix et accessibilité

Le marché des vaccins PCV est contrôlé par Pfizer et GSK. Avec les vaccins antirotavirus et papillomavirus humain (VPH), les vaccins antipneumococciques conjugués (PCV) comptent parmi les plus récents et les plus coûteux, ce qui rend leur accessibilité problématique.

## ÉVOLUTION DES PRIX, UNICEF ET OPS

(Voir l'annexe A pour plus d'informations sur les prix mentionnés dans cette section)

- Le vaccin PCV est considérablement plus cher que les autres vaccins traditionnels. Selon les volumes et les prix publiés sur le site Web de la Division des approvisionnements de l'UNICEF,<sup>86</sup> les achats de PCV représentent en valeur 39,2% du volume financier de la DA de l'UNICEF, mais seulement 3% en termes de volume.
- Bien que les prix du PCV pour l'OPS aient baissé, ils demeurent élevés : 14,12USD et 15,68USD pour le PCV10 et le PCV13, respectivement (ci-dessous), soit plus de quatre fois le prix final de Gavi (voir encadré) proposé à l'UNICEF.

## LE MÉCANISME DE GARANTIE DE MARCHÉ (ADVANCE MARKET COMMITMENT, AMC) POUR LES VACCINS ANTIPNEUMOCOCCIQUES DE GAVI

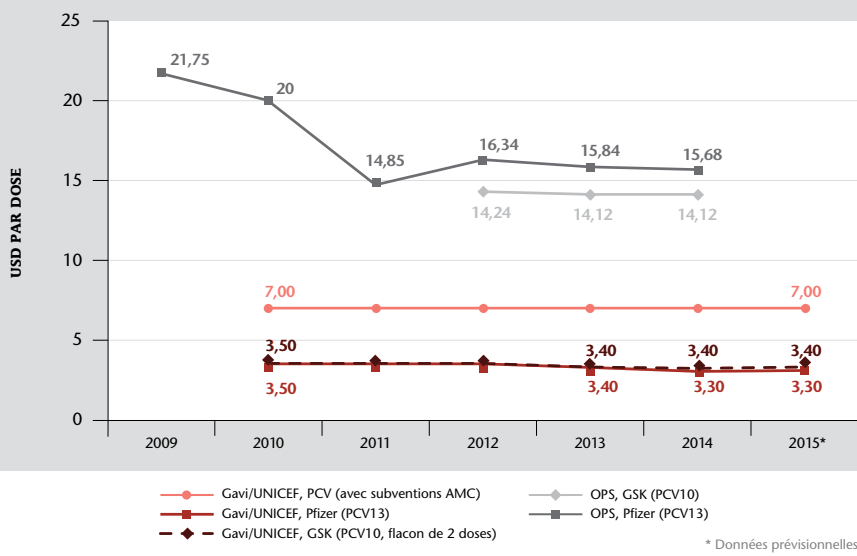
Le mécanisme de garantie de marché (AMC) pour les vaccins antipneumococciques est un dispositif qui incite les entreprises à augmenter leur capacité de production en vue de répondre aux besoins des pays éligibles au soutien de Gavi. L'AMC fixe un prix maximum de 3,50USD (« prix final ») par dose pour Gavi et les pays éligibles au soutien de GAVI dans le cadre d'un approvisionnement exclusif via l'UNICEF. Les fabricants s'engagent à ne pas dépasser ce prix pendant dix ans et, en échange, ils reçoivent une partie de la subvention garantie de l'AMC (1,5 milliards USD) en proportion de leur contribution à la demande cible (demande cible fixée à 200 millions de doses par an). Les critiques à l'encontre de l'AMC ont été abordées plus haut dans ce rapport.

- Tous les pays qui ne sont plus éligibles au soutien de Gavi (ou qui ne vont plus l'être) et qui n'ont pas encore introduit un vaccin PCV peuvent demander l'introduction du vaccin aux conditions de l'AMC, ce qui signifie qu'ils peuvent acheter le vaccin au prix final mais qu'ils devront se financer eux-mêmes. Certaines autres conditions sont également applicables.<sup>271</sup>
- En juillet 2013, 73% de la subvention garantie de l'AMC de Gavi avait été accordé à Pfizer et GSK (pour un montant de 1 095 millions de dollars).
- En 2016, la fourniture annuelle de PCV à l'UNICEF/Gavi devrait atteindre 146 millions de

doses, représentant 73% des 200 millions de doses annuelles ciblées par l'AMC.<sup>263</sup>

- En 2013, Pfizer a baissé son prix final à 3,40 USD par dose, puis à 3,30 USD au début de 2014. Les conditions spéciales relatives à la baisse des prix de Pfizer prévoient que dans le cadre d'une AMC, les fonds de donateurs pour les contrats Pfizer soient entièrement versés en 2015 au plus tard et que Gavi fournisse une garantie financière sur le prix final de 80% des doses négociées en 2013-2015.<sup>272</sup> GSK a également baissé son prix final à 3,40 USD la dose pour le contrat 2014-2024.

### Graphique 18: Évolution des prix des vaccins PCV pour l'OPS et Gavi/UNICEF



#### Remarques :

- Tous les vaccins sont fournis sous forme unidose, sauf le PCV10 pour l'UNICEF présenté en flacon deux doses.
- Voir la page Web de la Division des approvisionnements de l'UNICEF<sup>11</sup> concernant le vaccin PCV pour plus d'informations sur les appels d'offre et les accords de prix.
- Pour l'UNICEF, lorsque les accords prévoient plusieurs prix pendant une année calendaire ou pour différents pays ou groupes de pays, le prix le plus bas a été retenu.

Sources: Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF

\*Données prévisionnelles.

## PRIX DANS LES PAYS

Le prix élevé du PCV est un frein à l'accessibilité de vaccin dans les pays à revenu intermédiaire. Bon nombre de pays éligibles au soutien de GAVI ont déjà introduit le vaccin, contrairement à beaucoup de pays à revenu intermédiaire (voir graphique 3) Plusieurs pays citent le mauvais rapport coût efficacité du vaccin comme obstacles majeurs à son introduction.<sup>41</sup> Selon une étude réalisée par Nakamura et al. en 2011, ce rapport pourrait être favorable dans les pays à revenu faible et intermédiaire au prix de 10,0USD par dose ou moins.<sup>273</sup> Mais en 2014, le Brésil a été le seul pays non soutenu par GAVI à avoir accès au vaccin à ce prix.

Le Brésil est un exemple de pays qui utilise des accords de transfert de technologie pour produire le PCV sur son territoire. Le pays a instauré un partenariat avec GSK en 2009 pour vacciner 13 millions d'enfants (soit 39 millions de doses) par an pendant au moins huit ans, jusqu'à

ce que le pays soit prêt à fabriquer lui-même le PCV.<sup>274</sup> Les premières années, le prix par dose\* était de 11,50 euros/ 16,03USD, puis il est passé à 5 euros / 6,97USD.<sup>170,275</sup>

Toutefois, les clauses du transfert de technologie ne sont pas accessibles au public et pourraient même empêcher le Brésil de bénéficier des produits de la concurrence quand les fabricants émergents commercialiseront des produits moins chers. Par conséquent, cette stratégie risquerait à long terme de ne pas s'avérer avantageuse pour le Brésil, par exemple lorsque le Serum Institute of India commercialisera un candidat-vaccin PCV en 2016/2017 au prix attendu de 2USD par dose.<sup>84</sup>

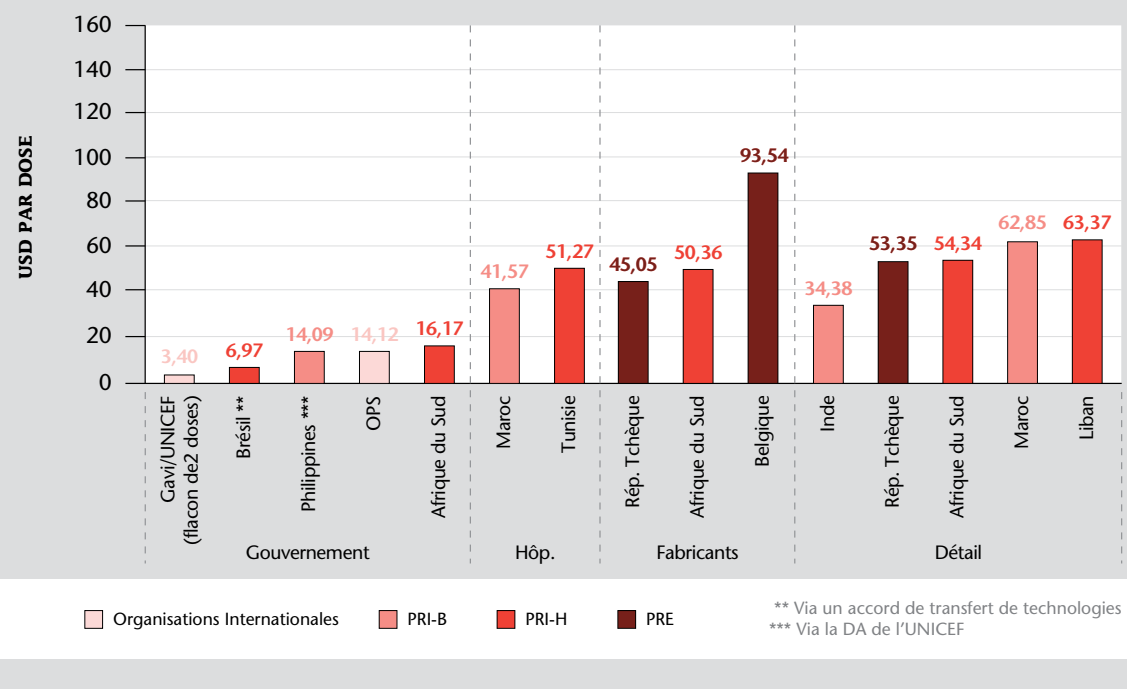
Comme le vaccin CPV de Pfizer, le Prevnar (PCV13) possède un avantage par rapport au Synflorix (PCV10) de GSK en raison des sérotypes supplémentaires (PCV10 vs PCV13) qu'il contient; GSK reste concurrentiel, avec un prix inférieur à celui de Pfizer. La différence de prix

constitue pour de nombreux pays à revenu intermédiaire une bonne raison de choisir Synflorix au lieu du Prevnar.

Les entreprises déclarent pratiquer des stratégies de tarification différenciée pour favoriser l'accès aux vaccins, augmentant en fait leurs revenus dans les pays à revenu faible et intermédiaire. En pratique, les prix dans les pays à revenu intermédiaire sont extrêmement élevés et parfois comparables aux prix en vigueur dans les pays à haut revenu. Les graphiques 19 et 20 montrent qu'en dépit des affirmations de tarification différenciée, le prix du PCV13 de Pfizer reste élevé dans de nombreux pays, et le graphique 5 (page 26) montre que le prix auquel les pays achètent le PCV13 ne dépend pas entièrement de leur richesse. Les laboratoires pharmaceutiques maintiennent pourtant qu'ils prennent compte de la richesse relative des pays pour fixer les prix sur les différents marchés.

\* Taux de change OANDA de 2009 pour la conversion des euros en USD: 1,3937.

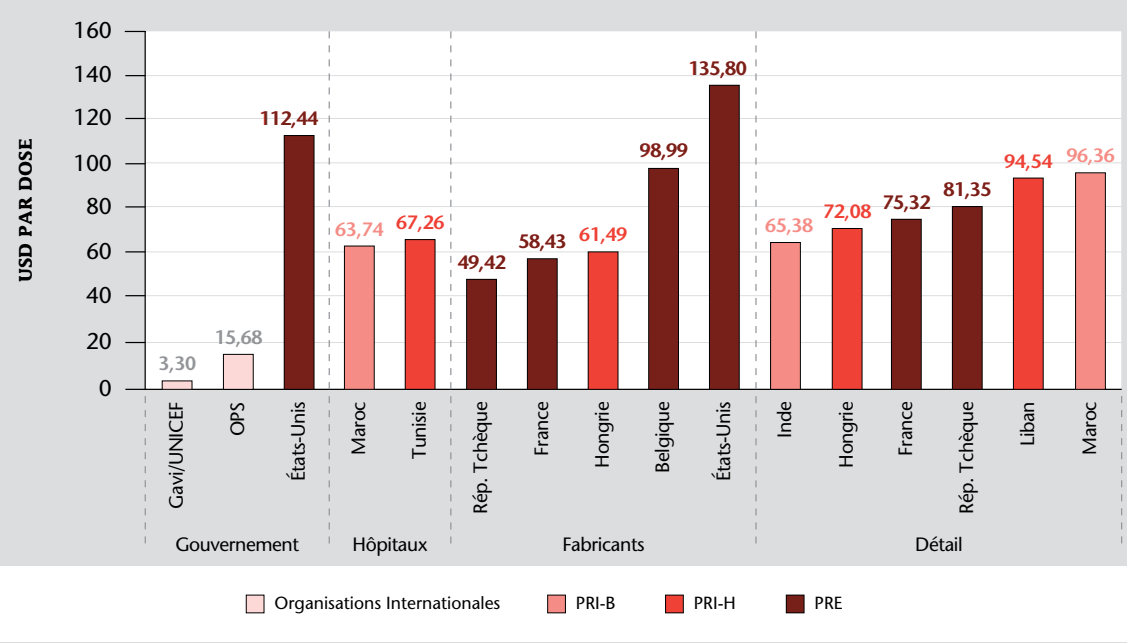
**Graphique 19: Prix du Vaccin Antipneumococcique Conjugué (PCV10) de GSK dans plusieurs pays, par catégorie de revenu et type de prix, 2013/2014\***



Sources: Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF, analyse des prix par pays.

\*Annexe A, Section C.

**Graphique 20: Prix du Vaccin Antipneumococcique Conjugué (PCV10) de Pfizer dans plusieurs pays, par catégorie de revenu et type de prix, 2013/2014\***



Sources: Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF, analyse des prix par pays (voir l'annexe A pour plus d'informations).

\*Annexe A, Section C.



Andrea Bruce/Noor Images

••••• **Vaccins anticholériques oraux  
(VCO)**



# Recommandations de l'OMS et informations générales

Le choléra est une infection diarrhéique aiguë provoquée principalement par les sérogroupes toxigènes O1 et O139 du bacille *Vibrio cholerae*. Le choléra, dont la propagation est aggravée par le manque d'hygiène et l'absence d'eau potable salubre, touche plus fortement les enfants vivant dans des régions d'endémie.<sup>276</sup> Selon l'OMS, il y aurait 2,8 millions (marge d'incertitude de 1,2 à 4,3 millions) cas de choléra par an dans le monde, entraînant 91 000 décès (marge d'incertitude de 28 000 à 142 000). Les chiffres relatifs à la morbidité et à la mortalité sont probablement sous-notifiés en raison d'un manque de surveillance suivie à l'échelle mondiale.<sup>277</sup>

Le vaccin Dukoral (Crucell) assure une protection efficace (100%) contre le choléra chez l'enfant de 2 à 5 ans pendant un maximum

de 6 mois après la vaccination; toutefois, son efficacité passe à 47% au bout de deux ans. Pour les enfants de plus de 5 ans, Dukoral confère une protection de 78% un an après la vaccination, et de 63% deux ans après. L'efficacité protectrice du vaccin Shanchol (Shantha Biothenics) pour tous les âges après 2 doses est de 66% et son efficacité globale 3 à 5 ans après la vaccination est de 50%.<sup>276</sup>

L'OMS insiste sur le fait que la lutte contre le choléra doit être prioritaire dans les régions d'endémie et dans les zones géographiques à risque d'épidémies. L'OMS recommande la vaccination par les vaccins existants, ainsi que l'application d'autres mesures de prévention, via des campagnes périodiques de vaccination de masse ou l'intégration du vaccin anticholérique dans les calendriers de vaccination systématique.

La priorité doit être donnée aux populations à haut risque, aux enfants en âge préscolaire et scolaire, aux personnes infectées par le VIH, aux femmes enceintes et aux personnes âgées.<sup>44,276</sup> Il est possible d'envisager une vaccination préventive, réactive, ou les deux, selon l'infrastructure locale et après examen de la situation épidémiologique. Il ne faut pas exclure les solutions orales de réhydratation appropriées et des mesures d'amélioration de la qualité de l'eau et de l'assainissement.<sup>276,278</sup>

De plus en plus d'éléments tendent à prouver l'efficacité des vaccins anticholériques oraux dans les régions d'épidémie,<sup>279,280</sup> et la création en 2012<sup>7</sup> d'un stock de vaccins anticholériques oraux va permettre à l'avenir d'apporter une réponse rapide et efficace aux éventuelles flambées épidémiques.

Vaccin	Âge minimum de la 1 <sup>re</sup> dose	Doses dans les séries primaires (intervalle minimum entre les doses)	Rappel
<b>Dukoral</b>	2 ans*	À l'âge de 2 - 5 ans : 3 doses (intervalle minimum de 7 jours et maximum de 6 semaines entre les 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> doses et les 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> doses**) À ≥ 6 ans : 2 doses (14 jours entre les 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> doses)	À 2 - 5 ans : tous les 6 mois À ≥ 6 ans : tous les 2 ans
<b>Shanchol (et mORC-Vax)</b>	1 an	2 doses (14 jours entre les 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> doses)	Après 2 ans

\*Dukoral n'est pas autorisé chez les enfants de moins de deux ans.

\*\*Réadministrer une série primaire si l'intervalle entre les première et deuxième doses ou entre les deuxième et troisième doses est supérieur à six semaines ou si l'intervalle entre la série primaire et le rappel dépasse six mois





# Produits & fabricants

Produit	Fabricant	Date PQ OMS	Forme et présentation	Prix le plus bas connu (USD)	Pastille de contrôle du vaccin (VVM) et volume de stockage en chaîne du froid (par dose)
<b>Dukoral</b> Vaccin oral inactivé, monovalent de type O1 à base de germes entiers associés à une sous-unité B de la toxine cholérique	Crucell	Oct. 2001.	Liquide, flacon unidose + sachet de solution tampon	4,75 <sup>278,8,282</sup>	Pas de VVM Carton 1 dose = 271 cm <sup>3</sup> Carton 2 doses = 136 cm <sup>3</sup> Carton 20 doses = 44 cm <sup>3</sup> Carton 170 doses = 24,4 cm <sup>3</sup>
<b>Shanchol</b> Vaccin anticholérique oral inactivé, bivalent de type O1/O139	Shantha Biotechnics	Sept. 2011	Liquide, flacon unidose	1,85 <sup>283</sup>	VVM 14 Carton, 35 flacons = 16,8 cm <sup>3</sup>

## PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT

- ❖ Paxvax a développé un vaccin oral anticholérique vivant atténué, administrable en unidose (PVXV0200), actuellement en phase III des essais cliniques et qui devrait être approuvé prochainement par l'agence FDA des États-Unis. Ce vaccin est destiné à une utilisation dans les régions confrontées à des flambées épidémiques et chez les personnes voyageant dans des régions d'endémie cholérique.<sup>284</sup>
- ❖ Au Vietnam, VABiotech met au point un vaccin anticholérique reformulé à base de germes entiers tués, sans tampon, conçu pour être administré en deux doses. Ce produit a été reformulé en vaccin bivalent (O1/O139) à base de germes entiers (mORCVAX); il est homologué au Vietnam depuis 2009. La préqualification de l'OMS devrait intervenir d'ici 2015.<sup>285</sup>
- ❖ Le fabricant coréen Eubiologics possède un vaccin anticholérique oral en cours d'homologation en Corée. Ce vaccin devrait être préqualifié par l'OMS en 2015.<sup>286</sup>
- ❖ À Cuba, le Finlay Instituto développe un vaccin anticholérique oral vivant et inactivé qui serait actuellement à un stade avancé (probablement en phase III) des essais cliniques.<sup>287,288</sup>

## DÉFIS

- ❖ La capacité de fabrication est limitée, mais les fabricants ont annoncé qu'ils pourraient augmenter la production s'il existait une demande ferme. Par exemple, le fabricant du vaccin Shanchol fait état d'une disponibilité immédiate de 600 000 doses et évoque la possibilité d'accroître la capacité de production de deux à quatre millions de doses en 2013 et de 10 à vingt millions de doses en 2014 si la demande le justifie;<sup>289</sup> en revanche, la gestion d'une demande irrégulière semble poser un problème.<sup>290</sup>
- ❖ Des questions demeurent quant à la priorité à donner aux stocks de vaccins anticholériques et à leur utilisation en présence de plusieurs épidémies simultanées ou face à des situations d'urgence combinées à des pics saisonniers dans des pays d'endémie.<sup>290,291</sup>
- ❖ Il n'existe pour l'instant aucune recommandation concernant l'utilisation du vaccin anticholérique chez les enfants de moins d'un an.<sup>291</sup>
- ❖ Le vaccin Shanchol est stable pendant au moins « 5 jours jusqu'à 40°C », selon les études réalisées par Sanofi Pasteur<sup>292</sup> (société mère de Shantha Biotechnics) et des chercheurs indépendants.<sup>293</sup> Le réétiquetage du Shanchol en vue de son utilisation en chaîne à température contrôlée (CTC) a avancé auprès des autorités indiennes de réglementation des médicaments et il pourrait ouvrir la voie à une préqualification par l'OMS pour une utilisation en CTC.

## LES ATOUTS DU VACCIN ANTICHOLÉRIQUE ORAL (VCO) POUR LUTTER CONTRE LES ÉPIDÉMIES DE CHOLÉRA

À Haïti, suite à l'apparition de l'épidémie de choléra en octobre 2010, il a été décidé de ne pas utiliser le vaccin anticholérique oral (VCO), notamment en raison du nombre insuffisant de doses disponibles. Début 2011, la vaccination anticholérique était envisagée si la fabrication d'un volume suffisant de vaccins s'avérait possible. En même temps, les deux fabricants ont annoncé qu'ils pouvaient augmenter leur capacité de production à condition qu'il existe des commandes fermes et des engagements.<sup>294</sup> En 2012, le Groupe technique consultatif de

l'OPS a recommandé l'introduction du VCO dans le calendrier de vaccination systématique de Haïti, parallèlement à la mise en œuvre de vaccinations supplémentaires dans les camps et les zones rurales.<sup>289</sup> En 2012, Partners in Health a parrainé un projet pilote et fourni 45 000 doses de vaccins VCO dans la région de l'Artibonite. L'association a atteint un taux de couverture très élevé montrant que le vaccin pouvait être utilisé en pleine épidémie.<sup>295</sup>

En 2012, le ministère de la Santé de Guinée et MSF ont organisé la première campagne de

vaccination massive en Guinée, avec l'administration de deux doses de VCO (Shanchol) comme moyen supplémentaire de lutter contre l'épidémie dans le pays. Des chercheurs ont déterminé que les deux doses de VCO conféraient une efficacité protectrice contre le choléra de 86 %.<sup>279,280</sup>

Une étude montre que la vaccination anticholérique a été bien accueillie et a permis d'atteindre un taux de couverture élevé, confirmant ses avantages comme « moyen complémentaire aux stratégies d'intervention en cas d'épidémie ».<sup>279</sup>

## LE STOCK DE VACCINS ANTICHOLÉRIQUES ORAUX

L'utilisation du vaccin anticholérique oral (VCO) dans les pays à faible revenu a été mentionnée pour la première fois dans une résolution de l'Assemblée mondiale de la Santé en 2011.<sup>281</sup> Après plusieurs séries de consultations techniques, un stock de vaccins VCO à l'échelle mondiale a été créé en 2013 comme outil supplémentaire dans la lutte contre les épidémies et les flambées de choléra, notamment dans les pays à faible revenu. Le stock est géré par le Groupe international de coordination

(GIC); composé des quatre partenaires décideurs (FISC, MSF, UNICEF et OMS),<sup>296</sup> il a bénéficié d'engagements financiers de la Fondation Bill & Melinda Gates, de l'Union européenne et d'autres donateurs.<sup>281</sup> Il a été prévu que le stock contiendrait initialement deux millions de doses par an, stockées et gérées par les fabricants participants.<sup>281</sup> Entre juillet 2013 et juin 2014, le stock mettait à disposition ses deux premiers millions de doses.<sup>296</sup>

En novembre 2013, le Conseil exécutif de Gavi a décidé de soutenir le stock en augmentant progressivement sa capacité à 20 millions de doses par an pour la période 2014-2018, en vue d'une utilisation dans les zones d'endémie et d'épidémie. Le coût total pour Gavi est estimé à 115 millions de dollars pour cette période de cinq ans.<sup>290,297</sup> Le stock a été utilisé pour la première fois en février 2014 au Soudan du Sud, où MSF et MedAir ont fourni 132 925 doses de vaccins pour les personnes déplacées dans le pays.<sup>298</sup>



# Prix et accessibilité

## ÉVOLUTION DES PRIX, UNICEF ET OPS

(Voir l'annexe A pour plus d'informations sur les prix mentionnés dans cette section)

Plusieurs études de rentabilité ont été réalisées concernant l'utilisation des vaccins VCO en cas d'endémie et dans les camps de réfugiés, mais les informations sur l'effet synergique de la vaccination lorsqu'elle est associée à des interventions classiques de lutte contre le choléra (telles que des programmes éducatifs et d'assainissement) sont insuffisantes.<sup>276</sup> La dernière étude de rentabilité a montré que la vaccination s'avérait rentable au prix de 1,0USD par dose de vaccin (avec un coût supplémentaire pour la fourniture du vaccin de 0,50 USD dans les pays à faible revenu et de 1,0USD dans les pays à revenu intermédiaire), dans des conditions spécifiques et en tenant compte des bénéfices de l'immunité collective induite.<sup>299</sup> Cette étude montre que la rentabilité est possible mais avec un vaccin à prix plus faible.

Jusqu'en 2011, Dukoral a été le seul vaccin VCO préqualifié par l'OMS et son prix était très élevé non seulement en raison du monopole dont jouissait le fabricant, mais également à cause d'une demande faible et imprévisible. Un document de référence établi par l'UNICEF pour l'organe SAGE de l'OMS en 2009 signalait que le coût de la vaccination était essentiellement dû au coût élevé du vaccin. Par exemple, en 2004, dans un camp de réfugiés au Soudan, le coût de protection contre le choléra était de 7,10USD par personne totalement vaccinée, dont 90% correspondaient au prix du vaccin (6,40 USD pour deux doses).<sup>300</sup>

L'introduction en 2011 d'un nouveau produit, le vaccin Shanchol de Shanta Biotech, proposé à un prix bien plus bas que le vaccin préexistant Dukoral, a accru l'utilisation du vaccin VCO. Le Shanchol coûte environ 1,85 USD par dose, soit un tiers du prix d'une dose de Dukoral (4,75 USD).<sup>278, 8-283</sup> Si la demande pour le Shanchol augmente, le prix pourrait encore baisser.

Comme le montre le tableau (en page 80) et en comparaison avec le Dukoral, le Shanchol offre, de par sa forme et sa présentation, des avantages en termes d'utilisation et

de programme; ainsi, il n'a pas besoin d'être reconstitué avec un verre d'eau et il exige moins d'espace d'entreposage en chaîne du froid.



© Emily Gerardo



© Ton Koene



**Vaccins Antirotavirus (RV)**



# Recommandations de l'OMS et informations générales

Les maladies diarrhéiques sont responsables de 11 % des décès chez les enfants de moins de cinq ans.<sup>301</sup> Elles sont transmises directement par voie oro-fécale ou indirectement par des vecteurs infectés.<sup>302</sup> Le rotavirus est l'un des agents étiologiques les plus courants et, selon les observations des sites sentinelles,<sup>302</sup> il est responsable de 40 % des hospitalisations liées à la diarrhée. Presque tous les enfants entre trois et cinq ans seront infectés par le rotavirus. L'OMS estime que chaque année dans le monde, 453 000 enfants de moins de cinq ans<sup>302</sup> décèdent d'une gastro-entérite à rotavirus (GERV).

Suite à une recombinaison génétique dans le génome, le rotavirus possède au moins 12 antigènes différents à particules virales de type G et 15 antigènes à particules virales de type P.<sup>302</sup> La souche G1P[8] est la plus courante, mais il existe une plus

grande hétérogénéité des souches en Afrique et en Asie. On observe de plus en plus clairement une protection croisée importante parmi les souches prédominantes du rotavirus aussi bien pour les vaccins monovalents que polyvalents.<sup>303,304</sup>

La vaccination antirotavirus peut réduire les infections sévères à rotavirus de 74 %<sup>305</sup>, bien qu'une efficacité moindre du vaccin contre les diarrhées sévères dues au rotavirus ait été constatée dans certains pays d'Afrique à faible revenu (Malawi : 49,4 %).<sup>306</sup>

L'OMS recommande la vaccination antirotavirus dans tous les programmes nationaux de vaccination.<sup>302</sup> En juillet 2014, la vaccination antirotavirus avait été intégrée aux programmes de santé publique de 67 pays, y compris les pays soutenus par Gavi.<sup>307,308</sup>

L'OMS estime que l'incidence d'une invagination intestinale liée

au vaccin antirotavirus est d'un à deux cas pour 100 000 enfants vaccinés;<sup>302,309</sup> toutefois, des études récentes indiquent que le risque relatif d'invagination pour le vaccin monovalent de GSK excède 8,1 tandis que le vaccin pentavalent de Merck présente un risque non significatif de l'ordre de 1,1.<sup>310</sup> Un exercice de modélisation a montré qu'une action de vaccination sans limitation d'âge (jusqu'à trois ans) aurait pu sauver 47 200 vies supplémentaires dans les pays à revenu faible et revenu intermédiaire, par rapport à un schéma vaccinal limité à la tranche d'âge recommandée. Cependant, 294 enfants seraient morts d'invagination intestinale en raison de leur âge plus élevé au moment de l'administration du vaccin.<sup>311</sup> Il est donc indispensable de procéder à une surveillance constante et à une évaluation du risque d'invagination, y compris dans les pays où l'introduction du vaccin est récente.

Vaccin <sup>124</sup>	Âge de la 1 <sup>re</sup> dose	Doses dans les séries primaires (intervalle minimum entre les doses)	Rappel
<b>Rotavirus 1</b>	6 semaines	2 doses, administrées simultanément avec les vaccins DTC1 et DTC2 (4 semaines entre les doses)	Non recommandé
<b>Rotavirus 5</b>	6 semaines	3 doses, administrées simultanément avec les vaccins DTC1, DTC2 et DTC3 (4 semaines entre les doses)	Non recommandé
<b>RV1 or RV5: delayed start</b>	Non applicable pour les enfants > 24 mois	2 doses pour le RV1 ou 3 doses pour le RV5 (4 semaines entre les doses)	Non recommandé





# Produits & fabricants

Produit	Fabricant	Date PQ OMS	Forme et présentation	Prix le plus bas connu (UNICEF, USD)	Pastille de contrôle du vaccin (VVM) et volume de stockage en chaîne du froid (par dose)
<b>Rotarix</b> Vaccin antirotavirus monovalent	GSK	Mars 2009	Monovalent : liquide, flacon unidose, tube ou applicateur	2.50	VVM 14
					Boîte, 1 dose (applicateur) = 143 cm <sup>3</sup>
					Boîte, 10 doses (applicateur) = 85,3 cm <sup>3</sup>
					Boîte, 1 dose (tube en plastique) = 115,3 cm <sup>3</sup>
					Boîte, 10 doses (tube en plastique) = 43,3 cm <sup>3</sup>
					Boîte, 50 doses (tube en plastique) = 17,1 cm <sup>3</sup>
					Boîte, 1 dose (flacon) = 256 cm <sup>3</sup>
<b>RotaTeq</b> Vaccin antirotavirus pentavalent	Merck	Oct. 2008	Pentavalent : liquide, tube unidose	3.50	Aucune technologie VVM à utiliser avec le RotaTeq n'a été validée
					Boîte, 10 doses = 75,3 cm <sup>3</sup>
					Boîte, 25 doses = 46,3 cm <sup>3</sup>

## PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT

• Lanzhuo Institute Biological Products (Chine) possède deux vaccins antirotavirus oraux à base de souche d'agneau : (LLR)<sup>312</sup> qui a été homologué en Chine en 2000<sup>313</sup> et Ovin LD9 + humain G2, G3, G4 en phase III.<sup>314</sup>

• Le centre de recherche et de production de vaccins et produits biologiques (Polyvac, au Vietnam) a obtenu une licence pour un vaccin antirotavirus oral unidose (administrable en trois doses) en avril 2012.<sup>315</sup>

• Bharat Biotech a reçu une licence commerciale en janvier 2014<sup>316</sup> pour le Rotavac (116E), un vaccin oral au format unidose et multidose administrable en trois doses.<sup>316</sup> Le maintien en chaîne de froid permet un stockage entre -20°C et -25°C pendant 36 mois et entre 2 et 8°C pendant six mois.<sup>316</sup>

• Des études de phase I ont accompagné la progression du développement jusqu'aux études actuelles d'immunogénicité et de sécurité de phase II du programme

de vaccin antirotavirus RV3-BB (études réalisées par le Murdoch Children's Research Institute) pour le vaccin antirotavirus chez le nourrisson.<sup>317,318</sup>

• L'International Medica Foundation a redéveloppé le vaccin Rotashield en vue de son administration en deux doses. La première peu après la naissance et la seconde à deux mois. Des essais cliniques de phase IIb ont été réalisés au Ghana.<sup>319-321</sup>



# Prix et accessibilité

Merck et GSK se partagent le marché des vaccins antirotavirus. Avec les vaccins antipneumococques conjugués (PCV) et papillomavirus humain (VPH), les vaccins antirotavirus comptent parmi les plus récents et les plus coûteux, ce qui rend leur accessibilité problématique.

Le vaccin Rotarix de GSK a l'avantage de suivre un schéma vaccinal à deux doses, contrairement au RotaTeq de Merck qui nécessite l'administration de trois doses. Ainsi, même si le prix par dose du Rotarix est supérieur à celui du RotaTeq, le prix par série de vaccination avec le Rotarix peut être encore inférieur.

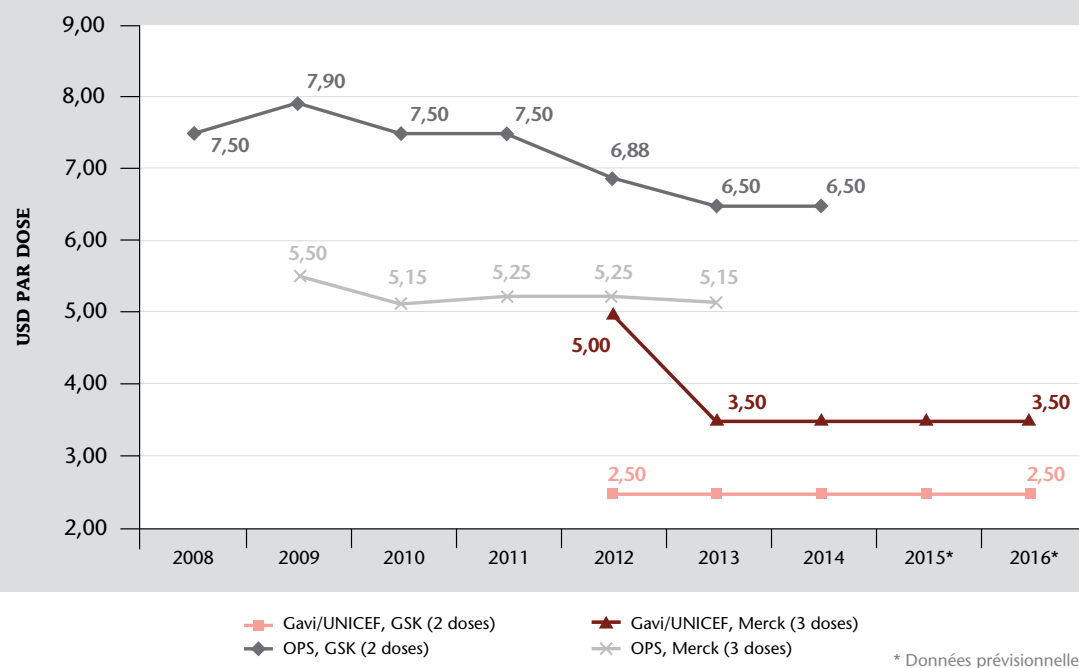
## ÉVOLUTION DES PRIX, UNICEF ET OPS

(Voir l'annexe A pour plus d'informations sur les prix mentionnés dans cette section)

✦ L'accord de l'UNICEF et Gavi avec les fabricants concernant les vaccins antirotavirus est récent (2012) et les prix n'ont pas beaucoup changé depuis cette date.

✦ Pour l'OPS, les prix des vaccins antirotavirus restent élevés, avec une baisse de seulement 6% et de 13% pour les produits Merck et GSK, respectivement, entre 2008 et 2014.

**Graphique 21 : Évolution des prix des vaccins antirotavirus pour l'OPS et Gavi/UNICEF**



Sources : Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF.

### Remarques et méthodologie :

- Pour l'UNICEF, le prix proposé par GSK n'est accessible qu'aux 73 pays qui étaient éligibles au soutien de Gavi en 2009, à condition que l'approvisionnement s'effectue par le biais de l'UNICEF. Le prix du vaccin de Merck « comprend 1) un nombre de doses fournies à 5USD pour un pays pendant la période 2013-2015 avec mise à disposition de doses gratuites mises à disposition en 2015-2016 à condition d'atteindre le nombre requis de doses à fournir, et 2) les quantités négociées pour d'autres pays au prix de 3,50USD ». <sup>11</sup>
- Lorsque les prix étaient exprimés en euros (vaccin antirotavirus de GSK), ils ont été convertis en dollars américains selon le taux de change annuel moyen de 2013 tel qu'indiqué par OANDA (taux de change des euros en dollars US : 1,3279). <sup>170</sup>

## PRIX DANS LES PAYS

Les prix des vaccins antirotavirus demeurent élevés, ce qui limite leur introduction dans les pays à revenu intermédiaire. Au Liban par exemple, le prix de détail\* du Rotarix (GSK) est 30 fois supérieur au prix UNICEF et plus de 2,7 fois au prix de détail pour l'Afrique du Sud (graphique 22). Le prix de détail du RotaTeq (Merck) au Liban est équivalent au prix du vaccin en Belgique (graphique 23), malgré un revenu national brut par habitant cinq fois plus élevé en Belgique qu'au Liban. Les laboratoires pharmaceutiques indiquent se baser sur l'écart du RNB par habitant pour établir des tarifs différenciés.

\* Le vaccin ne figurant pas dans le calendrier vaccinal national du Liban en 2014,<sup>31</sup> le prix de détail est celui auquel les particuliers peuvent acheter le vaccin dans le pays.

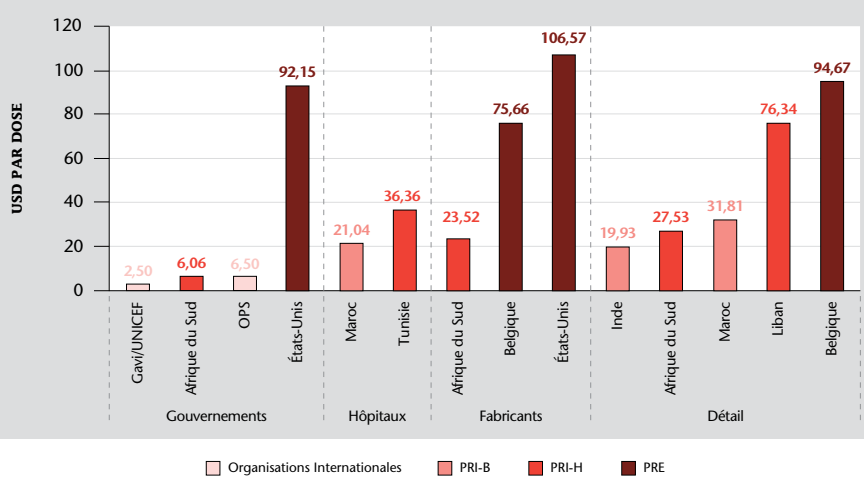
Plusieurs études considèrent que la vaccination antirotavirus est très rentable, dans les pays en développement, mais la plupart des études font état de prix de vaccin bien inférieurs au coût réel par dose payé par les pays à revenu intermédiaire.<sup>322,323</sup> Même si le prix n'est pas le seul élément qu'un pays prend en considération pour introduire le vaccin, « il a une influence non négligeable sur la rentabilité de la vaccination »,<sup>324</sup> et seule une baisse des prix actuels pourrait réduire les obstacles à l'introduction de la vaccination antirotavirus dans plusieurs pays à revenu intermédiaire.

Même dans les pays à revenu intermédiaire, le prix élevé des vaccins antirotavirus a été mentionné comme étant un obstacle à son introduction (ainsi que des problèmes de sécurité). En conséquence, la plupart des pays occidentaux, y compris le Royaume-Uni, la France et l'Allemagne,<sup>325-326</sup> ont retardé l'introduction du vaccin. Par exemple, le Royaume-Uni a annoncé l'introduction du vaccin dans son programme de vaccination à la fin 2012,<sup>326</sup> et la France uniquement au début de l'année 2014.<sup>327,328</sup>

La concurrence des pays émergents fournisseurs de vaccins devrait s'accroître entre 2015 et 2020, permettant la commercialisation du vaccin antirotavirus à un prix plus abordable. Bharat Biotech a annoncé que son vaccin Rotavac serait vendu à 1,0USD la dose pour

une administration en trois doses,<sup>85</sup> ce qui rend le schéma vaccinal complet 40 % moins cher que le prix le plus bas actuellement consenti à l'UNICEF pour un schéma (3,0USD vs 5,0USD). Dans des pays comme l'Inde, le prix par schéma vaccinal pourrait même être réduit de 12 à 17 fois.

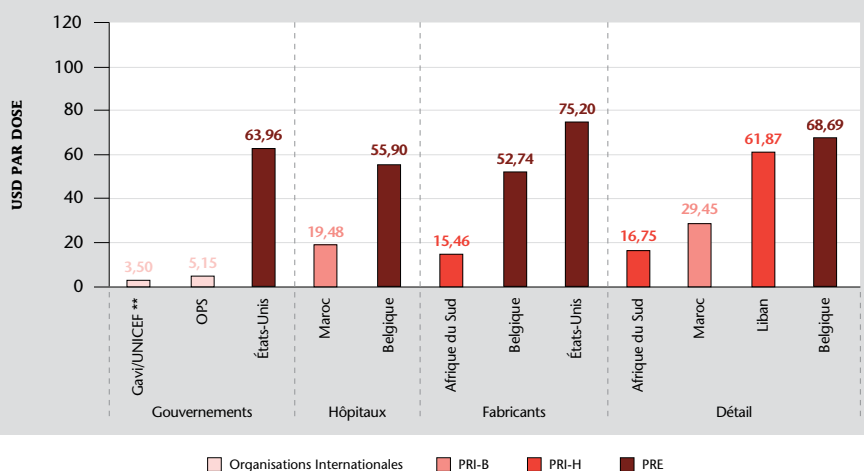
**Graphique 22: Prix du vaccin antirotavirus de GSK dans plusieurs pays, par catégorie de revenu et type de prix, 2013/2014\***



Sources: Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF, analyse des prix par pays.

\*Annexe A, section C.

**Graphique 23: Prix du vaccin antirotavirus de Merck dans plusieurs pays, par catégorie de revenu et type de prix, 2013/2014\***



\*\* Le prix du vaccin Rotavirus pentavalent, consiste en a) un certain nombre de doses devant être acquises au prix de 5 USD pour un seul pays en 2013-2015, avec des doses qui seront mises à disposition gratuitement en 2015-2016, sur le fait d'avoir réussi à se fournir le nombre de doses demandées, et b) des quantités définies par contrat pour d'autres pays au prix de 3,50 USD.

Sources: Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF, analyse des prix par pays.

\*Annexe A, section C.



© Emily Gerardo/MSF

## ••• Vaccins Antitétaniques (TT)



# Recommandations de l'OMS et informations générales

- Le tétanos est une maladie bactérienne infectieuse provoquée par le bacille *Clostridium tetani*, qui peut s'avérer mortelle. La maladie chez l'homme entraîne la production d'une neurotoxine très puissante, la tétanosspasmine, qui provoque des symptômes tels que la raideur et des spasmes musculaires.<sup>329</sup> La plupart des cas de tétanos surviennent dans des pays en développement chez les nouveau-nés ou chez les mères à la suite d'accouchements et de soins postnatals ayant eu lieu dans de mauvaises conditions d'hygiène. L'OMS estime qu'en 2010, 58 000 décès de nouveau-nés sont survenus à la suite d'un tétanos néonatal, et environ 72 600 enfants de moins de cinq ans sont décédés du tétanos en 2011.<sup>225,329-331</sup>
- Depuis 1999, l'OMS s'est fixé comme objectif d'éliminer le tétanos maternel et néonatal (TMN) dans le monde et d'atteindre et maintenir une couverture élevée par les trois doses de DTC pour prévenir le tétanos dans toutes les classes d'âges (voir plus loin l'encadré sur l'initiative pour l'élimination du tétanos maternel et néonatal).
- Dans les pays où la cible de l'élimination n'a pas été atteinte, l'OMS recommande d'adopter l'« approche haut risque », qui consiste à cibler les femmes en âge de procréer par le biais de campagnes concertées et d'actions supplémentaires de vaccination.<sup>329</sup>
- Les vaccins contre le tétanos sont disponibles sous plusieurs formes : anatoxine tétanique seule (TT), anatoxine associée avec les vaccins antidiphtériques et anticoquelucheux ; (DTCe, DTCa), anatoxine diphtérique seule (DT, dT ; les vaccins contenant, respectivement, de l'anatoxine diphtérique fortement dosée (D) ou faiblement dosée (d)) ; ou comme composant du vaccin pentavalent (DTCe).<sup>329</sup>
- Dans les pays où le tétanos maternel et néonatal (TMN) est prédominant, toutes les femmes enceintes doivent être vaccinées avec au moins une dose de vaccin contenant de l'anatoxine tétanique (généralement dT). Les femmes enceintes dont l'historique de vaccination est inconnu doivent recevoir deux doses : la première aussitôt que possible, la seconde au minimum 4 semaines après.<sup>329,332</sup>
- Il est recommandé que les zones où l'accès à des services de vaccination est limité ou lorsque la cible de l'élimination (moins d'un cas pour 1 000 naissances vivantes) n'a pas été atteinte adoptent l'« approche haut risque ». Cette approche consiste à offrir à toutes les femmes en âge de procréer trois doses d'anatoxine tétanique sur une période de 12 mois, en essayant d'atteindre cinq doses si possible.<sup>329,332</sup>

Vaccin	Âge de la 1 <sup>re</sup> dose	Doses dans les séries primaires (intervalle entre les doses)	Rappel
Vaccin DTC, série primaire	< 1 an (doses à administrer à 6, 10, 14 semaines)	3 (4 semaines minimum entre les 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> doses et entre les 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> doses)	1 <sup>er</sup> rappel DTC à 1 - 6 ans Pour les enfants de 4 à 7 ans, 1 <sup>er</sup> rappel administré sous forme DT 2 <sup>e</sup> à 12 - 15 ans (TT) 3 <sup>e</sup> rappel (6 <sup>e</sup> dose de vaccin tétanique global) pour les femmes au moment de la première grossesse (TT)





# Produits & fabricants

Produit <sup>113</sup>	Fabricant	Date PQ OMS	Forme et présentation	Prix le plus bas connu (UNICEF, USD <sup>333</sup> )	Pastille de contrôle du vaccin (VVM) et volume de la chaîne du froid (par dose)
<b>Teatox TT</b> Vaccin anatoxine tétanique	BB-NCIPD	Mai 2006	Liquide, flacons de 10 et 20 doses*	n.d.	VVM 14
					Carton de 10 flacons, flacons de 10 doses = 4,12 cm <sup>3</sup>
					Carton de 10 flacons, flacons de 20 doses = 2,05 cm <sup>3</sup>
<b>Vaccin TT</b> Anatoxine tétanique	Bio Farma	Mars 1999	Liquide, flacons de 10 et 20 doses*	10 doses: 0,095 (2013)	VVM 30
					Boîte de 10 flacons, flacons de 10 doses = 2,10 cm <sup>3</sup>
					Boîte de 10 flacons, flacons de 20 doses = 0,75 cm <sup>3</sup>
<b>Vaccin antitétanique</b> (1 dose Uniject)	Bio Farma	Oct. 2003	Liquide, 1 dose Uniject	n.d.	VVM 30
					Emballage secondaire de 100 = 12 cm <sup>3</sup>
<b>Vaccin antitétanique</b> adsorbé	Biological E	Déc. 2009 (flacon 20 doses)	Liquide, flacons de 1, 10 et 20 doses	10 doses: 0,070 20 doses: 0,050	VVM 30
		Boîte de 48 flacons, flacons 1 dose = 14,70 cm <sup>3</sup>			
		Juil. 2012 (flacons 1 et 10 doses)			Boîte de 30 flacons, flacons 10 doses = 3,90 cm <sup>3</sup>
					Carton de 20 flacons, flacons 20 doses = 2,90 cm <sup>3</sup>
<b>Tetavax</b> Vaccin anatoxine tétanique	Sanofi Pasteur	Juil. 1997	Liquide, flacons de 10 et 20 doses*	n.d.	Pas de VVM
					10 flacons de 10 doses = 2,46 cm <sup>3</sup>
<b>Vaccin antitétanique</b> (adsorbé)	Serum Institute of India	Avr. 1995	Liquide, ampoule 1 dose	10 doses: 0,077 20 doses: 0,053	VVM 30
			Liquide, flacons de 10 et 20 doses*		Carton de 50 ampoules, ampoules 1 dose = 15,71 cm <sup>3</sup>
			Cartons de 50 flacons, flacons 10 doses = 2,61 cm <sup>3</sup>		
					Cartons de 25 flacons, flacons 20 doses = 2,43 cm <sup>3</sup>
<b>ShanTT</b> Vaccin anatoxine tétanique	Shantha Biotechnics	Août 2007	Liquide, flacons de 10 et 20 doses*	10 doses: 0,080	VVM 14
					Carton de 30 flacons, flacons 10 doses = 4,36 cm <sup>3</sup>
					Carton de 30 flacons, flacons 20 doses = 2,57 cm <sup>3</sup>

## PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT

❖ Le fabricant chinois Walvax a un vaccin antitétanique en phase III des essais cliniques.<sup>334</sup>

## DÉFIS

❖ Le manque d'infrastructure de santé adaptée dans les pays à fort taux de prévalence de TMN continue de faire obstacle à l'amélioration des actions de vaccination systématique et supplémentaire visant à lutter contre le TMN.<sup>332,335,336</sup>

❖ Il existe toujours d'importants déficits de financement pour poursuivre des actions clés de vaccination ciblant le TMN visant à renforcer les programmes de vaccination existants et les campagnes de vaccination supplémentaires.<sup>332,337</sup>

\* Les flacons multidoses entamés peuvent être conservés en vue de sessions ultérieures de vaccination pendant 28 jours maximum, à condition que certaines conditions soient respectées (politique de l'OMS sur l'utilisation des flacons de vaccins multidoses entamés).<sup>172</sup>

## INITIATIVE POUR L'ÉLIMINATION DU TÉTANOS MATERNEL ET NÉONATAL

Le premier appel à éradiquer le tétanos néonatal a été lancé par l'Assemblée mondiale de la Santé en 1989 et il a été réaffirmé dix ans plus tard avec l'appel à éliminer le tétanos maternel (le tétanos néonatal est considéré comme éliminé dans un pays lorsqu'on en dénombre moins d'un cas par an pour 1 000 naissances vivantes dans chacun des districts de ce pays). Cependant, ni l'objectif original d'élimination du tétanos néonatal avant 1995, ni l'objectif ultérieur d'élimination du tétanos maternel avant 2005 n'ont été atteints et les avancées ont été lentes. L'initiative pour l'**Élimination du tétanos maternel et néonatal** (ETMN) a été relancée en 1999 et l'objectif actuel est de parvenir à l'élimination de la maladie d'ici 2015.<sup>329,332</sup> Globalement, 54 pays ont démarré ou développé des actions de vaccination supplémentaires contre le tétanos (AVS-TT) entre 1999 et 2012.<sup>330</sup>

Les stratégies pour mener cette initiative à bien visent en priorité à promouvoir des pratiques d'accouchement dans des bonnes conditions d'hygiène, la vaccination systématique des femmes enceintes, des AVS-TT dans les régions à haut risque, et la surveillance.<sup>331</sup> Le coût de vaccination des femmes à raison de trois doses de vaccin antitétanique dans le cadre des AVS-TT est estimé à environ 1,80 USD<sup>335</sup> par femme. En décembre 2013, 34 pays (sur les 59 pays identifiés n'avaient pas éliminé le TMN en 1999) avaient réussi à éliminer le TMN; il reste donc encore 25 pays d'où la maladie doit être éliminée.<sup>331,330</sup> L'initiative ETMN est soutenue par les secteurs publics et privés, avec le concours de parties prenantes telles que des gouvernements, des sociétés civiles, la Fondation Bill & Melinda Gates, Gavi, le PATH, l'UNICEF, l'USAID, l'OMS et d'autres. Le financement par Gavi a atteint 61,4 millions USD, avec

des fonds fournis par l'IFFIm (Facilité internationale de financement pour la vaccination) depuis 2007 au profit de 32 pays.<sup>337</sup> En 2010, l'association Kiwanis s'est également associée à l'UNICEF dans le cadre du projet « Eliminate »; grâce à ce partenariat, 51 millions USD ont été réunis à ce jour (l'objectif étant d'atteindre 110 millions USD avant 2015).<sup>335</sup>

Alors que de plus en plus de pays se rapprochent de la phase d'élimination, le plan stratégique 2012-2015 actuel vise l'élimination complète et pérenne de la maladie. Le coût estimé pour éliminer le TMN au moyen essentiellement d'AVS entre 2012 et 2015 est de 227 millions USD. Une des plus grandes difficultés est la disponibilité des fonds.<sup>332</sup> Cette initiative est en effet en concurrence avec d'autres priorités mondiales de santé, telles que l'éradication de la rougeole et de la poliomyélite.<sup>336</sup>



© Ton Koene



# Prix et accessibilité

## ÉVOLUTION DES PRIX, UNICEF ET OPS

(Voir l'annexe A pour plus d'informations sur les prix mentionnés dans cette section)

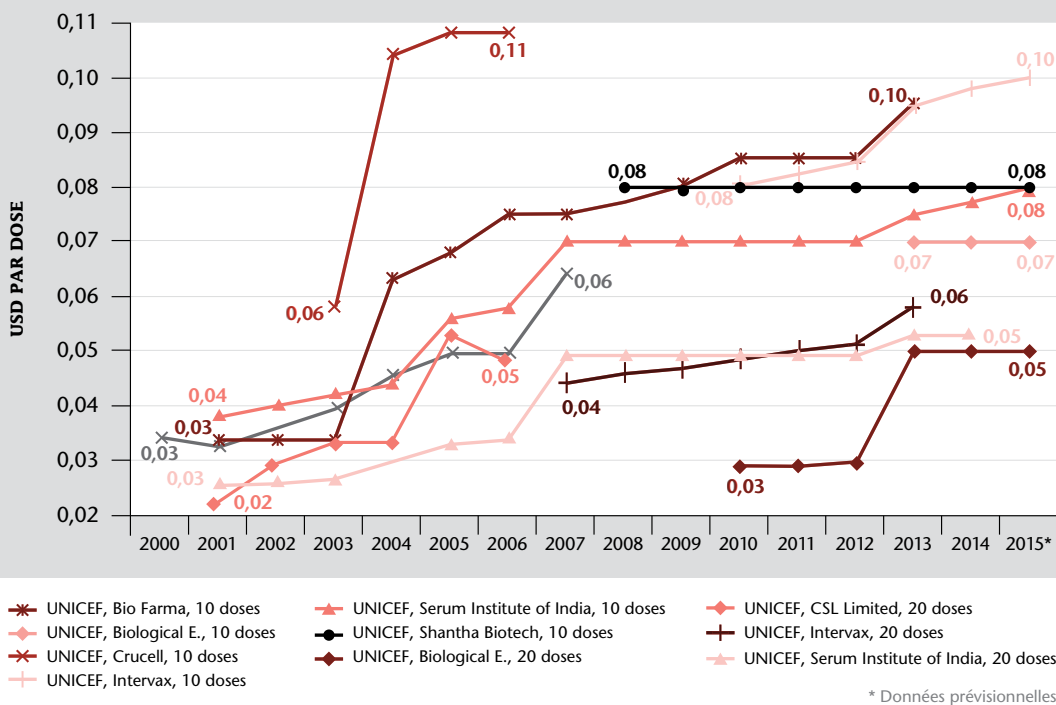
Comme le montre le graphique ci-dessous (graphique 24), le prix des vaccins antitétaniques fournis à l'UNICEF est relativement bas : entre 0,05 USD et 0,093 USD par dose en 2014.

Toutefois, malgré le nombre important de fabricants et un prix

généralement bas, le prix le plus bas disponible pour l'UNICEF a augmenté de 127% entre 2001 et 2004 (les prix les plus bas étant de 0,22USD/dose pour un vaccin de CSL Limited en flacon de 20 doses en 2001, et de 0,50USD/dose pour un vaccin de Biological E en flacon de 10 doses en 2014

La multiplicité des fournisseurs et une concurrence tarifaire risquent d'écarter les fabricants de princes du marché. Crucell a décidé de quitter le marché des vaccins antitétaniques parce qu'il ne pouvait plus faire face à des prix plus bas, offerts par d'autres fournisseurs à l'UNICEF.

**Graphique 24: Évolution des prix des vaccins antitétaniques (TT) pour l'OPS et l'UNICEF**



Sources : Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF.

### Remarques :

- Pour l'UNICEF, lorsque les accords prévoient plusieurs prix pendant une année calendaire ou pour différents pays ou groupes de pays, le prix le plus bas a été retenu.
- Non représenté dans le graphique : Intervax proposait des présentations en 10 et 20 doses à l'UNICEF au prix de 0,037 - 0,043 USD la dose et de 0,024 - 0,027 USD (respectivement) en 2001-2003 ; Sanofi Pasteur proposait des présentations en 10 et 20 doses à l'UNICEF au prix de 0,08 USD la dose en 2003.
- Novartis a fourni des vaccins antitétaniques à l'UNICEF mais s'est opposé à la publication des prix.

## PRIX DANS LES PAYS

Le graphique ci-dessous (graphique 25) montre que le prix des vaccins antitétaniques est bas pour les organisations internationales, mais il monte jusqu'à 7,74 USD dans le secteur privé (République tchèque).

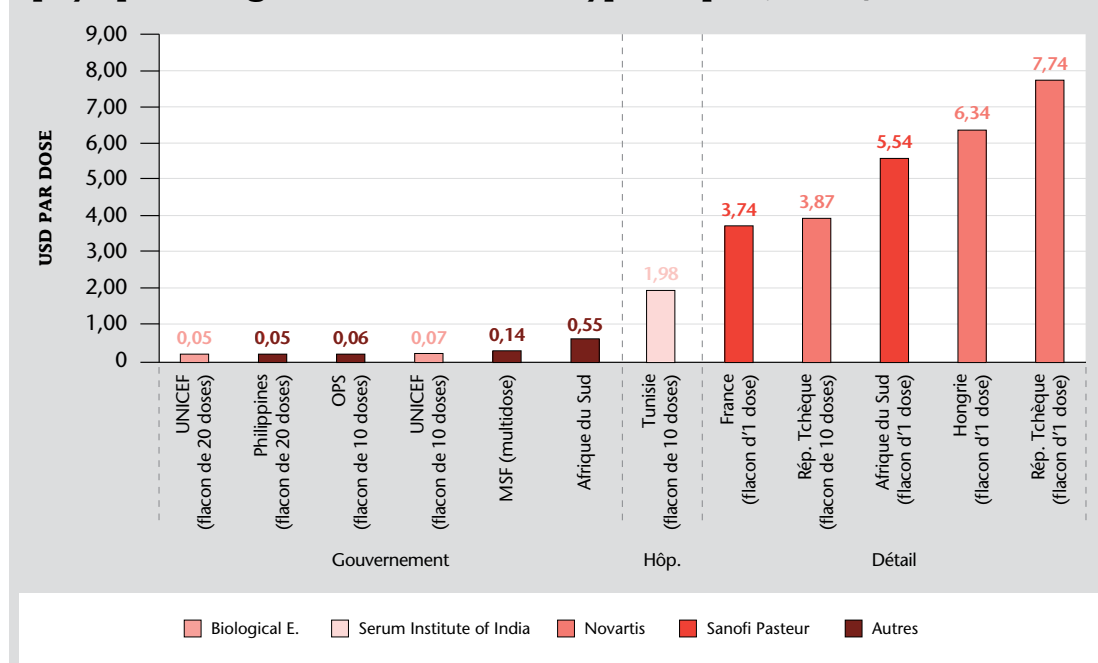
En dehors des achats gouvernementaux, des prix bas

semblent être proposés par les fabricants des pays émergents. Par exemple, dans les hôpitaux tunisiens, un vaccin antitétanique de Serum Institute of India est disponible à 1,98 USD par dose.

Une étude réalisée par le Pakistan en 2004 indiquait que les AVS visent

la prévention du tétanos néonatal s'avéraient rentables (0,04 USD la dose de vaccin, représentant 11 % du coût total de vaccination, à 0,40 USD par dose administrée).<sup>338</sup> Le vaccin est disponible à un prix proche de celui-ci via les organisations internationales telles que l'UNICEF.

**Graphique 25: Prix des vaccins antitétaniques dans plusieurs pays par catégories de revenu et type de prix, 2013/2014\***



**Sources:** Fonds de roulement de l'OPS, Division des approvisionnements de l'UNICEF, MSF Supply, analyse des prix par pays.

\*Annexe A, section C.

### Remarques:

- Les chiffres entre parenthèses correspondent aux nombres de doses par flacon, lorsque l'information est connue.
- Le prix MSF s'entend selon l'Incoterm CPT (voir l'Annexe C).
- Les Philippines s'approvisionnent via l'UNICEF.
- Seul le prix le plus bas pour l'OPS, l'UNICEF et MSF est mentionné dans le graphique.

# ANNEXE A: SOURCES ET MÉTHODOLOGIE D'ANALYSE DES PRIX

## 1. ORGANISATIONS INTERNATIONALES

### UNICEF

**Sources:** Division des approvisionnements de l'UNICEF;<sup>86,11</sup> Recommandations de l'OMS pour la vaccination systématique ; tableaux récapitulatifs;<sup>124</sup> Liste OMS des vaccins préqualifiés.<sup>113</sup>

**Date d'extraction:** 11 mars 2014.

#### Définitions et commentaires:

- Les données indiquent le prix par dose par produit par fournisseur et par année calendaire, sur la base d'accords d'approvisionnement pluri-annuels.
- Les données indiquent la plupart des prix CPT (Port payé jusqu'à) pour 2001 - 2003 ; FCA (Franco transporteur)\* pour 2004 - 2006 et au-delà.
- Lorsque les accords prévoient plusieurs prix pendant une année calendaire ou pour différents pays ou groupes de pays, le prix le plus bas a été retenu.
- Les données collectées concernent essentiellement les vaccins pédiatriques.
- Les graphiques ne comprennent pas les fabricants qui ont refusé de fournir leurs prix UNICEF ( par exemple Novartis). Les fabricants qui ont fourni un vaccin pendant un an seulement ne sont pas non plus représentés la plupart du temps.
- Lorsque les prix étaient exprimés en euros, ils ont été convertis en dollars américains selon le taux de change annuel moyen de 2013 tel qu'indiqué par OANDA170 (taux de change des euros en dollars US: 1,3279).

\* Incoterms: Voir l'annexe C

### OPS

**Sources:** Site Web du Fonds de roulement de l'OPS;<sup>67</sup> Archives et Bulletins d'immunisation de l'OPS;<sup>339</sup> Liste OMS des vaccins préqualifiés.<sup>113</sup>

**Date d'extraction:** 11 mars 2014.

#### Définitions et commentaires:

- Les données indiquent le prix par dose par produit par fournisseur et par année calendaire, sur la base d'accords annuels. Il s'agit de prix moyens pondérés (PMP), sauf si un nom de fabricant est précisé.
- Les hypothèses sur le fabricant ont parfois été émises sur la base de la liste OMS des vaccins préqualifiés et, le pays d'origine, lorsque l'information était disponible.
- L'OPS ne précise pas l'Incoterm utilisé lors de son achat des vaccins. Les prix sont supposés être CPT (Port payé jusqu'à), FOB (Franco à bord) ou FCA (Franco transporteur).

### MSF

**Source:** MSF Supply.

**Date d'extraction:** 28 mai 2014.

#### Définitions et commentaires:

- Devis brut de chaque fabricant. Les Incoterms varient par vaccin et par fabricant.
- Les données collectées concernent essentiellement les vaccins pédiatriques.
- Lorsque les prix étaient exprimés en euros, ils ont été convertis en dollars américains selon le taux de change annuel moyen de 2013 tel qu'indiqué par OANDA170 (taux de change des euros en dollars US: 1,3279).
- Dans l'analyse, MSF figure dans la catégorie « organisation internationale ».



## 2. PAYS

### A. AVERTISSEMENT

Pour constituer une base de données des prix en vue de leur publication, nous nous sommes efforcés d'utiliser des informations aussi précises et actualisées que possible et nous avons pris toutes les précautions nécessaires pour vérifier l'exactitude et la fiabilité des données utilisées dans l'analyse. MSF ne peut en aucun cas être tenu pour responsable de données et de contenus provenant de sites Web tiers.

- ❖ Dans la mesure du possible, les données sont présentées sous une forme permettant des comparaisons. Cependant, en raison de la complexité des prix des vaccins et du manque de transparence concernant les éléments tarifaires, tous les prix ne sont pas toujours comparables. Les comparaisons dépendent de situations spécifiques et de facteurs susceptibles d'affecter les prix et propres à chaque pays. Reportez-vous aux informations des pays, aux sources et aux définitions.
- ❖ La mention de produits spécifiques ne signifie pas que MSF entérine ou recommande les produits spécifiques d'une société.
- ❖ Tous les prix sont indiqués en dollars américains (USD). La variabilité des taux de change peut donner lieu à des différences de prix. Pour compenser cette variabilité, le taux utilisé pour toutes les données de prix est le taux de change moyen sur une année (moyenne de 2013 : du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2013) tel qu'indiqué par l'OANDA,<sup>170</sup> sauf mention contraire.
- ❖ L'objectif global de cette analyse

est de montrer les différences de prix qui existent entre les pays et l'absence de données facilement accessibles et comparables sur les prix des vaccins. En raison du manque d'informations descriptives qui permettraient une contextualisation précise des données, cette analyse ne peut pas être utilisée comme un outil indépendant de comparaison des prix des vaccins mondiaux.

### B. DESCRIPTION DES DONNÉES

#### Méthodologie

- ❖ Sources utilisées : registres nationaux des pays, sites Web des ministères de la Santé, recherche documentaire, étude de la presse et communications personnelle.
- ❖ Les données collectées concernent essentiellement les vaccins pédiatriques et les produits préqualifiés par l'OMS.
- ❖ La sélection de pays inclus dans la base de données repose principalement sur la disponibilité des informations.
- ❖ La collecte et la mise en forme des prix à partir des registres locaux ont été réalisées entre avril et mai 2014 ; 320 prix de 13 pays ont été recueillis.
- ❖ Les recherches dans les registres nationaux des prix de médicaments ont été effectuées à partir du système ATC (Anatomique Thérapeutique Chimique) de l'OMS pour la classification des médicaments, des noms de produits, des noms d'antigènes, des noms de fabricants, selon les

informations fournies dans chaque base de données. Au besoin, les recherches ont été menées dans les langues locales.

- ❖ En cas de doute sur la fiabilité et l'exactitude des données fournies, celles-ci n'ont pas été incluses dans l'analyse (p. ex. erreurs de noms de produits, absence d'identification claire du produit ou du fabricant, présentations de produits irréalistes, etc.)
- ❖ Il n'existait habituellement aucune mention des Incoterms associés aux prix des vaccins. Dans cette analyse, tous les prix s'entendent DDP (Rendu droits acquittés), sauf indication contraire.
- ❖ Les difficultés rencontrées pour collecter les données et qui peuvent influencer sur l'analyse sont notamment les suivantes :
  - Sites Web difficiles à consulter, contenant des informations en langue locale uniquement ;
  - Liste de prix parfois difficiles à lire, sans cohérence au niveau des noms d'antigènes, de produits ou de fabricants ;
  - Absence d'informations descriptives et éléments de prix parfois non détaillés (p. ex. taxes, frais de logistique, taux de change, marges du grossiste et du détaillant, etc.) et peu ou pas d'informations sur les systèmes d'approvisionnement et les Incoterms utilisés ;
  - Des objectifs de prix parfois ambigus (prix au public, aux hôpitaux, aux programmes spécifiques, etc.).

## Catégories de prix

- Les prix des vaccins peuvent comprendre différents éléments comme le montre l'illustration ci-dessous.
- Pour les besoins de notre analyse, les prix des vaccins ont été classés selon les quatre types suivants :

- **Prix « gouvernement » (Gouv.)** : prix payé par le gouvernement pour les programmes nationaux de vaccination.
- **Prix « hôpital » (Hôp./Hôpitaux)** : prix payé dans

les hôpitaux et les institutions publiques.

- **Prix « fabricant » (Fab.)** : prix du vaccin avant son introduction dans le circuit de distribution en gros et au détail ; ce prix n'inclut pas les marges du grossiste ou du détaillant, mais peut inclure les taxes et les coûts de transport.
- **Prix de « détail » (Dét.)** : prix payé par la population, incluant les taxes, les coûts de transport et les marges (parfois appelé prix « secteur privé »).

- Tous les prix, à l'exception du prix « gouvernement » sont les prix officiels, disponibles en dehors des programmes de vaccination gouvernementaux.
- Dans certains pays, l'assurance-maladie couvre le coût du vaccin acheté sur le marché privé, ce qui représente une charge pour les régimes publics d'assurance-maladie. Dans d'autres pays où le vaccin n'est pas remboursé par ces assurances, le prix de « détail » est un coût qui pèse directement sur le budget personnel.

## Les composantes du prix d'un vaccin\*



### COMMENTS

- Prix initial du vaccin, sur le site de production du fabricant.
- Le vendeur ou l'acheteur couvrent ce coût, en fonction des Incoterms définis dans le contrat.
- DDP (Delivered Duty Paid) il s'agit du prix du bien quand il est mis à la disposition de l'acheteur. Dans notre analyse des pays nous avons considérés que les prix fabricants sont des prix DDP.
- Les appels d'offre gouvernementaux ne contiennent pas de taxes ou coût supplémentaires. Par moment les prix gouvernement est le prix ex-works et ne comprend pas d'autres coûts.
- Les marges des pharmaciens sont généralement encadrées par une loi.
- Le prix hôpital, ne comprend pas les frais administratifs.

## SPÉCIFICATIONS DES PAYS

Les 13 pays analysés sont classés comme suit :

Pays, devise	Taux de change en USD, moyenne année 2013	RNB par habitant (USD 2012)	Classification du pays	Couverture PCV3 en 2013 (%)	Couverture DTC3 en 2013 (%)	Cohorte de naissances, en milliers
Inde, INR	0,0172	1 580	PRI-B	n.d.	76	25 595,2
Philippines, PHP	0,0235	2 500	PRI-B	n.d.	94	2 403,9
Maroc, MAD	0,1178	2 960	PRI-B	82	99	749,9
Tunisie, TND	0,6135	4 150	PRI-H	n.d.	98	189,5
Thaïlande, THB	0,0325	5 210	PRI-H	n.d.	99	686,7
Afrique du Sud, ZAR	0,1038	7 610	PRI-H	87	90	1 098,8
Liban, LBP	0,0007	9 190	PRI-H	n.d.	98	63,8
Brésil, BRL	0,4643	11 630	PRI-H	93	95	2 994,6
Hongrie, HUF	0,0045	12 380	PRI-H	92	99	98,1
République tchèque, CZK	0,0511	18,120	PHR	n.d.	99	118,3
France, EUR	1,3279	41,750	PHR	89	99	791,9
Belgique, EUR	1,3279	44,660	PHR	93	99	129,3
États-Unis, USD	1,0000	52,340	PHR	92	94	4 229,9
Sources	OANDA <sup>170</sup>	World Bank <sup>45</sup>	Banque mondiale <sup>97</sup>	Couverture vaccinale OMS <sup>31</sup>	Couverture vaccinale OMS <sup>31</sup>	World Population Prospects <sup>340</sup>

**n.d.** : non disponible dans le pays

**Remarque :** sur la catégorie de revenu : les économies sont divisées en fonction du RNB par habitant de 2012, calculé d'après la méthode Atlas de la Banque mondiale.<sup>45,97</sup> Les catégories sont :

- pays à revenu intermédiaire (PRI), 1 035 USD ou moins
- pays à revenu intermédiaire -bas (PRI-B), 1 036 à 4 085 USD
- pays à revenu intermédiaire -haut (PRI-H), 4 086 à 12 615 USD
- pays à haut revenu (PHR), 12 616 USD ou plus

## C. SOURCES ET DÉFINITIONS PAR PAYS

### Belgique

#### Sources :

- INAMI, <http://www.inami.fgov.be/care/fr/hospitals/specific-information/forfaitarisation/index.htm>.
- Autres sources: Le Soir,<sup>156</sup> VaxInfo.org.<sup>341</sup>

**Dernière mise à jour :** 1<sup>er</sup> avril 2014.

**Date d'extraction :** 5 mai 2014.

#### Catégories de prix :

- Prix fabricant: prix sans les frais de transport, les marges et les taxes.
- Prix hôpital: prix payé dans les hôpitaux.
- Prix de détail: prix payé en pharmacie; inclut la marge du grossiste, la marge du pharmacien, les frais de transport et la TVA.

#### Informations supplémentaires :

- Le prix spécial du vaccin VPH Gardasil de 20 euros par dose dans la Région flamande a été obtenu suite à un appel d'offres. Les deux fabricants du vaccin VPH ont répondu à l'appel d'offres et la Région flamande a octroyé la totalité du marché à la société qui a fait la meilleure offre (525 000 doses par an pendant cinq ans). En Belgique, il n'existe pas d'appel d'offres au niveau national pour les médicaments ou les vaccins.

### Brésil

#### Sources :

- Portal da Transparencia, Gouvernement fédéral: <http://www.portaldatransparencia.gov.br/convenios/DetailhaConvenio.asp?CodConvenio=677932&TipoConsulta=0>.
- Autres sources: Agencia Brasil,<sup>154</sup> The Financial Times,<sup>275</sup> FirstWord-Pharma.<sup>274</sup>

**Date d'extraction :** 5 mai 2014.

#### Catégories de prix :

- Prix gouvernement: prix obtenu via des accords avec les laboratoires pharmaceutiques.

#### Informations supplémentaires :

- Le Brésil utilise des accords de transfert de technologie qui permettent aux pays d'accéder aux vaccins (p. ex. le VPH et le PCV) à des prix réduits ; à long terme toutefois, ce genre de partenariat pourrait empêcher le Brésil de profiter de la concurrence si les fabricants des pays émergents commercialisent des produits moins chers durant la période du contrat.

### République tchèque

**Source :** SUKL, State Institute for Drug Control, <http://www.sukl.eu/sukl/list-of-reimbursed-medicinal-products-valid-as-of-1-4-2014>.

**Dernière mise à jour :** 1<sup>er</sup> avril 2014.

**Date d'extraction :** 25 avril 2014.

#### Catégories de prix :

- Prix fabricant: prix net du fabricant (départ usine), sans les marges du grossiste et du détaillant et sans la TVA de 15 %
- Prix de détail: prix de détail brut, prix final pour le consommateur. Inclut le prix fabricant, plus la marge bénéficiaire maximale autorisée par la réglementation des prix du ministère de la Santé et la TVA.

#### Informations supplémentaires :

- Agissant conformément à la section 39n(1) de la Loi 48/1997 Coll. sur le régime public d'assurance maladie, version modifiée, l'Institut national pour le contrôle des médicaments publie la Liste des prix

et des remboursements des produits médicaux et alimentaires à usage médical spécifique.

- La Liste, publiée le premier jour de chaque mois, répertorie les produits médicinaux et alimentaires couverts par l'assurance de santé publique et qui sont remboursés sur décision de l'Institut, en spécifiant le prix maximum ou annoncé départ usine, le montant et les conditions de remboursement, y compris le montant maximum de remboursement pour le consommateur final.

### France

**Source :** AMELI, Base de données des médicaments et informations tarifaires: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/index\\_presentation.php?p\\_site=](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_presentation.php?p_site=).

**Dernière mise à jour :** 29 avril 2014.

**Date d'extraction :** 5 mai 2014.

#### Catégories de prix :

- Prix fabricant: prix sans les frais de transport, les marges et les taxes.
- Prix de détail: prix payé en pharmacie; inclut la marge du grossiste, la marge du pharmacien, les frais de transport et la TVA.

#### Informations supplémentaires :

- Seuls les vaccins remboursés figurent dans la liste.
- Les données sont actualisées toutes les semaines.

## Hongrie

**Source:** National Health Insurance Fund Administration (OEP): [http://www.oep.hu/portal/page?\\_pageid=35,56067708&\\_dad=portal&\\_schema=PORTAL](http://www.oep.hu/portal/page?_pageid=35,56067708&_dad=portal&_schema=PORTAL).

**Dernière mise à jour:** 14 janvier 2014.

**Date d'extraction:** 24 avril 2014.

### Catégories de prix:

- Prix fabricant: prix sans les marges du grossiste et du détaillant et les taxes.
- Prix de détail: inclut les marges du grossiste et du détaillant et les taxes (5%).

## Inde

### Sources:

- Communications avec un cabinet privé.
- R. Lodha and A. Bhargava 2010.<sup>342</sup>

### Catégories de prix:

- Prix de détail: prix de détail maximum officiel, avec toutes les taxes, tel qu'indiqué sur la boîte du vaccin.

### Informations supplémentaires:

- Les données de prix sont celles de 2008 et de 2014.

## Liban

**Source:** Lebanon Drugs Public Price List: <http://www.moph.gov.lb/Drugs/Pages/Drugs.aspx>.

**Dernière mise à jour:** 1<sup>er</sup> avril 2014.

**Date d'extraction:** 18 avril 2014.

### Catégories de prix:

- Prix fabricant: la marge du pharmacien a été soustraite du prix de détail pour fournir le prix sans marge. Ce prix est une estimation représentant le prix fabricant avec les

taxes et les frais de transport.

- Prix de détail: prix tel qu'il apparaît sur le site Web, comprenant la marge du pharmacien (entre 19,35 % et 23,08 %)

### Informations supplémentaires:

- Drugs Public Price List conformément à la résolution 51/1 et basée sur l'archive relative aux taux de change n°14/2/9990 parue le 10 avril 2014

## Maroc

**Source:** Agence Nationale de l'Assurance Maladie (ANAM) - guide des médicaments remboursables: [http://www.assurancemaladie.ma/anam.php?id\\_espace=6&id\\_srub=19](http://www.assurancemaladie.ma/anam.php?id_espace=6&id_srub=19).

**Date d'extraction:** 21 avril 2014.

### Catégories de prix:

- Prix hôpital: prix accessible aux hôpitaux. Défini sur le site Web de l'ANAM comme « Prix en Établissement de soins ».
- Prix de détail: prix accessible au public dans les pharmacies. Défini sur le site Web de l'ANAM comme « Prix Officine (Pharmacie) ».

### Informations supplémentaires:

- Tous les vaccins de cette liste sont remboursés, sauf les vaccins VPH et antirotavirus. Tous les vaccins sont remboursés au taux de 100%.

## Philippines

**Source:** Communication avec un contact PEV du pays.

**Date:** 10 mars 2014.

### Catégories de prix:

- Prix gouvernement: prix des vaccins achetés par le département PEV du ministère de la Santé

### Informations supplémentaires:

- Aux Philippines, la plupart des vaccins

sont achetés par le biais de la DA de l'UNICEF; par conséquent, les prix sont pour la plupart similaires à ceux publiés par l'UNICEF.

## Afrique du Sud

### Sources:

- South African Medicine Price Registry: <http://www.mpr.gov.za/>.
- Communication avec le ministère de la santé (South African Department of Health)

**Dernière mise à jour:** 12 mars 2014.

**Date d'extraction:** 4 avril 2014.

### Catégories de prix:

- Prix gouvernement: sans les frais de transport et la TVA.
- Prix fabricant: sans les frais de logistique et la TVA.
- Prix de détail: prix sortie usine unique, qui représente le prix maximum à facturer pour un produit, y compris les frais de logistiques, la TVA, etc.

### Informations supplémentaires:

- Les prix du Medicine Price Registry sont fournis par produit et par ml (le prix par dose doit être calculé).
- En Afrique du Sud, les vaccins PEV sont achetés via BioVac et les contrats prévoient parfois des dispositions pour un transfert de technologie à BioVac afin que le pays puisse constituer ses propres infrastructures de fabrication.
- Le taux de change du rand sud-africain et celui du dollar américain sont variables; par conséquent, une partie des différences de prix avec ceux d'autres pays peut être due aux fluctuations du taux de change.



## Thaïlande

**Source:** Thailand National Health Security Office (NHSO).

**Date:** 1<sup>er</sup> mai 2014.

### Catégories de prix:

- Prix gouvernement: prix hors frais généraux conformément au système VMI (Vendor Managed Inventory) de l'organisation pharmaceutique du gouvernement thaïlandais (GPO, Government Pharmaceutical Organisation) (5% pour les vaccins).

### Informations supplémentaires:

- Pour les vaccins, le NHSO fournit uniquement deux des vaccins analysés. Le Department of Disease Control (DDC) est le principal fournisseur de vaccins pour le secteur public.
- Le prix cité ici est le plus bas prix disponible pour ce produit.

## Tunisie

**Source:** Pharmacie Centrale de Tunisie: [http://www.phct.com.tn/index.php?option=com\\_searchproduct&view=searchproduct&Itemid=48&lang=en&ctg=M](http://www.phct.com.tn/index.php?option=com_searchproduct&view=searchproduct&Itemid=48&lang=en&ctg=M).

**Dernière mise à jour:** 19 mars 2014.

**Date d'extraction:** 24 avril 2014.

### Catégories de prix:

- Prix hôpital: prix accessible aux hôpitaux, hors taxes.

## États-Unis d'Amérique

**Source:** Site Web des Centers for Disease Control and Prevention (CDC): <http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/index.html>.

**Dernière mise à jour:** 1<sup>er</sup> avril 2014.

**Date d'extraction:** 4 avril 2014.

### Catégories de prix:

- Prix gouvernement: pour les vaccins inclus dans la liste des vaccins pédiatriques «CDC Vaccines for Children Program (VFC)». Le prix inclut la taxe fédérale d'accise (Federal Excise Tax) et les frais de transport. Il correspondrait au prix DDP (Rendu droits acquittés) sur le lieu de destination.
- Prix fabricant: les prix du secteur privé sont ceux signalés chaque année par les fabricants aux CDC.

### Informations supplémentaires:

- Les listes de prix des vaccins du CDC fournissent les prix mentionnés dans les contrats avec le CDC, établis pour l'achat de vaccins par les programmes de vaccination qui bénéficient des subventions (services de santé des États, projets de vaccination de certaines grandes villes et certains territoires américains, actuels ou anciens). Les prix cités incluent la taxe fédérale d'accise (FET) et les frais de transport. Les fournisseurs privés et les citoyens ne peuvent pas acheter directement des vaccins via des contrats CDC.

# ANNEXE B: CONTACTS DANS LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES

## BIO FARMA

Mr Supaporn S.,  
Export Sales Manager

19 Soi Udomsuk37, Sukumvit 103 Road,  
Bangjak, Prakanong, Bangkok 10260,  
Thailand

Tél: +6623618110

Email: supaporn@bionet-asia.com

## BIOLOGICAL E

Ms Mahima Datla,  
Managing Director

Divya Bijlwan,  
Associate Vice President Strategic  
Operations and Planning

18/1&3, Azamabad, Hyderabad -  
500 020, Andhra Pradesh, India

Email: mdatla@biologicale.co.in;

Divya.Bijlwan@biologicale.com

## CRUCELL

Dr Olga Popova,  
Head of Government Affairs & Global  
Vaccine Policy Company

PO Box 2048, 2301 CA Leiden,  
The Netherlands

Tél: +39 342 394751

Email: OPopova@its.jnj.com

## GLAXOSMITHKLINE (GSK)

Ms Jin Montesano,  
Vice President, Global Public Affairs  
and Communications, GSK Vaccines

Rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart,  
Belgium

Email: Jin.s.montesano@gsk.com

## MERCK

Dr Joan Benson,  
Executive Director, Strategic Partnerships  
& Stakeholder Engagement, Lead Cervical  
Cancer Initiative

One Merck Drive, PO Box 100,  
Whitehouse Station, New Jersey  
08889-0100, USA

Tél: +1 215 652 1815

Email: joan.benson@merck.com

## PANACEA

Mr Rishi Prakash,  
General Manager - Business Development

B1 Ext. A-27, Mohan Co-op Industrial  
Estate, Mathura Road, New Delhi, India

Tél: +91 41578000

Email: rishiprakash@panaceabiotec.com

## PFIZER

Ms Lindsey M. Dietschi,  
Director, International Public Affairs

235 East 42nd St, New York,  
New York 10017, USA

Tél: +1 212 733 2149

Email: Lindsey.Dietschi@Pfizer.com

## SANOFI PASTEUR

Dr Michael Watson,  
VP Global Immunisation Policy

2 avenue du Pont Pasteur -  
69367 - Lyon cedex 07

Email: Michael.Watson@sanofipasteur.com

## SERUM INSTITUTE OF INDIA LTD (SII)

Dr Suresh Jadhav,  
212/2, Hadapsar, Off Soli Poonawalla

Road, Pune, India

Tél: +91 20 2660 2378

Email: ssj@seruminstitute.com

## ANNEXE C: INCOTERMS

Les Incoterms (International Commercial Terms) « fournissent une série de règles et de directives destinées aux importateurs, exportateurs, juristes, transporteurs, assureurs et étudiants en commerce international »<sup>343</sup>

Les Incoterms jouent un rôle important dans le commerce. Ils établissent à quel moment la marchandise passe de la responsabilité du vendeur à celle de l'acheteur, et quelle partie du transport, de la logistique et des frais d'assurance chaque partie doit prendre en charge. Ils influent sur le prix payé pour les vaccins, comme pour n'importe quelle autre marchandise.

Les Incoterms mentionnés dans ce document sont les suivants :\*

- **EXW (Ex Works / Départ usine):** la marchandise est réputée livrée lorsqu'elle est mise à disposition de l'acheteur dans l'établissement du vendeur ou tout autre lieu désigné (atelier, usine, entrepôt). Le vendeur n'a pas à charger la marchandise sur un quelconque véhicule d'enlèvement et il n'a pas à s'occuper du

dédouanement pour l'export, le cas échéant.

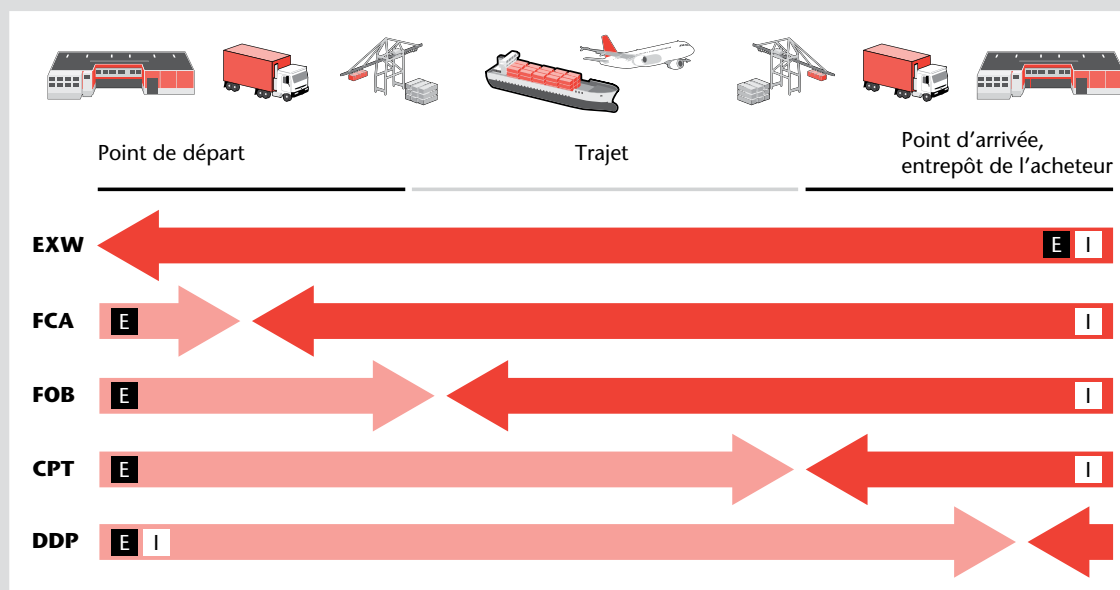
- **FCA (Free Carrier / Franco transporteur):** la marchandise est réputée livrée lorsque le vendeur la remet au transporteur ou à toute autre personne désignée par l'acheteur au point convenu (établissement du vendeur ou autre lieu désigné). Il est conseillé aux deux parties de préciser aussi clairement que possible le lieu de remise au sein du point de livraison convenu, puisque le transfert des risques se matérialise au cours de cette opération
- **CPT (Carriage Paid To / Port payé jusqu'à):** le vendeur livre la marchandise au transporteur ou à toute autre personne désignée par l'acheteur jusqu'à un lieu convenu (si les deux parties en ont désigné un) et il assume les frais de transport jusqu'au lieu de destination cité.
- **FOB (Free On Board / Franco à bord - pour le transport par mer ou voie fluviale):** le vendeur livre la marchandise à bord

du navire désigné par l'acheteur au port d'embarquement désigné ou se procure la marchandise déjà ainsi livrée aux fins de son transport jusqu'au lieu de destination désigné. Le transfert des risques (pertes ou détériorations) s'opère lorsque les marchandises se trouvent à bord du navire; à partir de ce moment, l'acheteur doit supporter tous les frais

- **DDP (Delivered Duty Paid / Rendu droits acquittés):** le vendeur est responsable de la livraison de la marchandise jusqu'au lieu de destination et de déchargement convenu dans le pays de l'acheteur; il assume tous les coûts des risques liés à l'acheminement de la marchandise jusqu'à ce lieu, y compris les droits de douane à l'export et à l'import et les taxes.

*\*Pour plus d'informations sur les définitions des Incoterms, consultez le document « The Incoterms Rules » sur le site Web de l'ICC (International Chamber of Commerce)<sup>343</sup>.*

### Annexe C - Incoterms



**E** = Passage en douane pour l'exportation

**I** = Dédouanement à l'importation

→ Le vendeur couvre le paiement et les risques

← L'acheteur couvre le paiement et les risques

Sources : Chambre Internationale du Commerce<sup>343</sup>, Yusen Logistics<sup>344</sup>, WCL Incoterms Quick Reference Chart

## ANNEXE D: ABBRÉVIATIONS

AMC	Advance Market Commitment (Mécanisme de garantie de marché)
AMS	Assemblée mondiale de la santé
ARV	Médicament antirétroviral
AVS	Actions de vaccination supplémentaires
BCG	Vaccin du BCG (Bacille de Calmette-Guérin (contre la tuberculose)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Centres pour le contrôle et la prévention des maladies aux États-Unis)
Clause NPF	Clause de la nation la plus favorisée
CTC	Chaîne à Température Contrôlée
DCVM	Developing Country Vaccine Manufacturers (Fabricants de vaccins des pays en développement)
DCVMN	Developing Countries Vaccine Manufacturers Network (Réseau de fabricants de vaccins des pays en développement)
DFID	Department for International Development du Royaume-Uni
DoV	Decade of Vaccines Collaboration (Collaboration pour la Décennie de la vaccination)
dT	Vaccin antitétanique et antidiphtérique
DTC	Vaccin antidiphtérique, antitétanique et antioquelucheux
DTCe	Vaccin antidiphtérique, antitétanique et antioquelucheux à germes entiers
Gavi	L'Alliance Gavi du vaccin (anciennement Global Alliance for Vaccines and Immunizations)
GPRM	Global Price Reporting Mechanism (Mécanisme mondial d'information sur les prix)
GSK	GlaxoSmithKline
GVAP	Global Vaccine Action Plan (Plan d'action mondial pour les vaccins)
Hep B	Hépatite B
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> type B
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (Fédération internationale de l'industrie du médicament)
LPC	Lowest Price Clauses (Clauses de prix le plus bas)
M&E	Monitoring & Evaluation (Surveillance et évaluation)
MSF	Médecins Sans Frontières
OANDA	Bureau de change en ligne
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPS	Organisation Panaméricaine de la Santé
PATH	Programme for Appropriate Technology in Health (Programme de technologies appropriées pour la santé)
PCV	Vaccin antipneumococcique conjugué
Pentavalent	Vaccins combinés antidiphtériques, antitétaniques, antioquelucheux à germes entiers, anti-hépatite B et anti- <i>Haemophilus influenzae</i> type b (DTCe-HepB-Hib)
PEV	Programme Élargi de Vaccination
PFR	Pays à Faible Revenu
PHR	Pays à Haut Revenu
Polio	Poliomyélite
PQ	Préqualification ou préqualifié par l'OMS
PQ OMS	Programme OMS de préqualification des médicaments
PRI	Pays à Revenu Intermédiaire
PRI-B	Pays à Revenu Intermédiaire -Bas
PRI-H	Pays à Revenu Intermédiaire -Haut
PVP	Pooled Vaccine Procurement initiative (Initiative pour l'achat groupé de vaccins)
QSS	Quality, Safety and Standards (unité Qualité, sécurité et normes de l'OMS)
R&D	Recherche et développement
RNB	Revenu National Brut
ROR	Vaccin antirougeoleux, anti-ourlien et antirubéoleux
RORV	Vaccin antirougeoleux, anti-ourlien, antirubéoleux et antivaricelleux

SAGE	Strategic Advisory Group of Experts (Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS)
SII	Serum Institute of India Ltd
TPP	Target Product Profile (Profil de produit cible)
TT	Tétanos Toxoid (Anatoxine tétanique)
UNICEF	Fonds des Nations Unies pour l'enfance (DA de l'UNICEF : Division des approvisionnements de l'UNICEF)
V3P	Vaccine Product, Price and Procurement Project (Dispositif sur les prix et les achats des produits vaccins)
VCO	Vaccin anticholérique oral
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VPH	Vaccin anti-Papillomavirus Humain
VPI	Vaccin antiPoliomyélitique Inactivé
VPO	Vaccin antiPoliomyélitique Oral
VVM	Vaccine Vial Monitor (pastille de contrôle des vaccins)



# ANNEXE E: VACCINATION SYSTÉMATIQUE RECOMMANDÉE - RÉSUMÉ DES NOTES D'INFORMATION DE L'OMS

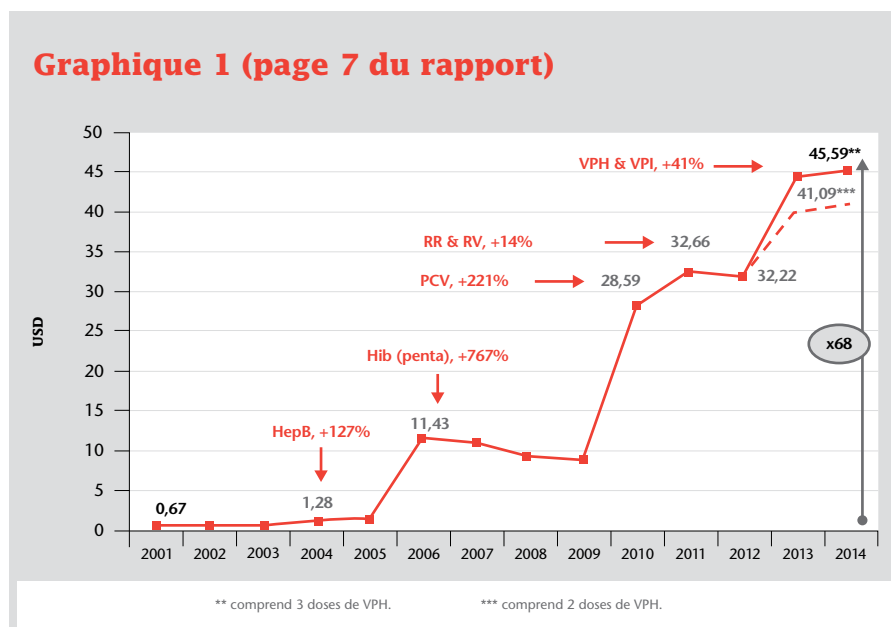
Dernière mise à jour: 30 mai 2014

Pour plus d'informations, consultez la page suivante: [http://www.who.int/immunization/policy/Immunization\\_routine\\_table1.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1)

Antigène		Enfants	Adolescents	Adultes	Observations
BCG		1 dose			Exceptions VIH+
Hépatite B		3–4 doses	3 doses (pour groupes à haut risque si pas vacciné précédemment)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Dose à la naissance</li> <li>Prématuré et faible poids de naissance</li> <li>Co-administration des vaccins et vaccin combiné</li> <li>Définition de la catégorie à haut risque</li> </ul>
Poliomyélite		3 - 4 doses (au moins une dose VPI) avec DTC			<ul style="list-style-type: none"> <li>Dose VPO à la naissance</li> <li>Type de vaccin</li> <li>Critères de risques de transmission et d'importation</li> </ul>
DTC		3 doses Rappel (DTC) 1 - 6 ans	Rappel (dT)	Rappel (dT) Jeunes adultes ou femmes enceintes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Programme reporté ou interrompu</li> <li>Vaccin combiné</li> </ul>
Haemophilus influenzae type b	Option 1	3 doses, avec DTC			<ul style="list-style-type: none"> <li>Dose unique si <math>\geq</math> 12 mois d'âge</li> <li>Non recommandé pour enfants &gt; 5 ans</li> <li>Programme reporté ou interrompu</li> <li>Co-administration des vaccins et Vaccin combiné</li> </ul>
	Option 2	2 ou 3 doses, avec rappel au moins 6 mois après l'achèvement de la série primaire			
Pneumocoque (conjugué)	Option 1	3 doses avec DTC			<ul style="list-style-type: none"> <li>Choix du vaccin</li> <li>Initié avant 6 mois d'âge</li> <li>Co-administration</li> <li>Rappel pour nourrissons VIH+ et prématurés</li> </ul>
	Option 2	2 doses avant 6 mois, rappel à 9 - 15 mois			
Rotavirus		Rotarix : 2 doses avec DTC RotaTeq : 3 doses avec DTC			<ul style="list-style-type: none"> <li>Choix du vaccin</li> <li>Non recommandé si &gt; 24 mois d'âge</li> </ul>
Rougeole		2 doses			<ul style="list-style-type: none"> <li>Vaccin combiné</li> <li>Vaccination précoce VIH+</li> <li>Grossesse</li> </ul>
Rubéole		1 dose	1 dose (adolescentes et/ou femme en âge de procréer si non vaccinées auparavant)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Atteindre et maintenir une couverture de 80 %</li> <li>Vaccin combiné et co-administration</li> <li>Grossesse</li> </ul>
VPH			2 doses (jeunes filles)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Cible filles 9 - 13 ans</li> <li>Grossesse</li> <li>Groupes plus âgés (<math>\geq</math> 15 ans)</li> <li>VIH+ et immunodéprimé</li> </ul>

# ANNEXE F: REMARQUES ET MÉTHODOLOGIE D'ÉTABLISSEMENT DU GRAPHIQUE RELATIF AUX PRIX DES VACCINS POUR LA VACCINATION D'UN ENFANT

Graphique 1 (page 7 du rapport)



## Notes:

- Le coût de base en 2001 reposait sur le schéma suivant: 1 BCG + 2 rougeole + 3 DTC + 3 VPO. En 2014, le coût reposait sur le schéma suivant: 1 BCG + 2 RR + 3 Penta + 3 VPO + 1 VPI + 3 PCV + 2 Rota + 3 VPH.
- Indicateur utilisé: le prix le plus bas accessible à UNICEF par antigène par année depuis 2001 (pour tous les fournisseurs de l'UNICEF et toutes les présentations) pour réaliser toutes les séries primaires de la vaccination systématique telle qu'elle est recommandée par l'OMS. Le pourcentage indiqué dans le graphique représente la différence par rapport à l'année précédente.
- Le graphique ne représente pas le coût complet de la vaccination, mais seulement le coût des vaccins. De nombreux éléments, tels que les ressources humaines, le transport, la chaîne de froid, l'infrastructure, les pertes, les autres ressources vaccinales, la gestion des déchets, etc., devraient être pris en compte pour compléter la vue d'ensemble.
- De 2001 à 2003, la plupart des prix s'entendent CPT (voir les Incoterms\*) et FCA de 2004 à 2006 (et au-delà).
- Seuls certains pays peuvent avoir accès à ces prix réduits (essentiellement des pays éligibles au soutien de GAVI). Les prix sont basés sur des accords d'approvisionnement pluri-annuels.
- L'analyse n'inclut pas les vaccins recommandés pour des régions spécifiques (p. ex. la fièvre jaune). Elle ne prend en compte que les doses des séries primaires, non les doses de rappel.
- L'analyse inclut le vaccin VPH car il s'agit d'un vaccin de série primaire, même si les recommandations de l'OMS le destinent aux adolescentes uniquement.
- Pour le vaccin PCV, le prix par dose comprend un prix final (3,50 USD) et la subvention AMC (3,50 USD). Le prix de 7 USD étant souvent considéré comme le prix de référence, nous l'avons utilisé dans le cadre de notre analyse.
- Pour les vaccins antirotavirus, nous avons utilisé l'option complète la moins chère, le Rotarix (GSK), qui prévoit l'administration de deux doses (au lieu de trois doses avec le RotaTeq de Merck).
- Pour le vaccin RR/ROR, le prix a été calculé à partir de l'option la moins chère, qui consiste à utiliser le vaccin RR. Par ailleurs, l'OMS ne recommande la vaccination contre les oreillons que dans des contextes spécifiques.
- Taux de change: lorsque les prix étaient exprimés en euros, ils ont été convertis en dollars américains selon le taux de change annuel moyen de 2013 tel qu'indiqué par OANDA (taux de change des euros en dollars US: 1,3279).

## Historique des recommandations OMS et des décisions de Gavi sur le financement des vaccins

- **2001** : utilisée comme année de référence puisqu'il s'agit de la date de création de l'Alliance du Vaccin, Gavi (Global Alliance for Vaccines and Immunisation). La vaccination systématique de base comprend un BCG, deux DTC, trois VPO et deux vaccins antirougeoleux.
- **2004** : l'OMS renouvelle sa recommandation de 1992 pour la vaccination universelle contre l'hépatite B.
- **2006** : l'OMS recommande la vaccination universelle contre *Haemophilus influenzae* type B. Les prix des vaccins DTC et HepB sont utilisés jusqu'en 2006, malgré l'existence d'un vaccin pentavalent; en effet, les pays commençaient alors à accélérer l'introduction des vaccins pentavalents et le vaccin Hib ne figurait pas encore dans les recommandations OMS de vaccination systématique. Depuis 2006, le prix utilisé est celui du vaccin pentavalent.
- **2010** : le premier pays éligible au soutien de Gavi reçoit le vaccin antipneumococcique conjugué grâce au mécanisme de garantie AMC (l'OMS a recommandé la vaccination par le PCV en 2007).
- **2011** : le premier pays d'Afrique éligible au soutien de Gavi reçoit le vaccin antirotavirus (l'OMS a recommandé la vaccination antirotavirus en 2009). L'OMS recommande la vaccination universelle contre la rubéole, notamment par des vaccins contenant le vaccin antirubéoleux tels que le RR ou le ROR.
- **2013** : Gavi contribue à la vaccination antirougeoleuse et antirubéoleuse (vaccin RR) en soutenant des campagnes de rattrapage contre la rougeole et la rubéole, à la condition que les pays autofinancent les vaccins pour leur programme de vaccination systématique.
- **2013** : Gavi soutient l'introduction du VPH dans les pays éligibles au soutien de l'Alliance; en 2013 et 2014, Gavi a accordé son soutien à 21 pays pour introduire le vaccin VPH.
- **2014** : à la fin de 2013, le Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS (SAGE) publie des instructions sur l'introduction du VPI dans les programmes de vaccination de routine. Dans le cadre du plan stratégique d'éradication de la polio, Gavi soutient l'introduction du VPI dans les pays Gavi, mais elle inclut également plusieurs exceptions afin d'augmenter le nombre de pays pouvant demander son aide. Les prix issus des appels d'offre UNICEF sont publiés en février 2014.

BCG: Bacille de Calmette-Guérin; DTC: vaccin antidiphthérique, antitétanique et anticoquelucheux; VPO: vaccin antipoliomyélique oral; RR: vaccin antirougeoleux et antirubéoleux; Penta: vaccin DTC-HepB-Hib [HepB: hépatite B, Hib: *Haemophilus influenzae* type B]; VPI: vaccin antipoliomyélique inactivé; PCV: vaccin antipneumococcique conjugué; Rota: vaccin antirotavirus; VPH: vaccin anti-papillomavirus humain.

\*Voir l'annexe C.



# RÉFÉRENCES

- 1.** GAVI Alliance. Programmatic policies: Graduation policy [Internet]. GAVI Alliance [cited 2014 Jul 14]. Available from: <http://www.gavi.org/about/governance/programme-policies/graduation/>
- 2.** GAVI Alliance. GAVI Alliance Support for Access to Appropriate Pricing for GAVI Graduates and Other Lower Middle Income Countries [Internet]. GAVI Alliance: 2014 Jun [cited 2014 Oct 23]. Available from: [www.gavi.org/library](http://www.gavi.org/library) (search: technical briefing access to appropriate pricing).
- 3.** Elisabeth Rosenthal. The Price of Prevention: Vaccine Costs Are Soaring. The New York Times [Internet]. 2014 Jul 2 [cited 2014 Jul 11]; Available from: [http://www.nytimes.com/2014/07/03/health/Vaccine-Costs-Soaring-Paying-Till-It-Hurts.html?emc=eta1&\\_r=1](http://www.nytimes.com/2014/07/03/health/Vaccine-Costs-Soaring-Paying-Till-It-Hurts.html?emc=eta1&_r=1)
- 4.** Pan American Health Organization. Progress Made in the Integration of EPI Costing and Planning. Immun News [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 Mar 28];XXXV(5):1–2. Available from: <http://www.paho.org>
- 5.** Suzana Manevska. New vaccines introduction in the Republic of Macedonia [Internet]. WHO SAGE meeting of November 2012; 2012 Nov 8 [cited 2014 Mar 20]; Geneva. Available from: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/1\\_MIC\\_manevska.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/1_MIC_manevska.pdf)
- 6.** Kulpeng W, Leelahavarong P, Rattanavipapong W, Sornsrivichai V, Baggett HC, Meeyai A, et al. Cost-utility analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines: Protection at what price in the Thai context? Vaccine [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Mar 20];31(26):2839–47. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X13003939>
- 7.** The Government of Honduras. Honduras GAVI Alliance Annual Progress Report 2012 [Internet]. Honduras; 2013 May [cited 2014 Mar 28]. Available from: <http://www.gavi.org>
- 8.** Saxenian H, Hecht R, Kaddar M, Schmitt S, Ryckman T, Cornejo S. Overcoming challenges to sustainable immunization financing: early experiences from GAVI graduating countries. Health Policy Plan [Internet]. 2014 Feb 8 [cited 2014 Jul 13]; [Epub ahead of print]. Available from: <http://www.heapol.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/heapol/czu003>
- 9.** World Health Organization. WHO recommendations for routine immunization - summary tables [Internet]. 2014 [cited 2014 Mar 3]. Available from: [http://www.who.int/immunization/policy/immunization\\_tables/en/](http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/)
- 10.** GAVI Alliance. New and underused vaccines support [Internet] [cited 2014 Mar 15]. Available from: <http://www.gavi.org/support/nvs/>
- 11.** UNICEF Supply Division. Vaccine Price Data [Internet]. UNICEF Supplies and Logistics [cited 2014 Mar 11]. Available from: [http://www.unicef.org/supply/index\\_57476.html](http://www.unicef.org/supply/index_57476.html)
- 12.** MSF Access Campaign. The Right Shot: Extending the reach of affordable and adapted vaccines, 1st edn. [Internet]. Médecins Sans Frontières; 2012 Apr [cited 2014 Feb 15]. Available from: <http://www.msfaccess.org/content/rightshot>
- 13.** Saxenian H, Cornejo S, Thorien K, Hecht R, Schwalbe N. An Analysis Of How The GAVI Alliance And Low- And Middle-Income Countries Can Share Costs Of New Vaccines. Health Aff (Millwood) [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2014 Jul 13];30(6):1122–33.
- 14.** GAVI Alliance. Programmatic policies: Country Eligibility policy [Internet]. GAVI Alliance [cited 2014 Jul 13]. Available from: <http://www.gavi.org/about/governance/programme-policies/country-eligibility/>
- 15.** Nader AA, de Quadros C, Politi C, McQuestion M. An analysis of government immunization program expenditures in lower and lower middle income countries 2006-12. Health Policy Plan. 2014 Feb 21 [Epub ahead of print].
- 16.** GAVI Alliance. Facts and figures - Vaccine price reductions [Internet]. GAVI Alliance [cited 2014 Aug 28]. Available from: <http://www.gavi.org/about/mission/facts-and-figures/>
- 17.** GlaxoSmithKline Government Affairs, Public Policy and Patient Advocacy. GSK's Tiered Pricing Approach for Vaccines [Internet]. GSK; 2013 Oct. Available from: <http://www.gsk.com/media/280905/tiered-pricing-for-vaccines-policy.pdf>
- 18.** GlaxoSmithKline. RTS,S malaria candidate vaccine reduces malaria by approximately one-third in African infants [Internet]. 2012 [cited 2014 Jul 13]. Available from: <http://www.gsk.com/media/press-releases/2012/RTS-vaccine-candidate-reduces-malaria-by-one-third-in-infants.html>
- 19.** Assi T-M, Brown ST, Djibo A, Norman BA, Rajgopal J, Welling JS, et al. Impact of changing the measles vaccine vial size on Niger's vaccine supply chain: a computational model. BMC Public Health [Internet]. 2011 [cited 2014 Jul 13];11(1):425. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/425>
- 20.** Danzon PM, Sousa Pereira N. Vaccine Supply: Effects of Regulation and Competition. Int J Econ Bus [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Apr 7];18(2):239–71. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13571516.2011.584429>
- 21.** Michael E. Porter. How Competitive Forces Shape Strategy. Harv Bus Rev [Internet]. 1979 Mar;57(2):137–45. Available from: <http://hbr.org/1979/03/how-competitive-forces-shape-strategy/ar/1>
- 22.** Danzon PM, Sousa Pereira N. Vaccine Supply: Effects of Regulation and Competition. Int J Econ Bus [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Apr 7];18(2):239–71. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13571516.2011.584429>
- 23.** WHO. Consultative Report on the Objectives, Goals and Progress Made on the Vaccine Product, Price and Procurement (V3P) Project [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013 Mar [cited 2014 Apr 1]. Available from: [http://www.who.int/immunization/programmes\\_systems/procurement/v3p/V3P\\_stakeholder\\_consultation\\_document\\_march\\_2013.pdf](http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/V3P_stakeholder_consultation_document_march_2013.pdf)
- 24.** Datamonitor. Vaccine market overview 2010 [Internet]. Datamonitor; 2010 Dec [cited 2014 Mar 17]. Available from: [http://www.datamonitor.com/store/News/vaccine\\_market\\_overview\\_2010?productid=8F57A031-D082-4C88-957D-345C15952748](http://www.datamonitor.com/store/News/vaccine_market_overview_2010?productid=8F57A031-D082-4C88-957D-345C15952748)
- 25.** UNICEF Supply Division. Vaccine Price Data [Internet]. UNICEF Supplies and Logistics [cited 2014 Mar 11]. Available from: [http://www.unicef.org/supply/index\\_57476.html](http://www.unicef.org/supply/index_57476.html)

- 26.** UNICEF Supply Division. Historical Vaccine Procurement [Internet]. UNICEF Supplies and Logistics. 2013 [cited 2014 Mar 11]. Available from: [http://www.unicef.org/supply/index\\_38554.html](http://www.unicef.org/supply/index_38554.html)
- 27.** GAVI Alliance. Civil Society Access to Gavi Pricing for Vaccines [Internet]. 2013 Nov. Available from: <http://www.gavi.org/support/cso/>
- 28.** GAVI Alliance. Civil Society Access to GAVI Pricing for Vaccines, Frequently Asked Questions [Internet]. GAVI Alliance; 2013 Nov [cited 2014 Jul 14]. Available from: <http://www.gavi.org/library/searchtext/faq/>
- 29.** GAVI Alliance. Programmatic policies: Vaccine donation policy [Internet]. GAVI Alliance [cited 2014 Jul 14]. Available from: <http://www.gavi.org/about/governance/programme-policies/vaccine-donation/>
- 30.** EPI Expanded Programme on Immunization Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. Vaccine Donations - WHO-UNICEF Joint statement [Internet]. Geneva, Switzerland; 2010 Aug. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO\\_IVB\\_10.09\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.09_eng.pdf)
- 31.** WHO. Immunization coverage: reported estimates of immunization coverage time series - Last update on 15th July 2014 [Internet]. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals [cited 2014 Mar 12]. Available from: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/)
- 32.** Khatib-Othman H. GAVI's engagement with graduating countries. Gavi Alliance Board Meeting, Phnom Penh, Cambodia; 2013. Available from <http://www.gavi.org>
- 33.** GAVI welcomes lower prices for life-saving vaccines [Internet]. 2011. Available from: <http://www.gavi.org/library/news/press-releases/2011/gavi-welcomes-lower-prices-for-life-saving-vaccines/>
- 34.** World Bank. Middle income countries - Data [Internet]. The World Bank. 2014 [cited 2014 Aug 29]. Available from: <http://data.worldbank.org/country/mic>
- 35.** UNICEF Supply Division. Tendering to support new vaccine introduction in Middle Income Countries [Internet]. Presentation to Regional / Country Offices; 2012 Nov 29. Available from: [http://www.unicef.org/supply/files/Countries\\_MIC\\_Strategy\\_Countries\\_2012\\_11\\_29\\_Final.pdf](http://www.unicef.org/supply/files/Countries_MIC_Strategy_Countries_2012_11_29_Final.pdf)
- 36.** UNICEF Supply Division. Developing a strategy to support new vaccine introduction in Middle Income Countries [Internet]. SAGE Meeting; 2012 Nov 6; Geneva, Switzerland. Available from: [http://www.unicef.org/supply/files/UNICEF\\_MIC\\_Strategy\\_SAGE\\_2012\\_11\\_final\\_for\\_posting.pdf](http://www.unicef.org/supply/files/UNICEF_MIC_Strategy_SAGE_2012_11_final_for_posting.pdf)
- 37.** Hoang MV, Nguyen TBY, Kim BG, Dao LH, Nguyen TH, Wright P. Cost of providing the expanded programme on immunization: findings from a facility-based study in Viet Nam, 2005. *Bull World Health Organ.* 2008 Jun;86(6):429-34.
- 38.** Cara Janusz. 2014. Strengthening national capacity for evidence-based immunization policy: The case of program costing in Honduras [Internet]. Global Vaccine and Immunization Research Forum; 2014 Mar 5; Bethesda, USA. Available from: [http://www.who.int/immunization/research/forums\\_and\\_initiatives/03\\_Janusz\\_GVIRF14\\_Assessing\\_ImmProgCost\\_LatinAmerica.pdf](http://www.who.int/immunization/research/forums_and_initiatives/03_Janusz_GVIRF14_Assessing_ImmProgCost_LatinAmerica.pdf)
- 39.** Kaddar M, Schmitt S, Makinen M, Milstien J. Global support for new vaccine implementation in middle-income countries. *Vaccine* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 May 30];31:B81-96. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X12017367>
- 40.** Suzana Manevska. New vaccines introduction in the former Yugoslav Republic of Macedonia [Internet]. SAGE Meeting; 2012 Nov 8; Geneva, Switzerland. Available from: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/1\\_MIC\\_manevska.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/1_MIC_manevska.pdf)
- 41.** Kulpeng W, Leelahavarong P, Rattanavipapong W, Sornsrivichai V, Baggett HC, Meeyai A, et al. Cost-utility analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines: Protection at what price in the Thai context? *Vaccine* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 May 20];31(26):2839-47. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X13003939>
- 42.** World Bank. World Development Indicators - Nigeria [Internet]. World Bank Data [cited 2014 Aug 4]. Available from: <http://data.worldbank.org/country/nigeria>
- 43.** UNAIDS. South Africa - HIV and AIDS estimates [Internet]. UNAIDS. 2013 [cited 2014 Aug 4]. Available from: <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/southafrica/>
- 44.** WHO. Immunization schedule [Internet]. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. 2014 [cited 2014 Apr 17]. Available from: [http://www.who.int/immunization/policy/immunization\\_tables/en/](http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/)
- 45.** World Bank. GNI per capita ranking, Atlas method [Internet]. The World Bank. 2014 [cited 2014 Mar 17]. Available from: <http://data.worldbank.org/data-catalog/GNI-per-capita-Atlas-and-PPP-table>
- 46.** PAHO. Revolving Fund and its guiding principles [Internet] [cited 2014 Apr 14]. Available from: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9064%3Arevolving-fund-and-its-guiding-principles&catid=4398%3Afgl03-im-featured-items&Itemid=358&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9064%3Arevolving-fund-and-its-guiding-principles&catid=4398%3Afgl03-im-featured-items&Itemid=358&lang=en)
- 47.** The World Bank, GAVI Alliance. Immunization Financing Toolkit - Brief 12: The Vaccine Market - Pooled Procurement [Internet]. 2010. Available from: [http://www.who.int/immunization/programmes\\_systems/financing/analyses/Brief\\_12\\_Pooled\\_Procurement.pdf](http://www.who.int/immunization/programmes_systems/financing/analyses/Brief_12_Pooled_Procurement.pdf)
- 48.** WHO. Global Price Reporting Mechanism (GPRM) [Internet]. WHO HIV/AIDS [cited 2014 Jul 14]. Available from: <http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd/>
- 49.** Hecht R, Kaddar M, Schmitt S. Transparent pricing of vaccines would help poor as well as rich countries. *BMJ* [Internet]. 2011 Nov 23 [cited 2014 Jun 2];343:d7414-d7414. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d7414>
- 50.** Black S. The role of health economic analyses in vaccine decision making. *Vaccine* 2013 Dec 9;31(51):6046-9.
- 51.** Results for Development Institute. New vaccine adoption in lower-middle-income countries [Internet]. Washington, DC: Results for Development Institute; 2010. Available from: [http://r4d.org/sites/resultsfordevelopment.org/files/New%20Vaccine%20Adoption%20in%20LMICs\\_Final.pdf](http://r4d.org/sites/resultsfordevelopment.org/files/New%20Vaccine%20Adoption%20in%20LMICs_Final.pdf)



- 52.** Verheijen RHM. Comparing bivalent and quadrivalent HPV vaccines. *BMJ* [Internet]. 2011 Sep 27 [cited 2014 May 30];343:d5720–d5720. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d5720>
- 53.** PhRMA. Vaccine Factbook 2013 [Internet] [cited 2014 Oct 30]. Available from: [http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA\\_Vaccine\\_FactBook\\_2013.pdf](http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA_Vaccine_FactBook_2013.pdf)
- 54.** Light DW, Andrus JK, Warburton RN. Estimated research and development costs of rotavirus vaccines. *Vaccine* [Internet]. 2009 Nov [cited 2014 Jul 13];27(47):6627–33. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X09011062>
- 55.** André FE. How the research-based industry approaches vaccine development and establishes priorities. *Dev Biol*. 2002;110:25–9.
- 56.** HIV vaccines and microbicides, Resource tracking and working group. From Research to Reality: Investing in HIV Prevention Research in a Challenging Landscape [Internet]. HIV vaccines and microbicides, Resource tracking and working group; 2013. Available from: [http://www.hivresourcetracking.org/sites/default/files/Research.to\\_.Reality.2013.pdf](http://www.hivresourcetracking.org/sites/default/files/Research.to_.Reality.2013.pdf)
- 57.** Economics A. Exceptional returns: The Value of Investing in Health R&D in Australia II [Internet]. Canberra; 2008 Jun. Available from: <http://www.asmr.org.au/ExceptII08.pdf>
- 58.** Donald G. McNeil Jr. Cancer Vaccines Get a Price Cut in Poor Nations. *The New York Times* [Internet]. 2013 May 9 [cited 2014 May 15]; Available from: [http://www.nytimes.com/2013/05/10/health/prices-cut-for-hpv-cervical-cancer-vaccines-for-neediest.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2013/05/10/health/prices-cut-for-hpv-cervical-cancer-vaccines-for-neediest.html?_r=0)
- 59.** Merck & Co. Annual reports 2003, 2004, 2005 [Internet]. Merck & Co; Available from: <http://www.merck.com/investors/financials/annual-reports>
- 60.** GlaxoSmithKline. Annual reports 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012. GSK; Available from <http://www.gsk.com/en-gb/investors/corporate-reporting/corporate-reporting-archive/>
- 61.** Merck & Co. Form 10-k 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012. Merck & Co [Internet]. US Security and Exchange Commission; [cited 2013 Nov 7]. Available from: <http://www.sec.gov/cgi-bin/browse-edgar?action=getcompany&CIK=0000310158&type=10-k&dateb=&owner=exclude&count=40>
- 62.** Elina Suzukis. Research note. Harvard University; 2014.
- 63.** Michael Kremer. Creating Markets for New Vaccines - Part I: Rationale. Innovation policy and the economy [Internet]. Cambridge, Ma.: MIT Press; 2000. p. 35–72. Available from: <http://www.nber.org/chapters/c10776.pdf>
- 64.** Berndt ER, Glennerster R, Kremer MR, Lee J, Levine R, Weizsäcker G, et al. Advance market commitments for vaccines against neglected diseases: estimating costs and effectiveness. *Health Econ* [Internet]. 2007 May [cited 2014 Jul 14];16(5):491–511. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hec.1176>
- 65.** Dalberg Global Development Advisors. The Advance Market Commitment for pneumococcal vaccines: process and design evaluation [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Jul 14]. Available from: <http://www.gavi.org/Results/Evaluations/Pneumococcal-AMC-process---design-evaluation/>
- 66.** IFPMA. Vaccine Industry Commitment to Global Access, Innovation and Sustainability - The Role of Tiered Pricing for Vaccines across Countries [Internet]. IFPMA; 2013. Available from: [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Global%20Health/Vaccines/Vac123-F\\_20130904\\_IFPMA\\_Position\\_on\\_tiered\\_pricing\\_for\\_vaccines.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Global%20Health/Vaccines/Vac123-F_20130904_IFPMA_Position_on_tiered_pricing_for_vaccines.pdf)
- 67.** PAHO. Expanded Program of Immunization Vaccines Prices [Internet]. Pan American Health Organization Revolving Fund [cited 2014 Mar 11]. Available from: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1864&Itemid=4135#Uyxzx1fNkk8](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1864&Itemid=4135#Uyxzx1fNkk8)
- 68.** Godlee F. Why don't we know how much vaccines cost? *BMJ* [Internet]. 2011 Sep 28 [cited 2014 May 29];343:d6239–d6239. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d6239>
- 69.** Saskia van Dongen. Websites reporting medicine prices: a comparative analysis [Internet]. Utrecht University, the Netherlands & WHO, Switzerland; 2010 Dec. Available from: <http://www.pharmaceuticalpolicy.nl/Publications/Reports/SAMvDongen%20-%20Websites%20reporting%20medicine%20prices%20a%20comparative%20analysis.pdf>
- 70.** Phone interview with Euripid. 2014.
- 71.** CEDD. Home of Common European Drug Database [Internet]. Common European Drug Databases [cited 2014 May 30]. Available from: <http://cedd.oep.hu/>
- 72.** WHO. Global Price Reporting Mechanism (GPRM) [Internet]. WHO Department of HIV/AIDS [cited 2014 May 15]. Available from: <http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd/>
- 73.** Hinsch M, Kaddar M, Schmitt S. Enhancing medicine price transparency through price information mechanisms. *Glob Health* [Internet]. 2014 [cited 2014 Jul 16];10(1):34. Available from: <http://www.globalizationandhealth.com/content/10/1/34>
- 74.** WHO. Global vaccine action plan, Report by the Secretariat - A66/19. Geneva, Switzerland; 2013. Available from: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA66/A66\\_19-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_19-en.pdf)
- 75.** Sabin Vaccine Institute. ProVac International Working Group [Internet]. Vaccine Advocacy & Education [cited 2014 May 30]. Available from: <http://www.sabin.org/programs/vaccine-advocacy/provac>
- 76.** George Gotsadze, Ketevan Gogudz, Ivdity Chikovani, Daniel Maceira. Analyses of Costs and Financing of the Routine Immunization Program and New Vaccine Introduction in the Republic of Moldova [Internet]. Curatio International Foundation, Bill & Melinda Gates Foundation; 2013. Available from: [http://www.curatiofoundation.org/upfiles/dflcontent/219\\_2.pdf](http://www.curatiofoundation.org/upfiles/dflcontent/219_2.pdf)
- 77.** WHO. Vaccine Pricing Report. Global Vaccine Action Plan, Monitoring Evaluation & Accountability, Secretariat Annual Report 2013. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
- 78.** UNICEF Supply Division. Middle Income Country (MIC) New Vaccine Procurement (MINERVA Procurement Initiative) [Internet]. UNICEF; 2012. Available from: [http://www.unicef.org/supply/files/Middle\\_Income\\_Country\\_Procurement\\_Implementation.pdf](http://www.unicef.org/supply/files/Middle_Income_Country_Procurement_Implementation.pdf)
- 79.** UNICEF. Request For Proposal - Pneumococcal, Rotavirus and Human Papillomavirus Vaccines for Middle Income Countries [Internet]. 2012. Available from: <http://www.unicef.org/videoaudio/PDFs/RFP-DAN-2012-501580.pdf>

- 80.** WHO. Vaccine Product, Price and Procurement (V3P) mechanism website [Internet]. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals [cited 2014 May 30]. Available from: [http://www.who.int/immunization/programmes\\_systems/procurement/v3p/platform/en/](http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/platform/en/)
- 81.** Kai Ruggeri, Ellen Nolte. Pharmaceutical pricing: The use of external reference pricing [Internet]. RAND; 2013 [cited 2014 Jun 2]. Available from: [http://www.rand.org/pubs/research\\_reports/RR240.html](http://www.rand.org/pubs/research_reports/RR240.html)
- 82.** Lisa Magloff. Value-Based Pricing Strategy [Internet]. Houston Chronicle [cited 2014 May 7]. Available from: <http://smallbusiness.chron.com/value-based-pricing-strategy-2727.html>
- 83.** Johnson & Johnson. Our Credo Values [Internet] [cited 2014 May 12]. Available from: <http://www.jnj.com/about-jnj/jnj-credo>
- 84.** Ketaki Gokhale. Billionaire Horse Breeder's Polio Shot to Undercut Glaxo. Bloomberg News [Internet]. 2013 Jan 22 [cited 2014 May 8]; Available from: <http://www.bloomberg.com/news/2013-01-21/billionaire-horse-breeder-s-polio-shot-to-undercut-glaxo.html>
- 85.** Robert Roos. Phase 3 results boost rotavirus vaccine developed in India [Internet]. CIDRAP. 2014 [cited 2014 May 15]. Available from: <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2014/03/phase-3-results-boost-rotavirus-vaccine-developed-india>
- 86.** UNICEF Supply Division. Historical Vaccine Procurement [Internet]. UNICEF Supplies and Logistics. 2013 [cited 2014 May 1]. Available from: [http://www.unicef.org/supply/index\\_38554.html](http://www.unicef.org/supply/index_38554.html)
- 87.** WHO. Pooled procurement [Internet]. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals [cited 2014 Aug 4]. Available from: [http://www.who.int/immunization/programmes\\_systems/procurement/mechanisms\\_systems/pooled\\_procurement/en/index2.html](http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mechanisms_systems/pooled_procurement/en/index2.html)
- 88.** GAVI Alliance. Gavi's strategy - Phase III (2011-15): The market-shaping goal [Internet]. GAVI Alliance [cited 2014 Aug 4]. Available from: [http://www.gavi.org/about/strategy/phase-iii-\(2011-15\)/market-shaping-goal/](http://www.gavi.org/about/strategy/phase-iii-(2011-15)/market-shaping-goal/)
- 89.** DeRoek D, Bawazir SA, Carrasco P, Kaddar M, Brooks A, Fitzsimmons J, et al. Regional group purchasing of vaccines: review of the Pan American Health Organization EPI revolving fund and the Gulf Cooperation Council group purchasing program. *Int J Health Plann Manage.* 2006 Mar;21(1):23–43.
- 90.** WHO. Vaccines and Biomedicines: The GCC procurement system. WHO Drug Information [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2288e/3.2.html#Js2288e.3.2>
- 91.** WHO. Intercountry workshop on the establishment of the pooled vaccine procurement system in the Eastern Mediterranean Region [Internet]. Sharm El Sheikh, Egypt; 2013 Jun. Report No.: WHO-EM/EPI/324/E/9.13/008. Available from: [http://applications.emro.who.int/docs/IC\\_Meet\\_Rep\\_2013\\_EN\\_15096.pdf](http://applications.emro.who.int/docs/IC_Meet_Rep_2013_EN_15096.pdf)
- 92.** Regional Committee for the Eastern Mediterranean E. Technical meeting pooled vaccine procurement: review of progress to date. Muscat, Oman; 2013. Available from: [http://applications.emro.who.int/docs/R60\\_2013\\_Tech\\_Meet\\_15110.pdf](http://applications.emro.who.int/docs/R60_2013_Tech_Meet_15110.pdf)
- 93.** Seth Berkley. Improving access to vaccines through tiered pricing. *The Lancet* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Aug 29];383(9936):2265–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613624241>
- 94.** PAHO. 52nd Directing Council. Principles of the Pan American Health Organization Revolving Fund for Vaccine Procurement. CD52/17 [Internet]. PAHO. 2013 [cited 2014 May 15]. Available from: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=8833&Itemid=40033&lang=en#resolutions](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8833&Itemid=40033&lang=en#resolutions)
- 95.** PAHO. Recent Developments of the PAHO Revolving Fund for Vaccine Procurement [Internet]. 2013 Nov. Available from: <http://scm.oas.org/pdfs/2013/CP32037E.pdf>
- 96.** GAVI Alliance. Joint GPEI-GAVI statement on the Availability and Price of Inactivated Polio Vaccine [Internet]. GAVI Alliance. 2014 [cited 2014 Aug 6]. Available from: <http://www.gavi.org/Library/News/Statements/2014/Joint-GPEI-GAVI-statement-on-the-Availability-and-Price-of-Inactivated-Polio-Vaccine/>
- 97.** World Bank. How we classify countries: income group [Internet]. The World Bank. 2014 [cited 2014 Mar 29]. Available from: <http://data.worldbank.org/about/country-classifications>
- 98.** GAVI Alliance. Report to the Program and Policy Committee: GAVI Alliance Report to the Programme and Policy Committee, GAVI's Supply Chain Strategy Framework. 2013 Oct 9. PPC-2013-Mtg-2. Available from: <http://www.gavi.org/Library/>
- 99.** Deccan Herald. Serum Institute, Panacea, Bharat Bio to cut vaccine prices for GAVI [Internet]. Deccan Herald. 2011 [cited 2014 Apr 20]. Available from: <http://www.deccanherald.com/content/166887/archives.php>
- 100.** WHO. Immunization standards - African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF) [Internet]. 2011 [cited 2014 Apr 8]. Available from: [http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_regulation/africa\\_network/en/](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_regulation/africa_network/en/)
- 101.** MSF Access Campaign. Landscape review: adapted vaccine presentation, packaging, and delivery devices in the pipeline [Internet]. 2013. Available from: [http://www.dcvmn.org/sites/default/private\\_files/files/MSF%20vaccines%20landscape%2019%20Feb%202014.pdf](http://www.dcvmn.org/sites/default/private_files/files/MSF%20vaccines%20landscape%2019%20Feb%202014.pdf)
- 102.** Kristensen D, Chen D. Strategies to advance vaccine technologies for resource-poor settings. *Vaccine* 2013 Apr 18;31 Suppl 2:B157–62.
- 103.** Chen D, Zehring D. Desirable attributes of vaccines for deployment in low-resource settings. *J Pharm Sci* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 14];102(1):29–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jps.23352>
- 104.** Kristensen D, Zaffran M. Designing vaccines for developing-country populations: ideal attributes, delivery devices, and presentation formats. *Procedia Vaccinol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Jul 14];2(2):119–23. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877282X10000251>
- 105.** PATH. Controlled temperature chain: Labeling and using vaccines according to their true temperature stability [Internet]. PATH [cited 2014 Apr 14]. Available from: <http://sites.path.org/vpsse/cold-chain-innovations/ctc/>
- 106.** Simona Zipursky, Mamoudou Harouna Djingarey, Olivier Ronveaux, Sylvestre Tiendrebeogo. Notes from the field: Delivering MenAfriVac using the CTC approach. *PATH Newsletter OPTIMIZE* [Internet]. 2013 Feb;(15). Available from: <http://www.path.org/files/TS-optimize-newsletter-feb13.pdf>

- 107.** PATH. Delivering MenAfriVac using the Controlled Temperature Chain approach [Internet]. 2013 Jan. Available from: <http://www.path.org/publications/detail.php?i=2308>
- 108.** Zipursky S, Djingarey MH, Lodjo J-C, Olodo L, Tiendrebeogo S, Ronveaux O. Benefits of using vaccines out of the cold chain: Delivering Meningitis A vaccine in a controlled temperature chain during the mass immunization campaign in Benin. *Vaccine* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 May 15];32(13):1431–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X14000723>
- 109.** Lydon P, Zipursky S, Tevi-Benissan C, Djingarey MH, Gbedonou P, Youssouf BO, et al. Economic benefits of keeping vaccines at ambient temperature during mass vaccination: the case of meningitis A vaccine in Chad. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2014 Jul 14];92(2):86–92. Available from: <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/92/2/13-123471.pdf>
- 110.** Butler D. Vaccines endure African temperatures without damage. *Nature* [Internet]. 2014 Feb 19 [cited 2014 May 15]; Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature.2014.14744>
- 111.** Juan-Giner A, Domicent C, Langendorf C, Roper MH, Baoundoh P, Fermon F, et al. A cluster randomized non-inferiority field trial on the immunogenicity and safety of tetanus toxoid vaccine kept in controlled temperature chain compared to cold chain. *Vaccine* [Internet]. 2014 Oct [cited 2014 Oct 14];32(47):6220–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X14012869>
- 112.** European Commission. German company has won the EU's € 2 million vaccine prize [Internet]. 2014 Mar [cited 2013 Oct 31]. Available from: [www.ec.europa.eu/research/health/vaccine-prize\\_en.html](http://www.ec.europa.eu/research/health/vaccine-prize_en.html)
- 113.** WHO. WHO list of prequalified vaccines [Internet]. WHO Immunization Standards. 2014 [cited 2014 May 1]. Available from: [http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/PQ\\_vaccine\\_list\\_en/en/](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/)
- 114.** PATH. Cervical cancer prevention at PATH: Two decades of progress toward a world free of HPV related cancers [Internet]. PATH; 2013 Apr. Available from: [http://www.path.org/publications/files/RH\\_cxca\\_prevent\\_at\\_path\\_rpt.pdf](http://www.path.org/publications/files/RH_cxca_prevent_at_path_rpt.pdf)
- 115.** GAVI Alliance. Human papillomavirus vaccine support: Gavi factsheet on human papillomavirus [Internet]. Gavi Alliance. 2014 [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.gavi.org/support/nvs/human-papillomavirus-vaccine-support/>
- 116.** IHME. Search GBD (Global Burden of Disease) Data - HPV [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.healthdata.org/search-gbd-data?s=hpv>
- 117.** CCA. Global Progress in HPV Vaccination [Internet]. Cervical Cancer Action. 2014 [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.cervicalcanceraction.org/comments/comments3.php>
- 118.** NIH. NIH Fact Sheets: Cervical Cancer [Internet]. National Institutes of Health - Research Portfolio Online Reporting Tools. 2013 [cited 2014 Apr 29]. Available from: <http://report.nih.gov/nihfactsheets/viewfactsheet.aspx?csid=76>
- 119.** CCA. Progress in Cervical Cancer Prevention: The CCA Report Card [Internet]. Cervical Cancer Action; 2012 Dec. Available from: [http://www.cervicalcanceraction.org/pubs/CCA\\_reportcard\\_low-res.pdf](http://www.cervicalcanceraction.org/pubs/CCA_reportcard_low-res.pdf)
- 120.** PATH. Cervical cancer screening and treatment in low-resource settings: practical experience from PATH [Internet]. PATH; 2013. Available from: [http://www.path.org/publications/files/RH\\_cxca\\_screen\\_treat\\_pe\\_rpt.pdf](http://www.path.org/publications/files/RH_cxca_screen_treat_pe_rpt.pdf)
- 121.** WHO. Human papillomavirus vaccines WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2009 Apr 10;15(84):117–32. Available from: <http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf?ua=1>
- 122.** Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Oct;12(10):781–9.
- 123.** Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescent Girls, 2007–2012, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006–2013 — United States [Internet] [cited 2014 Aug 1]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6229a4.htm>
- 124.** WHO. WHO recommendations for routine immunization - summary tables [Internet]. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. 2014 [cited 2014 May 29]. Available from: [http://www.who.int/immunization/policy/immunization\\_tables/en/](http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/)
- 125.** EMEA. Cervarix - EPAR summary for the public [Internet]. European Medicines Agency; 2014. Report No.: EMA/746361/2013. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000721/WC500024634.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000721/WC500024634.pdf)
- 126.** GSK. GSK Cervarix® two-dose schedule receives European marketing authorisation [Internet]. GlaxoSmithKline Press Releases. 2013 [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2013/gsk-cervarix-two-dose-schedule-receives-european-marketing-authorisation/>
- 127.** WHO. Two-dose presentation of preservative-free Human Papilloma Vaccine from GlaxoSmithKline (GSK) (Cervarix™) [Internet]. WHO Immunization Standards. 2013 [cited 2014 Jun 3]. Available from: [http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/cervarix\\_ppnote\\_2dose\\_2013/en/](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/cervarix_ppnote_2dose_2013/en/)
- 128.** Sanofi Pasteur. Gardasil® approved in the European Union for a 2-dose schedule in children aged from 9 to 13 years [Internet]. Sanofi Pasteur MSD Media Room. 2014 [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.spmsd.co.uk/wp-content/uploads/2014/08/02.0414-UK17316-Press-release-Gardasil-EC-Decision-2-D-UK-CERT-v2.pdf>
- 129.** Sarah Booseley. Two shots of HPV vaccine against cervical cancer enough, says WHO [Internet]. *theguardian.com*. 2014 [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.theguardian.com/society/sarah-boseley-global-health/2014/apr/14/vaccines-cervical-cancer>
- 130.** Esposito S, Birlutiu V, Jarcuska P, Perino A, Man SC, Vladareanu R, et al. Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine Administered According to an Alternative Dosing Schedule Compared With the Standard Dosing Schedule in Healthy Women Aged 15 to 25 Years: Results From a Randomized Study. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 Apr 9];30(3):e49–55.
- 131.** WHO. Summary of the SAGE April 2014 meeting [Internet]. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. 2014 [cited 2014 Apr 23]. Available from: <http://www.who.int/immunization/sage/>

meetings/2014/april/report\_summary\_april\_2014/en/

- 132.** Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule. *Hum Vaccin* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Jun 3];7(12):1374–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3338934/>
- 133.** US National Institutes of Health. Clinical Trials Search Results: V503 [Internet] [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=V503>
- 134.** Merck. Research: Merck Pipeline [Internet]. 2014. Available from: <http://www.merck.com/research/pipeline/home.html>
- 135.** Inovax. Bivalent HPV 6/11 Recombinant Vaccine Got Clinical Approvals [Internet]. Inovax Press Release. 2013 [cited 2014 Jun 3]. Available from: [http://www.inovax.cn/en/news\\_view.aspx?newsCateid=56&cateid=56&NewsId=740](http://www.inovax.cn/en/news_view.aspx?newsCateid=56&cateid=56&NewsId=740)
- 136.** Xiamen University School of Public Health. Research Highlights: HPV Vaccine [Internet] [cited 2014 Jun 3]. Available from: [http://nidvd.xmu.edu.cn/sph\\_en/Research/HPV.html](http://nidvd.xmu.edu.cn/sph_en/Research/HPV.html)
- 137.** Genexine. Genexine's Cervical Intraepithelial Dysplasia DNA Vaccine (GX-188E) Receives Approval for Phase II [Internet]. 2014 [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://genexine.com/sub0502/1856>
- 138.** ISA Pharmaceuticals. Pipeline chart [Internet]. ISA Pharmaceuticals Immune System Activation [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.isa-pharma.com/product-pipeline/pipeline-chart/>
- 139.** Transgene. TG4001 Targeted Immunotherapy for the Treatment of HPV-induced Cancers [Internet]. Transgene Clinical Programs [cited 2014 Jun 3]. Available from: [http://www.transgene.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=59&Itemid=73](http://www.transgene.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=59&Itemid=73)
- 140.** Williams SCP. Under the skin of intradermal vaccines. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2013 Jun 18 [cited 2014 Apr 29];110(25):10049–51. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1309653110>
- 141.** Perlman S, Wamai RG, Bain PA, Welty T, Welty E, Ogembo JG. Knowledge and Awareness of HPV Vaccine and Acceptability to Vaccinate in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. Hozbor DF, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 Mar 11 [cited 2014 Apr 22];9(3):e90912. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0090912>
- 142.** WHO. Meeting of the Strategic advisory group of experts on immunization, April 2014 – conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2014 May 23;89(21):221–36. Available from: <http://www.who.int/wer/2014/wer8921.pdf>
- 143.** MSF Access Campaign. Communication between Mark Feinberg and MSF Access Campaign. 2014.
- 144.** Merck & Co. Quarterly Report on Form 10-Q for Q1 and Q2 [Internet]. US Security and Exchange Commission. 2013 [cited 2014 May 15]. Available from: <http://www.sec.gov/edgar/searchedgar/companysearch.html>
- 145.** Merck. GARDASIL® [Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant], Merck's HPV Vaccine, Available to Developing Countries through UNICEF Tender. *BusinessWire* [Internet]. 2013 May 9 [cited 2014 Apr 5]. Available from: <http://www.mercknewsroom.com/press-release/prescription-medicine-news/gardasil-human-papillomavirus-quadrivalent-types-6-11-16-an>
- 146.** Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis* [Internet]. 2010 Dec 15 [cited 2014 Aug 31];202(12):1789–99. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/657321>
- 147.** ICO. Human Papillomavirus and Related Diseases Report - South Africa [Internet]. ICO Information Centre on HPV and Cancer; 2014 [cited 2014 Aug 31]. Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/ZAF.pdf>
- 148.** Mbulawa ZZA, Johnson LF, Marais DJ, Coetzee D, Williamson A-L. The impact of human immunodeficiency virus on human papillomavirus transmission in heterosexually active couples. *J Infect* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Aug 31];67(1):51–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445313000650>
- 149.** Amy Green. Motsoaledi launches free HPV vaccine for schoolgirls [Internet]. *Mail & Guardian*. 2014 [cited 2014 May 28]. Available from: <http://mg.co.za/article/2014-03-12-motsoaledi-launches-free-hpv-vaccine-for-school-girls>
- 150.** Glassman A, Duran D, Sumner A. Global Health and the New Bottom Billion: What do Shifts in Global Poverty and Disease Burden Mean for Donor Agencies? *Glob Policy* [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Aug 31];4(1):1–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1758-5899.2012.00176.x>
- 151.** Sharma M, Ortendahl J, van der Ham E, Sy S, Kim J. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Thailand: Cost-effectiveness of cervical cancer prevention in Thailand. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 May 15];119(2):166–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-0528.2011.02974.x>
- 152.** Goldie SJ, Diaz M, Constenla D, Alvis N, Andrus JK, Kim S-Y. Mathematical Models of Cervical Cancer Prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* [Internet]. 2008 Aug [cited 2014 May 15];26:L59–72. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X08006737>
- 153.** GAVI Alliance. Report to the Programme and Policy Committee: market shaping update. Geneva, Switzerland: GAVI Alliance; 2014 May.
- 154.** Elaine Patricia Cruz. Instituto Butantan entrega ao Ministério da Saúde primeiro lote da vacina contra o HPV [Internet]. Agência Brasil. 2014 [cited 2014 May 14]. Available from: <http://memoria.ebc.com.br/agenciabrasil/noticia/2014-01-10/instituto-butantan-entrega-ao-ministerio-da-saude-primeiro-lote-da-vacina-contr-hpv>
- 155.** Governo Federal. Detalhes do Convênio [Internet]. Portal da Transparência. 2014 [cited 2014 May 5]. Available from: <http://www.portaldatransparencia.gov.br/convenios/DetalhaConvênio.asp?CodConvênio=677932&TipoConsulta=0>
- 156.** Veronique Lamquin, Ricardo Gutierrez. Le coût du vaccin: 60 euros au Nord, 339 au Sud. *Le Soir* [Internet]. 2010 Sep 9 [cited 2014 May 5];2. Available from: [http://archives.lesoir.be/le-cout-du-vaccin-60-euros-au-nord-339-au-sud\\_t-20100909-011XK6.html](http://archives.lesoir.be/le-cout-du-vaccin-60-euros-au-nord-339-au-sud_t-20100909-011XK6.html)
- 157.** WHO. Polio vaccines: WHO position paper. 2014 Feb 28;9(89):73–92. Available from: <http://www.who.int/wer/2014/wer8909.pdf?ua=1>



- 158.** Global Polio Eradication Initiative. Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013-2018 [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; Rotary; CDC; UNICEF; 2013. Available from: [http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP\\_EN\\_US.pdf](http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP_EN_US.pdf)
- 159.** Aarti Dhar. WHO officially declares India “polio-free” [Internet]. The Hindu. 2014 [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.thehindu.com/sci-tech/health/policy-and-issues/who-officially-declares-india-poliofree/article5839833.ece>
- 160.** SEARO. WHO South-East Asia Region certified polio-free [Internet] [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.searo.who.int/mediacentre/releases/2014/pr1569/en/>
- 161.** Donald G. McNeil Jr. Polio’s Return After Near Eradication Prompts a Global Health Warning. The New York Times [Internet]. 2014 May 5 [cited 2014 May 9]. Available from: <http://www.nytimes.com/2014/05/06/health/world-health-organization-polio-health-emergency.html>
- 162.** WHO. Plan for IPV Introduction [Internet] [cited 2014 Jun 3]. Available from: [http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/inactivated\\_polio\\_vaccine/plan/en/index2.html](http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/inactivated_polio_vaccine/plan/en/index2.html)
- 163.** Soonawala D, Verdijk P, Wijmenga-Monsuur AJ, Boog CJ, Koedam P, Visser LG, et al. Intradermal fractional booster dose of inactivated poliomyelitis vaccine with a jet injector in healthy adults. Vaccine [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 Jun 3];31(36):3688–94. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X13007640>
- 164.** Mahmood K, Pelkowski S, Atherly D, Stirin R, Donnelly JJ. Hexavalent IPV-based combination vaccines for public-sector markets of low-resource countries. Hum Vaccines Immunother [Internet]. 2013 Jun 20 [cited 2014 Apr 22];9(9):1894–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3906353/>
- 165.** The Hindiu Business Line. Serum Institute, Dutch arm halve price of polio vaccine [Internet]. 2014 [cited 2014 May 6]. Available from: <http://www.thehindubusinessline.com/companies/serum-institute-dutch-arm-halve-price-of-polio-vaccine/article5750330.ece>
- 166.** Serum Institute of India. Serum Institute of India Ltd. acquires Bilthoven Biologicals of Netherlands [Internet]. 2012 [cited 2014 May 6]. Available from: <http://www.seruminstitute.com/news/serum-institute-of-india-ltd-acquires-bilthoven-biologicals-of-netherlands/>
- 167.** GAVI Alliance. Types of support: Apply for support [Internet]. GAVI Alliance. 2014 [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.gavi.org/support/apply/>
- 168.** UNICEF Supply Division. Current IPV Supply, Recent Tender Results and Outlook for the Future [Internet]. UNICEF; 2012 Nov. Available from: [http://www.unicef.org/supply/files/IPV\\_Supply\\_Status\\_UNICEF-SD\\_v6.pdf](http://www.unicef.org/supply/files/IPV_Supply_Status_UNICEF-SD_v6.pdf)
- 169.** UNICEF Supply Division. Interim Update Note on Supply of Inactivated Polio Vaccine (IPV) [Internet]. UNICEF; 2014 Jan. Available from: [http://www.unicef.org/supply/files/2014\\_01\\_29\\_IPV\\_update.pdf](http://www.unicef.org/supply/files/2014_01_29_IPV_update.pdf)
- 170.** OANDA. Historical Exchange Rates [Internet] [cited 2014 May 15]. Available from: <http://www.oanda.com/currency/historical-rates/>
- 171.** Estel Grace Masangkay. Sanofi Pasteur Supplies UNICEF With Inactivated Polio Vaccines [Internet]. Pharmaceutical Online. 2014 [cited 2014 May 14]. Available from: <http://www.pharmaceuticalonline.com/doc/sanofi-pasteur-supplies-unicef-with-inactivated-polio-vaccines-0001>
- 172.** WHO. Catalogue of immunization policy recommendations [Internet]. WHO [cited 2014 Aug 2]. Available from: <http://www.who.int/immunization/policy/catalogue/en/>
- 173.** Sanofi Pasteur. Research & Development: Sanofi Pasteur MSD Pipeline [Internet]. 2014. Available from: <http://www.spsmsd.com/pipeline/>
- 174.** Takeda. Takeda R&D Pipeline [Internet]. Takeda Pharmaceuticals; 2014 May. Available from: <https://www.takeda.com/research/pipeline/index.html>
- 175.** Intravacc. Intravacc and Bilthoven Biologicals b.v. join forces to reduce the price of polio vaccine [Internet]. 2013 [cited 2014 May 15]. Available from: <http://www.intravacc.nl/news/20130626-intravacc-and-bilthoven-biologicals-bv-join-forces-to-reduce-the-price-of-polio-vaccine>
- 176.** Panacea Biotech. Product portfolio: Vaccine [Internet]. 2014 [cited 2014 May 17]. Available from: [http://www.panaceabiotech.com/Product\\_List\\_vaccine.html](http://www.panaceabiotech.com/Product_List_vaccine.html)
- 177.** Ashfaq Yusufzai. KP acutely short of polio vaccine - Pakistan - [Internet]. Dawn.com. 2014 [cited 2014 May 9]. Available from: <http://www.dawn.com/news/1104956>
- 178.** WHO. WHO statement on the meeting of the International Health Regulations Emergency Committee concerning the international spread of wild poliovirus [Internet] [cited 2014 May 9]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/polio-20140505/en/>
- 179.** GAVI Alliance. New and underused vaccines support: Inactivated polio vaccine [Internet]. GAVI Alliance [cited 2014 May 15]. Available from: <http://www.gavi.org/support/nvs/inactivated-polio-vaccine/>
- 180.** PATH. Improving the affordability of inactivated poliovirus vaccines (IPV) for use in low- and middle-income countries: An economic analysis of strategies to reduce the cost of routine IPV immunization [Internet]. Seattle, USA: PATH; 2010 Apr. Available from: [http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/TS\\_IPV\\_econ\\_analysis.pdf](http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/TS_IPV_econ_analysis.pdf)
- 181.** GPEI. Developing affordable inactivated polio vaccine [Internet]. Global Polio Eradication Initiative; 2014. Available from: <http://www.polioeradication.org/Research/AffordableIPV.aspx>
- 182.** Orenstein W, Vandelaer J. Polio Eradication and Endgame Strategic Plan: Planning for the introduction of the Inactivated Polio Vaccine (IPV). Presentation, 2014 Jan 13.
- 183.** Hendriks J, Holleman M, Hamidi A, Beurret M, Boog C. Vaccinology capacity building in Europe for innovative platforms serving emerging markets. Hum Vaccines Immunother [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2014 May 15];9(4):932–6. Available from: <http://www.landesbioscience.com/journals/vaccines/article/23163/>
- 184.** Melissa Malhame, Santiago Cornejo, Paolo Sison, Wilson Mok. Agenda item 07: Gavi support for access to appropriate pricing for Gavi graduates & other lower middle income countries. Geneva, Switzerland: GAVI Alliance; 2014.
- 185.** WHO. Measles Fact Sheet [Internet]. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals [cited 2014 May 27]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/>



- 186.** WHO. Reported Measles Cases by WHO region 2013, 2014, as of 05 May 2014 [Internet]. World Health Organization; 2014 May. Available from: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/active/measlesregionalsummary.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measlesregionalsummary.pdf?ua=1)
- 187.** WHO. Measles vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2009 Aug 28;84(35):349–60. Available from: <http://www.who.int/wer/2009/wer8435.pdf?ua=1>
- 188.** WHO. WHO Position paper on Mumps vaccines [Internet]. World Health Organization; 2007. Available from: [http://www.who.int/immunization/Refs\\_Mumps\\_25\\_Jan\\_2007.pdf](http://www.who.int/immunization/Refs_Mumps_25_Jan_2007.pdf)
- 189.** WHO. Mumps Fact Sheet [Internet]. WHO [cited 2014 May 28]. Available from: <http://www.who.int/ith/diseases/mumps/en/>
- 190.** WHO. Rubella vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2011 Jul 15;86(29):301–16. Available from: <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf?ua=1>
- 191.** WHO. Rubella Fact Sheet [Internet]. WHO [cited 2014 Jun 2]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/en/>
- 192.** CDC. Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination — Global Progress, 2000–2012. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2013 Dec 6 [cited 2014 May 28];62(48):983–6. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6248a3.htm>
- 193.** WHO. Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012-2020. World Health Organization; 2012.
- 194.** GSK. Product pipeline [Internet]. GlaxoSmithKline Research & Development. 2014 [cited 2014 May 28]. Available from: <http://www.gsk.com/en-gb/research/what-we-are-working-on/product-pipeline/>
- 195.** Agência Saúde. Brasil vai exportar vacina contra sarampo e rubéola a partir de 2017 [Internet]. Fiocruz. 2013 [cited 2014 May 29]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/brasil-vai-exportar-vacina-contra-sarampo-e-rub%C3%A9ola-partir-de-2017>
- 196.** Nick Paul Taylor. Gates Foundation backs Brazilian measles and rubella vaccine [Internet]. *FierceVaccines*. 2013 [cited 2014 May 28]. Available from: <http://www.fiercevaccines.com/story/gates-foundation-backs-brazilian-measles-and-rubella-vaccine/2013-10-31>
- 197.** Fullerton KE. Commentary: Ongoing debate over the safety of the different mumps vaccine strains impacts mumps disease control. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2014 May 2];31(5):983–4. Available from: <http://www.ije.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/ije/31.5.983>
- 198.** Institute of Medicine. Immunization Safety Review: Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autism [Internet]. 2001 Apr [cited 2014 May 28]. Available from: <http://www.iom.edu/Reports/2001/Immunization-Safety-Review-Measles-Mumps-Rubella-Vaccine-and-Autism.aspx>
- 199.** Hiremath GS, Omer SB. A meta-analysis of studies comparing the respiratory route with the subcutaneous route of measles vaccine administration. *Hum Vaccin*. 2005 Feb;1(1):30–6.
- 200.** UNICEF Supply Division. Measles Containing Vaccines (MCV) Supply Update May 2014 [Internet]. UNICEF; 2014 May [cited 2014 May 28]. Available from: [http://www.unicef.org/supply/files/Measles-Containing\\_Vaccines\\_\(MCV\)\\_Supply\\_Update\\_May\\_2014.pdf](http://www.unicef.org/supply/files/Measles-Containing_Vaccines_(MCV)_Supply_Update_May_2014.pdf)
- 201.** GAVI Alliance. New and underused vaccines support [Internet] [cited 2014 May 1]. Available from: <http://www.gavi.org/support/nvs/>
- 202.** WHO. Meningococcal vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2011 Nov 18;47(86):521–40. Available from: <http://www.who.int/wer/2011/wer8647.pdf?ua=1>
- 203.** WHO. Impact of the problem - Meningococcal Disease [Internet]. WHO Global Alert and Response (GAR) [cited 2014 May 13]. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/impact/en/>
- 204.** WHO. Meningococcal meningitis [Internet]. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. 2011 [cited 2014 May 13]. Available from: <http://www.who.int/immunization/topics/meningitis/en/>
- 205.** IHME. Search GBD Data - Meningitis [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation [cited 2014 May 13]. Available from: <http://www.healthdata.org/gbd/data>
- 206.** WHO. Meningococcal A conjugate 10 dose presentation [Internet]. WHO [cited 2014 Aug 4]. Available from: [http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/PQ\\_197\\_MenAconjugate\\_10dose\\_SII/en/](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_197_MenAconjugate_10dose_SII/en/)
- 207.** UNICEF Supply Division. Meningitis Vaccine Prices (as of 25 January 2013) [Internet] [cited 2014 Jul 8]. Available from: [http://www.unicef.org/supply/files/13\\_01\\_25\\_Mening.pdf](http://www.unicef.org/supply/files/13_01_25_Mening.pdf)
- 208.** UNICEF Supply Division. Correspondence with Dan Ilie. 2014.
- 209.** European Medicines Agency. Nimenrix [Internet] [cited 2014 Jul 8]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002226/human\\_med\\_001548.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002226/human_med_001548.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- 210.** Elvidge S. GSK's Nimenrix gets green light in Europe [Internet]. *FierceVaccines* [cited 2014 May 30]. Available from: <http://www.fiercevaccines.com/story/nimenrix-gets-green-light-europe/2012-05-03>
- 211.** GlaxoSmithKline. Our medicines and products - GlaxoSmithKline [Internet] [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://us.gsk.com/en-us/products/prescription-medicines-and-vaccines/>
- 212.** Novartis. Vaccines Pipeline [Internet] [cited 2014 Jul 8]. Available from: <http://us.gsk.com/en-us/products/prescription-medicines-and-vaccines/>
- 213.** Serum Institute of India. Product Pipeline [Internet]. Research & Development. Available from: <http://www.seruminstitute.com/content/research.htm>
- 214.** Pfizer. Product Pipeline [Internet]. 2014. Available from: [http://www.pfizer.com/research/science\\_and\\_technology/product\\_pipeline](http://www.pfizer.com/research/science_and_technology/product_pipeline)
- 215.** Pfizer. Pfizer Announces Positive Phase 2 Study Results for Investigational Meningococcal B Vaccine [Internet]. *MarketWatch*. 2014 [cited 2014 May 14]. Available from: [http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer\\_announces\\_positive\\_phase\\_2\\_study\\_results\\_for\\_investigational\\_meningococcal\\_b\\_vaccine](http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_announces_positive_phase_2_study_results_for_investigational_meningococcal_b_vaccine)
- 216.** Xie O, Pollard AJ, Mueller JE, Norheim G. Emergence of serogroup X meningococcal disease in Africa: Need for a vaccine. *Vaccine* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 May 14]; 31(27):2852–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3711111/>

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X13004751>

**217.** Meningitis Vaccine Project. Developing a meningococcal A conjugate vaccine: Consortium model leads to affordable, custom vaccine [Internet]. Meningitis Vaccine Project [cited 2014 May 14]. Available from: <http://www.meningvax.org>

**218.** Paul Wilson. Giving developing countries the best shot: An overview of vaccine access and R&D [Internet]. Oxfam and Médecins Sans Frontières. 2010 [cited 2014 May 14]. Available from: <http://www.oxfam.org/en/research/giving-developing-countries-best-shot>

**219.** Meningitis Vaccine Project. MVP Funding [Internet]. Meningitis Vaccine Project [cited 2014 May 14]. Available from: <http://www.meningvax.org/funding.php>

**220.** Daugla D, Gami J, Gamougam K, Naibei N, Mbainadji L, Narbé M, et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *The Lancet* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 May 14];383(9911):40–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613616128>

**221.** LaForce FM, Okwo-Bele J-M. Eliminating Epidemic Group A Meningococcal Meningitis In Africa Through A New Vaccine. *Health Aff (Millwood)* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2014 May 14];30(6):1049–57. Available from: <http://content.healthaffairs.org/cgi/doi/10.1377/hlthaff.2011.0328>

**222.** Lee BY, Cakouros BE, Assi T-M, Connor DL, Welling J, Kone S, et al. The impact of making vaccines thermostable in Niger's vaccine supply chain. *Vaccine* [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 May 15];30(38):5637–43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X12009772>

**223.** WHO. Diphtheria [Internet]. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. 2014 [cited 2014 Apr 22]. Available from: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/passive/diphtheria/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/diphtheria/en/)

**224.** WHO. Pertussis [Internet]. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. 2013 [cited 2014 Apr 22]. Available from: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/)

[burden/vpd/surveillance\\_type/passive/pertussis/en/](burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/)

**225.** WHO. Tetanus [Internet]. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. 2013 [cited 2014 Apr 22]. Available from: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/passive/tetanus/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/tetanus/en/)

**226.** PATH. PATH Vaccine Resource Library: Hepatitis B [Internet]. Vaccine Resource Library. 2014 [cited 2014 Apr 22]. Available from: <http://www.path.org/vaccineresource>

**227.** WHO. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008 [Internet]. World Health Organization - Immunization, Vaccines and Biologicals: Monitoring and Surveillance [cited 2014 Apr 22]. Available from: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/estimates/Pneumo\\_hib/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/Pneumo_hib/en/)

**228.** PATH. PATH Vaccine Resource Library: *Haemophilus influenzae* type b (Hib) [Internet]. Vaccine Resource Library [cited 2014 Apr 22]. Available from: <http://www.path.org/vaccineresources>

**229.** Skibinski D., Baudner B, Singh M, O'Hagan D. Combination vaccines. *J Glob Infect Dis* [Internet]. 2011 [cited 2014 Apr 22];3(1):63. Available from: <http://www.jgid.org/text.asp?2011/3/1/63/77298>

**230.** UNICEF; Government of India. Pentavalent Vaccine Guide for Health Workers [Internet]. Ministry of Health and Family Welfare, Government of India; UNICEF; 2012. Available from: [http://www.searo.who.int/india/topics/routine\\_immunization/Pentavalent\\_vaccine\\_Guide\\_for\\_HWs\\_with\\_answers\\_to\\_FAQs.pdf](http://www.searo.who.int/india/topics/routine_immunization/Pentavalent_vaccine_Guide_for_HWs_with_answers_to_FAQs.pdf)

**231.** UNICEF; Government of India. Operational Guidelines: Introduction of *Haemophilus influenzae b* (Hib) as Pentavalent Vaccine in Universal Immunization Program of India [Internet]. Ministry of Health and Family Welfare, Government of India; World Health Organization, Country office for India; 2013 [cited 2014 Apr 28]. Available from: [http://www.searo.who.int/india/topics/routine\\_immunization/Operational\\_Guidelines\\_for\\_introduction\\_Hib\\_as\\_Pentavalent\\_vaccine\\_2013.pdf](http://www.searo.who.int/india/topics/routine_immunization/Operational_Guidelines_for_introduction_Hib_as_Pentavalent_vaccine_2013.pdf)

**232.** WHO. Hepatitis B Vaccines WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2009 Oct 2;40(89):405–20. Available from: <http://www.who.int/wer/2009/wer8440.pdf?ua=1>

**233.** WHO. Diphtheria Vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2006 Jan 20;3(81):21–32. Available from: <http://www.who.int/wer/2006/wer8103.pdf?ua=1>

**234.** WHO. Pertusis Vaccines WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2010 Oct 1;40(85):385–400. Available from: <http://www.who.int/wer/2010/wer8540.pdf?ua=1>

**235.** WHO. Tetanus Vaccines WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2006 May 19;81(20):198–208. Available from: [http://www.who.int/immunization/wer8120tetanus\\_May06\\_position\\_paper.pdf](http://www.who.int/immunization/wer8120tetanus_May06_position_paper.pdf)

**236.** UNICEF. What's the five-in-one vaccine? [Internet]. UNICEF UK [cited 2014 Apr 22]. Available from: <http://www.unicef.org.uk/>

**237.** Bliss K. Replenishing GAVI in 2014: Options for U.S. Engagement [Internet]. Center for Strategic and International Studies. 2014 [cited 2014 Apr 28]. Available from: [http://csis.org/files/publication/140422\\_Bliss\\_ReplenishingGAVI\\_Web.pdf](http://csis.org/files/publication/140422_Bliss_ReplenishingGAVI_Web.pdf)

**238.** UNICEF. Current DTP Supply and Outlook [Internet]. UNICEF Supply Division; 2013 Sep [cited 2014 Apr 28]. Available from: [http://www.unicef.org/supply/files/DTP\\_Supply\\_Update.pdf](http://www.unicef.org/supply/files/DTP_Supply_Update.pdf)

**239.** Goldstein ST. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2005 Jul 28 [cited 2014 Apr 28];34(6):1329–39. Available from: <http://www.ije.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ije/dyi206>

**240.** GAVI Alliance. Gavi Vaccine Investment Strategy: Hepatitis B. GAVI Alliance; 2013 Apr.

**241.** GAVI Alliance. China's dramatic fall in hepatitis B infections [Internet]. GAVI Alliance. 2014 [cited 2014 Apr 28]. Available from: <http://www.gavi.org/library/news/roi/2010/china-s-dramatic-fall-in-hepatitis-b-infections/>

**242.** Kane MA, Hadler SC, Lee L, Shapiro CN, Cui F, Wang X, et al. The inception, achievements, and implications of the China GAVI Alliance Project on Hepatitis B Immunization. *Vaccine* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Apr 28];31:J15–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X13003824>

- 243.** Tu H-AT, Woerdenbag HJ, Kane S, Riewpaiboon A, van Hulst M, Postma MJ. Economic evaluations of hepatitis B vaccination for developing countries. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2009 Jul [cited 2014 Apr 22];8(7):907–20. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1586/erv.09.53>
- 244.** Viswanath Pilla. Sanofi says Shan5 vaccine approved for purchase by UN agencies [Internet]. *LiveMint & The Wall Street Journal*. 2014 [cited 2014 May 14]. Available from: <http://www.livemint.com/Companies/5nygW2qBsJpt4bQBWSFyqO/Sanofi-says-Shan5-vaccine-approved-for-purchase-by-UN-agenci.html>
- 245.** Sanofi Pasteur. Shantha's Pentavalent Pediatric Vaccine prequalified by World Health Organization [Internet]. 2014 [cited 2014 May 14]. Available from: <http://www.sanofipasteur.com/en/articles/shantha-s-pentavalent-pediatric-vaccine-prequalified-by-world-health-organization.aspx>
- 246.** GAVI Alliance. The Market-shaping Goal: Shape vaccine markets to provide appropriate and affordable vaccine - Supply and Procurement Roadmap Pentavalent (DTwP-hepB-Hib) [Internet]. GAVI Alliance; 2013 May. Available from: <http://www.gavi.org/library/gavi-documents/supply-procurement/>
- 247.** MSF Access Campaign. MSF Correspondence with manufacturer. 2014.
- 248.** US National Institutes of Health. Clinical Trials Search Results: v419 [Internet]. *ClinicalTrials.gov* [cited 2014 Apr 22]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=v419>
- 249.** EMEA. Hexaxim H-W-2495 [Internet]. European Medicines Agency [cited 2014 Apr 22]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/document\\_listing/document\\_listing\\_000352.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/document_listing/document_listing_000352.jsp&mid=)
- 250.** Pharma Blogs. GSK and Biological E to co-design a hexavalent vaccine [Internet]. *Brand India*. 2013 [cited 2014 May 28]. Available from: <http://www.brandindiapharma.in/current-events-health/blogs.php?id=12>
- 251.** WHO. Summary of the SAGE April 2014 meeting [Internet]. WHO [cited 2014 Jul 8]. Available from: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/report\\_summary\\_april\\_2014/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/report_summary_april_2014/en/)
- 252.** WHO. National Regulatory Authorities [Internet]. WHO [cited 2014 Aug 2]. Available from: [http://www.who.int/immunization\\_standards/national\\_regulatory\\_authorities/role/en/](http://www.who.int/immunization_standards/national_regulatory_authorities/role/en/)
- 253.** Miloud Kaddar, Sarah Schmitt. Egypt Is Introducing Pentavalent Vaccine And Developing A Comprehensive Multiyear Plan. *WHO Glob Immun News* [Internet]. 2013 Mar 30;2. Available from: [http://www.who.int/immunization/GIN\\_March\\_2013.pdf](http://www.who.int/immunization/GIN_March_2013.pdf)
- 254.** Deepti Chaudhary, Viswanath Pilla. Biological E looks to raise up to \$60 million [Internet]. *Livemint*. 2013 [cited 2014 May 19]. Available from: <http://www.livemint.com/Industry/5rMu381xqIBPwM2OuzwpwN/Biological-E-looks-to-raise-up-to-60-million.html>
- 255.** Wyman O. The supply landscape and economics of IPV-containing combination vaccines [Internet]. Bill and Melinda Gates Foundation; 2010 May [cited 2014 Apr 28]. Available from: <http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/SupplyLandscapeEconomics.09.06.2010.pdf>
- 256.** Frost LJ, Harvard Center for Population and Development Studies. Access: how do good health technologies get to poor people in poor countries? Cambridge, Mass: Harvard Center for Population and Development Studies: Distributed by Harvard University Press; 2008. 249 p.
- 257.** Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta Z A, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *The Lancet* [Internet]. 2013 Apr;381(9875):1405–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582727>
- 258.** Centers for Disease Control and Prevention. Morbid Mortal Wkly Rpt 2013;62(16):308–11. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6216a4.htm>
- 259.** Madhi SA, Petersen K, Madhi A, Wasas A, Klugman KP. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on the disease spectrum of *Streptococcus pneumoniae* in South African children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Dec;19(12):1141–7.
- 260.** WHO. Pneumococcal vaccines WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2012;(14):129–44. Available from: <http://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf?ua=1>
- 261.** WHO. WHO recommendations for Interrupted or Delayed Routine Immunization [Internet]. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals; 2014 Feb p. 9–13. Available from: [http://www.who.int/immunization/policy/Immunization\\_routine\\_table3.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table3.pdf?ua=1)
- 262.** WHO. Introduction of pneumococcal vaccine, PCV10, Synflorix™: A handbook for district and health facility staff [Internet]. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals; 2013 Jun p. 1–20. Available from: [http://apps.who.int/nuvi/pneumococcus/Rev\\_PCV10\\_Handbook.pdf](http://apps.who.int/nuvi/pneumococcus/Rev_PCV10_Handbook.pdf)
- 263.** UNICEF Supply Division. Pneumococcal Conjugate Vaccine: Current Supply & Demand Outlook - update [Internet]. UNICEF; 2013. Available from: [http://www.unicef.org/supply/files/PCV\\_Supply\\_Status\\_Update\\_October\\_2013.pdf](http://www.unicef.org/supply/files/PCV_Supply_Status_Update_October_2013.pdf)
- 264.** UNICEF Supply Division. Vaccine Price Data - PCV [Internet]. UNICEF; 2013. Available from: <http://www.unicef.org/supply/files/PCV.pdf>
- 265.** WHO. Update on two-dose presentation of preservative-free 10-valent pneumococcal conjugate vaccine from GlaxoSmithKline (Synflorix™) [Internet]. WHO Immunization Standards; 2012 May. Available from: [http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/synflorix\\_pqnote\\_2dose\\_2012/en/](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/synflorix_pqnote_2dose_2012/en/)
- 266.** PATH. Accelerating new vaccine development against pneumonia and other pneumococcal diseases [Internet]. Seattle; 2013. Available from: [http://www.path.org/publications/files/VAC\\_pvp\\_fs.pdf](http://www.path.org/publications/files/VAC_pvp_fs.pdf)
- 267.** PATH. Developing new vaccines against pneumonia and other pneumococcal diseases [Internet]. Seattle; 2014. Available from: [http://www.path.org/publications/files/VAC\\_pvp\\_tech\\_fs.pdf](http://www.path.org/publications/files/VAC_pvp_tech_fs.pdf)
- 268.** U.S. National Institutes of Health. Clinical Trials Search results: PCV v114 [Internet]. *ClinicalTrials.gov* [cited 2014 Apr 15]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=v114>
- 269.** Nick Paul Taylor. Sanofi inks a Korean alliance to develop a pneumococcal vaccine [Internet]. *FierceVaccines*. 2014. Available from: <http://www.fiercevaccines.com/story/sanofi-inks-korean-alliance-develop-pneumococcal-vaccine/2014-03-20>
- 270.** GAVI Alliance. Advance Market Commitment for Pneumococcal Vaccines:

- Annual Report 1 April 2012 – 31 March 2013 [Internet]. GAVI Alliance Secretariat; 2014 p. 1–35. Available from: <http://www.gavi.org/funding/pneumococcal-amc/>
- 271.** GAVI Alliance Secretariat. 2014 Pneumococcal AMC Annual Report [Internet]. GAVI Alliance; 2014 May. Available from: <http://www.gavi.org/funding/pneumococcal-amc/>
- 272.** GAVI Alliance. Funding & finance: Pneumococcal AMC Manufacturers [Internet]. GAVI Alliance [cited 2014 May 12]. Available from: <http://www.gavi.org/funding/pneumococcal-amc/manufacturers/>
- 273.** Nakamura MM, Tasslimi A, Lieu TA, Levine O, Knoll MD, Russell LB, et al. Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in middle-income countries. *Int Health* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 May 20];3(4):270–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876341311000726>
- 274.** Matthew Dennis. GlaxoSmithKline in 1.5 billion euros deal with Brazil for pneumococcal vaccine Synflorix [Internet]. FirstWord Pharma. 2009 [cited 2014 May 20]. Available from: <http://www.firstwordpharma.com/node/377997?tsid=17>
- 275.** Andrew Jack. GSK in deal with Brazil for pneumococcal vaccine. *Financial Times* [Internet]. 2009 Sep 27 [cited 2014 May 20]; Available from: <http://www.ft.com/cms/s/0/d2890e76-ab93-11d1-9be4-00144feabdc0.html>
- 276.** WHO. WHO Position Paper on Cholera vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2010 Mar 26;85(13):117–28. Available from: <http://www.who.int/wer/2010/wer8513.pdf>
- 277.** Ali M, Lopez AL, Ae You Y, Eun Kim Y, Sah B, Maskery B, et al. The global burden of cholera. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2014 May 29];90(3):209–18. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/3/11-093427.pdf>
- 278.** UNICEF. Guidance note on the use of Oral Cholera Vaccines for UNICEF [Internet]. 2012. Available from: [http://www.unicef.org/immunization/files/UNICEF\\_OCV\\_Guidance\\_20\\_July2012\\_final.pdf](http://www.unicef.org/immunization/files/UNICEF_OCV_Guidance_20_July2012_final.pdf)
- 279.** Luquero FJ, Grout L, Ciglenecki I, Sakoba K, Traore B, Heile M, et al. First Outbreak Response Using an Oral Cholera Vaccine in Africa: Vaccine Coverage, Acceptability and Surveillance of Adverse Events, Guinea, 2012. Ryan ET, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013 Oct 17 [cited 2014 May 22];7(10):e2465. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002465>
- 280.** Luquero FJ, Grout L, Ciglenecki I, Sakoba K, Traore B, Heile M, et al. Use of *Vibrio cholerae* Vaccine in an Outbreak in Guinea. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 May 29 [cited 2014 May 29];370(22):2111–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1312680>
- 281.** WHO. WHO Technical Working Group on creation of an oral cholera vaccine stockpile [Internet]. Geneva, Switzerland; 2012 Apr [cited 2014 May 22]. Available from: [http://www.who.int/cholera/publications/oral\\_cholera\\_vaccine/en/](http://www.who.int/cholera/publications/oral_cholera_vaccine/en/)
- 282.** Vicari AS, Ruiz-Matus C, de Quadros C, Andrus JK. Development of a Cholera Vaccination Policy on the Island of Hispaniola, 2010–2013. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2013 Oct 9 [cited 2014 May 22];89(4):682–7. Available from: <http://www.ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.13-0200>
- 283.** Stop Cholera. Frequently Asked Questions [Internet]. Stop Cholera [cited 2014 May 22]. Available from: <https://www.stopcholera.org/content/frequently-asked-questions>
- 284.** PaxVax. Cholera: Rapid Protection with a Simple One-dose Oral Vaccine [Internet] [cited 2014 May 29]. Available from: <http://www.paxvax.com/cholera>
- 285.** IVI. CIVI, Global Vaccine Initiative for Cholera [Internet]. International Vaccine Institute [cited 2014 May 29]. Available from: [http://www.ivi.int/web/www/02\\_05\\_02](http://www.ivi.int/web/www/02_05_02)
- 286.** Eurobiologics. Pipeline [Internet]. Eurobiologics R&D [cited 2014 May 29]. Available from: <http://www.eubiologics.com>
- 287.** DCVMN. Finlay Institute's profile [Internet]. Developing Countries Vaccine Manufacturers Network [cited 2014 May 29]. Available from: <http://www.dcvmn.org/users/finlay>
- 288.** Xinhua. Cuba developing two cholera vaccines [Internet]. *Global Times*. 2013 [cited 2014 May 29]. Available from: <http://www.globaltimes.cn/content/820269.shtml>
- 289.** PAHO Technical Advisory Group. Paving the Way for Immunization: XX Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases (TAG) - Final Report [Internet]. Washington, D.C.; 2012 Oct. Available from: <http://www.paho.org/immunization/toolkit/resources/tech-recommendations/TAG-2012.pdf>
- 290.** GAVI Alliance. Cholera Vaccine investment strategy: background document #1 [Internet]. 2013 [cited 2014 May 22]. Available from: <http://www.gavi.org/Library/GAVI-documents/Strategy/Final-VIS-analysis-2013--Cholera/>
- 291.** Pape JW, Rouzier V. Embracing Oral Cholera Vaccine — The Shifting Response to Cholera. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 [cited 2014 May 29];370(22):2067–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1402837>
- 292.** From Julien Potet to the CAME (Campaña para el Acceso a Medicamentos Esenciales) Vaccine Group. MSF Correspondence. 2014.
- 293.** Ahmed S. Temperature stability study of killed, bivalent, oral cholera vaccine, Shanchol in Bangladeshi adult participants [Internet] [Dhaka, Bangladesh]: BRAC University; 2014. Available from: <http://dspace.bracu.ac.bd:8080/xmlui/handle/10361/3164>
- 294.** Von Seidlein L, Deen JL. Considerations for oral cholera vaccine use during outbreak after earthquake in Haiti, 2010–2011. *Emerg Infect Dis*. 2012 Jul;18(7):1211–4.
- 295.** Ivers LC, Teng JE, Lascher J, Raymond M, Weigel J, Victor N, et al. Use of Oral Cholera Vaccine in Haiti: A Rural Demonstration Project. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2013 Oct 9 [cited 2014 May 22];89(4):617–24. Available from: <http://www.ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.13-0183>
- 296.** WHO. Oral cholera vaccine stockpile [Internet]. World Health Organization [cited 2014 May 22]. Available from: [http://www.who.int/cholera/vaccines/ocv\\_stockpile\\_2013/en/](http://www.who.int/cholera/vaccines/ocv_stockpile_2013/en/)
- 297.** Judith Kallenberg, Aurélia Nguyen, Nina Schwalbe. Report to the GAVI Alliance Board: Vaccine Investment Strategy. GAVI Alliance; 2013 Nov.
- 298.** Stephen Martin. Oral Cholera Vaccine stockpile campaign amongst Internally Displaced People (IDPs) in South Sudan. *Glob Immun News GIN*. 2014 Apr. Available at [http://www.who.int/immunization/GIN\\_April\\_2014.pdf](http://www.who.int/immunization/GIN_April_2014.pdf)



- 299.** Jeuland M, Cook J, Poulos C, Clemens J, Whittington D. Cost-Effectiveness of New-Generation Oral Cholera Vaccines: A Multisite Analysis. *Value Health* [Internet]. 2009 Sep [cited 2014 May 22];12(6):899–908. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510602884>
- 300.** Cholera Vaccine Working Group. Background Paper on the Integration of Oral Cholera Vaccines into Global Cholera Control Programmes - To be presented to the WHO SAGE in October 2009 [Internet]. UNICEF; 2009. Available from: [http://www.who.int/immunization/sage/1\\_Background\\_Paper\\_Cholera\\_Vaccines\\_FINALdraft\\_13\\_oct\\_v2.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/1_Background_Paper_Cholera_Vaccines_FINALdraft_13_oct_v2.pdf)
- 301.** UNICEF, WHO. Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025 - The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD) [Internet]. 2013. Available from: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/global\\_action\\_plan\\_pneumonia\\_diarrhoea/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global_action_plan_pneumonia_diarrhoea/en/)
- 302.** WHO. Rotavirus Vaccine - WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2013 Jan; 5(88):49–64. Available from: <http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf>
- 303.** Leshem E, Lopman B, Glass R, Gentsch J, Bányai K, Parashar U, et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Aug 6]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309914708321>
- 304.** Steele A, Neuzil KM, Cunliffe NA, Madhi SA, Bos P, Ngwira B, et al. Human rotavirus vaccine Rotarix™ provides protection against diverse circulating rotavirus strains in African infants: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012 [cited 2014 Aug 6];12(1):213. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/213>
- 305.** Munos MK, Walker CLF, Black RE. The effect of rotavirus vaccine on diarrhoea mortality. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2014 Jul 9];39(Supplement 1):i56–62. Available from: <http://www.ije.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ije/dyq022>
- 306.** Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. Effect of Human Rotavirus Vaccine on Severe Diarrhea in African Infants. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Jan 28 [cited 2014 Aug 6];362(4):289–98. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0904797>
- 307.** PATH. Rotavirus Vaccine Access and Delivery: Country introductions - Maps and list [Internet] [cited 2014 Jun 16]. Available from: <http://sites.path.org/rotavirusvaccine/country-introduction-maps-and-spreadsheet/>
- 308.** GAVI Alliance. Countries approved for support [Internet]. GAVI Alliance. Available from: <http://www.gavi.org/results/countries-approved-for-support/>
- 309.** Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahill-Walraven CN, Platt R, et al. Intussusception Risk after Rotavirus Vaccination in U.S. Infants. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Feb 6 [cited 2014 Jul 16];370(6):503–12. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1303164>
- 310.** Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, et al. Risk of Intussusception after Monovalent Rotavirus Vaccination. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Feb 6 [cited 2014 Jul 16];370(6):513–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1311738>
- 311.** Patel MM, Clark AD, Sanderson CFB, Tate J, Parashar UD. Removing the Age Restrictions for Rotavirus Vaccination: A Benefit-Risk Modeling Analysis. von Seidlein L, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2012 Oct 23 [cited 2014 Jul 16];9(10):e1001330. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001330>
- 312.** He Q, Wang M, Xu J, Zhang C, Wang H, Zhu W, et al. Rotavirus Vaccination Coverage among Children Aged 2-59 Months: A Report from Guangzhou, China. Doherty TM, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Jun 28 [cited 2014 Jul 16];8(6):e68169. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0068169>
- 313.** Fu C, Wang M, Liang J, He T, Wang D, Xu J. Effectiveness of Lanzhou lamb rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis requiring hospitalization: A matched case-control study. *Vaccine* [Internet]. 2007 Dec [cited 2014 Jul 16];25(52):8756–61. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X07012005>
- 314.** Thiry G. Advancing Rotavirus Development (ARVAC) BBIL Phase 3 Study [Internet]. 2012 Sep 26. Available from: <http://www.forskningsradet.no/> [Research Council of Norway]
- 315.** Anh DD. National Development and Licensure of a Human Monovalent Rotavirus Vaccine (Rotavin- M1) in Vietnam [Internet]. 2012 Sep. Available from: <http://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/Nguyen%20Trang.pdf>
- 316.** Personal Communication with Sai Prasad, Bharat Biotech. 2014.
- 317.** Danchin M, Kirkwood CD, Lee KJ, Bishop RF, Watts E, Justice FA, et al. Phase I trial of RV3-BB rotavirus vaccine: A human neonatal rotavirus vaccine. *Vaccine* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Jul 16];31(23):2610–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X13004271>
- 318.** Danchin M, Buttery J, Kirkwood C, Lee K, Carlin J, Watts E, et al. Results from the Phase I trial of RV3-BB Rotavirus Vaccine: A human neonatal rotavirus vaccine [Internet]. Available from: <http://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/Margie%20Danchin.pdf>
- 319.** International Medica Foundation. RotaShield - An oral rotavirus vaccine [Internet]. Available from: <http://www.intl-medica.org/rotashield.asp>
- 320.** Armah GE, Kapikian AZ, Vesikari T, Cunliffe N, Jacobson RM, Burlington DB, et al. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of Two Doses of a Tetravalent Rotavirus Vaccine RRV-TV in Ghana With the First Dose Administered During the Neonatal Period. *J Infect Dis* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2014 Jul 16];208(3):423–31. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/infdis/jit174>
- 321.** Personal Communication with L.Ruiz, International Medica Foundation. 2013.
- 322.** Atherly D, Dreifelbis R, Parashar UD, Levin C, Wecker J, Rheingans RD. Rotavirus Vaccination: Cost-Effectiveness and Impact on Child Mortality in Developing Countries. *J Infect Dis* [Internet]. 2009 Nov [cited 2014 May 27];200(s1):S28–38. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/605033>
- 323.** Chotivitayatarakorn P, Chotivitayatarakorn P, Poovorawan Y. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination as part of the national immunization program for Thai children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010 Jan;41(1):114–25.
- 324.** Rheingans RD, Antil L, Dreifelbis R, Podewils LJ, Bresee JS, Parashar UD. Economic Costs of Rotavirus Gastroenteritis and Cost-Effectiveness of Vaccination in Developing Countries. *J Infect Dis* [Internet]. 2009 Nov [cited 2014 May 27];200(s1):S16–27. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/605026>



- 325.** Aidelsburger P, Grabein K, Böhm K, Dietl M, Wasem J, Koch J, et al. Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany. *Vaccine* [Internet]. 2014 Apr [cited 2014 May 27];32(17):1964–74. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X14001133>
- 326.** Iturriza-Gomara M, Cunliffe N. Rotavirus vaccine: a welcome addition to the immunisation schedule in the UK. *BMJ* [Internet]. 2013 Apr 16 [cited 2014 May 27];346:f2347–f2347. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.f2347>
- 327.** David Paitraud. Vaccination des nourrissons contre les rotavirus: recommandée par le HCSP - Actualités - Vidal.fr [Internet]. Vidal. 2014 [cited 2014 May 15]. Available from: [http://www.vidal.fr/actualites/13615/vaccination\\_des\\_nourrissons\\_contre\\_les\\_rotavirus\\_recommandee\\_par\\_le\\_hcsp/](http://www.vidal.fr/actualites/13615/vaccination_des_nourrissons_contre_les_rotavirus_recommandee_par_le_hcsp/)
- 328.** Pr Christian Perronne. Rotavirus: le vaccin désormais recommandé à tous les nourrissons [Internet]. Medscape France. 2014 [cited 2014 May 15]. Available from: <http://www.medscape.fr/voirarticle/3600469>
- 329.** WHO. Tetanus - Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2006 May;(20):197–208. Available from: <http://www.who.int/wer/2006/wer8120.pdf?ua=1>
- 330.** WHO. Maternal and Neonatal Tetanus (MNT) elimination: programmatic update [Internet]. World Health Organisation. 2014 [cited 2014 May 21]. Available from: [http://www.who.int/immunization/diseases/MNTE\\_initiative/en/index5.html](http://www.who.int/immunization/diseases/MNTE_initiative/en/index5.html)
- 331.** UNICEF. Elimination of Maternal and Neonatal Tetanus [Internet]. 2014 [cited 2014 May 21]. Available from: [http://www.unicef.org/health/index\\_43509.html](http://www.unicef.org/health/index_43509.html)
- 332.** UNICEF, UNFPA, WHO. Achieving and Sustaining Maternal and Neonatal Tetanus Elimination - Strategic Plan 2012-2015 [Internet]. 2012. Available from: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/MNTEStrategicPlan\\_E.pdf](http://apps.who.int/immunization_monitoring/MNTEStrategicPlan_E.pdf)
- 333.** UNICEF Supply Division. UNICEF TT Prices. UNICEF; 2013 Apr.
- 334.** DCVMN. DCVMN Directory. Developing Countries Vaccine Manufacturers Network; 2013. <http://www.dcvmn.org/users/walvax>
- 335.** Kiwanis, UNICEF. ELIMINATE maternal/neonatal tetanus [Internet]. ELIMINATE [cited 2014 May 21]. Available from: <http://sites.kiwanis.org/Kiwanis/en/theELIMINATEproject/MNT/UNICEFMNT.aspx>
- 336.** Francois Gasse, Fouzia Shafique, Jos Vandelaer. Progress towards Maternal and Neonatal Tetanus Elimination: on track - Supplier Meeting [Internet]. 2008 Apr 3; Copenhagen. Available from: [http://www.unicef.org/supply/files/10MNTProgramme\\_Divisionfinal\\_OMansoor.pdf](http://www.unicef.org/supply/files/10MNTProgramme_Divisionfinal_OMansoor.pdf)
- 337.** IFFIm. Funding Gavi: Maternal and neonatal tetanus [Internet]. International Finance Facility for Immunisation [cited 2014 May 21]. Available from: <http://www.iffim.org/funding-gavi/results/maternal-and-neonatal-tetanus/>
- 338.** Griffiths UK, Wolfson LJ, Quddus A, Younus M, Hafiz RA. Incremental cost-effectiveness of supplementary immunization activities to prevent neonatal tetanus in Pakistan. *Bull World Health Organ*. 2004 Sep;82(9):643–51.
- 339.** PAHO. Archive and subscription, Immunization Newsletters [Internet]. Pan American Health Organization Revolving Fund [cited 2014 Mar 11]. Available from: <http://www.paho.org/bulletins>
- 340.** United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Interpolated demographic indicators, by major area, region and country, annually for 1950-2100 [Internet]. World Population Prospects: The 2012 Revision. 2013 [cited 2014 Apr 15]. Available from: [http://esa.un.org/wpp/ASCII-Data/DISK\\_NAVIGATION\\_ASCII.htm](http://esa.un.org/wpp/ASCII-Data/DISK_NAVIGATION_ASCII.htm)
- 341.** Vax Info. Pneumocoque: Nouvelles recommandations 2013 [Internet]. VaxInfo.org. 2013 [cited 2014 May 5]. Available from: <http://www.vaxinfo.be/spip.php?article892&lang=fr>
- 342.** Rakesh Lodha, Anurag Bhargava. Financial incentives and the prescription of newer vaccines by doctors in India. *Indian J Med Ethics* [Internet]. 2010 Jan;7(1):28–30. Available from: <http://ijme.in/~ijmein/index.php/ijme/article/view/342/1187>
- 343.** ICC. Incoterms 2010: the Incoterms rules [Internet]. International Chamber of Commerce [cited 2014 May 18]. Available from: <http://www.iccwbo.org/products-and-services/trade-facilitation/incoterms-2010/the-incoterms-rules/>
- 344.** Yusen Logistics. Incoterms 2010 - Widely Used Incoterms [Internet]. Yusen Logistics Europe [cited 2014 Jun 9]. Available from: <http://www.eur.yusen-logistics.com/air-freight-services/incoterms-2010/>

## **REMERCIEMENTS:**

**Les rédacteurs souhaitent remercier  
Stéphanie Mariat et Arjun Rangarajan  
pour leur participation active aux  
recherches et à l'écriture des versions  
initiales de ce rapport.**

### **Photo de couverture :**

© Sydelle Willow Smith

### **Création/Réalisation/Impression :**

ACW Ltd

+44 (0)20 8392 4330

[www.acw.uk.com](http://www.acw.uk.com)

## **OBJECTIFS ET AVERTISSEMENT :**

L'objectif de ce rapport est de fournir une vue d'ensemble et une analyse des évolutions du secteur des vaccins. La Campagne d'accès MSF vise à effectuer des analyses aussi précises et actualisées que possible, et MSF a pris toutes les mesures nécessaires pour vérifier l'exactitude et la fiabilité des données utilisées. Cependant, si vous relevez des erreurs, si vous disposez d'informations complémentaires ou si vos commentaires sont susceptibles d'améliorer l'exactitude de cette publication, n'hésitez pas à faire part de vos réactions sur la page du site Web indiquée ci-dessous. Votre contribution sera la bienvenue pour faire avancer le débat sur l'accessibilité des vaccins.

Version en ligne accessible sur :

[www.msfacecess.org/rightshot2](http://www.msfacecess.org/rightshot2)



### **MSF Access Campaign**

Médecins Sans Frontières  
Rue de Lausanne 78, CP 116  
CH-1211 Geneva 21, Switzerland

Tél: + 41 (0) 22 849 84 05

Fax: + 41 (0) 22 849 84 04

Email: [access@msf.org](mailto:access@msf.org)

**[www.msfacecess.org](http://www.msfacecess.org)**

 [www.facebook.com/MSFacecess](https://www.facebook.com/MSFacecess)

 [twitter.com/MSF\\_access](https://twitter.com/MSF_access)

