

Strategic Advisory Group of Experts: recommendations on the use of licensed human H5N1 influenza vaccines in the interpandemic period

The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization advises the Director-General of WHO on the full range of immunization issues.¹ SAGE met during 6–8 April 2009 in Geneva, Switzerland, and its conclusions and recommendations concerning other topics on the agenda were previously published.²

SAGE's recommendations on the use of licensed human H5N1 influenza vaccines in the interpandemic (phase 3) period are based on a thorough review of the evidence by a SAGE working group.³ The following important considerations apply to all of the recommendations that follow:

- although each of the licensed inactivated H5N1 influenza vaccines has its own specific characteristics, the recommendations are of a generic nature;
- licensure of H5N1 vaccines has been based on immunogenicity and protective haemagglutination inhibition titre correlates developed for seasonal influenza vaccines. It is not known whether these titres reflect a comparable level of protection against H5N1 influenza;
- where possible, risk–benefit analyses and cost–benefit analyses should be carried out for each risk group and each vaccine before deciding to vaccinate;
- the use of seasonal influenza vaccine is encouraged in all countries and especially for occupational groups at risk of infection from highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1 in order to reduce the theoretical possibility of reassortant viruses fostering human-to-human transmissibility of a novel virus;

Groupe stratégique consultatif d'experts: recommandations sur l'utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine H5N1 pendant la période interpandémique

Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination conseille le Directeur général de l'OMS sur l'ensemble des questions relatives à la vaccination.¹ Le SAGE s'est réuni du 6 au 8 avril 2009 à Genève (Suisse) et ses conclusions et recommandations concernant d'autres points de l'ordre du jour ont été publiées antérieurement.²

Les recommandations du SAGE sur l'utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine H5N1 pendant la période interpandémique (phase 3) reposent sur une analyse approfondie des données effectuée par l'un de ses groupes de travail.³ Des considérations importantes s'appliquent à toutes les recommandations exposées plus loin:

- chacun des vaccins inactivés contre la grippe H5N1 actuellement homologués a ses propres caractéristiques, mais les recommandations sont de nature générale;
- l'homologation des vaccins anti-H5N1 a été basée sur l'immunogénicité et les valeurs des titres d'anticorps anti-hémagglutinine corrélées à la protection déterminées pour les vaccins contre la grippe saisonnière. On ignore si ces valeurs correspondent à un niveau comparable de protection contre la grippe H5N1;
- il convient d'effectuer chaque fois que possible des analyses risque-avantage et coût-avantage pour chaque groupe à risque et chaque vaccin avant de prendre la décision de vacciner;
- tous les pays sont encouragés à utiliser le vaccin contre la grippe saisonnière et en particulier pour les groupes professionnels exposés à l'infection par le virus de la grippe aviaire hautement pathogène H5N1 afin de limiter le risque – possible en théorie – que des virus réassortis ne favorisent la transmissibilité interhumaine d'un nouveau virus;

¹ *Strategic advisory group of experts*. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/immunization/sage_page/en/index.html; accessed May 2009).

² See No. 23, 2009, pp. 220–236; also available at http://www.who.int/immunization/sage/previous_apr2009/en/index.html

³ See http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_H5N1_26Mayb.pdf

¹ *Groupe stratégique consultatif d'experts*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (http://www.who.int/immunization/sage_page/en/index.html; consulté en mai 2009).

² Voir le N° 23, 2009, pp. 220–236; également disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/previous_apr2009/en/index.html

³ Voir http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_H5N1_26Mayb.pdf

- vaccination is complementary to, and does not replace, other containment and protective measures, including the use of personal protective equipment and prophylactic or post-exposure use of licensed antiviral drugs.

The SAGE recommendations are graded as follows.

- *Strongly recommended*: persons should not carry out their functions unless they are vaccinated.
- *Recommended*: persons are encouraged to be vaccinated.
- *May be made available*: responsible authorities should assess whether licensed human H5N1 influenza vaccines might be made available with adequate information to permit informed autonomous decision-making without encouraging persons to be vaccinated. This does not necessarily imply that vaccine should be provided free of charge.
- *Not recommended*.

The following section provides a summary of the evidence gathered by the SAGE working group, which considered vaccines already licensed for use in an inter-pandemic period as well as a number of candidate vaccines submitted for registration or likely to be submitted soon.

SAGE noted that the protective potential of licensed and late-development H5N1 influenza vaccines has been evaluated based on preclinical efficacy data in ferrets and monkeys and on immunogenicity in human clinical trials. H5N1 vaccines were shown to be effective in protecting ferrets from death, illness and pulmonary virus replication (homologous and heterologous clades of H5N1 virus). In clinical trials, most H5N1 vaccines required 2 doses to meet the 3 criteria⁴ of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products' Committee for Proprietary Medicinal Products defined for seasonal influenza vaccines. Inactivated vaccines combined with oil-in-water adjuvants (MF59, AF03 and AS03) showed encouraging results in antigen-sparing cross-reactivity between H5N1 clades and effective priming.

Although about 18 000 people have received 1 of the H5N1 vaccines, data for each vaccine are limited. SAGE also reviewed preliminary results from a large-scale safety study conducted in Japan using 2 licensed H5N1 vaccines. Safety data did not elicit particular concerns, but the number of participants enrolled allowed only for assessment of common adverse events and did not exclude rare or longer-term adverse events.

The risk of HPAI H5N1 virus infection in specific sub-groups and in the general population in countries where H5N1 influenza virus is enzootic was discussed as well as cost-benefit issues and ethical issues. A similar analysis was attempted for the risk of H5N1 pandemic virus

- sans les remplacer, la vaccination complète les autres mesures de protection et d'endiguement comme l'utilisation d'un équipement protecteur individuel et la prise d'antiviraux homologués à titre prophylactique ou après exposition.

Les recommandations du SAGE sont classées par degré:

- *Vaccination vivement recommandée*: les personnes concernées ne devraient pas exercer leurs fonctions si elles ne sont pas vaccinées.
- *Vaccination recommandée*: les personnes concernées sont encouragées à se faire vacciner.
- *Vaccination facultative*: les autorités responsables doivent déterminer si les vaccins homologués contre la grippe humaine H5N1 peuvent être mis à disposition avec les informations utiles pour permettre de prendre de façon autonome une décision éclairée sans encourager les personnes concernées à se faire vacciner. Cela ne suppose pas nécessairement de fournir le vaccin gratuitement.
- *Non recommandée*.

On trouvera dans la section ci-après une synthèse des éléments d'appréciation réunis par le groupe de travail du SAGE, qui s'est intéressé aux vaccins déjà homologués en vue d'être utilisés pendant la période interpandémique et à plusieurs vaccins expérimentaux soumis pour homologation ou susceptibles d'être bientôt soumis pour homologation.

Le SAGE a noté que le pouvoir protecteur des vaccins anti-H5N1 homologués ou qui en sont au dernier stade de leur développement a été évalué d'après des données d'efficacité préclinique chez le furet et le singe et des données d'immunogénicité provenant d'essais cliniques chez l'homme. On a constaté que les vaccins protégeaient les furets contre le décès, la maladie et la réplication du virus dans le poumon (clades homologues et hétérologues de virus H5N1). Dans les essais cliniques, pour la plupart des vaccins, 2 doses sont nécessaires pour remplir les 3 critères⁴ définis par le Comité des spécialités pharmaceutiques de l'Agence européenne du médicament pour les vaccins contre la grippe saisonnière. Les vaccins inactivés associés à des adjuvants huile dans l'eau (MF59, AF03 et AS03) ont donné des résultats encourageants en ce qui concerne la réactivité croisée de formes vaccinales économes en antigènes entre des clades de H5N1 et pour amorcer une réponse immunitaire de manière effective.

Environ 18 000 personnes ont été vaccinées au moyen d'un des vaccins anti-H5N1, mais les données concernant chaque vaccin sont limitées. Le SAGE a également examiné les résultats préliminaires d'une étude de grande ampleur effectuée au Japon sur l'innocuité de 2 vaccins anti-H5N1 homologués. Les données sur l'innocuité ne révélaient pas de problème particulier, mais, compte tenu du nombre de participants, l'étude permettait seulement d'apprécier les manifestations post-vaccinales indésirables courantes et n'excluait pas les manifestations rares ou à long terme.

Le risque d'infection par le virus de la grippe aviaire hautement pathogène H5N1 dans certains sous-groupes et dans la population générale dans les pays où le virus grippal H5N1 est enzootique a été étudié ainsi que les questions de rapport coût-avantage et d'éthique. On a tenté de faire une analyse similaire du risque d'in-

⁴ Notes on harmonisation of requirements for influenza vaccine, (CPMP/BWP/214/96). London, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1997 (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf>; accessed May 2009).

⁴ Notes on harmonisation of requirements for influenza vaccine, (CPMP/BWP/214/96). London, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1997 (disponible sur <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf>; consulté en mai 2009).

infection, although many unknowns make this exercise difficult. Indeed, no information is available on the likelihood of the occurrence of an H5N1 pandemic nor on the severity of such a pandemic.

Current and future pandemic vaccine production capacity was reviewed. It appears that, in the most likely scenario, manufacturers could produce 2.5 billion doses of pandemic vaccine in the 12 months following receipt of the production strain. Based on this estimate, it would require 4 years to satisfy global demand. The 12-month production capacity is expected to rise to >5 billion doses during the next 5 years, with a resulting time to meet global demand reduced to 2½ years in the most probable scenario.

The following section and *Table 1* summarize SAGE's recommendations.

Vaccination with licensed H5N1 vaccine is *strongly recommended* for laboratory workers involved in the following activities: large-scale production or manipulation of HPAI H5N1 viruses, working with these viruses over a long period, working with HPAI H5N1 viruses that are resistant to licensed antiviral compounds, or

fection par le virus H5N1 pandémique, mais de nombreuses inconnues rendent l'exercice difficile. A vrai dire, on ne dispose d'aucune information sur les chances de survenue d'une pandémie de grippe H5N1 ni sur la gravité d'une telle pandémie.

Le point a été fait sur la capacité de production de vaccin anti-pandémie aujourd'hui et dans les années à venir. Il apparaît que, selon toute probabilité, les fabricants pourraient produire 2,5 milliards de doses de vaccins anti-pandémie dans un délai de 12 mois après avoir reçu la souche de production. Selon ce chiffre, il faudrait 4 ans pour satisfaire la demande mondiale. La capacité de production sur 12 mois devrait dépasser 5 milliards de doses au cours des 5 prochaines années, ce qui, selon toute vraisemblance, permettrait de satisfaire la demande mondiale en 2 ans et demi.

La section ci-après et le *Tableau 1* récapitulent les recommandations du SAGE.

La vaccination au moyen du vaccin anti-H5N1 homologué est *vivement recommandée* pour le personnel de laboratoire qui produit à grande échelle ou manipule des virus de la grippe aviaire hautement pathogène H5N1, travaille sur ces virus pendant une période prolongée, travaille sur des virus de la grippe aviaire hautement pathogène H5N1 qui résistent aux composés antiviraux homolo-

Table 1 Summary of recommendations by the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization on the use of licensed human H5N1 influenza vaccines in the interpandemic (phase 3) period, April 2009

Tableau 1 Récapitulation des recommandations du Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination concernant l'utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine H5N1 pendant la période interpandémique (phase 3), avril 2009

Population group – Groupe de population	Strongly recommended – Vaccination vivement recommandée	Recommended – Vaccination recommandée	May be made available – Vaccination facultative	Not recommended – Vaccination non recommandée
Laboratory workers – Personnel de laboratoire	✓ (limited higher risk groups) – (groupes à risque limités)		✓ (others) – (autres)	
First responders, avian outbreaks – Premiers intervenants, flambées de grippe aviaire		✓		
Persons potentially in contact with highly pathogenic avian influenza virus – Personnes pouvant se trouver au contact de virus de la grippe aviaire hautement pathogène			✓	
Essential workers (excluding health-care workers) in enzootic areas – Personnel essentiel (autre que les agents de santé) dans les zones d'enzootie				✓
Health-care workers, enzootic areas – Agents de santé, zones d'enzootie		✓ (designated referral facilities) – (centres spécialisés désignés)	✓ (others) – (autres)	
Essential workers, non-enzootic areas – Personnel essentiel, zones où le virus n'est pas enzootique				✓
General global population – Population générale de l'ensemble du monde				✓

✓ = recommended by SAGE. – recommandée par le SAGE

working with viruses with the potential for increased transmissibility in mammalian species.

For laboratory personnel working with H5N1 viruses but not involved in the activities described above, the risks and benefits associated with H5N1 vaccination should be evaluated before it is made available, and affected staff should be involved in decision-making regarding whether to be vaccinated.

Depending on the local risk of exposure and the nature of possible clinical exposure, vaccination is *recommended* for workers involved in the front-line response to possible H5N1 outbreaks in animals or humans.

The risk for people who may potentially come into contact with infected animals (for example, poultry farmers) cannot be quantified based on available information, although the risk has been evaluated as being lower than that for laboratory workers and first responders. H5N1 vaccination cannot, therefore, be recommended at present, but vaccine may be made available to people who have contact with poultry and who are in areas where there is a confirmed active outbreak, depending on the level of enzooticity, risk of exposure and effectiveness of other prevention measures in place. Currently, this does not involve large population groups, and careful risk assessment should be undertaken before vaccine is made available.

To date, there are no data indicating that the risk of infection from avian H5N1 influenza viruses for essential workers (that is, key workers in critical infrastructure sectors) outside of health-care workers, is higher than for other members of the population. Therefore, the evidence is insufficient to propose that H5N1 influenza vaccine should be made available to general essential workers during the interpandemic period in areas where HPAI virus is enzootic. In contrast, vaccination is recommended for health-care workers who evaluate and manage patients with suspected or confirmed H5N1 infection in designated outpatient or inpatient referral facilities. These health-care workers may be at a higher risk of infection than other health-care workers, especially if a virus with increased potential for human-to-human transmission emerges. Based on risk assessments made in specific geographical areas, licensed H5N1 vaccines may also be made available to

gués ou sur des virus susceptibles de se transmettre plus facilement chez des espèces mammifères.

Pour le personnel de laboratoire qui travaille sur des virus H5N1 mais n'effectue pas les tâches ci-dessus, les risques et les avantages de la vaccination anti-H5N1 doivent être pesés avant qu'elle ne soit mise en place et le personnel concerné doit participer à la prise de décisions concernant l'opportunité de la vaccination.

Suivant le risque d'exposition au plan local et la nature d'une éventuelle exposition clinique, la vaccination est *recommandée* pour les agents de santé qui sont aux avant-postes de l'intervention en cas de flambée de grippe H5N1 chez l'animal ou chez l'homme.

Le risque auquel sont exposées les personnes qui peuvent se trouver au contact d'animaux contaminés (les éleveurs de volailles, par exemple) ne peut pas être quantifié d'après les informations disponibles, mais il est jugé plus faible que pour le personnel de laboratoire et les premiers intervenants. La vaccination anti-H5N1 ne leur est donc pas recommandée pour le moment mais le vaccin peut être mis à la disposition des personnes qui ont des contacts avec des volailles ou qui se trouvent dans des zones où sévit une flambée épidémique confirmée, selon le niveau enzootique, le risque d'exposition et l'efficacité des autres mesures de prévention en place. Actuellement, cela ne concerne pas de groupes de population importants et il convient d'évaluer le risque avec soin avant de mettre le vaccin à disposition.

Jusqu'à présent, aucune donnée n'indique que le risque d'infection par les virus de la grippe aviaire H5N1 est plus important pour le personnel essentiel (personnel indispensable dans les secteurs infrastructurels clés) autre que les agents de santé que pour d'autres membres de la population. Les éléments d'appréciation sont donc insuffisants pour proposer de mettre le vaccin anti-H5N1 à la disposition du personnel essentiel pendant la période interpandémique dans les zones où le virus de la grippe aviaire hautement pathogène est enzootique. En revanche, la vaccination est *recommandée* pour les agents de santé qui examinent et soignent les malades dont on soupçonne ou dont il est confirmé qu'ils sont porteurs du virus H5N1 dans des services ambulatoires ou des services hospitaliers spécialisés. Ce personnel peut être plus exposé au risque de contamination que d'autres agents de santé, surtout si apparaît un virus plus susceptible de se transmettre d'homme à homme. Si l'on se fonde sur les évaluations du risque faites dans des zones géographiques données, les vaccins anti-H5N1 homologués peuvent

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_29230

