



Enjeux de production et de mise à disposition du vaccin pandémique

22^{ème} rencontres du GEIG sur la grippe et sa prévention

27 Novembre 2009, Nice

Valentine Delore – sanofi pasteur



Grippe aviaire A(H5N1), le déclencheur de la mobilisation internationale

- Menace d'une pandémie sévère
 - Mortalité, morbidité
 - Saisonnalité ?
- Résolutions de l'Assemblée Mondiale de la santé de mai 2003 et mai 2005
- Programme d'action mondial de l'OMS (2005)
- Environ 50 pays dans le monde développent un plan de préparation à une pandémie grippe
 - En France: plan interministériel de lutte contre une pandémie grippale (2003)
 - Plan CE (Mars 2004)
 - Dans le reste du monde, Australie, Canada, Chine, Japon, NZ, USA....



Les défis et les enjeux de cette préparation pour les producteurs de vaccin

Objectif

- Mettre à disposition le plus rapidement possible, le plus grand nombre de doses possible d'un vaccin pandémique

Challenges

- Développement, enregistrement
- Augmentation de la quantité de doses mises à disposition
- Optimisation des délais de production

3



Développement et enregistrement d'un vaccin pandémique

Développement d'un vaccin efficace et bien toléré pour la vaccination de populations naïves vis à vis du virus émergent

- Détermination de la formulation, du schéma et de la stratégie vaccinale
- 1 dose vs 2 doses
- Concept de la vaccination pré-pandémique (priming)

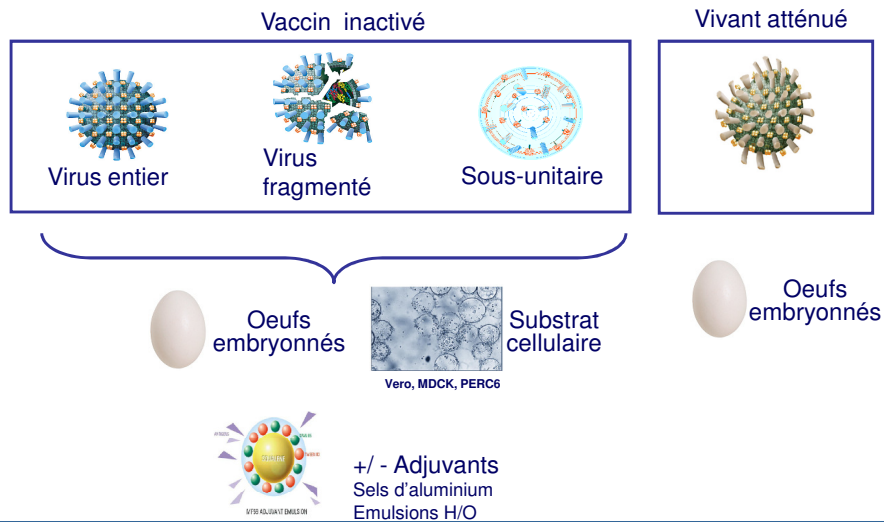
Enregistrement de ce vaccin le plus rapidement possible sans compromettre les exigences de qualité et de sécurité

- Approche européenne du vaccin prototype (mock-up vaccine)
- Procédures de revue des données en temps réel (rolling submission)

4



Approches R&D pour développer un vaccin pandémique



5



Les avancées de la préparation à une pandémie

- La collaboration entre les gouvernements et les organisations internationales ont abouti aux développements de plans d'action nationaux face à une menace pandémique
- Avancées majeures en terme de recherche et développement
 - Enregistrement de vaccins pour une utilisation en période pandémique
 - Au printemps 2009, au moins 10 vaccins « pandémiques/pré-pandémiques » étaient enregistrés notamment en Australie, Chine, Europe, Japon, et USA
 - Stratégies de diminution du contenu antigénique afin d'augmenter le nombre de doses
 - Vaccins adjuvés (Emulsion H/O)
 - Vaccins à virus entier

6



L'utilisation des adjuvants

Vaccine Type & Formulation	Dose
† Split H5N1, no adjuvant	2 x 90µg (Treanor et al, 2006)
Split H5N1, with alum	2 x 30-45µg (Bresson et al, 2006)
‡ Whole virus H5N1 (egg grown), with alum	2 x 10-15µg (Hehme et al, 2006; Lin et al, 2006; Tashiro et al, 2006) 2 x 15µg (EPAR) 1 x 6µg (Vajo et al, 2007)
Subunit H5N3, with MF59	2 x 7.5µg* (Nicholson et al, 2001)
‡ Subunit H5N1, with MF59	2 x 7.5µg (commercial in confidence, March 2007; EPAR)
Vero cell whole virus H5N1 (wild type), no adjuvant	2 x 7.5µg* (presented, Vienna 2006)
Split H5N1 vaccine with AS	2 x 3.8µg* (Borowski et al, 2006)
Split H5N1 vaccine with AFO3	2 x 1.9*-3.75µg (Bresson, 2008)
Live attenuated H5N1 and H5N2 (LAIV), no adjuvant	10 ⁷ vaccine viruses (equivalent to 0.2 µg)**

† already licensed in the USA
‡ already licensed in Europe

7

* doses lower than this not evaluated so far in humans
** WHO Website: Options for Live Attenuated Influenza Vaccines (LAIV) In the Control of Epidemic and Pandemic Influenza, 12-13 June 2007



Vaccins saisonniers et Vaccins pandémiques

■ Lien inextricable entre les vaccins saisonniers et les vaccins pandémiques

- La production se fait dans les mêmes unités de production
- Les procédés de fabrication sont essentiellement similaires
- La capacité de production des vaccins saisonniers est dimensionnée par les besoins liés politiques vaccinales

La capacité de production des vaccins pandémiques est donc dépendante de celle disponible pour produire les vaccins saisonniers

8



Augmentation de la quantité de doses mises à disposition

- ▶ En 2003, les capacités de production représentaient moins de 5% des besoins pour vacciner la population mondiale (292 M doses)
- ▶ Depuis, l'ensemble des producteurs ont largement investi afin d'augmenter ces capacités
 - Selon l'OMS (7 juillet 2009) la capacité de production totale actuelle est de 870 M doses (sur la base d'un vaccin trivalent produit durant 12 mois)

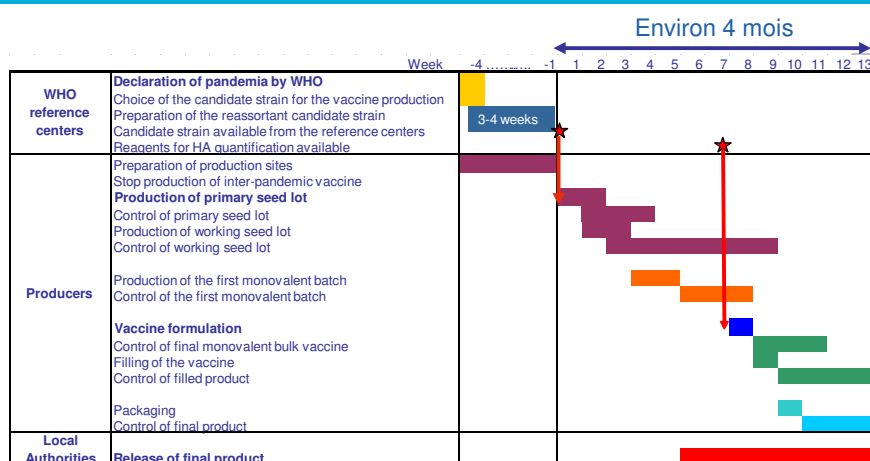
Capacité totale annuelle (en millions de doses)	Production hémisphère nord 2008	Production hémisphère sud 2009	Capacité prévue hémisphère nord 2009
876.4	470.0	112.5	492.8



Données selon enquête OMS, Juin 2009



Optimisation des délais de production



Ces délais peuvent être tenus si les réactifs de calibration sont disponibles 7 semaines après la réception des souches vaccinales



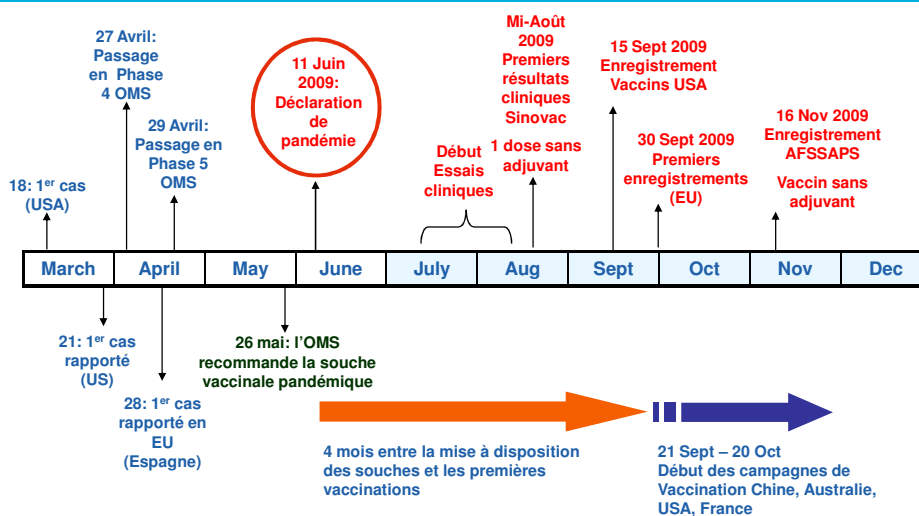
Prérequis pour la production d'un vaccin pandémique

- ◆ La souche virale doit être identifiée et fournie aux producteurs (Centres de Référence OMS)
- ◆ Les autorités compétentes (OMS, gouvernements) doivent décider d'une mise en production du vaccin A(H1N1)
 - Procédures et responsabilités à clarifier
 - Impacts sur la production des vaccins saisonniers à évaluer
- ◆ La souche doit être préparée afin d'être adaptée à la production [réassortant classique ou souche modifiée par génétique inverse]
 - 3 - 4 semaines après la mise à disposition de la souche
- ◆ Les réactifs calibrés nécessaires à la production et aux contrôles doivent être produits et fournis aux producteurs (Centres de Référence OMS)

11



Dates clés depuis le début de la crise



12



La pandémie A(H1N1) 2009: le scénario imprévu

Ce que les plans de préparation prévoyaient

- Remplacement total des souches saisonnières par la souche pandémique
 - Basculement total et immédiat des capacités de production
- Une pandémie sévère (AR élevé, forte mortalité/morbidité)
- La nécessité de protéger une population mondiale entièrement ou très largement naïve à ce nouveau virus
 - Mise en évidence d'un schéma à 2 doses avec un vaccin adjuvé ou à virus entier afin de garantir une réponse protectrice quelque soit l'âge

13



La pandémie A(H1N1) 2009: le scénario imprévu

- 26 mai 2009: en phase 5, l'OMS recommande la souche vaccinale A/California/7/2009 (H1N1)v
 - les centres collaborateurs envoient les réassortants aux différents manufacturiers
- 11 Juin 2009: déclaration de la pandémie par l'OMS
 - Sévérité considérée comme modérée
 - A cette date la production des vaccins saisonniers 2009 est en cours, et l'OMS recommande de l'achever avant de commencer celle du vaccin pandémique



Décalage du début de la production → de la mise à disposition des premières doses



Nécessité de produire rapidement les lots cliniques

14



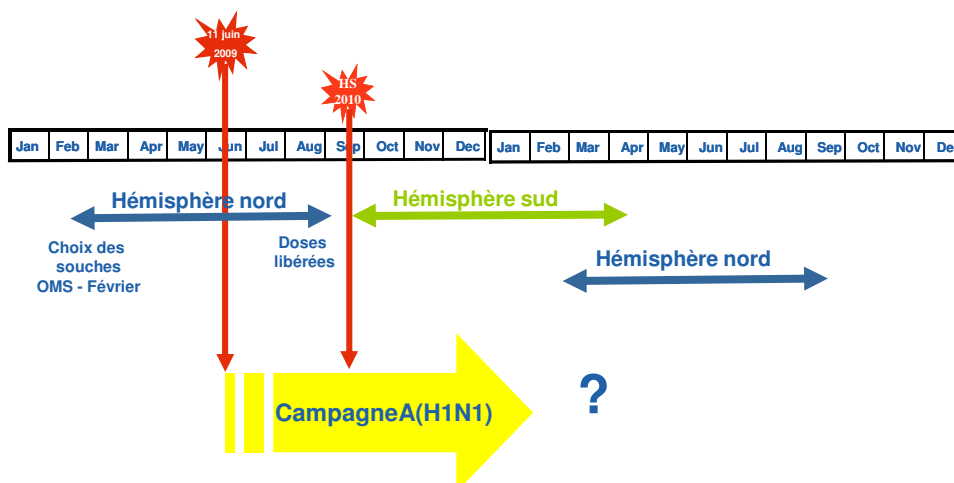
La pandémie A(H1N1) 2009: le scénario imprévu

- 23 septembre: recommandation de l'OMS pour la composition du vaccin saisonnier hémisphère sud 2010
 - Bien que le virus pandémique A(H1N1) ait circulé de façon prédominante de février à septembre 2009, les souches A(H3N2) et B ont continué à co-circuler notamment dans l'hémisphère sud
 - Sévérité toujours considérée comme modérée de la pandémie
- Vaccin trivalent: 3 souches vaccinales recommandées, dont la souche A(H1N1)California/7/2009
- Impact sur la durée de production du vaccin pandémique → sur la quantité mise à disposition

15



La pandémie A(H1N1) 2009: le scénario imprévu



16



La pandémie A(H1N1) 2009: le scénario imprévu

La réalité de la pandémie 2009

- La production du vaccin saisonnier HN s'est poursuivie et celle du vaccin saisonnier trivalent HS a été maintenue par l'OMS
 - Complexité logistique et technique afin d'enchaîner les campagnes
 - Impact en terme de délai de mise à disposition et de quantité
- Les résultats cliniques précoces ont confirmé les bons profils d'immunogénicité et tolérance de tous les vaccins (août/sept 2009)
 - Suggérant la possibilité de vacciner efficacement le plus grand nombre (>9 ans) avec une seule dose quelque soit le vaccin
 - Optimisation des plans de vaccination
 - Confirmant l'efficacité des adjuvant (capacité de réduction X4 de la quantité d'Ag)
 - Montrant que les vaccins fragmentés sans adjuvant (similaires aux vaccins saisonniers) sont très immunogènes même après 1 dose
 - Accélération de développement, enregistrement sur la base du vaccin saisonnier (USA, Chine, Japon, Australie)

17



Vaccins pandémiques enregistrés dans le monde

- Près de 6 mois après la déclaration de la pandémie, de nombreux vaccins pandémiques ont été enregistrés dans le monde
 - Notamment en Europe, USA, Canada, Australie, Chine, Japon, Russie...
- Selon plusieurs procédures réglementaires
 - Procédure "vaccin prototype" (mock-up) de l'EMEA
 - Procédure centralisée d'urgence
 - Variation à partir du vaccin saisonnier trivalent
- Et sont maintenant utilisés dans de nombreux pays, en particulier dans l'hémisphère nord

18



Quelques vaccins pandémiques enregistrés à ce jour en Europe et en Amérique du Nord

Name, producer	Country of registration	Product description	Culture medium	Haemagglutinin content	Adjuvant emulsion
Celvapan Baxter	EU	Whole virion, inactivated	Vero cell-derived	7.5 µg	None
Pandemrix GSK	EU	Split-virion, inactivated, adjuvanted	Egg-derived	3.75 µg (per adult dose)	AS03
Focetria Novartis	EU	Surface – antigens (haemagglutinin and neuraminidase), inactivated, adjuvanted	Egg-derived	7.5 µg	MF59
Fluval P Omninvest	Hungary	Whole virion, inactivated, adjuvanted	Egg-derived	6 µg (per adult dose)	Aluminium phosphate
Celtura Novartis	Germany Switzerland	Surface – antigens (haemagglutinin and neuraminidase), inactivated, adjuvanted	MDCK cell-derived	3.75 µg (per adult dose)	MF59
Panenza Sanofi pasteur	France, Spain, Luxembourg	Split-virion, inactivated	Egg-derived	15 µg (per adult dose)	none
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine MedImmune	USA	Live Attenuated vaccine	Egg-derived	Each 0.2 mL dose contains $10^{6.7-7.4}$ FFU of the live attenuated virus	none
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine CSL	USA Australia	Split-virion, inactivated	Egg-derived	15 µg (per adult dose)	none
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine Novartis	USA	Split-virion, inactivated	Egg-derived	15 µg (per adult dose)	none
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine ID Biomedical (GSK)	USA Canada	Split-virion, inactivated	Egg-derived	15 µg (per adult dose)	none
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine Sanofi pasteur	USA	Split-virion, inactivated	Egg-derived	15 µg (per adult dose)	none

19



Actions prioritaires concernant les vaccins pandémiques

- **Stratégie vaccinale**
 - Evaluation prospective des schémas vaccinaux, de la durée de protection et protection croisée contre des souches mutantes
- **La surveillance à large échelle de l'efficacité et de la tolérance de ces vaccins**
- **Les aspects logistiques**
 - conditionnement, de stockage, de distribution et de mise à disposition des doses de vaccins dans un très grand nombre de pays
- **Incertitude concernant la prochaine campagne HN 2010-11 exigeant vigilance et flexibilité**
 - Fonction de l'évolution épidémiologique
 - Retour au vaccin trivalent ou maintien d'un vaccin pandémique ?

Priorités pour lesquelles l'ensemble des acteurs, scientifiques, pouvoirs publics et industriels sont actuellement fortement mobilisés

20