


# INTERET DE LA PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé



SEMAINE EUROPEENNE DE LA VACCINATION – A. JACQUET – Unité de Pharmacovigilance/ 18 Avril 2007



Organisation du système national de pharmacovigilance

2

## 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
- 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 destinés aux professionnels de santé et patients, suspension voire retrait d'AMM,...

3

## La Pharmacovigilance

### En pratique

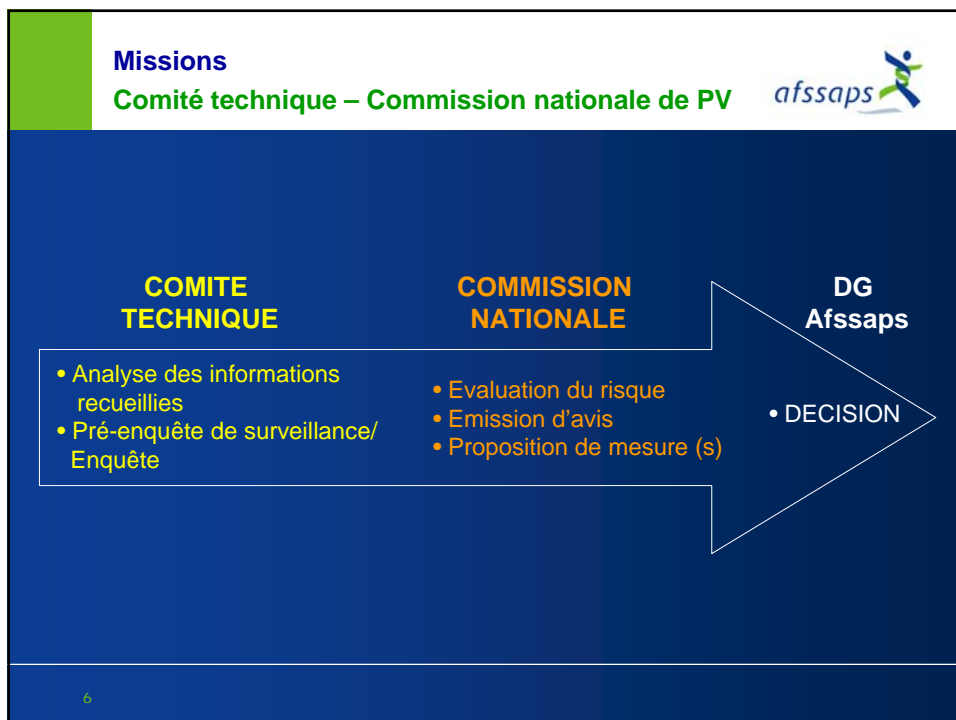


Surveillance du risque d'effet indésirable survenu au décours de l'administration d'un médicament (donc d'un vaccin) dans les conditions réelles de son utilisation

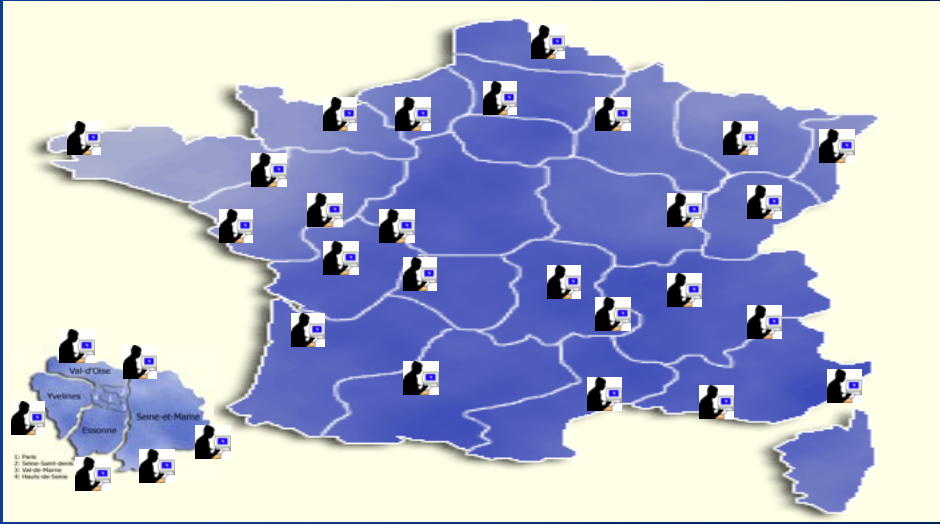



Phase de développement clinique insuffisante pour la détection d'effet indésirable de fréquence de survenue « rare »

4



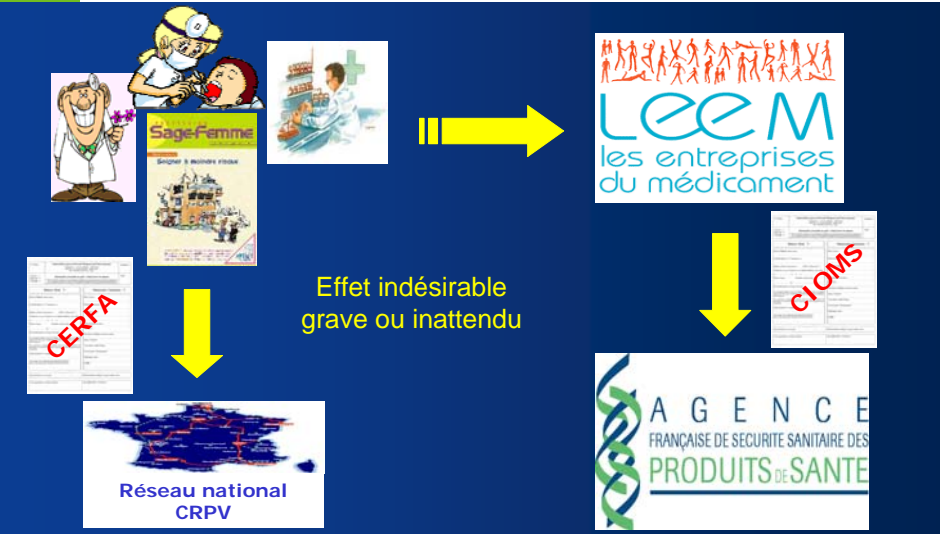

## Le réseau national des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)



7

## Obligation légale de notification

Art.R 5121-170



Effet indésirable grave ou inattendu

Réseau national CRPV

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE

8

## Effets indésirables graves ou inattendus

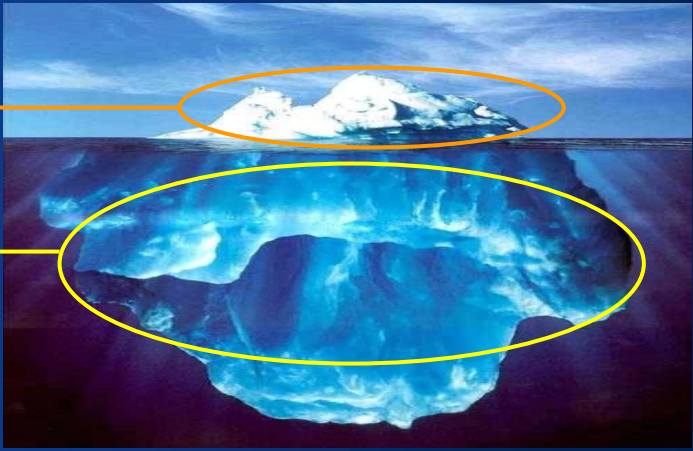

### Définitions



- **Effets indésirables GRAVES**
  - 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
- **Effets indésirables INATTENDUS**
  - Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspond pas aux informations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

9

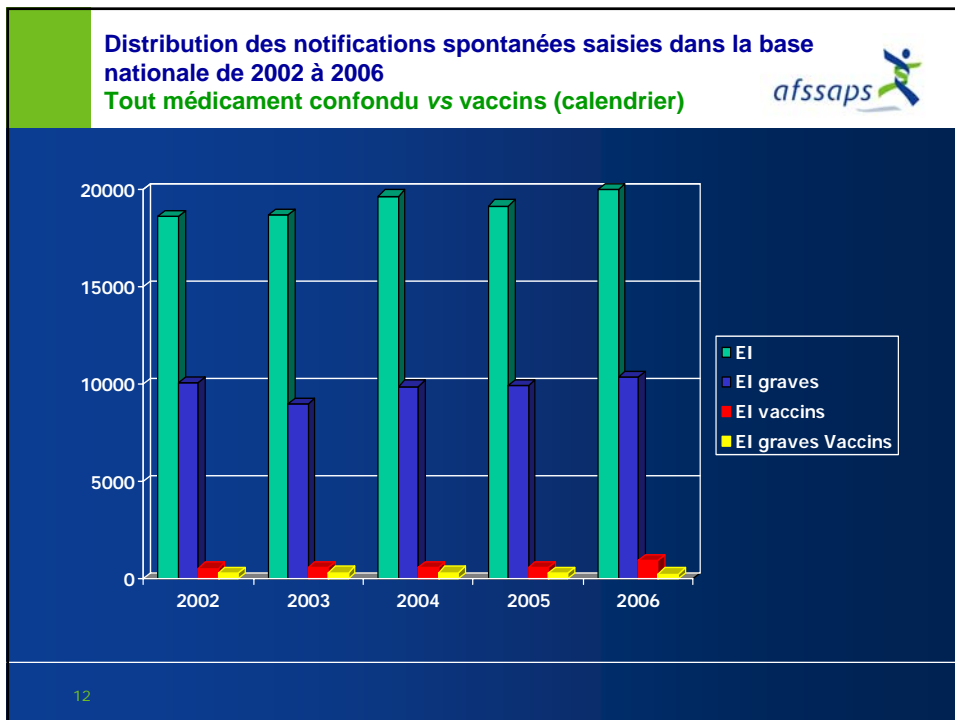
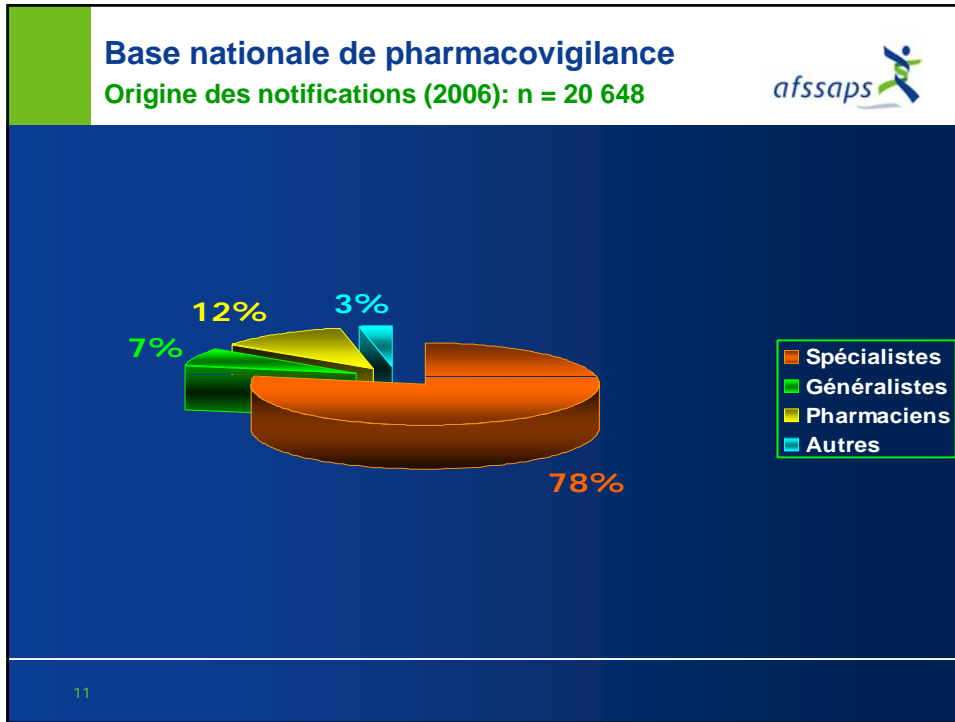
## Sous-notification inévitable



Cas notifiés

Cas non notifiés

10




afssaps 




Organisation de la pharmacovigilance européenne

13

afssaps 

### Historique – 1er janvier 1995

- 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



ROYAUME-UNI Vaccinco.com

14

## Organisation

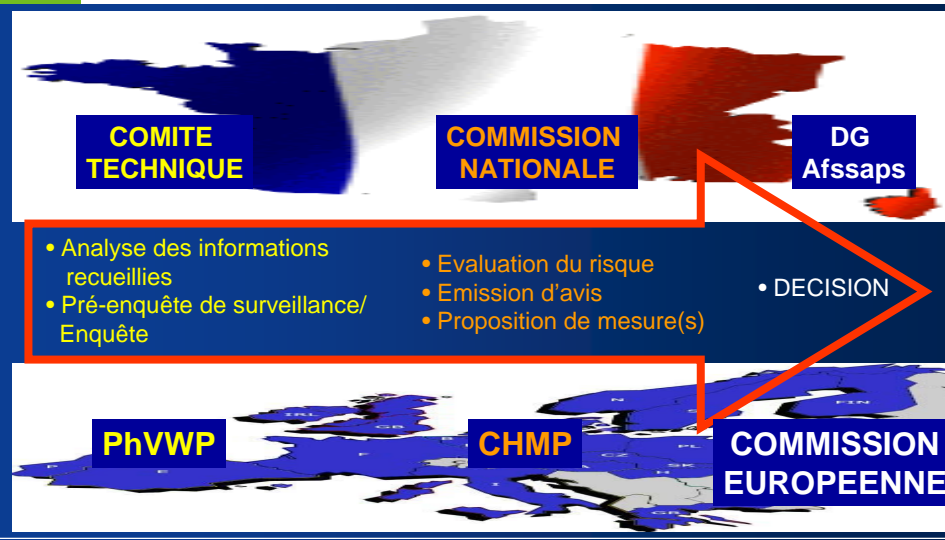



- Réseaux de systèmes nationaux
- Chaque Etat-Membre responsable des activités de pharmacovigilance sur leur territoire
- Coordination via:
  1. Groupe de travail Européen de pharmacovigilance (PhVWP)
  2. Comité des médicaments à usage humain (CHMP)



15

## Missions PhVWP - CHMP



- Analyse des informations recueillies
- Pré-enquête de surveillance/ Enquête
- Evaluation du risque
- Emission d'avis
- Proposition de mesure(s)
- DECISION

16



## Missions des Etats-Membres



- Etablir un système national de pharmacovigilance
- Promouvoir et encourager le signalement des effets indésirables médicamenteux (EIM) par les professionnels de santé
- Recueillir, enregistrer et évaluer les données de pharmacovigilance
- Transmettre les EIM à l'EMA et aux laboratoires
- Informer l'EMA, la Commission Européenne, les laboratoires et les autres Etats-Membres des mesures prises sur le territoire
- Veiller à l'application des décisions de la Commission Européenne

17



18

## Spécificités des vaccins

afssaps 

Médicament biologique

Sujet sain (population variée)

Longue durée d'action




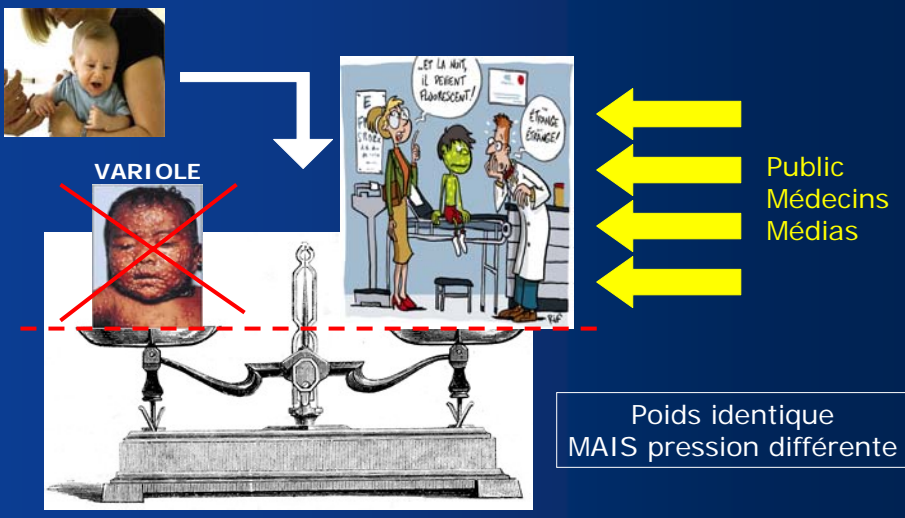
Protection individuelle mais également collective

Schéma vaccinal variable selon les pays

19

## Equilibre paradoxal du bénéfice vs risques

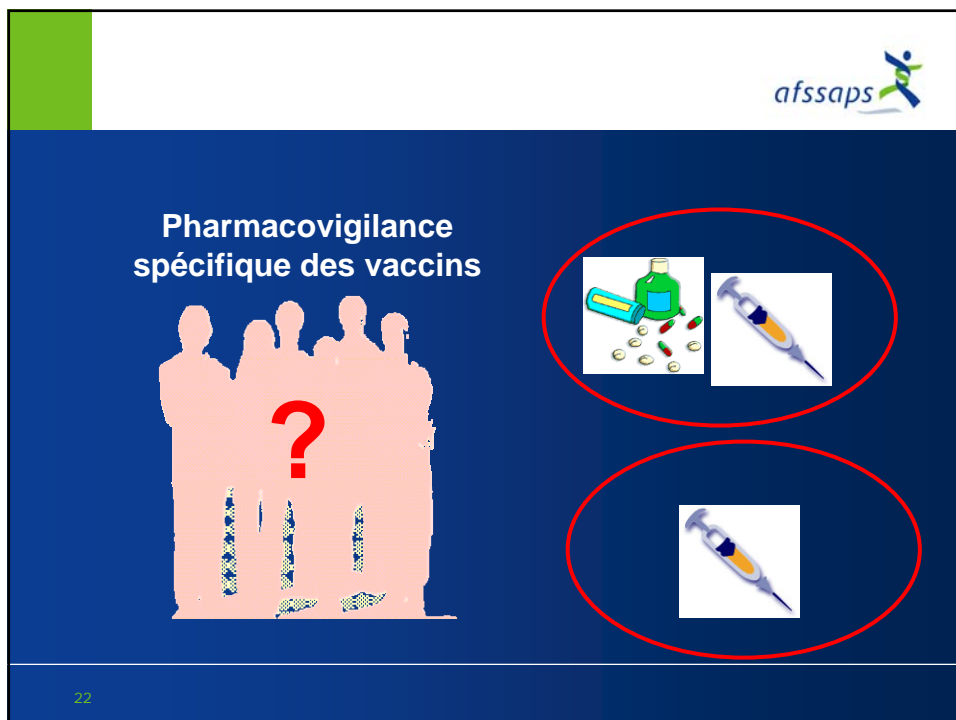
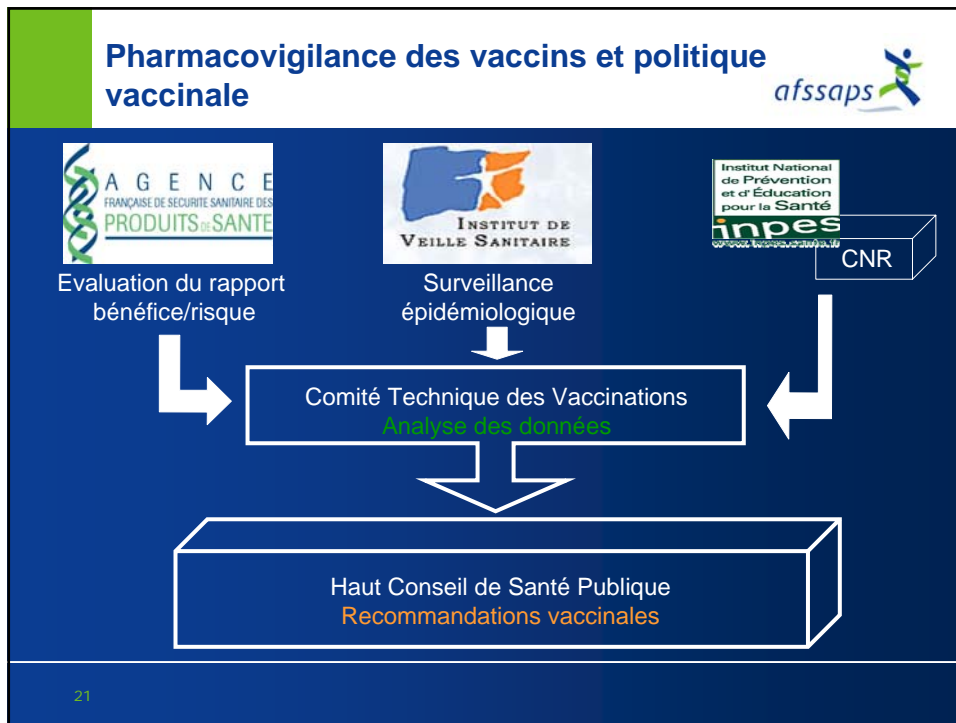
afssaps 




Public  
Médecins  
Médias

Poids identique  
MAIS pression différente

20




## Vers un suivi proactif spécifique




- **Liée à l'actualité**
  - Associations de patients (Revahb, E3M)
  - Bioterrorisme (vaccination variolique)
- **Liée aux spécificités des vaccins**
  - Campagnes de vaccination (méningite C, méningite B, grippe)
  - Populations-cibles sensibles (nourrissons, personnes âgées)
- **Liée à la mise en place de plans de gestion des risques (PGR)**
  - Maladies liées aux Papillomavirus humains (HPV)
  - BCG SSI®

23

## Association de patients Revahb et vaccins contre le VHB




- **Juin 1994: Enquête de PV (CRPV Strasbourg)**
  - ADSNC et ADSNP
  - Bilans annuels actualisés présentés en CN (1994 à ce jour)
- **Août 1997: Etudes épidémiologiques (Ministère de la Santé)**
  - Onze études à ce jour
- **Février 1998: Collaboration Afssaps/ Association Revahb**
  - Fiche de recueil spécifique
  - 2 000 fiches à ce jour
- **Réunion de consensus(09/03) et Audition publique (11/04)**
  - Vaccination universelle des nourrissons
  - Rattrapage pour les enfants et adolescents



24

**Association de patients**  
**E3M et myofasciite à macrophages (MMF)**



- **1998 (GERMMAD)**
  - Lésion histopathologique locale + arthromyalgies diffuses + asthénie invalidante
- **Février 2002**
  - Collaboration Afssaps/Association E3M (Fiche de recueil spécifique)
  - Suivi national de PV (CRPV Nancy)
- **Février 2002 – Octobre 2003: Etude cas-témoins**
  - Association lésion/adjuvant aluminique probable
  - Association lésion/syndrome clinique non démontrée

25


**Bioterrorisme**  
**Vaccination variolique**





- **Début 2003: Plan national de réponse à une menace variolique (DGS)**
  - Equipes nationales d'intervention (volontaires)
  - Vaccin variolique Pourquoier
- **Procédures de suivi de PV (Afssaps)**
  - Déclaration des EI au CRPV Pitié-Salpêtrière
  - 6 fiches de recueil spécifique

26

**Campagnes de vaccination**  
**Méningite C**




- **Début 2002: Campagne de vaccination dans le département du Puy-de-Dôme contre la méningite C (Ministre de la Santé)**
  - Janvier à Mars 2002: 60 000 vaccinés
  - Population-cible: 2 mois – 24 ans
  - Suivi de PV (Afssaps, CRPV Clermont-Ferrand)
- **Procédures:**
  - Sollicitation des médecins des collectivités, des médecins-traitants et des usagers ou proches
  - Fiche de déclaration spécifiques des EI immédiats et retardés
  - Recueil des fiches même sans survenue d'EI
- **Résultats:**
  - Tolérance globale satisfaisante
  - Bonne adhésion des notificateurs




27

**Campagnes de vaccination**  
**Méningite B**




- **Début juin 2006: Campagne de vaccination dans le département de Seine-Maritime contre la méningite B (Ministre de la Santé)**
  - 340 000 vaccinés
  - Population-cible: 12 mois – 19 ans
  - Suivi de PV (Afssaps, CRPV Rouen)
- **Procédures:**
  - Sollicitation des médecins des collectivités, des médecins-traitants et des usagers ou proches
  - Fiche de déclaration spécifiques des EI immédiats et retardés
  - Recueil des fiches même sans survenue d'EI
- **Résultats:**
  - Tolérance globale satisfaisante chez les 1-5 ans
  - Bonne adhésion des notificateurs



28


**Campagnes de vaccination**  
**Grippe**

afssaps 


- **22 octobre 2006: Signalement de 4 décès postvaccinaux en Israël (Vaccin grippal, même lot, même endroit)**
  - Suspension provisoire de la campagne de vaccination grippale en Israël: attente des résultats d'autopsie
  - Taïwan, Belgique: même décision
  - Autriche: lancement de la campagne retardée
- **24 octobre 2006: Reprise de la campagne en Israël**
  - Communiqué DGS
- **Nov.2006-Janv.2007: Suivi actif de PV (Afssaps/Labos)**

29

**Populations-cibles sensibles**  
**Nourrissons et Prevenar®**

afssaps 

- **14/09/01 – vaccination généralisée des nourrissons (CSHPF)**
  - Suivi national intensif de PV (Afssaps, CRPV Tours)
- **Procédures**
  - Sollicitation de 2462 pédiatres libéraux => EI grave et/ou inattendu
  - 28 février 2003-30 septembre 2004 (19 mois)
  - Analyse globale des cas notifiés au réseau CRPV + Labo entre avril 2001 et 30/09/04
- **Résultat**
  - Tolérance globale satisfaisante



30

Plans de gestion de risques (PGR) <sup>1/3</sup>

afssaps 



**Août 2001**




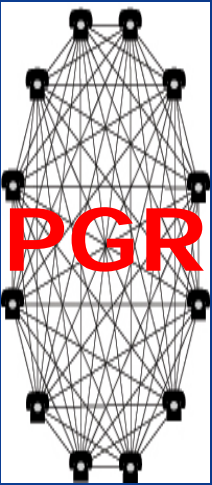
**Octobre 2004**

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

31

Plans de gestion de risques (PGR) <sup>2/3</sup>


afssaps 

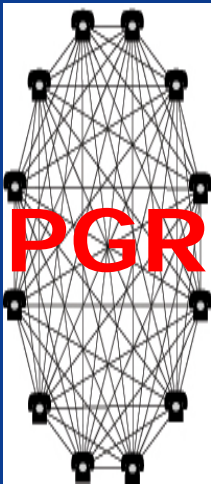


- **Renforcement de la surveillance des médicaments**
  - ✓ Garantir la sécurité et le bon usage en condition réelle d'utilisation
  - ✓ Surveillance pro-active et orientée des risques dès la mise sur le marché
  - ✓ Meilleure connaissance des populations à risque
  - ✓ Identification rapide des pratiques s'éloignant du bon usage
- **2005 – Département chargé de la surveillance des risques, du bon usage et 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

32




**Plans de gestion de risques (PGR) <sup>3/3</sup>** 



- **Situations de mise en place d'un PGR européen et/ou national**
  - ✓ **Demande d'AMM:** N<sup>o</sup>ve substance active, générique (si signal identifié avec le princeps)
  - ✓ Demandes d'extension conduisant à un changement significatif de l'AMM
  - ✓ Problème de sécurité d'emploi identifié à toutes les étapes de la vie d'un produit
  - ✓ PGR national adapté en supplément d'un PGR européen pré-existant (problématiques d'ordre national)
- **Plan de minimisation du risque**
  - ✓ Actions de communication autour des risques à destination des professionnels de santé et usagers afin de mieux maîtriser la sécurité d'emploi et le bon usage du produit

33


**Plans de gestion de risques (PGR)**   
**Maladies liées aux Papillomavirus humains (HPV)**

- **23.11.2006: Gardasil**
  - Maladies (HPV de types 6,11,16,18)
  - Développement clinique: 11 000 sujets (9-26 ans)
- **PGR national Afssaps opérationnel**
  - Suivi national (CRPV Bordeaux)
  - Suivi du registre des grossesses (CRPV Lyon)



34


**Plans de gestion de risques (PGR)**  
**BCG SSI et abcès locaux**




- **Janvier 2006: Unique vaccin BCG disponible en France**
  - Signalement de cas d'abcès locaux chez le nourrisson: suivi national de PV (CRPV Saint-Etienne/ Février 2006)
  - 1<sup>er</sup> semestre 2006: plus de 250 cas d'abcès locaux
  - Mésusage dans 40% des cas (surdosage,...)
- **Avril 2006: PGR national Afssaps (↘ risques de mésusage)**

35

**Pharmacovigilance spécifique des vaccins**  
**A l'étranger?**




- **1990 - VAERS (Vaccine Adverse Event System) - CDC/USA**
  - Notification spontanée
  - Professionnels de santé, usagers ou proches (≠ France)
  - Fiche de déclaration spécifique (<http://www.vaers.hhs.gov>)
- **1991 – IMPACT (réseau canadien)**
  - Fiche de déclaration spécifique (<http://www.phac-aspc.gc.ca>)



36

Source : Singleton JA and al. *Vaccine* 1999; 17: 2908-17.  
Scheifele DW and al. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14: 213-9.


**Pharmacovigilance spécifique des vaccins**  
**En France?**



- **27 février 2003 – Groupe de travail (Afssaps)**
  - Système identique au VAERS: notification spontanée
  - Méthode d'imputabilité standardisée pour toutes les classes médicamenteuses
  - Notification des usagers ou proches: documentation médicale difficile
- **Conclusion**
  - Système national de PV spécifique aux vaccins NON JUSTIFIÉ

37

**Perspectives**  
**En Europe et en France**



- **Optimiser le système actuel de PV des vaccins**
  - Sous-notifications
  - Nouveaux acteurs
  - ...
- **Etablir des procédures standardisées dans le cadre d'études post-AMM**
- **Renforcer l'activité européenne de mise en place de PGR**

38