



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

MEMBRE DE

U-PC

Université Sorbonne
Paris Cité

FACULTÉ
DE PHARMACIE
DE PARIS

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



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

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 ;

Définition de l'OMS

✓ **Vaccin = Stratégie d'immunisation,**

- A visée prophylactique ou curative

- Contre un agent pathogène transmissible

➔ Les stratégies d'immunisation contre une pathologie acquise doivent être considérées comme des approches d'immunomodulation et pas comme des approches vaccinales



Vaccin, serum (définition internationale)

- ✓ Vaccin : substance (antigène) qui protège contre une maladie infectieuse en stimulant la production des anticorps appropriés (réponse immunitaire 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

L'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 ...
- 2. Une autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée qu'à un demandeur établi dans la Communauté.

Le vaccin est un « médicament »
spécialité pharmaceutique
→ 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

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 moléculaire
- 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

Vaccin : un médicament avec des spécificités scientifiques

✓ Qualité

- Complexité moléculaire
- 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



Une diversité de « principes actifs »

EUROPEAN PHARMACOPOEIA MONOGRAPH 01/2009:0153

VACCINES FOR HUMAN USE

DEFINITION

- Induce a “specific and active immunity” “against an **infecting agent** or the toxin or antigen elaborated by it”
- Contain:
 - “**whole** micro-organisms (bacteria, viruses or parasites), **inactivated** by chemical or physical means”
 - “**whole live** micro-organisms that are naturally avirulent or that have been treated to attenuate their virulence”
 - “**antigens extracted** from the micro-organisms or **secreted** by the micro-organisms or produced by **genetic engineering** or **chemical synthesis**” may be:
 - “Used in their native state”
 - “Detoxified or otherwise modified by chemical or physical means”
 - “Aggregated, polymerised or conjugated to a carrier to increase their immunogenicity”
 - “May contain an **adjuvant**”
- May be **combined vaccines** “multicomponent preparations formulated so that different antigens are administered simultaneously”



Les défis « qualité »

✓ vaccins vivants atténués

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

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



Les défis « qualité »

- ✓ 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

- ✓ Populations cibles : enfant, adulte, sujet âgé

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)
- ✓ 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 profil de pureté
- ✓ Formulation
 - Adjuvant ou non
 - Mono ou multi-dose (conservateur, stabilisant)
- ✓ Voie d’administration et tolérance locale
- ✓ Ces considérations “pharmaceutiques” impactent le profil de sécurité et d’efficacité

Vaccin : un médicament avec des spécificités scientifiques

✓ Qualité

- Complexité moléculaire
- 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 "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 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 ! (cas par cas)

- 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

Les défis "sécurité"

- ✓ Plan de développement « classique » mais des exceptions : études de
 - toxicité sur les fonctions de reproduction → non requises
 - Toxicité foetale et périnatale non requises pour les vaccins de l'enfance mais requises pour les populations de femmes en âge de procréer.
 - carcinogénicité, mutagénicité → non requises
 - Pharmacocinétique → non requises

Les défis "sécurité"

© World Health Organization
WHO Technical Report Series, No. 927, 2005

Annex 1 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines

This document provides guidance to national regulatory authorities (NRAs) and vaccine manufacturers on the nonclinical evaluation of vaccines by outlining the international regulatory expectations in this area. It should be read in conjunction with the Guidelines on clinical evaluation of standing of the whole process of vaccine evaluation. Vaccines are a diverse class of biological products and their nonclinical testing programmes will depend on product-specific features and clinical indications. The following text has therefore been written in the form of guidelines. The following text has therefore been written in the form of guidelines rather than recommendations. Guidelines allow greater flexibility than recommendations with respect to specific issues related to particular vaccines.

Vaccin : un médicament avec des spécificités scientifiques

✓ Qualité

- Complexité moléculaire
- 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

Spécificités cliniques

✓ 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®

Risk Management Plan

The CHMP received the following PRAC Advice on the submitted Risk Management Plan:

The PRAC considered that the risk management plan version 1.2 could be acceptable if the applicant implements the changes to the RMP as described in the PRAC endorsed PRAC Rapporteur assessment report.

The applicant implemented the changes in the RMP as requested by PRAC.

The CHMP endorsed the Risk Management Plan version 1.4 with the following content:

Safety concerns

Important identified risks	<ul style="list-style-type: none">• Hypersensitivity (Type 1)
Important potential risks	<ul style="list-style-type: none">• Product confusion between Gardasil and Gardasil®9• Mixed regimen between Gardasil/ Silgard and Gardasil®9
Missing information	<ul style="list-style-type: none">• Long term effectiveness and immunogenicity• Exposure during Pregnancy• Viral type replacement• Immunogenicity and safety in females greater than 26 years of age

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

Conclusion

✓ Vaccin = médicament →

- processus d'évaluation et autorisation avant mise sur le marché
 - Développement pharmaceutique, non clinique et clinique adapté
 - Des guidelines spécifiques
- Un sujet international avec OMS en référence
 - Mais décisions d'octroi laissé aux Etats

Conclusion

- ✓ Médicament immunologique de prévention
 - destiné à des populations en bonne santé
 - Spécificités humaines peu ou pas « modélisables »
 - Evaluation dédiée/spécifique
 - du B/R
 - des incertitudes (sur l'efficacité et sur la sécurité)
 - Surveillance adaptée
 - Plan de gestion des risques
 - Plan de minimisation des risques et mesures de pharmacovigilance