

Pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus vaccine – conclusions and recommendations from the October 2009 meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts

The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization reports to the Director-General of WHO on issues ranging from vaccine research and development to immunization delivery. Its remit extends beyond childhood immunization to all vaccine-preventable diseases.¹ SAGE met on 27–29 October 2009 in Geneva, Switzerland.² The following are SAGE's conclusions and recommendations on pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus vaccine. Conclusions and recommendations related to other topics discussed at the meeting will be published in the *Weekly Epidemiological Record* on 11 December 2009.

SAGE was updated on the current epidemiology of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus (hereafter referred to as “pandemic (H1N1) 2009”). As of 17 October 2009, >414 000 confirmed cases and nearly 5000 deaths had been reported to WHO; the actual number of cases is expected to be much higher as public health systems have stopped confirming individual cases and are now monitoring disease trends. When the results of serological studies are published, more information will be available on the proportions of populations infected, including mild and non-symptomatic cases. There are fewer data available from developing than developed countries.

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 334.–

12.2009

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

¹ See http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_TORs_Full_21_11_08.pdf

² All presentations delivered at the meeting together with background documents are available at <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>

Vaccin contre le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 – conclusions et recommandations de la réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, octobre 2009

Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination informe le Directeur-Général de l'OMS sur un certain nombre de questions allant de la recherche-développement de vaccins à l'administration de la vaccination. Au-delà des vaccinations de l'enfance, son mandat couvre toutes les maladies à prévention vaccinale.¹ Le Groupe s'est réuni du 27 au 29 octobre à Genève (Suisse).² Nous allons présenter ici les conclusions et recommandations du Groupe sur le vaccin contre le virus de la grippe pandémique A (H1N1). Les conclusions et recommandations ayant trait aux autres sujets abordés au cours de la réunion seront publiées dans le numéro du 11 décembre 2009 du *Relevé épidémiologique hebdomadaire*.

Le SAGE a été informé de la situation épidémiologique actuelle du virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 (ci-après dénommée grippe A(H1N1)). Au 17 octobre 2009, >414 000 cas confirmés et près de 5000 décès avaient été notifiés à l'OMS, mais le nombre effectif de cas est vraisemblablement bien plus élevé car les systèmes de santé publique ne cherchent plus à identifier ou confirmer tous les cas individuels présumés et s'occupent désormais de surveiller les tendances. Lorsque les résultats des études sérologiques seront publiés cela permettra de mieux préciser la proportion des personnes déjà infectées, y compris les cas bénins et non symptomatiques. Dans l'ensemble, les données concernant la surveillance provenant de pays en développement sont moins abondantes que celles relatives aux pays développés.

¹ Voir http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_TORs_Full_21_11_08.pdf

² Tous les exposés présentés à la réunion, ainsi que les documents d'informations peuvent être consultés sur: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>

As reported to SAGE on 7 July 2009, cases continue to occur mostly in teenagers and young adults, with rates of hospitalization highest in very young children. Between 1–10% of clinical cases have required hospitalization, and 10–25% of hospitalized patients have needed admission into intensive care units (ICUs). A fatal outcome was recorded in 2–9% of hospitalized patients. Pregnant women have a 10 times higher likelihood of requiring admission to an ICU compared with the general population; 7–10% of all hospitalized cases are women in their second or third trimester of pregnancy. Severe outcomes occur more often when underlying medical conditions are present, such as chronic lung diseases (including asthma). SAGE found insufficient evidence at this time to classify obesity as an independent risk factor in the absence of co-morbidity. While health-care systems in most countries have been able to cope with the burden of cases of pandemic (H1N1) 2009, a substantial additional burden has occurred, with pressure on emergency wards and ICUs particularly acute in some locations. SAGE considered that its previous recommendations on target populations for prioritizing pandemic vaccination remained appropriate.³

The vast majority of influenza viruses identified worldwide are now pandemic (H1N1) 2009. So far, the virus has been antigenically stable and susceptible to oseltamivir and zanamivir. A limited number of viruses with resistance to oseltamivir have been reported from sporadic cases. SAGE remains aware that evolution of the virus (genetically and antigenically) is unpredictable, especially as the levels of background immunity to this virus build, bringing increased evolutionary pressures on the virus.

Mathematical modelling conducted on southern hemisphere data suggests a 20–40% infection attack rate, with a reproductive rate in the range of 1.1–1.5. The generation time and incubation period appear comparable with those of seasonal influenza. Modelling on vaccination strategies indicates that if vaccination occurs after the peak period of transmission (which may be the case in many northern hemisphere countries), immunization of groups at risk for severe outcomes will be more effective in reducing morbidity and mortality than immunization of groups most associated with transmission of infection.

SAGE reviewed data on the safety and immunogenicity of pandemic (H1N1) 2009 vaccines. The committee noted that pandemic vaccines (both live attenuated, adjuvanted or non-adjuvanted inactivated vaccine products) produced in Australia, Canada, China, Hungary, the Republic of Korea, the Russian Federation and the USA have been licensed in the above-mentioned countries for use in adults for a single-dose schedule and in some younger and elderly age groups. In Europe, the regulatory authority (EMA) initially licensed 3 pandemic vaccines (manufactured by GlaxoSmithKline (GSK), Novartis and Baxter) for use as 2 doses. However, after a recent review of new data from clinical studies for the GSK AS03-adjuvanted and for Novartis MF59-adjuvanted

Comme le Groupe d'experts en a été déjà informé le 7 juillet 2009, les cas ont touché avant tout l'adolescent et le jeune adulte, les taux d'hospitalisation étant les plus élevés pour le très jeune enfant. L'hospitalisation a été nécessaire dans 1 à 10% des cas cliniques, et 10 à 25% des patients hospitalisés ont dû être admis en unité de soins intensifs. Deux à 9% des sujets hospitalisés sont décédés. Le risque de nécessiter une admission en unité de soins intensifs est 10 fois plus élevé chez la femme enceinte que dans l'ensemble de la population, et 7 à 10% de tous les cas hospitalisés sont des femmes au deuxième ou au troisième trimestre de leur grossesse. Les complications graves de l'infection A (H1N1) surviennent plus souvent en présence d'une affection sous-jacente, par exemple une maladie pulmonaire chronique (asthme notamment). Le Groupe n'a pas recueilli jusqu'ici suffisamment d'éléments pour considérer l'obésité comme un facteur de risque indépendant en l'absence d'une comorbidité. S'il a été en mesure de faire face aux cas liés à la pandémie (H1N1) 2009 dans la plupart des pays, le système de soins a été soumis à une surcharge considérable, en particulier dans les soins d'urgence et les unités de soins intensifs dans certaines situations. Dans ces conditions, le Groupe a estimé que ses recommandations antérieures sur les populations cibles à vacciner contre la pandémie restaient appropriées.³

Dans la grande majorité des cas de grippe dans le monde, le virus qui est mis en évidence est aujourd'hui le nouveau virus A (H1N1) de la grippe pandémique. Jusqu'ici, il s'est révélé stable du point de vue antigénique et sensible à l'oseltamivir et au zanamivir. Des virus résistants à l'oseltamivir ont été signalés en nombre limité chez des cas sporadiques. Le Groupe reste conscient du caractère imprévisible de l'évolution du virus (sur le plan génétique et antigénique), d'autant plus que les degrés d'immunité de base vis-à-vis du virus se renforcent et accroissent la pression évolutive exercée sur le virus.

La modélisation mathématique effectuée à partir des données de l'hémisphère Sud fait apparaître un taux d'atteinte de 20 à 40% avec un taux de reproduction de l'ordre de 1,1 à 1,5. Le temps de génération et la période d'incubation semblent comparables à ceux des virus grippaux saisonniers. La modélisation appliquée aux stratégies de vaccination indiquent que, si celle-ci intervient après le pic de la transmission (ce qui sera probablement le cas dans de nombreux pays), la vaccination des groupes exposés au risque de complications graves permettra de réduire de façon plus efficace la morbidité et la mortalité globales que la vaccination des groupes les plus associés à la transmission de l'infection.

Le Groupe a également été informé des données actuellement disponibles sur l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins contre la grippe A (H1N1) 2009. Il a noté que les vaccins contre la grippe pandémique (vivants atténués et inactivés, avec ou sans adjuvant) produits en Australie, au Canada, en Chine, aux États-Unis, dans la Fédération de Russie, en Hongrie et en République de Corée ont été homologués dans ces pays pour être utilisés chez l'adulte en dose unique. En Europe, l'autorité de réglementation (l'EMA) a initialement homologué 3 vaccins contre la grippe pandémique (ceux de GlaxoSmithKline, Novartis et Baxter), à administrer de préférence en 2 doses. Toutefois, après le dernier examen des nouvelles données issues des études cliniques sur le vaccin AS03 avec adjuvant de GSK et le vaccin MF59 avec adjuvant de Novartis, l'EMA note aussi qu'au

³ See No. 30, 2009, pp. 301–304. Also available at http://www.who.int/immunization/sage_conclusions/en/index.html

³ Voir N° 30, 2009, pp 301-304. Egalement disponible sur http://www.who.int/immunization/sage_conclusions/en/index.html

vaccines, the EMEA also noted that the data currently available indicate that 1 dose may be sufficient in healthy adults.

SAGE recommended that public health considerations support the use of a single-dose of vaccine in adults and in adolescents aged >10 years, provided this use is consistent with the indications of national regulatory authorities. The committee stressed that studies should be undertaken to assess effective dosage regimens in immunodeficient persons for whom 2 doses may be needed. For children aged >6 months and <10 years, little immunogenicity data are currently available. Unless regulatory authorities have advised that a single dose of vaccine is adequate, SAGE recommends that where children have been prioritized for vaccination, then those aged >6 months and <10 years should receive 2 doses of vaccine. In the interests of public health, vaccine supplies should be used to give first doses to as many children as possible, with second doses following as further supplies become available, and subject to regulatory considerations. These recommendations will be updated as more data become available.

Clinical trials investigating the safety and immunogenicity of co-administering seasonal and pandemic vaccines are ongoing. When seasonal and pandemic vaccines are both inactivated, or when one is inactivated and the other is live attenuated, SAGE recommends that they be co-administered. This takes into account public health considerations, as well as the reassuring data to date regarding vaccine safety. In the meantime, the committee recognizes the recommendation from the United States Centers for Disease Control and Prevention that live attenuated seasonal and live attenuated pandemic vaccines should not be co-administered.

Based on preliminary results from pharmacovigilance reports, SAGE recognizes that there is no indication at this stage that unusual adverse reactions are being observed. So far, the reported adverse events following immunization with either plain inactivated or adjuvanted inactivated vaccines are well within the known safety profile of influenza vaccines. In spite of these preliminary reassuring results, continued vigilance and regular evaluation by health authorities are needed. In view of the public anxieties over vaccine safety that have been reported in the media, SAGE urged that clear messages on the safety of the pandemic (H1N1) 2009 vaccine be communicated to the public and the media.

Reproductive toxicity studies conducted in animal models with non-adjuvanted, adjuvanted inactivated and live attenuated vaccines do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility, pregnancy, embryonic or fetal development, and parturition or post-natal development. The licensed indications for use of both adjuvanted and unadjuvanted inactivated vaccines include pregnant women. Moreover, pregnancy is not a contraindication for the use of live attenuated pandemic (H1N1) 2009 vaccine in countries where this vaccine is licensed; attenuation of influenza is based on the incapability of the virus to replicate at body temperature and cause viraemia. In this context, and given

vu des données actuellement disponibles, 1 dose unique pourrait suffire chez l'adulte en bonne santé.

Le Groupe a estimé que les considérations de santé publique justifient l'administration d'une seule dose de vaccin aux adultes et adolescents à partir de 10 ans si cette posologie correspond aux indications des autorités de réglementation. Il a souligné la nécessité de faire des études visant à déterminer des posologies efficaces pour les sujets immunodéprimés qui pourraient avoir besoin de 2 doses. Pour l'enfant de >6 mois et de <10 ans, les données sur l'immunogénicité sont actuellement limitées. Pour les enfants âgés de >6 mois et de <10 ans, on dispose actuellement de peu de données sur l'immunogénicité. À moins que les autorités de réglementation n'aient donné l'avis qu'une seule dose vaccinale suffisait, le Groupe recommande d'administrer 2 doses de vaccin aux enfants de >6 mois et de <10 ans lorsqu'ils sont prioritaires pour la vaccination. Dans l'intérêt de la santé publique, les stocks de vaccins seront utilisés pour administrer la première dose au plus grand nombre d'enfants possible, les secondes doses ne venant que lorsque de nouveaux approvisionnements seront disponibles et en fonction des considérations liées à la réglementation. Ces recommandations sur le nombre de doses devront être adaptées rapidement en fonction des nouvelles données recueillies.

Les essais cliniques visant à déterminer la faisabilité d'une administration concomitante des vaccins contre la grippe saisonnière et la grippe pandémique se poursuivent. Lorsque les deux vaccins sont inactivés ou que l'un est inactivé et l'autre vivant atténué, le Groupe a estimé qu'ils peuvent faire l'objet d'une administration concomitante. Cette recommandation tient compte de considérations de santé publique ainsi que de l'absence de préoccupations relatives à l'innocuité. En attendant, le comité a pris acte de la recommandation des *Centers for Disease Control and Prevention* des États Unis de ne pas administrer simultanément des vaccins vivants atténués contre la grippe saisonnière et la grippe pandémique.

Sur la base des premiers éléments fournis par la pharmacovigilance, le Groupe a reconnu qu'on n'a pas fait état à ce stade d'indications de réactions indésirables inhabituelles. Jusqu'ici, les manifestations indésirables consécutives à la vaccination qui ont été notifiées s'inscrivent nettement dans le profil d'innocuité connu des vaccins antigrippaux. Malgré ces résultats préliminaires rassurants, les autorités sanitaires doivent continuer à faire preuve de vigilance et à évaluer régulièrement les données. Compte tenu des inquiétudes du public, dont les médias se sont fait l'écho et qui concernent l'innocuité du vaccin, le Groupe a instamment recommandé la communication de messages clairs au grand public et aux médias sur l'innocuité du vaccin contre la grippe A (H1N1).

Les études sur la toxicité génésique effectuées sur des modèles animaux en utilisant des vaccins inactivés avec et sans adjuvant, et des vaccins vivants atténués n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la fécondité, la grossesse, le développement de l'embryon ou du fœtus, la parturition ou le développement postnatal. Les indications pour l'utilisation des vaccins inactivés avec et sans adjuvant homologués s'étendent à la femme enceinte. En outre, la grossesse ne représente pas une contre-indication pour l'utilisation d'un vaccin vivant atténué contre la grippe pandémique dans les pays l'ayant homologué, car l'atténuation de la grippe est fondée sur l'incapacité du virus à se répliquer à la température corporelle et à provoquer une virémie. Dans ces conditions, et vu le risque élevé de

the substantially elevated risk for severe outcomes of infection with pandemic (H1N1) 2009 virus in pregnant women, SAGE recommended that, in the absence of a specific contraindication by the regulatory authority or from the WHO prequalification review, any licensed pandemic vaccine can be used to protect pregnant women.

SAGE was updated on the anticipated production capacity for pandemic vaccine over the coming months. This has been revised down from 4.5 billion to 3 billion doses of pandemic (H1N1) 2009 vaccine during the next 12 months. An update was also provided on the WHO initiative to provide pandemic vaccine for developing countries. Around 95 low to middle-income countries, which would not otherwise have access to pandemic vaccines, will be eligible (based on need) to receive support through the initiative. To protect those at greatest risk and to minimize disruption to health-care services, each selected developing country will receive sufficient doses of pandemic vaccine (at 2% of its population) to immunize at least its health-care workers, as recommended by SAGE in July 2009. The WHO secretariat presented to SAGE a summary of ongoing activities aimed at ensuring that developing countries will effectively use the vaccines soon to be provided to them. This includes technical assistance to governments to evaluate adverse events following immunization.

The deployment of sufficient vaccine to cover the first 2% goal in developing countries is expected to occur during November 2009–February 2010. A further goal is to provide each of these 95 countries with enough vaccine to immunize up to 10% of their populations. WHO estimates that, in total, the initiative requires >200 million doses of the pandemic vaccine to be available during the next 6–12 months. SAGE emphasized the importance, for all countries that have not yet done so, of developing a comprehensive national strategy for the use of pandemic vaccine.

SAGE reviewed the options for southern hemisphere seasonal influenza vaccine formulations for use in 2010. These include a trivalent vaccine (strains of A (H1N1) 2009; A (H3N2); and B) or, alternatively, a bivalent vaccine (strains of A (H3N2) and B) and a separate monovalent pandemic (H1N1) 2009 vaccine. SAGE recognized the increased programmatic complexities associated with the use of 2 separate products (bivalent and monovalent influenza vaccines) rather than of a trivalent product. However, SAGE also recognized that the bivalent + monovalent option was being requested by certain southern hemisphere countries, and that this option had the advantage of increasing availability of pandemic (H1N1) 2009 vaccine since it would allow increased quantities of adjuvanted influenza A (H1N1) 2009 vaccine to be produced compared with production of unadjuvanted vaccine, thereby maximizing the availability of pandemic vaccine. SAGE concluded that both the trivalent and the bivalent + monovalent options should be available for formulation for 2010 southern hemisphere seasonal influenza vaccine production, subject to national needs. SAGE encouraged southern hemisphere countries that choose to use trivalent vaccine to donate any surplus monovalent A (H1N1) 2009 vaccine supplies to the WHO initiative. ■

complications graves en cas d'infection de la femme enceinte par le virus A (H1N1) de la grippe pandémique, le Groupe a estimé qu'en l'absence d'une contre indication spécifique indiquée par l'autorité de réglementation ou résultant de l'examen de précertification de l'OMS, tout vaccin homologué contre la grippe pandémique peut être utilisé chez la femme enceinte.

Les derniers chiffres sur la capacité de production prévue de vaccins contre la grippe pandémique pour les prochains mois ont été communiqués au Groupe. Cette capacité a été révisée, passant de 4,5 milliards à 3 milliards de doses de vaccin contre la grippe A (H1N1) 2009 en 12 mois. De nouvelles informations ont également été fournies sur l'initiative de l'OMS visant à assurer l'accès des pays en développement au vaccin contre la grippe pandémique. Environ 95 pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire qui n'auraient pas pu avoir accès au vaccin pourrnt désormais (au besoin) recevoir un appui par l'intermédiaire de l'Initiative. Pour protéger les sujets les plus à risque et empêcher toute désorganisation des services de soins, chaque pays en développement recevra suffisamment de doses de vaccin (couvrant 2% de la population) pour vacciner au moins le personnel de santé, comme l'a recommandé le Groupe le 7 juillet 2009. Le Secrétariat de l'OMS a présenté au Groupe un résumé des activités en cours pour assurer l'utilisation effective par les pays en développement du vaccin qui leur sera bientôt fourni. Il s'agit notamment d'une assistance technique aux gouvernements pour leur permettre d'évaluer les manifestations indésirables consécutives à la vaccination.

Le déploiement de stocks suffisants de vaccins pour atteindre le premier objectif de 2% de couverture vaccinale dans les pays en développement devrait intervenir entre novembre 2009 et février 2010. Le prochain objectif est de fournir à chacun des 95 pays concernés assez de doses pour vacciner jusqu'à 10% de la population. Selon l'estimation de l'OMS, l'Initiative suppose qu'en tout >200 millions de doses de vaccin contre la grippe pandémique soient disponibles au cours des 6 à 12 prochains mois. Le Groupe a souligné l'importance pour tous les pays qui ne l'ont pas encore fait d'élaborer une stratégie nationale complète d'utilisation du vaccin.

Le Groupe a examiné les options concernant la composition du vaccin à utiliser contre la grippe saisonnière dans l'hémisphère Sud en 2010. Il s'agit notamment d'un vaccin trivalent (souches A (H1N1) 2009, A (H3N2) et B) ou alors d'un vaccin bivalent (souches A (H3N2) et B) et d'un vaccin monovalent distinct contre A (H1N1) 2009. Le Groupe a reconnu les complexités programmatiques accrues associées à l'utilisation de 2 produits distincts (vaccins antigrippaux bivalent et monovalent) au lieu d'un vaccin trivalent. Il a toutefois également admis que l'option bivalent + monovalent était demandée par certains pays de l'hémisphère Sud et qu'elle présentait l'avantage de maximiser la disponibilité du vaccin contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009 dans les pays en développement en permettant de fabriquer et d'utiliser le vaccin avec adjuvant. Le Groupe a donc conclu qu'il fallait maintenir à la fois l'option du vaccin trivalent et l'option vaccin bivalent + vaccin monovalent pour la composition des vaccins à utiliser contre la grippe saisonnière dans l'hémisphère Sud en 2010, en fonction des besoins nationaux. Le Groupe conseille aux pays de l'hémisphère Sud qui choisissent d'utiliser le vaccin trivalent de faire don de tous les surplus de vaccins monovalents contre le virus A(H1N1) à l'Initiative de l'OMS. ■