

VACCIN & VACCINARE SEZONIERĂ vs. VACCIN & VACCINARE PANDEMICĂ

Vaccine & seasonal vaccination vs. vaccine & pandemic vaccination

Dr. Viorel Alexandrescu

Șef Centrul Național OMS, Monitorizare gripă, Institutul Cantacuzino

TIPURI DE VACCIN

<u>VACCIN SEZONIER</u>	<u>VACCIN PANDEMIC</u>
<p>1. Inactivat</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ trivalent ▪ cu virus intreg / fragmentat/ subunitati/ virozomi cu / fara adjuvant 	<p>1. Inactivat</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ monovalent ▪ cu virus intreg/ fragmentat cu / fara adjuvant
<p>2. Viu atenuat</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ trivalent 	<p>2. Viu atenuat</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ monovalent
<p>3. Substrat</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ou embrionat ▪ cultura celulara 	<p>3. Substrat</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ou embrionat ▪ cultura celulara

VIRUSURI VACCINALE

<u>VACCIN SEZONIER</u>	<u>VACCIN PANDEMIC</u>
<p>1. Sursa virusurilor vaccinale</p> <ul style="list-style-type: none"> • virusuri circulante A si B(H3N2 ,H1N1, B) in ultimul sezon (analiza antigenica /genetica) cu modificari minore ,selectate Colaboratoare de Centrele Colaboratoare OMS 	<p>1. Sursa virusului vaccinal</p> <ul style="list-style-type: none"> • un nou subtip de virus izolat dintrun focar cu modificari majore (analiza antigenica/ genetica), validat de Centrele Colaboratoare OMS ca virus pandemic
<p>2. Virusuri vaccinale</p> <ul style="list-style-type: none"> • reasortanti derivati de la subtipurile H1N1 si H3N2 si virus B inalt productiv preparati de Centrele Colaboratoare OMS 	<p>2. Virus vaccinal</p> <ul style="list-style-type: none"> • reasortant derivat de la virusul pandemic , preparat de Centrele Colaboratoare OMS- virus salbatic atenuat

Adresa de corespondență:

Dr. Viorel Alexandrescu, Centrul Național OMS, Institutul Cantacuzino, Splaiul Independenței, Nr. 103, Sector 5, București

REASORTANȚI / VIRUSURI VACCINALE

VACCIN SEZONIER

- Formula pentru vaccinul 2009/10 (emisfera nordica) :
- IVR 148 (H1N1) like A/Brisbane /59/07
- IVR 147 (H3N2) like A/ Brisbane/10/07
- B/Brisbane/60/08

VACCIN PANDEMIC1. *Virusuri salbatice*

- A/California/07/09
- A/California/04/09
- A/Texas/5/09
- A/England/195/09
- A/New York/18/09

2. *Reasortanti*

- Clasici
- IVR -153
- NYMC X-179A
- Revers - genetica :
 - IDCDC-RG 15
 - NIBRG-121
 - CBER -RG2

PRODUCĂTORII DE VACCIN ÎN LUME ȘI ÎN EUROPA

23 producatori din care 11 in Europa (inclusiv Romania)

CONCENTRAȚIA DE HEMAGLUTININĂ PE DOZĂ

VACCIN SEZONIER

- 15 mcg / tulpina (45mcg)

VACCIN PANDEMIC

- 15 mcg
- 7,5 mcg cu adjuvant
- 3,8 mcg cu adjuvant (copii)
- 1,67 mcg cu adjuvant

ADJUVANȚII

VACCINUL SEZONIER

- Fosfatul/hidroxidul Al
- MF 59

VACCINUL PANDEMIC

- Fosfatul/hidroxidul Al
- MF59
- AF03
- AS03

VACCINURI PANDEMICE ÎN LUME ȘI ÎN EUROPA (I)

EUROPA

- Pandermix (GSK)
- Inactivat ,splitat,adjuvant- AS03
- substrat –oua , adult -3,75 mcg
- copii - 1,675 mcg (A/California/07/09)
- Focetria (Novartis)
- Inactivat , antigene HA si Na, substrat –oua , 7,5 mcg ; adjuvant MF59 (A/California/07/09)
- Fluval (Omninvest- Ungaria)
- Virus intreg , inactivat ,substrat-oua, adjuvant – fosfat Al , adulti = 8 mcg
- copii = 3 mcg, (A/California/07/09)
- Celvapan (Baxter)
- Inactivat ,virus intreg, substrat – cultura 7,5 mcg , fara adjuvant (A/California/07/09)
- Panenza (Sanofi – Pasteur)
- - inactivat , splitat , fara adjuvant,15 mcg/doza ,substrat –oua ; (A/California/07/09)
- Humenza (Sanofi Pasteur)
- - inactivat , splitat , 3,8 mcg cu adjuvant AF03 , pentru copii , substrat – oua ,(A/ California/07/09)
- CANTGRIP (Romania)– ,inactivat , splitat, 15mcg/doza
- fara adjuvant , substrat -oua (A/California/07/09)

VACCINURI PANDEMICE ÎN LUME ȘI ÎN EUROPA (II)

- Panvax (CSL – Australia)
- inactivat , splitat , fara adjuvant, 15 mcg ,substrat oua (A/California/07/09)
- Panflu 1(China)
- Ampligen (R – Japonia)
- Flumist (SUA)

I. GRUPELE ȚINTĂ LA VACCINARE

Gripa sezoniera**1. Persoane cu risc crescut de complicatii**

- persoanele > 65 ani
- persoanele > 6 luni cu boli cronice(cardiovasculare, pulmonare[inclusiv astmul] , renale , metabolice [inclusiv diabetul] , renale severe , hepatice severe, hematologice, neuromusculare,etc), neoplazii
- tratamente si boli imunosupresive (HIV/SIDA)
- rezidentii (copii , adulti , batrini) din institutii de ingrijire pe termen lung (inclusiv dizabilitati)
- persoanele 6 luni -18 ani cu terapie pe termen lung cu derivati de salicilati
- gravidele la orice varsta a sarcinii
- copiii cu varste intre 6 - 36 luni

Gripa pandemica

“ECDC (25 august 2009) – fiecare tara isi stabileste strategiile si grupele prioritare”

1. Persoane din servicii esentiale (6%)

- personalul medico-sanitar
- personalul din serviciile critice/ esentiale comunitare

2. Persoane vulnerabile (29%)

- toate persoanele > 6 luni cu risc crescut de complicatii (boli cronice cardiovasculare decompensate , astmul sever , etc .)
- copiii sanatosi intre 6-24 luni
- femeile gravide
- persoane sanatoase cu varste 20=64 ani
- persoanele > 65 ani

II. GRUPELE ȚINTĂ LA VACCINARE

Gripa sezoniera

2. Persoane care pot transmite gripa la cei cu risc crescut

- personalul medico-sanitar
- persoanele care acorda ingrijiri la domiciliu
- la handicapati , boli cronice imobilizante
- membri de familie a persoanelor cu risc crescut

3. Personalul din serviciile esentiale comunitare

Gripa pandemica

3. Limitarea raspindirii si presiunii pe serviciile sanitare (29%)

- copiii sanatosi cu varste intre 3-18 ani
- prescolarii intre 25- 60 luni
- copiii scolari cu varste intre 6-19 ani
- adultii sanatosi

REAȚIILE ADVERSE ALE VACCINĂRII

VACCIN SEZONIER

Generale

- dureri de cap
- transpiratii
- dureri articulare/musculare
- febra /stare de rau/ frison/
- oboseala
- tuse
- coriza

Locale

- tumefiere/roseata/ durere la locul injectiei

Reactii alergice :

- urticarie , obstructie nazala
- foarte foarte rar soc anafilactic
- n.b. reactiile sunt pasagere , usoare si dispar in maxim 24 ore (48 ore locale)

VACCIN PANDEMIC*

Generale

- durere de cap
- dureri musculare
- febra
- greata
- frison
- stare de rau

Locale :

- durere / tumefactie / roseata / echimoza la locul injectiei
- n.b reactiile au fost usoare si au disparut la 24 ore (48 ore locale)

* datele sunt luate din trialurile clinice

ACOPERIREA VACCINALĂ

GRIPA SEZONIERA**1. Varianta minima**

- 150 doze / 1000 locuitori

2. Varianta optima

- 300 doze /1000 locuitori
- 50 % din persoanele cu risc crescut < 65 ani (60%)
- 50% din persoanele > 65 ani

3. Varianta ideala

- 100 % persoanele cu risc crescut
- 100 % persoanele > 65 ani

GRIPA PANDEMICA***1. Varianta minima**

- 25 % din populatie

2. Varianta medie

- 50% din populatie

3. Varianta ideala

- 100%

* numarul de vaccinari este in functie de diponibilitati si de resursele financiare

CALE DE ADMINISTRARE, CANTITATE, NUMĂR DOZE, INTERVAL

VACCIN SEZONIER**1. Cale de administrare**

- ✓ *inactivat* : intramuscular
 - 1 an : brat (deltoid)
 - 6 luni – 1 an : coapsa (antero-lateral)
- ✓ *viu -atenuat* : spray nazal
 - 5 - 49 ani

2. Cantitate – inactivat

- >4 ani : 0,5 ml
- 6 luni - < 4 ani : 0,25 ml

3. Numar doze - inactivat

- > 4 ani : o doza
- 6 luni - < 4 ani doua doze la 21 zile

VACCIN PANDEMIC**1. Cale de administrare**

- ✓ *inactivat* : intramuscular
 - > 1 an : brat (deltoid)
 - 6 luni – 1 an : coapsa(antero-lateral)
- ✓ *viu- atenuat* :spray nazal
 - 5 - 49 ani

2. Cantitate – inactivat

- > 4 ani : 0,5 ml
- 6 luni -< 4 ani : 0,25 ml

3. Numar doze – inactivat

- > 4 ani: o doza sau doua in functie de vaccin
- 6 luni -< 4 ani : doua doze la 21 zile

CONTRAINDICAȚIILE VACCINĂRII

VACCINAREA SEZONIERA

1. *Permanente*

- *inactivat*
- alergie severa cunoscuta la proteine de ou / pene / puf sau la unele componente ale vaccinului
- Persoane care au dezvoltat sindrom Guillaine- Barre la vaccinari anterioare

- *viu atenuat*

- varste < 5 ani si > 49 ani.
- gravide
- persoane imunodeficiente
- persoane cu afectiuni cronice

2. *Temporare*

- afectiuni acute febrile
- criza de astm severa

VACCINAREA PANDEMICA

1. *Permanente*

- *inactivat*
- alergie severa cunoscuta la proteine de ou /pene /puf sau la unele componente ale vaccinului
- Persoane care au dezvoltat sindrom Guillaine- Barre la vaccinari anterioare

- *viu atenuat*

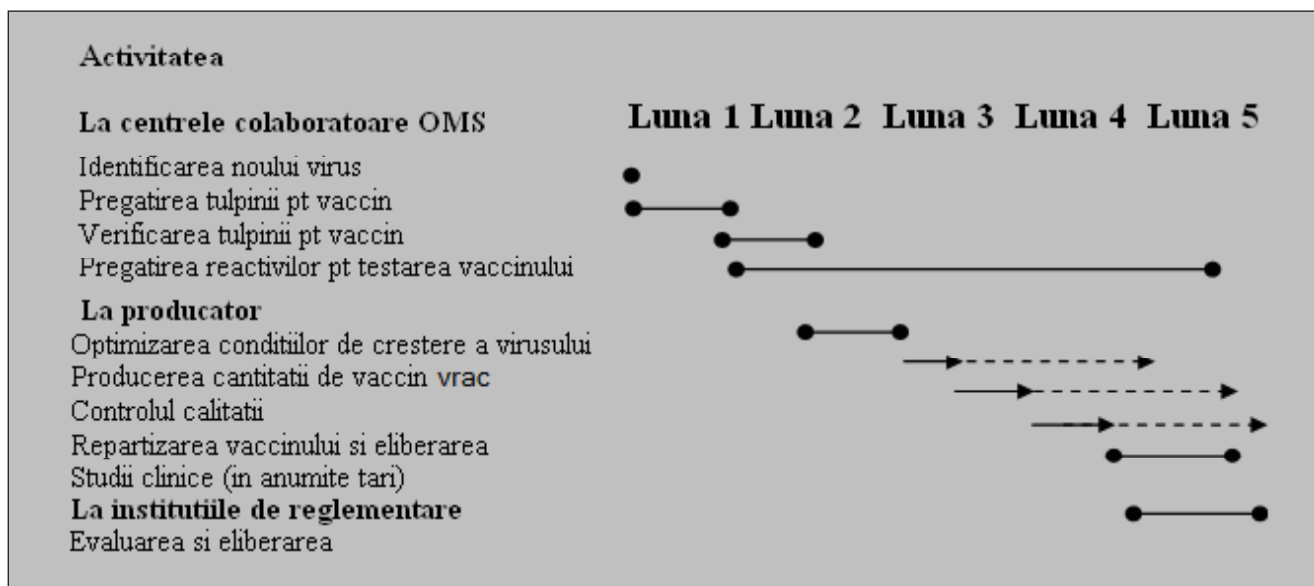
- varste < 5 ani si > 49 ani.
- gravide
- persoane imunodeficiente
- persoane cu afectiuni cronic

• 2. *Temporare*

- afectiuni acute febrile (posibil gripa pandemica)

PROCESUL DE PRODUCȚIE A VACCINULUI

Conform estimărilor specialiștilor procesul ar putea dura cca. 5-6 LUNI



CALENDARUL ACTIVITĂȚILOR PENTRU DEZVOLTAREA VACCINULUI PANDEMIC A/H1N1, 2009

Activitate/ luna/zi	Data lansarii activitatii							Data finalizarii activitatii
	Iunie	Iulie	August	Septembrie	Octombrie	Noiembrie	Decembrie	
Primire reasantant O.M.S.	26 iunie							
Multiplicare reasantant/ preparare seed primar si secundar	27 iunie	9 iulie						09.07.2009
Primire reagenti referinta NIBSC		28 iulie						
Studii non-clinice				18.09.2009				15.11.2009
Studii clinice					03.10.2009			15.11.2009
Dezvoltare productie			11.08.2009	Prima serie 28 septembrie	26 serii la 30 octombrie			31.12.2009
Autorizare punere pe piata						16.11.2009		26.11.2009

TIMING-UL VACCINĂRII

VACCINUL SEZONIER

In emisfera nordica in fiecare an :

1. ***Vaccinarea de masa a populatiei***

- lunile: octombrie , noiembrie si decembrie

2. ***Vaccinari individuale:***

- dupa perioada vaccinarii de masa la cazuri selectate (persoane cu risc)

VACCINUL PANDEMIC

In orice moment cand este disponibil vaccinul

PROTECȚIA

VACCINUL SEZONIER

- ADULTI = 90-95%
- COPII= 68- 80%
- PERSOANE > 65 ani = 72-75 %

VACCINUL PANDEMIC*

- ADULTI = 92%
- COPII = 85%
- PERSOANE > 65 ani = 75-80 %

*datele sunt din trialurile clinice

STUDIILE CLINICE

- Procedura standard (E M E A , F D A)
 - - faza I = 20-50 subieci
 - - faza II = 20-300 subieci
 - - faza III = 300-3000 subieci
 - - faza IV = 2000 – 15.000 subieci

- Procedura accelerata (situatii de urgenta :
pandemie)
 - - faza I – premarketing = 50- 150 subieci
 - - faza II , III , +/- IV – post marketing = 200 – 3000 sau 9000 subieci

OBIECTIVELE STUDIILOR CLINICE

- 1. Testarea imunogenicitatii vaccinului nou comparativ cu un grup de control (vaccin similar sau placebo) :
 - - teste specifice serologice : inhibarea hemaglutinarii si/ sau microneutralizare
- 2. Evaluarea tolerantei si a evenimentelor (reactii) adverse ale noului vaccin comparativ cu un grup martor (vaccin similar sau placebo)

MONITORIZAREA EFECTELOR ADVERSE

- - obisnuite : afecteaza 1-10 subieci din 100
- - neobisnuite : afecteaza 1-10 subieci din 1000
- - rare : afecteaza 1-10 subieci din 10.000
- - foarte rare ; afecteaza 1 sau <1 subiect din 10.000

TIPURI DE REACȚII ADVERSE (I)

- 1. Foarte frecvente
 - - locale : durere spontana /la miscare/sau la atingere, eritem(roseata) , induratie (nodul) la locul injectiei
 - - generale : durere de cap , oboseala , febra , dureri musculare , dureri articulare
- 2. Obisnuite :
 - - locale : senzatie de caldura/ mancarime/ arsura la locul injectiei
 - - generale : transpiratii , frison , simptome compatibile cu gripa (febra , coriza , dureri in gat , tuse , mialgii/artralgii)
- 3. Neobisnuite :
 - - cutanate : rash
 - - generale : senzatie de amorteala la membre (parestezii) , apatie/somnolenta , agitatie , ameteli , stare generala alterata , prurit generalizat , insomnie
 - - digestive : senzatie de voma , voma , diaree , dureri abdominale

TIPURI DE REACȚII ADVERSE (II)

- 4. Rare :
 - - reactii alergice : urticarie, soc anafilactic, edem angioneurotic
 - - neurologice :convulsii , dureri violente dealungul unuia sau mai multi nervi
 - - scaderea trombocitelor cu tendinta la sangerari (epistaxis , echimoze)
- 5. Foarte rare :
 - - vasculite (inflamatie vaselor) cu rash , dureri articulare si afectare renala
 - - tulburari neurologice : encefalomyelite , neurite , si paralizii (Sindrom Guillain- Barre)

DURATA STUDIILOR CLINICE

- - depinde de tipul vaccinului , numarul de doze , numarul de faze , felul procedurii (standard sau accelerata) , grupa de varsta testata sau grupe speciale (gravide, imunodepresati)

PRINCIPII

- studiile clinice se vor efectua dupa studiile nonclinice (pe animale) care au rezultate favorabile
- studiile vor incepe la adultii sanatosi (18- > 61 ani) si pot fi continuate la
 - . copii in doua categorii de varsta : 6 luni – 5 ani si 6-17 ani sau in alte grupari
- studiile la gravide se vor face dupa studii pe animale gestante
- studiile la grupe speciale (persoanele imnosupresate) fac obiectul unor testari separate

DURATA STUDIULUI CLINIC LA ADULȚI

- Ziua 0
- selectare pacienti : ex. clinic (inclusiv ECG)
 - includerea pacientilor s-a facut pe baza unor criterii de selectie recomandate de EMEA si a unui consimtamint informat
- Ziua 1
- sangerare(determinare titruri anticorpi , ex biochimic & hematologic) + prima doza vaccin
- Zilele 1-7
- urmarire pacienti pentru reactii imediate(primii 10 pacienti se interneaza 48 ore)
- Zilele 8- 60
- sangerare pacienti (pentru titru de anticorpi) in ziua 14 (toti pacientii)
 - sangerare pacienti (pentru titru de anticorpi) in ziua 21(toti pacientii)
 - inocularea la un grup selectat sau la toti pacientii a dozei a doua in functie de titrul anticorpilor (la 14 zile) in ziua 21
 - sangerare la 14 zile de la doza a doua toti pacientii sau grupa selectata pentru titru de anticorpi
 - sangerare la 21 zile de la doza a doua(toti pacientii sau grupa selectata pentru titru de anticorpi)
 - Urmarire pacienti pentru reactii tardive (inclusiv sindrom Guillaine – Barre)
- N.B. in functie de numarul de doze durata poate fi intre 45- 60 zile

ȚĂRI CARE AU ÎNCEPUT VACCINAREA ANTIPANDEMICĂ

- SUA
- CANADA
- AUSTRALIA
- CHINA
- FRANTA
- MAREA BRITANIE
- GERMANIA
- OLANDA
- ITALIA
- UNGARIA
- SPANIA
- JAPONIA