

LA POLITIQUE DE VACCINATION : QUI FAIT QUOI ?

-

Qui s'assure de l'innocuité des vaccins?

Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé




Docteur Carmen KREFT-JAIS
Chef du Département de Pharmacovigilance

Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

La Pharmacovigilance

Définition



- Ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments mis sur le marché, que ce risque soit potentiel ou avéré (**Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance**)
- Elle comprend:
 - Le signalement des effets indésirables et le recueil des informations les concernant;
 - L'enregistrement, l'évaluation, l'exploitation de ces informations dans un but de **prévention**;
 - La réalisation d'études ou de travaux concernant la **sécurité d'emploi** des médicaments;
 - La mise en place d'actions: modification(s) des informations destinées aux professionnels de santé et patients, suspension voire retrait d'AMM,...

Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

La Pharmacovigilance En pratique

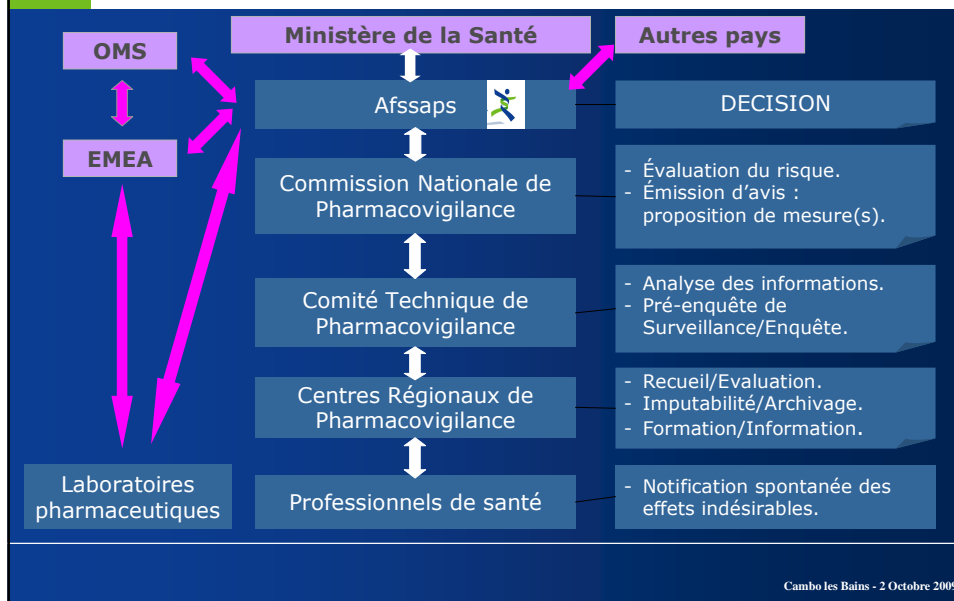


Surveillance du risque d'effet indésirable survenu au décours de l'administration d'un médicament (dont vaccins) dans les conditions réelles de son utilisation



Phase de développement clinique insuffisante pour la détection d'effet indésirable de fréquence de survenue « rare » (<1/1 000 - ≥1/10 000)

Le système national de pharmacovigilance : Organisation



Effet indésirable grave ou inattendu

Définitions

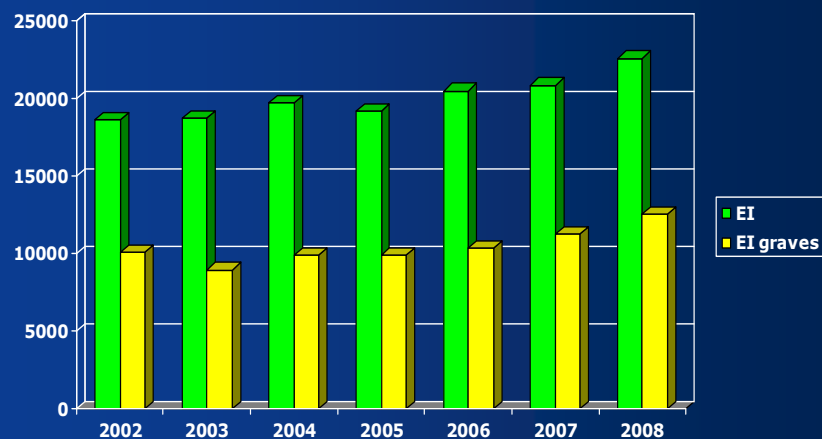


- **Effet indésirable GRAVE**
 - Létal
 - Susceptible de mettre la vie en danger
 - Entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable
 - Provoquant ou prolongeant une hospitalisation
 - Anomalie ou malformation congénitale
- **Effet indésirable INATTENDU**
 - Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspond pas aux informations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

Distribution des notifications spontanées saisies dans la base nationale de 2002 à 2008

Tous médicaments confondus



Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

Europe du médicament

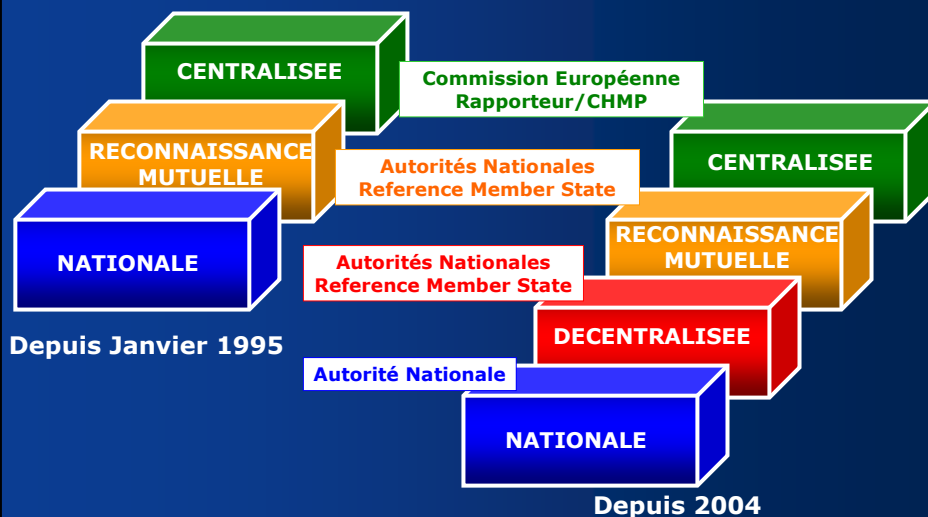


- Libre circulation des médicaments sur le territoire de la communauté

- Etroite collaboration entre les Etats-Membres pour l'évaluation de la sécurité d'emploi des médicaments
 - ❖ En 1995: 15 Etats-Membres
 - ❖ En mai 2004: 25 Etats-Membres
 - ❖ En Janvier 2007: 27 Etats-Membres
- Rapprochement des dispositions réglementaires



Procédures d'enregistrement



Organisation



- Réseau de systèmes nationaux
- Chaque Etat-Membre responsable des activités de pharmacovigilance sur leur territoire
- Coordination via:
 1. Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP)
 2. Groupe de Travail Européen de Pharmacovigilance (PhVWP)



Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

Plans de gestion de risques (PGR)



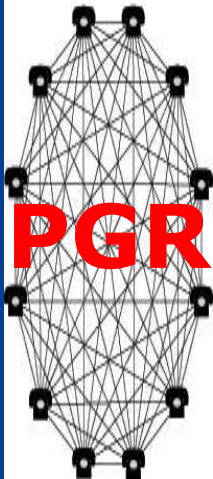

Août 2001

Octobre 2004

Mise en place de plans de gestion de risques
Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil

Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

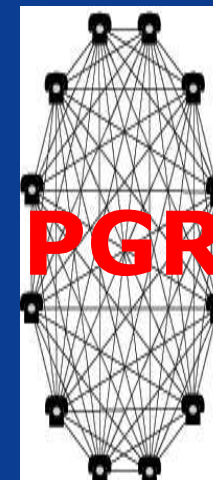

Plans de gestion de risques (PGR)



- **Renforcement de la surveillance des médicaments**
 - ✓ Garantir la sécurité et le bon usage en condition réelle d'utilisation
 - ✓ Surveillance pro-active et orientée des risques dès la mise sur le marché
 - ✓ Meilleure connaissance des populations à risque
 - ✓ Identification rapide des pratiques s'éloignant du bon usage
- **2005 – Service de la surveillance des risques et de l'information sur les médicaments (Afssaps)**
 - ✓ A toute demande d'AMM: Identification et mise en place des actions *ad hoc* afin de mieux caractériser le risque et surveiller le médicament dès sa mise sur le marché

Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

Plans de gestion de risques (PGR)



- **Situations de mise en place d'un PGR européen**
 - ✓ Demande d'AMM:
 - ✓ nouvelle substance active
 - ✓ biosimilaire
 - ✓ générique (si signal identifié avec le princeps)
 - ✓ Demandes d'extension d'indication conduisant à un changement significatif de l'AMM
 - ✓ Problème de sécurité d'emploi identifié à toutes les étapes de la vie d'un produit
- **Un PGR national adapté** peut être mis en place en supplément d'un PGR européen pré-existant (problématiques spécifiques)

Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

Plans de gestion de risques (PGR)
Maladies à Papillomavirus humains



- **23.11.2006: commercialisation de Gardasil**

- Vaccin quadrivalent : HPV (génotypes 6, 11, 16 et 18)
- Développement clinique: 11 000 sujets (9-26 ans)
- Suspension pour injection en seringue préremplie/flacon
- Laboratoires : Sanofi Pasteur MSD
- Procédure centralisée: rapporteurs Suède/France
- AMM : 20/09/06
- Inscription au remboursement (65%) : 11/07/06



PGR européen Gardasil:
Safety specification (1)



Pré-clinique

Pas de signal

Clinique

Fréquence significativement plus élevée:

- fièvre (fièvre $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$: 11,4% vs placebo 9,7%)
- réactions locales (érythème, douleur)

**PGR européen Gardasil:
Safety specification (2)**



Risques identifiés

Survenue de grossesse

Risques potentiels

- Risque d'émergence d'autres souches oncogènes
- Sécurité d'emploi à long terme

Informations manquantes

- Sujets < 9 ans et > 26 ans (et hommes > 15 ans)
- Immunodépression

**PGR européen Gardasil:
Plan de pharmacovigilance**



● **Pharmacovigilance renforcée**

- 2 questionnaires pour grossesses
- surveillance spécifique maladies auto-immunes

● **Programme d'études: objectifs**

- Surveillance des grossesses survenant après vaccination
- Surveillance de l'émergence d'autres souches oncogènes
- Efficacité à long terme / immunogénicité
- Détection de signaux d'effets non attendus
- Surveillance des maladies auto-immunes

PGR européen Gardasil: Plan de pharmacovigilance



1) Registres de grossesses

- en France, USA et Canada
- notification des cas + 3 questionnaires de suivi

2) Etude observationnelle US (Kaiser Permanente) :

n = 44000 pour suivi après chacune des 3 vaccinations de 60 jours (urgences et hospitalisations, mortalité) à 6 mois (maladies auto-immunes)

3) Etude observationnelle à long terme:

5500 patientes exposées, dans 4 pays nordiques (SE, DK, NO, IS), avec suivi de 10 à 14 ans après vaccination (frottis, biopsies)

PGR national vaccins anti-HPV (Gardasil, Cervarix)



- Suivi national de pharmacovigilance (CRPV de Bordeaux)
- Registre de grossesses et suivi des grossesses par le CRPV de Lyon
- création et nomination d'un groupe d'experts multidisciplinaire (cliniciens, épidémiologistes), pour notamment :
 - validation clinique des cas de maladies auto-immunes
 - réflexion sur la mise en place d'études observationnelles...

PGR national vaccins anti-HPV : problématique



Incidence attendue des MAI en France :

- peu ou pas de données en France
=> estimation à partir de données publiées en Europe, USA...
- différences importantes dans les chiffres selon les séries de patients
- => hypothèses hautes et basses proposées

Etude de sécurité et d'utilisation en France : étude Cnamts/vaccins HPV



- > 5 millions de filles/femmes 14-23 ans
- Dans la base du SNIIR-AM (assurance maladie+PMSI)
- Identification vaccinées, nombre de doses vaccin/sujet
- Surveillance de l'incidence des maladies auto-immunes:
 - ALD
 - médicaments « traceurs »
 - Diagnostics PMSI

Bilan de Pharmacovigilance de Gardasil
Communiqué Afssaps – Octobre 2009



Fin mai 2009

- **2.7 millions de doses délivrées** ⇒ 1.1 millions de vaccinées
 - ✓ D1: 20%
 - ✓ D2: 20%
 - ✓ D3: 60%
- **1300 notifications spontanées au réseau et à SPMSD** ⇒
 - ✓ 85% EI bénins et transitoires (réactions locales, fièvre, syncope)
 - ✓ EI graves attendus d'évolution favorable (arthromyalgie, syncope)
 - ✓ Quelques cas de MAI peu documentés
- **70 cas d'exposition au cours ou 1 mois avant la grossesse** ⇒ **Aucun EI**
- **Aucun cas d'évolution fatale**

Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

Vaccins grippaux A(H1N1)v



- **Contenu du PGR européen**
 - Notifications spontanées
 - PSUR simplifiés mensuels
 - Suivi de cohortes
 - Autres points importants

Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

Que doivent déclarer les professionnels de santé ? Les patients ?



- **déclarations spontanées :**
 - EI dits d'intérêt et tout autre EI : DC, menace pronostic vital, EI inattendus, EI d'intérêt particulier (Névríte, Convulsion, Encéphalites, Syndrome de Guillain-Barré, Paralysie faciale, Pathologies démyélinisantes, Anaphylaxie, Vascularite, Echéec vaccinal*)
 - déclaration spontanée professionnels de santé
 - déclaration spontanée patients :
 - toutes les déclarations patients seront prises en compte dans la détection de signaux
 - seules les déclarations médicalement confirmées seront envoyées par les industriels aux autorités de santé

Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

Les études : Cohortes prospectives de sujets vaccinés



- Dans un pays européen au minimum
- Début : dès obtention de l'AMM
- Objectif principal : **incidence des EI dans diverses classes d'âge**
- **9 000 sujets vaccinés** (mise en évidence d'1 événement avec une fréquence de 1/3 000), classes d'âge :
 - 2-23 mois (500 sujets)
 - 2-8 ans (500 sujets)
 - 9-17 ans (3 000 sujets)
 - 18-44 ans (1 500 sujets)
 - 45-60 ans (1 500 sujets)
 - > 60 ans (2 000 sujets)
- Suivi : ≥ 6 mois après 2^{ème} injection
- Données recueillies : immunodépression, grossesse, asthme chez enfants, BPCO chez sujets âgés, ...

16/09/2009 - H1N1
Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

Autres points importants



- Surveillance et détection de événements rares comme le syndrome de Guillain-Barré
- Surveillance des femmes enceintes exposées au vaccin
- Immunogénicité du vaccin chez les sujets ayant un déficit immunitaire

Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

Suivi national de pharmacovigilance renforcé



- **Organisation :**
Données recueillies par le réseau national des CRPV et laboratoires
- Vaccins : CRPV Toulouse
- **Déclaration des EI**
 - Sensibilisation des professionnels de santé à la nécessité de notifier toute suspicion d'EI au CRPV
 - Fiches de déclaration spécifique « grippe H1N1 » :
 - Professionnels de santé : téléchargeable, possibilité de télédéclaration sur le site de l'Afssaps
 - Patients : téléchargeable

Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

Suivi national de pharmacovigilance renforcé



- **Points PV réguliers Afssaps/CRPV/Laboratoires**
- **Suivi des grossesses (Formulaire spécifique)**
- **Activité de renseignements sur les EI médicamenteux**
 - Mission du réseau national des CRPV
 - Questions-Réponses vaccins A(H1N1)v et médicaments antiviraux (<http://www.afssaps.fr/>)
 - Bulletin hebdomadaire de pharmacovigilance

Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

Pharmaco-épidémiologie



- **1 cohorte prospective de femmes enceintes et enfants à naître**
 - en partenariat avec une dizaine de CRPV, Afssaps : 1 cohorte exposée au vaccin suivies jusqu'au 2ème anniversaire de l'enfant
- **Enfants vaccinés**
 - réflexion en cours avec le réseau de médecins généralistes et pédiatres ACTIV
- **Observatoire des cas de SGB**
 - services de neurologie et de réanimation de 5 régions

Cambo les Bains - 2 Octobre 2009

- **Réflexion sur une cohorte de patients atteints de SEP et traités par immunosuppresseur**
- **Collaboration avec cohortes Inserm**
 - femmes enceintes (COFLUPREG)
 - troubles immunitaires (MAIVAX)
 - formes sévères de grippe (FLUCO)