



UNIVERSITÉ
**PARIS
DESCARTES**

MEMBRE DE

U-S-PC
Université Sorbonne
Paris Cité

**FACULTÉ
DE PHARMACIE
DE PARIS**

Les spécificités technico-réglementaires de la mise sur le marché des vaccins

Evaluation des Bénéfices et des Risques



Jean-Hugues Trouvin, Pharm.D., PhD.
Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes
Ageps, APHP

Déclaration

- ✓ Je m'exprime en mon nom personnel,
- ✓ Les opinions et analyses présentées ne représentent, en aucun cas, l'expression des comités ou instances auxquels j'ai participé
- ✓ Aucun conflit d'intérêt, direct ou indirect, à déclarer

Plan

- ✓ Définitions
- ✓ Vaccin = médicaments
 - Conséquences réglementaires
- ✓ Vaccin = médicament immunologique
 - Conséquences scientifiques et techniques
 - Documentation pharmaceutique
 - Documentation non clinique
 - Documentation Clinique
- ✓ La surveillance
- ✓ Conclusions

Définitions

✓ Article L5121-1 On entend par :

- 1^{er}
- -----
- 6° Médicament immunologique, tout médicament consistant en :
 - a. Allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ;
 - b. Vaccin, toxine ou sérum, définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;

Vaccin, serum (définition internationale)

- ✓ Vaccin : substance (antigène) qui protège contre une maladie infectieuse en stimulant la production des anticorps appropriés (réponse immune spécifique, immunisation active)

Ex. vaccin antitétanique
polio

- ✓ Serum: composant dérivé du sang, contenant des anticorps spécifiques et utilisés afin de prévenir/soigner une maladie infectieuse (immunisation passive)

Ex. Immunoglobulines antitétaniques

Définition de l'OMS

- ✓ Vaccin = Stratégie d'immunisation,
 - A visée prophylactique ou curative

 - Contre un agent pathogène transmissible
- ➔ Vaccination dans un but préventif vise des populations de sujets sains (enfants, adolescents, adultes, sujets âgés)
- ➔ Les stratégies d'immunisation contre une pathologie acquise doivent être considérées comme des approches d'immunomodulation et pas comme des approches vaccinales

Vaccin = médicament spécialité pharmaceutique
→ obligation d'une autorisation (AMM)

✓ Dir. 2001/83, Art. 6

- 1. Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément aux dispositions du règlement (CE) no726/2004 ...

✓ La demande d'AMM est évaluée sur la base du rapport Bénéfice/Risque

→ Critères d'octroi d'une AMM (art. 8. Dir. 2001/83)

DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 6 novembre 2001

instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

- ✓ L'évaluation du rapport bénéfice/risque repose sur la démonstration de la qualité, sécurité d'emploi et efficacité du candidat médicament
- ✓ Annexe 1 décrit les normes et protocoles

ANNEXE I

NORMES ET PROTOCOLES ANALYTIQUES, TOXICO-PHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES EN MATIÈRE D'ESSAIS DE MÉDICAMENTS

Qualité

Sécurité

Efficacité

Vaccin : un médicament avec des spécificités scientifiques

✓ Qualité

- Complexité structurale de l'antigène
- Complexité de production
- Complexité de caractérisation et de vérification de l'activité
- Caractéristique d'immunogénicité → efficacité mais bonne tolérance → interface qualité et sécurité et efficacité

✓ Sécurité (pharmacologie et toxicologie)

- Mécanisme d'action essentiellement dépendant du système immunitaire → spécificité humaine
- Agent pathogène spécifique de l'espèce humaine
- administration unique ou rappel et parfois effet secondaires tardifs

✓ Efficacité (Clinique)

- Evaluation de l'efficacité en deux étapes
 - Réponse immune
 - Corrélats de protection (si exposition naturelle ou provoquée)
 - Efficacité individuelle et populationnelle
 - Les populations cibles
 - Sujets sains → notion de B/R très différente
 - Médicament à visée prophylactique (préventif) → notion de B/R...
- Mais aussi population fragile (pédiatrique, gériatrique, femme enceinte, immunodéprimés ...)

La question des co-administrations

Les défis « qualité »

1- l'antigène

✓ vaccins vivants atténués

- Souche non pathogène ou atténuée mais présentant les mêmes caractéristiques antigéniques que la souche sauvage
 - Fièvre jaune
 - Choléra
 - Rotavirus
 - (variole)

Diversité des “antigènes”
Antigène = facteur de risque

✓ vaccins inactivés

- Bactéries ou virus dépourvus de tout pouvoir infectieux par inactivation (chimique ou physique) après culture et amplification
- Plusieurs types de vaccins inactivés :
 - vaccins inactivés complets ou entiers, fortement immunogènes
 - vaccins constitués de fractions antigéniques ou de sous-unités purifiés

✓ En fonction de l'antigène

- Le niveau de l'immunogénicité (pouvoir vaccinal) varie
- La durée
- → nécessité (ou non) d'une primo-vaccination suivie de rappels

Les défis « qualité »

2 – le procédé et les contrôles

✓ Divers systèmes de production de l'antigène

- Bactérie ou virus entier atténués ou inactivés
- Fragment de bactéries ou de virus
- Protéine recombinante
- ADN recombinant

✓ Formulation

- Adjuvanté ou non adjuvanté → cf infra
- Vaccin mono valent ou plurivalents (“combovaccines”)
- Présentation liquide ou lyophilisée

✓ Voie d'administration: Parentérale, orale ou intranasale

Un point spécifique aux vaccins les adjuvants

- ✓ Adjuvant : substance chimique ou biologique dénuée d'activité d'immunisation par elle-même mais augmentant le pouvoir immunogène de certains antigènes
- ✓ Diversité et performances des adjuvants
 - Sel de calcium
 - Sel d'aluminium (phosphate, hydroxyde)
 - Emulsion lipidique (H/E ou E/H)
- ✓ Le recours aux adjuvants est rendu nécessaire en fonction du pouvoir immunogène de l'antigène choisi
- ✓ Amélioration de la réponse immune (fonction de l'antigène)
 - Orientation TH1 ou TH2
 - Réponse à médiation humorale ou cellulaire
 - Élargissement de la réponse (immunité croisée)
 - Hauteur de la réponse immune (maîtrise de la dose d'antigène)



Les questions “Qualité” – en résumé

- ✓ Nature de la substance active (antigène)
- ✓ Méthode de production et contrôle de la pureté et activité
- ✓ Formulation
 - Adjuvant ou non
 - Mono ou multi-dose (conservateur, stabilisant)
- ✓ Voie d'administration et tolérance locale
- ✓ Ces paramètres “pharmaceutiques” impactent le profil de sécurité et d'efficacité

Les défis "sécurité"

✓ Aspects non clinique (sécurité)

- La cible d'activité est le système immunitaire
- Spécificités humaines très fortes de la réponse immune
- Certains micro-organismes sont pathogènes chez l'Homme et pas chez l'animal
- La pathogénicité chez l'animal n'est souvent pas un bon modèle de la maladie humaine
- Administration unique vs exposition chronique et répétée
- Effets secondaires
 - Immédiats (tolérance locale, fièvre)
 - À plus long terme (peu détectable chez l'animal)

Les défis "sécurité"

- ✓ Plan de développement « classique » mais adapté au cas par cas (recommandations OMS, 2016)
 - Toxicité dose unique
 - Toxicité dose répétée
 - Pharmacologie de sécurité
 - Tolérance locale
 - Pharmacologie spécifique : réactivité croisée, immunotoxicité
 - Toxicité des adjuvants
 - Le cas échéant, vérification pour les excipients

Spécificités cliniques : données de sécurité et d'efficacité

✓ Sécurité :

- Tolérance locale (réactogénicité)
- Perturbation des paramètres biologiques (foie, cœur, poumon, etc..)
- Effets secondaires
 - immédiats
 - Difficulté de l'évaluation sur le plus long terme

✓ Clinique :

1. réponse immunologique (séroconversion)
 - Réponse sérologique ou cellulaire
 - Caractéristiques de la réponse
 - » Intensité
 - » Cinétique d'apparition et durée de réponse
 - » Effet de l'âge du receveur (pour extrapolation de populations ..)
 - Dose et rythme d'administration (primovaccination et rappels)
2. corrélats de protection → efficacité vaccinale en termes de protection
 - Essai clinique d'efficacité
 - Quelle définition de l'efficacité
 - » Maîtrise de la pathogénicité ou protection complète
 - Exposition naturelle en zone d'endémie
 - Essais « challenge »
 - Suivi épidémiologique
- 3 suivi post-autorisation
 - Suivi de cohorte
 - Contrôle de la protection en population
 - Contrôle de la sécurité et tolérance long terme → vigilance

Spécificités cliniques

La pharmacovigilance et plan de gestion des risques

✓ Vaccin = médicament →

- Système de pharmacovigilance (notification, détection de signaux)
 - Analyse des cas notifiés,
 - Identification d'un effet rare et inattendu
 -
 -
- Plan de gestion des risques
 - Sur la base des données non cliniques et des données des essais cliniques
 - Anticiper les facteurs de risques et les encadrer par des mesures prospectives de surveillance
 - études de suivi "post-autorisation"

Plan de gestion des risques ex. GARDASIL 9®

Pharmacovigilance plan

Study / Activity	Objectives	Safety Concerns Addressed	Status	Date for Submission of Interim / Final Reports (target dates)
Pregnancy Registry (category 3)	To monitor pregnancy outcomes in women exposed to 9vHPV vaccine during pregnancy.	Exposure to vaccine during pregnancy	Planned	Interim Reports: 31-AUG-2016 31-AUG-2017 31-AUG-2018 31-AUG-2019 31-AUG-2020 Final Report: ~18 months after enrolment of the last patient.
V503-021 Nordic Long-term Follow-Up Study (10-Year extension in subjects from V503-001) (category 3)	To monitor the long-term safety of 9vHPV vaccine To monitor long-term effectiveness and immunogenicity of 9vHPV vaccine To obtain information on duration of effect	Viral type replacement Long-term Effectiveness/ Immunogenicity	Planned	Interim Reports: ~4Q2017 ~4Q2019 ~4Q2021 ~4Q2023 Final Report Submission: ~31-Dec-2026
V503-002-20 Adolescent Long-term Follow-Up Study (10-Year Post-dose 3 Extension) (category 3)	To monitor long-term effectiveness and immunogenicity of 9vHPV vaccine To obtain information on duration of effect	Long-term Effectiveness/ Immunogenicity	Planned	Interim 72-Month Report: ~4Q2017 Interim 96 Month Report: ~4Q2019 Final Report Submission: ~31-Mar-2023
A post-marketing immunogenicity and safety study of the 9vHPV vaccine in women 27 to 45 years of age	- To demonstrate immunogenicity for each of the 9 vaccine HPV types in women 27 to 45 years of age. - To collect data on the safety profile of 9vHPV vaccine in women 27 to 45 years	Immunogenicity and safety in females greater than 26 years of age	Planned	Final Report: ~1Q 2019

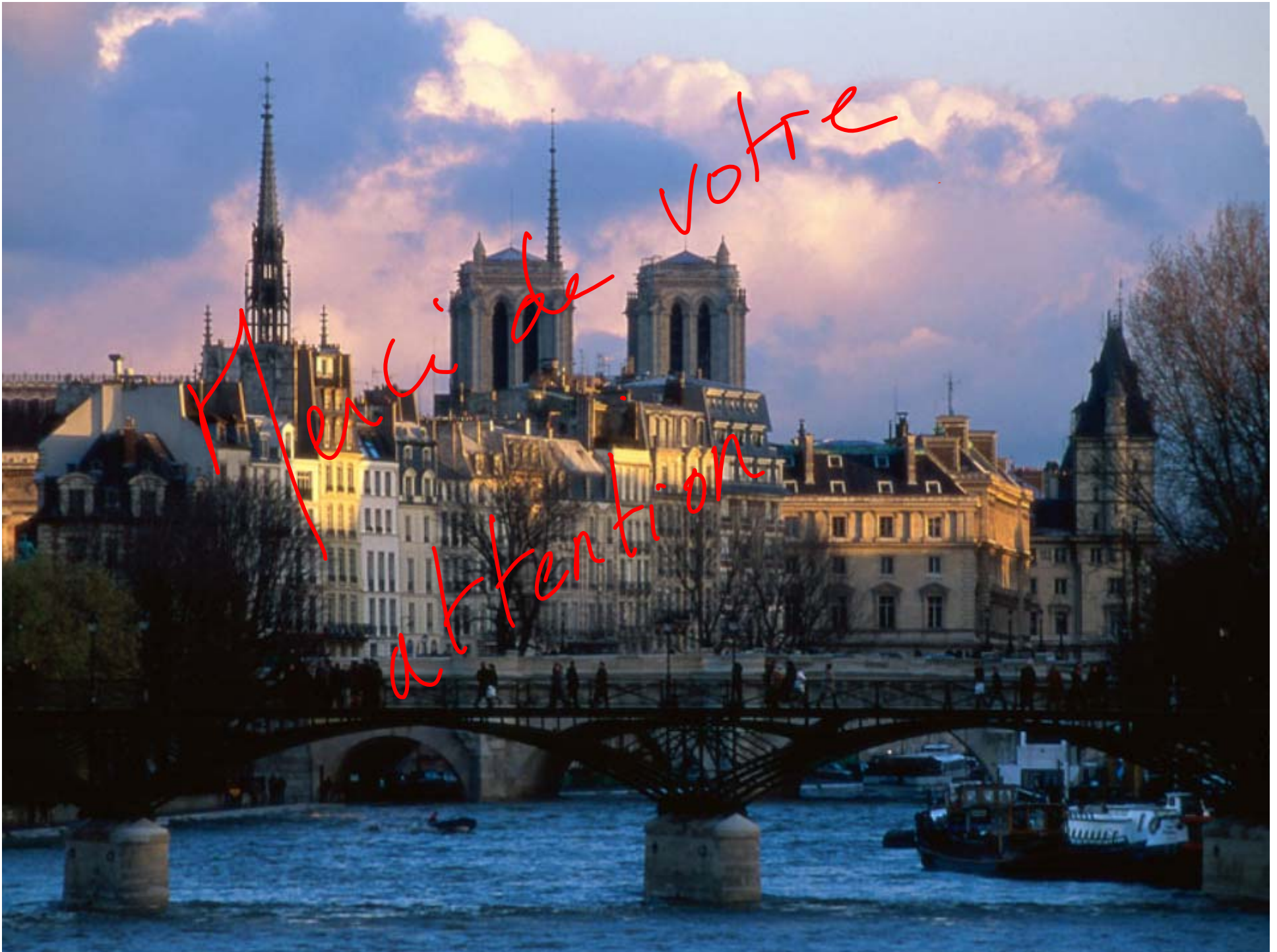
Conclusions -1-

✓ Vaccin = médicament →

- processus d'évaluation et autorisation avant mise sur le marché
 - Développement pharmaceutique (Q), non clinique (S) et clinique (E) adapté
 - Des facteurs de risque essentiellement liés à la cible pharmacologique (système immunitaire)
- Un sujet scientifique international avec l'OMS en référence
 - Mais décisions d'octroi laissées aux Autorités compétentes

Conclusions -2-

- ✓ Médicament immunologique de prévention
 - destiné à des populations en bonne santé
 - Spécificités humaines peu ou pas « modélisables »
 - Le rapport « Bénéfices/Risques » est le critère d'évaluation pour l'octroi d'une AMM
 - Niveau de preuves et d'incertitude sur l'efficacité et sur la sécurité
 - Dans l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques
 - Surveillance adaptée
 - Plan de gestion des risques
 - Plan de minimisation des risques et mesures de pharmacovigilance



Merci de votre attention