

## **Strategic Advisory Group of Experts on Immunization – report of the extraordinary meeting on the influenza A (H1N1) 2009 pandemic, 7 July 2009**

The Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) held an extraordinary meeting on 7 July 2009 in Geneva, Switzerland, to discuss issues related to, and make recommendations on, vaccines for the influenza A (H1N1) 2009 pandemic.

The objectives of the meeting were to review (i) current epidemiological and clinical evidence on influenza A (H1N1); (ii) the current status of seasonal vaccine production and potential A (H1N1) vaccine production capacity; and (iii) potential A (H1N1) vaccine options and discuss prioritization of population groups for immunization with A (H1N1) vaccines.

Background briefing documents provided to SAGE included those on the epidemiology of influenza A (H1N1) virus infections and their associated disease burden; vaccine production capacity for both seasonal and A (H1N1) vaccines based on information provided by vaccine manufacturers and on likely availability for low-income and middle-income countries; issues related to vaccine immunogenicity, safety and regulation; and programmatic issues with respect to vaccine deployment.<sup>1</sup>

In its discussions, SAGE was supported by input from external experts, including those from the Ad Hoc Policy Advisory Working Group on Influenza A (H1N1) Vaccines and, on the regional perspectives, from the Chairs of the regional Technical Advisory Groups on immunization. After reviewing and discussing the available evidence, SAGE was able to provide a series of conclusions and recommendations for the Director-General of WHO.

## **Groupe consultatif stratégique d'experts de la vaccination – rapport de la réunion extraordinaire sur la pandémie 2009 de grippe A (H1N1), 7 juillet 2009**

Le Groupe consultatif stratégique d'experts de la vaccination (SAGE) a tenu une réunion extraordinaire le 7 juillet 2009 à Genève (Suisse), afin de faire le point sur les vaccins destinés à lutter contre la pandémie 2009 de grippe A (H1N1) et de formuler des recommandations les concernant.

Les objectifs de la réunion étaient d'examiner i) les données épidémiologiques et cliniques dont on dispose actuellement sur la grippe A (H1N1); ii) l'état actuel de la production du vaccin contre la grippe saisonnière et la capacité de production potentielle du vaccin contre la grippe A (H1N1); et iii) les possibilités qui s'offrent pour un vaccin A (H1N1) et de débattre de l'établissement d'un ordre de priorité des différents groupes de population auxquels administrer ce vaccin.

Les documents d'information fournis au SAGE traitaient de l'épidémiologie des infections grippales A (H1N1) et de la charge de morbidité qui leur est associée; de la capacité de production des vaccins contre la grippe saisonnière et contre la grippe A (H1N1) d'après les informations fournies par les fabricants de vaccins et de la probabilité qu'ils soient disponibles pour les pays à revenu faible et intermédiaire; des questions liées à l'immunogénicité, à l'innocuité et à la réglementation des vaccins; et des questions d'ordre programmatique concernant le déploiement de ces vaccins.<sup>1</sup>

Au cours de ses délibérations, le SAGE a bénéficié du concours d'experts extérieurs, y compris de celui des membres du groupe de travail consultatif spécial sur le vaccin contre la grippe A (H1N1) et, pour ce qui concerne les perspectives régionales, de celui des présidents des groupes consultatifs techniques régionaux sur la vaccination. Après avoir examiné et discuté des données disponibles, le SAGE a été en mesure de communiquer une série de conclusions et de recommandations au Directeur général de l'OMS.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION  
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève**

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

07.2009  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

<sup>1</sup> Presentations and background documents containing the evidence presented to SAGE are available at <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

<sup>1</sup> Les exposés et documents d'information présentés au SAGE sont disponibles à l'adresse suivante <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

SAGE stressed that the influenza A (H1N1) 2009 pandemic is still in its earliest stages of development and will evolve over the coming weeks and months, with possible changes in the epidemiological and clinical characteristics of infections. **SAGE noted that its recommendations reflected the pandemic's current estimated severity and, as the situation evolves and more evidence becomes available, the recommendations may need to be revisited.**

SAGE emphasized the importance of striving to achieve equity among countries concerning access to vaccines developed in response to the influenza A (H1N1) pandemic. Since the spread of the pandemic virus is considered unstoppable, vaccine will be needed in all countries. SAGE noted with great concern that in the current situation, a small number of industrialized countries will have access to most of the global vaccine output over the next 12 months through purchase agreements, limiting vaccine availability for the rest of the world and especially in developing countries. In this respect, SAGE commended WHO for its efforts to collaborate with governments and industry to improve the "real-time" access of poor countries to pandemic vaccines and to support the development of vaccine manufacturing capacity in developing countries.

The severity of the pandemic is currently considered to be moderate, with most patients experiencing uncomplicated, self-limited illness. Nevertheless, some groups appear to be at increased risk for severe disease and death from infection.<sup>2</sup>

SAGE identified 3 different objectives that countries could adopt as part of their pandemic vaccination strategy: (i) protecting the integrity of the health-care system and the country's critical infrastructure; (ii) reducing morbidity and mortality; and (iii) reducing transmission of the pandemic virus within communities.

To achieve these objectives, countries could use a variety of strategies to deploy vaccines but any strategy should reflect the country's epidemiological situation, resources and ability to access vaccine, to implement mass vaccination in the targeted groups and to use other non-vaccine mitigation measures. Such measures include non-pharmaceutical measures and pharmaceutical interventions, including recourse to antivirals. Under all circumstances, strengthening influenza surveillance in developing countries, particularly in Africa, was considered important.

### **SAGE recommendations**

1. All countries should immunize their **health-care workers** (1–2% of the world's population) as a first priority to protect the essential health infrastructure. Significant pandemic-related morbidity in such workers will compromise the capacity of health services to care for patients sick with influenza and other life-threatening conditions. Health workers need to be able to protect their own lives while putting themselves at risk of infection through caring for influenza patients. Furthermore, infected health-care workers may spread the virus to vulnerable patients and initiate nosocomial outbreaks. There is a need to maintain general health services as the pandemic unfolds.

Il a insisté sur le fait que la pandémie 2009 de grippe A (H1N1) en est encore à ses tout premiers stades de développement et va évoluer au cours des semaines et mois à venir, des modifications des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des infections pouvant se produire. **Le SAGE a noté que ses recommandations reflétaient la gravité actuelle estimée de la pandémie et qu'au fur et à mesure de l'évolution de la situation et des données supplémentaires disponibles, elles peuvent devoir être réexaminées.**

Il a souligné l'importance des efforts à accomplir pour parvenir à l'équité entre les pays concernant l'accès au vaccin mis au point en réponse à la pandémie de grippe A (H1N1). Puisque l'on considère que la propagation du virus pandémique est impossible à enrayer, tous les pays auront besoin de ce vaccin. Le SAGE a noté avec une grande préoccupation que dans la situation actuelle, un petit nombre de pays industrialisés auront accès à la majeure partie des vaccins produits dans le monde au cours des 12 mois à venir du fait d'accords conclus pour leur achat, limitant la disponibilité du vaccin pour le reste du monde et en particulier pour les pays en développement. À cet égard, il a félicité l'OMS pour ses efforts de collaboration avec les pouvoirs publics et l'industrie afin d'améliorer l'accès «en temps réel» des pays pauvres aux vaccins contre la grippe pandémique et de l'aide au développement d'une capacité de fabrication de ces vaccins dans les pays en développement.

La pandémie est actuellement considérée comme modérément grave, la plupart des patients ne présentant pas de complications et guérissant spontanément. Néanmoins, certains groupes semblent être exposés à un risque accru de forme grave de la maladie et de décès.<sup>2</sup>

Le SAGE a déterminé que les pays pourraient se fixer, dans le cadre de leur stratégie de vaccination contre la grippe pandémique, les 3 objectifs suivants: i) préserver l'intégrité du système de soins de santé et des infrastructures essentielles; ii) réduire la morbidité et la mortalité; et iii) réduire la transmission du virus de la grippe pandémique au sein des communautés.

Pour atteindre ces objectifs, les pays pourraient appliquer diverses stratégies de déploiement des vaccins, mais toutes devront correspondre à la situation épidémiologique, aux ressources et à la capacité du pays à se procurer le vaccin, à organiser une campagne de vaccination de masse des groupes ciblés et à appliquer des mesures d'atténuation autres que vaccinales. Ces mesures comprennent des interventions non pharmaceutiques et pharmaceutiques, notamment le recours aux antiviraux. Dans tous les cas, on a estimé qu'il était important de renforcer la surveillance de la grippe dans les pays en développement, et plus particulièrement en Afrique.

### **Recommandations du SAGE**

1. Tous les pays doivent vacciner en priorité les **agents de soins de santé** (1 à 2% de la population mondiale) afin de protéger leur infrastructure de santé essentielle. Une morbidité importante liée à la pandémie chez ces agents mettrait en péril la capacité des services de santé à s'occuper des patients atteints de grippe et d'autres affections engageant le pronostic vital. Les agents de santé doivent être en mesure de se protéger tout en s'exposant au risque d'infection en s'occupant des malades. En outre, les agents de soins de santé, s'ils sont infectés, pourraient transmettre le virus à des patients vulnérables et être à l'origine de flambées nosocomiales. Il est nécessaire que les services de santé généraux continuent de fonctionner au fur et à mesure du déroulement de la pandémie.

<sup>2</sup> See <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

<sup>2</sup> Voir <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

2. As insufficient vaccine will be available initially, a stepwise approach to vaccinate particular groups may be considered. SAGE suggests the following groups for consideration, noting that countries need to determine their order of priority based on country-specific conditions:

- **Pregnant women** (2% of the world's population). This group appears to be at increased risk for severe disease, potentially resulting in spontaneous abortion and/or death, especially during the second and third trimesters of pregnancy. Inactivated non-adjuvanted vaccines similar to most seasonal influenza vaccines are considered the preferred option given the extensive safety data on their use in pregnant women. However, if such a product is not available, pregnant women should be vaccinated with another pandemic influenza vaccine available at that time, for example, an adjuvanted inactivated influenza vaccine or a live attenuated influenza vaccine.
- **Individuals aged >6 months with one of several chronic medical conditions** in order to reduce morbidity and mortality. This group includes people with asthma and other chronic conditions such as morbid obesity.
- **Healthy young adults (aged >15 years and <49 years)** to reduce morbidity and mortality.
- **Healthy children.** This group was considered a potential target group, mainly to attempt to reduce transmission. However, there was uncertainty regarding the potential effectiveness of this approach.
- **Healthy adults aged >49 years and <65 years** to reduce morbidity and mortality.
- **Healthy adults aged >65 years** to reduce morbidity and mortality.

### Additional SAGE discussions

In view of the anticipated limited availability of vaccines at the global level and the potential need to protect against drifted strains of virus, SAGE considered that promoting production and use of vaccines that maximize antigen-sparing and result in broad protection was important. Oil-in-water adjuvanted vaccines have been shown to induce broader immunity and to reduce required antigen levels ("antigen-sparing") for other influenza viruses, and this seemed likely to be the case for pandemic influenza A (H1N1) viruses. SAGE also noted that live attenuated influenza vaccines were highly efficient with respect to antigen production yields and, in some instances, appeared to induce broad protection against drift variants.

Nevertheless, SAGE noted that the safety of these vaccines has not yet been evaluated in some of the groups potentially at risk who may be targeted for A (H1N1) vaccination. For example, extensive safety data are available on the use of trivalent seasonal split or sub-unit non-adjuvanted inactivated vaccine in children aged >6 months and <3 years, but similar safety data are lacking in this age group for other types of vaccines. Data on safety and immunogenicity should therefore be obtained in children aged >6 months and <3 years for all types of influenza A (H1N1) vaccines and for individuals infected with the human immunodeficiency virus.

Since the size of clinical trials limits their ability to identify rare adverse events following immunization,

2. Comme on ne disposera pas de suffisamment de vaccins au début, on peut envisager de procéder par étapes et de vacciner certaines catégories de la population. Le SAGE suggère de prendre en compte les catégories suivantes, tout en notant que les pays doivent déterminer leur ordre de priorité en fonction de la situation propre à chacun d'entre eux:

- **Femmes enceintes** (2% de la population mondiale). Ce groupe semble être exposé à un risque accru de forme grave, pouvant se solder par un avortement spontané et/ou le décès, surtout au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. On estime qu'un vaccin inactivé sans adjuvant semblable à la plupart des vaccins contre la grippe saisonnière constitue la meilleure solution car on dispose d'importantes données relatives à l'innocuité de ces vaccins chez la femme enceinte. Toutefois, si l'on ne dispose pas d'un tel produit, les femmes enceintes doivent être vaccinées au moyen d'un autre vaccin contre la grippe pandémique disponible à ce moment-là, par exemple un vaccin antigrippal inactivé avec adjuvant ou un vaccin antigrippal vivant atténué.
- **Sujets âgés de >6 mois présentant une affection chronique** de façon à réduire la morbidité et la mortalité. Ce groupe comprend les sujets atteints d'asthme et d'autres affections chroniques telle une obésité pathologique.
- **Jeunes adultes en bonne santé (entre >15 et <49 ans)** afin de réduire la morbidité et la mortalité.
- **Enfants en bonne santé.** Ce groupe a été considéré comme un groupe cible potentiel, principalement pour essayer de réduire la transmission. Toutefois, il y a une incertitude concernant l'efficacité potentielle de cette stratégie.
- **Adultes en bonne santé (entre >49 et <65 ans)** afin de réduire la morbidité et la mortalité.
- **Adultes en bonne santé âgés de >65 ans et plus** afin de réduire la morbidité et la mortalité.

### Analyses supplémentaires du SAGE

Comme on s'attend à ce que la disponibilité des vaccins soit limitée à l'échelle mondiale et comme il faudra peut-être se protéger contre des souches résultant d'une dérive antigénique du virus, le SAGE a estimé qu'il était important de promouvoir la production et l'utilisation de vaccins qui maximisent les économies d'antigènes et confèrent une protection élargie. On a montré que les vaccins avec des adjuvants «huile dans l'eau» conféraient une immunité plus large et réduisaient les concentrations d'antigènes nécessaires («économie d'antigènes») pour d'autres virus grippaux et il semble que ce soit également le cas pour le virus de la grippe pandémique A (H1N1). Le SAGE a également noté que les vaccins antigrippaux vivants atténués étaient très efficaces sur le plan du rendement de la production d'antigènes et que dans certains cas ils semblaient induire une protection élargie contre les variants résultant de la dérive antigénique.

Quoi qu'il en soit, le SAGE a pris note de ce que l'innocuité de ces vaccins n'avait pas encore été évaluée dans certains des groupes potentiellement à risque que la vaccination antigrippe A (H1N1) pourrait cibler. Par exemple, on dispose de données considérables sur l'innocuité du vaccin inactivé à virion fragmenté ou sous-unité sans adjuvant trivalent contre la grippe saisonnière chez l'enfant âgé de >6 mois et <3 ans, mais des données de ce type manquent dans ce groupe d'âge pour les autres types de vaccins. Il convient donc d'obtenir des données relatives à l'innocuité et à l'immunogénicité de tous les types de vaccins contre la grippe A (H1N1) pour les enfants dont l'âge est >6 mois et <3 ans et pour les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine.

Comme la taille des essais cliniques limite leur capacité à identifier des événements indésirables rares faisant suite à la vaccination, et

and since some vaccines may be licensed solely on the basis of product quality data, implementation of post-marketing surveillance of the highest possible quality was identified as essential. SAGE emphasized the need for international collaboration in the area of pharmacovigilance. Particular attention should be paid to pregnant women who have been vaccinated and to their babies.

SAGE noted that rapidly sharing the results of initial vaccine immunogenicity and post-marketing safety and effectiveness studies among the international community is essential for allowing all countries to make necessary adjustments to policy recommendations on vaccine formulation, registration and use.

Given the current lack of information to the contrary, it is prudent to assume that 2 doses of pandemic virus vaccine might be necessary for individual protection. The number of doses required will be adjusted as and when more information becomes available.

SAGE noted with concern that national regulatory decisions on pandemic influenza vaccines may potentially adversely affect other countries. Some decisions might reduce the global availability of vaccine and there may be reluctance in some developing countries to use a vaccine that has not been licensed in an industrialized country. Countries were encouraged to give attention to emergency provisions for use of unlicensed vaccines when considering potential vaccine use in their influenza preparedness plans.

In view of the relatively modest production yields of the currently available A (H1N1) vaccine viruses, the WHO laboratory network was strongly encouraged to continue and to enhance the generation of new candidate vaccine viruses.

SAGE noted that a better understanding of global vaccine demand, particularly in resource-limited countries, is needed. Countries were encouraged to provide due consideration to use of vaccine as part of their pandemic preparedness plans.

SAGE did not make changes to the current seasonal vaccination recommendations.

Finally, manufacturers were noted to be reaching completion of the production of bulk 2009–2010 Northern Hemisphere seasonal influenza vaccine. The production of this vaccine should not affect the potential availability of pandemic A (H1N1) vaccine and therefore no recommendation was considered necessary in relation to the “switch” from production of seasonal to pandemic vaccine. Likewise, as trivalent seasonal vaccine production will be >90% complete by the end of July 2009, a recommendation on the use of seasonal bivalent (H1N1/H3N2) vaccines does not need to be pursued.

In September 2009, when decisions on the composition of the 2010 Southern Hemisphere seasonal influenza vaccine are made, SAGE indicated that any new information should be reviewed so that recommendations can be made on what vaccine should be produced for the Southern Hemisphere. The same was recommended when the Northern Hemisphere seasonal vaccine candidates are reviewed for the 2010–2011 epidemic season. ■

comme certains vaccins peuvent obtenir une autorisation de mise sur le marché uniquement sur la base des données relatives à la qualité du produit, la mise en oeuvre d'une surveillance postcommercialisation de la meilleure qualité qui soit a été considérée comme indispensable. Le SAGE a souligné la nécessité d'une collaboration internationale dans le domaine de la pharmacovigilance. Une attention particulière doit être accordée aux femmes enceintes qui ont été vaccinées et à leurs nouveaux-nés.

Le SAGE a constaté qu'il est essentiel d'échanger rapidement les résultats des premières études d'immunogénicité et des études d'innocuité et d'efficacité postcommercialisation des vaccins au sein de la communauté internationale afin de permettre à tous les pays de procéder aux ajustements nécessaires dans les recommandations relatives à la formulation, à l'homologation et à l'utilisation des vaccins.

En l'absence d'informations contraires, il est prudent de supposer que 2 doses de vaccin contre le virus pandémique seront nécessaires pour la protection individuelle. Le nombre de doses nécessaires sera ajusté à mesure que l'on disposera de nouveaux éléments.

Le SAGE a noté avec préoccupation que les décisions réglementaires nationales relatives aux vaccins contre la grippe pandémique pourraient avoir des effets potentiellement pénalisants pour d'autres pays. Certaines décisions risquent de réduire la disponibilité mondiale en vaccins et il peut y avoir une réticence dans certains pays en développement à utiliser un vaccin qui n'a pas été homologué dans un pays industrialisé. Les pays ont été encouragés à prêter attention aux dispositions d'urgence relatives à l'utilisation de vaccins non homologués lorsqu'ils envisagent de peut-être utiliser un vaccin dans leurs plans de préparation à la pandémie de grippe.

Compte tenu des rendements relativement modestes de la production des virus vaccins A (H1N1) actuellement disponibles, le réseau OMS de laboratoires a été vivement encouragé à poursuivre et à renforcer la recherche de nouveaux virus vaccins candidats.

Le SAGE a constaté qu'il fallait mieux comprendre quelle pouvait être la demande mondiale en vaccins, en particulier dans les pays dont les ressources sont limitées. Les pays ont été encouragés à mûrement réfléchir à la question de l'utilisation des vaccins dans le cadre de leurs plans de préparation à la pandémie.

Le SAGE n'a pas apporté de modifications aux recommandations actuelles relatives à la vaccination contre la grippe saisonnière.

Enfin, on a noté que les fabricants avaient pratiquement achevé la production du vaccin en vrac contre la grippe saisonnière 2009-2010 pour l'hémisphère Nord. La production de ce vaccin ne devrait pas avoir une incidence sur la disponibilité potentielle du vaccin contre la grippe pandémique A (H1N1) et il n'a donc pas été considéré comme nécessaire de recommander de «passer» de la production du vaccin saisonnier à celle du vaccin contre la grippe pandémique. De même, comme la production du vaccin trivalent contre la grippe saisonnière va être achevée à plus de 90% d'ici la fin juillet 2009, une recommandation relative à l'utilisation des vaccins bivalents contre la grippe saisonnière (H1N1/H3N2) n'est pas nécessaire.

En septembre 2009, lorsque les décisions relatives à la composition du vaccin contre la grippe saisonnière 2010 dans l'hémisphère Sud seront prises, le SAGE a indiqué qu'il faudrait examiner tout nouveau développement de l'information de manière à ce que des recommandations puissent être formulées sur le type de vaccin qu'il faudra produire pour l'hémisphère Sud, ce qui vaudra également au moment où les vaccins candidats contre la grippe saisonnière dans l'hémisphère Nord seront évalués pour la saison 2010-2011. ■