

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Point sur les vaccins COVID-19

Jeudi 10 décembre

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Engagement de l'ANSM dans la lutte contre la Covid-19

**Dr Christelle Ratignier-Carbonneil, directrice générale
de l'ANSM**



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Evaluation des vaccins contre la COVID-19

Alban Dhanani, directeur adjoint de la direction vaccin

Isabelle Parent, cheffe du pôle vaccin

Développement des vaccins préventifs contre la Covid-19 : une course contre la montre

- ◆ **Décembre 2019** : épidémie de pneumonies d'allure virale d'étiologie inconnue a émergé dans la ville de Wuhan (province de Hubei, Chine) en décembre 2019.
- ◆ **9 janvier 2020** : découverte d'un nouveau coronavirus SARS-CoV-2
- ◆ **12 janvier 2020** : séquence complète du génome partagée par les autorités chinoises
- ◆ **24 janvier 2020** : détection du virus en France confirmé
- ◆ **11 mars 2020** : épidémie qualifiée de pandémie par l'OMS
- ◆ **Au 8 décembre 2020** : plus de 1,5 millions de décès dans le monde dont 56 000 en France *
- ◆ **A ce jour**, 162 candidats vaccins en essais pré-cliniques et 52 candidats vaccins en études cliniques**
- ◆ **Annnonce début novembre 2020** par les laboratoires Pfizer/BioNTech, Moderna et AstraZeneca des premières données d'efficacité

* Santé publique France – 8 décembre 2020

** OMS-DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 8 December 2020

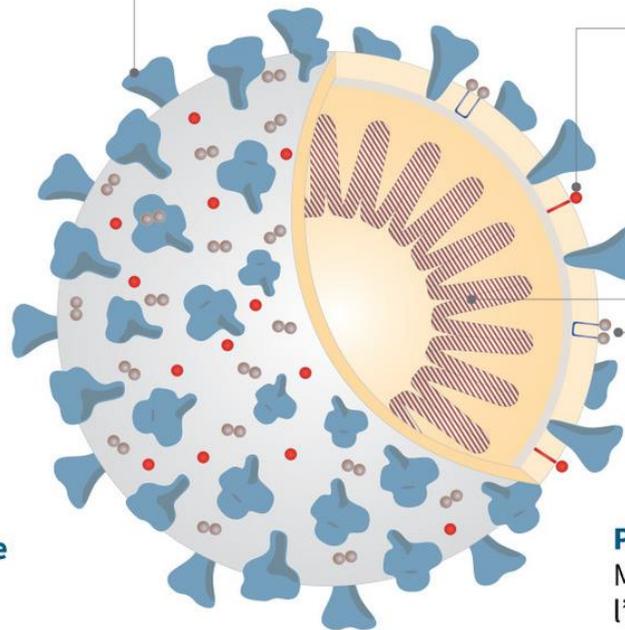
Représentation du Sars-Cov-2

Protéine S

Pointe permettant au virus de s'accrocher à une cellule hôte et d'y entrer

Le nom du virus provient du latin «corona» qui signifie «couronne», en référence à la forme que les pointes lui donnent lorsqu'il est observé au microscope

Le SARS-CoV-2, virus à l'origine du Covid-19, appartient à la famille des coronavirus



Protéine E

Enveloppe servant à l'assemblage des nouveaux virus et à l'éclatement des cellules hôtes

Protéine N

La nucléocapside contient l'acide ribonucléique (ARN), le code pour que le virus se multiplie

Protéine M

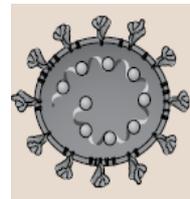
Membrane maintenant l'ensemble. Joue un rôle important dans la coordination entre les autres protéines

Vue d'ensemble des différents candidats vaccins (1/2)

Plateformes vaccinales déjà utilisées pour d'autres vaccins

Virus entier inactivé

Ex : vaccin contre la grippe, la rage

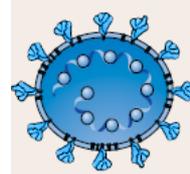


7 candidats dont **4 en phase III**

Sinovac
Wuhan Inst. Sinopharm
Beijing Inst. Sinopharm
Bharat Biotech

Virus vivant atténué

Ex : vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole

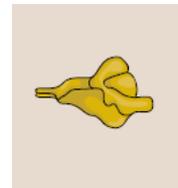


1 candidat en phase I

Protéine sous-unitaire

(ces vaccins contiennent un fragment antigénique du SARS-CoV-2, notamment la protéine S)

Ex : vaccins contre l'hépatite B, Zona



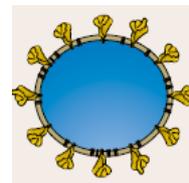
16 candidats dont **2 en phase III**

Novavax
Anhui Zhifei Longcom
Biopharmaceutical

Pseudo-particules virales

(particules sub-virales sans génome obtenues par l'assemblage de protéines du SARS-CoV-2)

Ex : vaccins contre le papillomavirus



2 candidats dont 1 en phase II/III

Medicago/GSK

Vue d'ensemble des différents candidats vaccins (2/2)

Plateformes vaccinales récentes

Vecteur viral répliquatif

Virus modifié génétiquement pour permettre l'insertion d'un fragment génomique codant pour la protéine S du SARS-CoV-2.

Vecteur viral non répliquatif

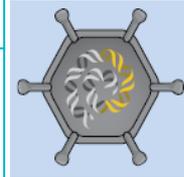
Virus modifié génétiquement pour permettre l'insertion d'un fragment génomique codant pour la protéine S du SARS-CoV-2.

ADN

Fragment d'ADN codant pour la protéine S du SARS-CoV-2

ARN

Fragment d'ARN codant pour la protéine S du SARS-CoV-2
Capsule nanoparticules lipidiques



5 candidats
en phase I et
I/II

9 candidats
dont **4 en
phase III**

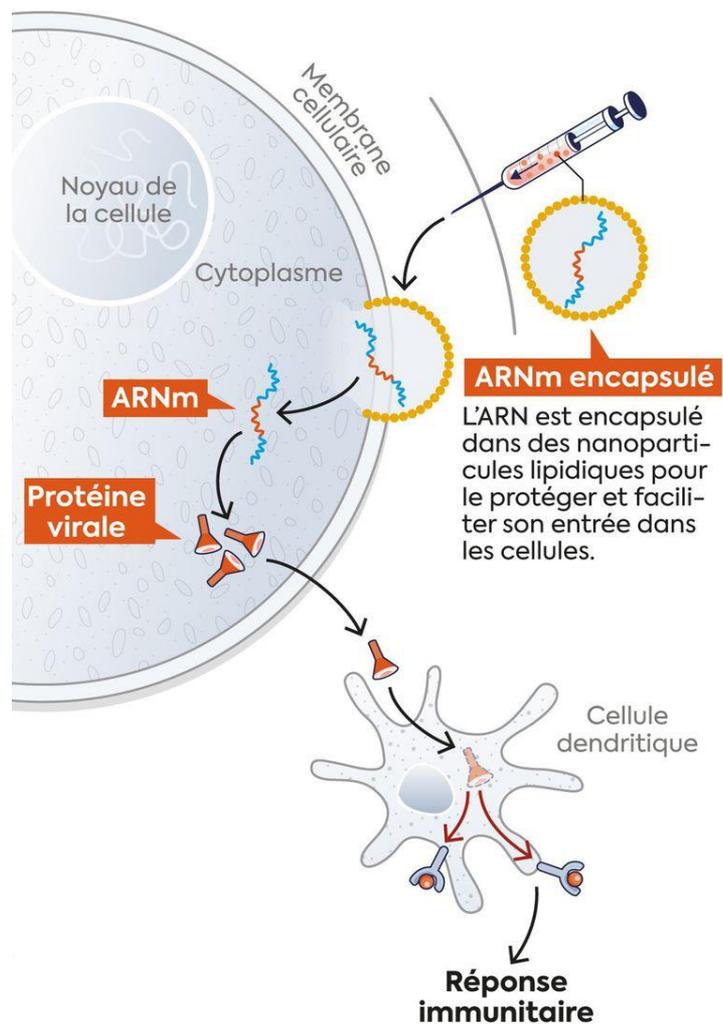
6 candidats
en phase I/II
et II

6 candidats
dont **2 en
phase III**

Janssen (Ad26)
CanSino (Ad5)
AstraZeneca/Oxford U
(ChaOx1)
Gamaleya Sputnik V
(Ad26-Ad5)

Moderna
BioNTech/Pfizer

Focus sur les vaccins ARN messenger



- ◆ L'acide ribonucléique messenger = ARNm est une molécule retrouvée dans toutes les cellules
- ◆ Dans la cellule, un système permet la lecture de l'information codée dans l'ARNm et la convertit en protéine
- ◆ ARNm pour les premiers vaccins vont coder pour la protéine S (Spike), protéine d'enveloppe du virus Sars-Cov-2 qui lui permet de pénétrer dans la cellule
- ◆ ARNm sont des molécules fragiles → encapsulation dans des particules de lipides
- ◆ ARNm sont rapidement détruits (même encapsulés) et éliminés dans l'organisme au bout de quelques heures
- ◆ ARNm ne modifie pas le génome (= ADN) des cellules et ne produit pas de cellules génétiquement modifiées
- ◆ Ces vaccins ARNm ne sont pas des OGM



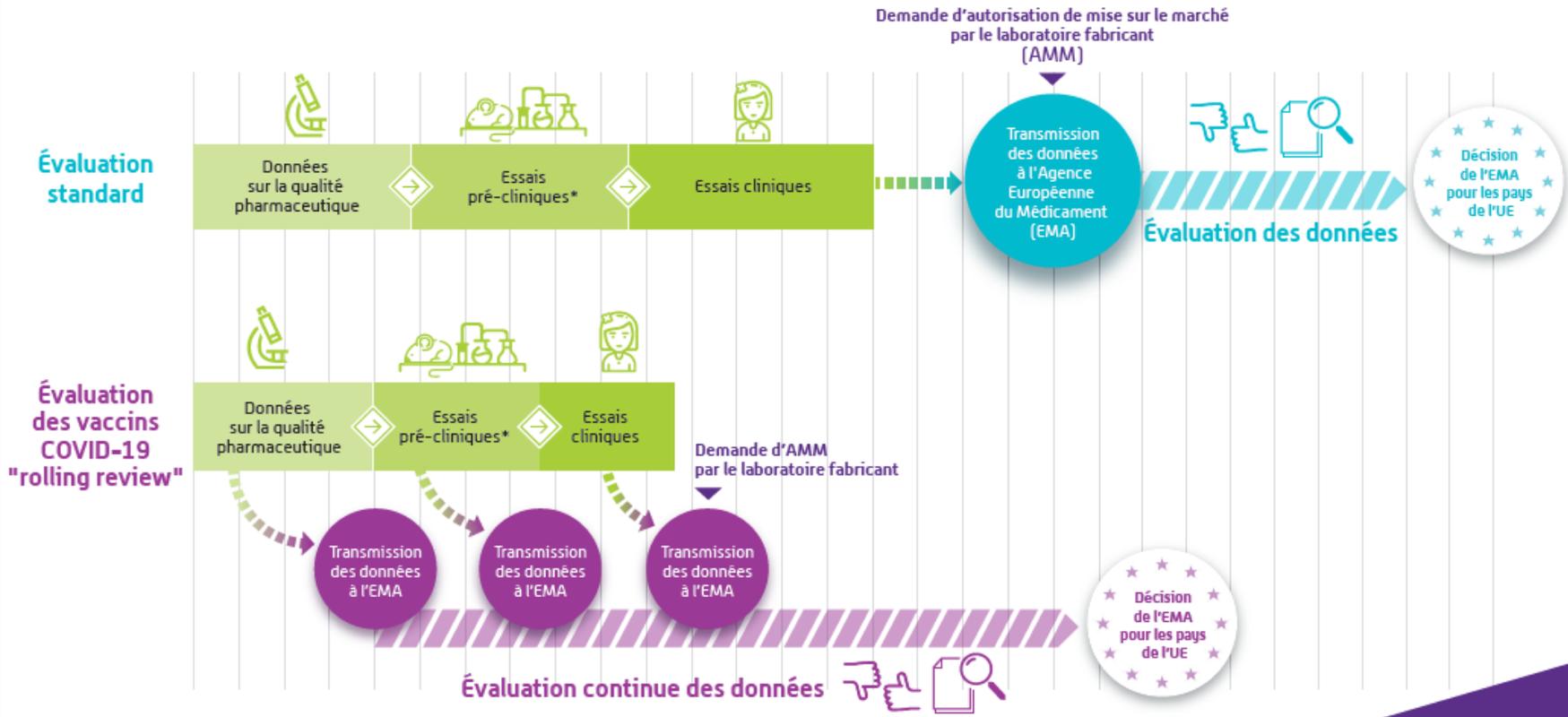
Stratégie européenne pour les vaccins contre la Covid-19

- Adapter le cadre réglementaire de l'UE à l'urgence actuelle et mettre à profit la souplesse réglementaire existante pour accélérer la mise au point, l'autorisation et la disponibilité de vaccins, dans le respect des normes de qualité, d'innocuité et d'efficacité applicables aux vaccins
- Assurer une production suffisante de vaccins dans l'UE et un approvisionnement suffisant des États membres au moyen de contrats d'achat anticipé conclus avec des producteurs de vaccin

Mise en place d'une évaluation en continue – « *Rolling review* »

- Pour évaluer les vaccins contre la COVID-19, l'Agence européenne du médicament (EMA) a mis en place un système d'évaluation en continu, appelé "rolling review"
- Les données, transmises par les fabricants, sont analysées en temps réel par les agences compétentes européennes, dont l'ANSM
- L'évaluation commence donc dès que les premières données sur le vaccin, en général issues des études en laboratoire (données non cliniques), sont disponibles
 - Cela signifie donc que l'évaluation commence dès que les premières données sur le vaccin sont disponibles. En général, elles proviennent d'abord des études en laboratoire (données non cliniques)
 - Cela ne signifie pas que l'on peut conclure rapidement sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin. Seule l'évaluation des données issues des études cliniques portant sur un grand nombre de volontaires permettront de s'en assurer

Mise en place d'une évaluation en continue – « *Rolling review* »



Autorisation de mise sur le marché « conditionnelle »

- Une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle permet l'autorisation de médicaments qui répondent à **un besoin médical non satisfait** avant que des données à long terme sur l'efficacité et la sécurité ne soient disponibles
- Cela est possible uniquement si **les bénéfices de la disponibilité immédiate du médicament l'emportent sur le risque** inhérent au fait que toutes les données ne sont pas encore disponibles
- Une AMM conditionnelle peut être envisagée dans des **situations d'urgence en réponse à des menaces pour la santé publique**
- Une fois qu'une AMM conditionnelle a été accordée, les laboratoires doivent fournir **les données complémentaires provenant d'études nouvelles ou en cours** dans des délais fixés par l'EMA pour confirmer le rapport bénéfice / risque positif
- Une AMM conditionnelle est accordée **pour un an et peut être renouvelée**. Lorsque les autorités européennes ont reçu et évalué toutes les données complémentaires exigées, l'AMM conditionnelle peut être **convertie en une AMM standard**

Vaccins en cours d'évaluation continue à l'EMA – *Rolling review*

	Pfizer & BioNTech BNT162b2	Moderna mRNA-1273
Plateforme	ARNm	ARNm
Doses	2 doses, 21 jours d'intervalle, en intramusculaire	2 doses, 28 jours d'intervalle, en intramusculaire
Description	ARNm codant pour la protéine S Solution à reconstituer	ARNm codant pour la protéine S
Nombre de sujets dans l'EC	Environ 40 000	Environ 30 000
Efficacité	>= 16 ans Efficacité vaccinale contre la Covid-19 à 95% (162 vs 8 cas confirmés)* 10 cas sévères, 1 groupe vaccin	>=18 ans Efficacité vaccinale contre la Covid-19 à 94% (185 vs 11)** 30 cas sévères, 0 groupe vaccin
Conditions de conservation	-60°C à -80°C	-15°C à -25°C
Rolling Review	Début le 6 octobre 2020 Réunion EMA le 29 décembre 2020	Début le 6 novembre 2020 Réunion EMA le 12 janvier 2021

* 18/11/20 : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>

** 30/22/20 : <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-primary-efficacy-analysis-phase-3-covid-19-vaccine>

Vaccins en cours d'évaluation continue à l'EMA – *Rolling review*

	AstraZeneca/Oxford univ. AZD1222	Janssen Ad26.COV2.S
Plateforme	Vecteur viral non répliatif	Vecteur viral non répliatif
Doses	2 doses, 28 jours d'intervalle, en intramusculaire	1 ou 2 doses (0 ou 56 jours), en intramusculaire
Description	Vecteur d'adénovirus simien contenant la protéine S	Vecteur Ad26 exprimant la protéine S
Nombre de sujets dans l'EC	Environ 24 000	Prévu environ 30 000
Efficacité	>=18 ans Efficacité vaccinale contre la Covid-19 entre 62% et 90% basée sur l'analyse de 149 cas confirmés*	En attente
Conditions de conservation	2°C à 8°C	2°C à 8°C
Rolling review	Début le 1 ^{er} octobre 2020	Début le 1 ^{er} décembre 2020

The Lancet. December 8, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Dispositif de surveillance renforcée

Céline Mounier, directrice de la surveillance

Mehdi Benkebil, directeur adjoint de la surveillance

**Rosemary Dray-Spira, directrice adjointe du
Groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE
(ANSM-CNAM)**

Surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19

- Dans le cadre de la campagne nationale de vaccination contre la COVID-19, l'ANSM met en place un dispositif spécifique de surveillance renforcée des effets indésirables des vaccins anti-Covid-19 sur le territoire français
- Un enjeu majeur pour garantir notamment leur efficacité dans la population ainsi que pour identifier les éventuels effets indésirables qui n'auraient pas été observés lors des essais cliniques
- **Objectifs** : réaliser une évaluation continue de la sécurité des vaccins contre la Covid-19 afin d'être en capacité de s'assurer de leur innocuité ou de prendre rapidement les mesures nécessaires
- Cette surveillance repose notamment sur :
 - l'analyse des effets indésirables déclarés par des professionnels de santé et des patients au système national et européen de **pharmacovigilance**
 - la conduite d'études de **pharmaco-épidémiologie**

La pharmacovigilance

- La pharmacovigilance consiste à surveiller les médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché et à prévenir le risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré
- Le recueil se base sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance
- Le recueil se fait :
 - Après des CRPV directement ou via le portail signalement-santé.gouv.fr pour les patients et professionnels de santé
 - Les industriels doivent effectuer leurs déclarations par le biais du dispositif Eudravigilance
- Parmi les nombreuses missions des CRPV, ils portent à la connaissance de l'ANSM les déclarations qui constituent des signaux potentiels, sous la forme de cas marquants/erreurs médicamenteuses marquantes, et réalisent des travaux d'expertise pour l'ANSM. Ces expertises permettent de confirmer/infirmier et caractériser le cas échéant un signal ou un risque.

Vaccin Covid- 19: une pharmacovigilance renforcée

Enjeu : recueillir les signaux potentiels en temps réel portant sur les effets indésirables inattendus et les effets indésirables d'intérêt particulier, par exemple le syndrome de détresse respiratoire aiguë, la maladie de Kawasaki, syndrome de Guillain-Barré etc.

- Lien étroit avec les associations de patients

Actions mises en œuvre :

- Modification du portail de signalement afin de recueillir des données spécifiques et pertinentes liées à la vaccination
- Remontée immédiate à l'ANSM des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes par les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) concernant les vaccins COVID-19
- Veille documentaire scientifique à l'ANSM : la détection des signaux sera partagée avec les CRPV rapporteurs pour évaluation
- Tableau de bord de surveillance quotidienne des écarts statistiques
- Enquêtes de pharmacovigilance : rapports hebdomadaires soumis au comité de suivi ANSM/CRPV avec notamment CRPV rapporteurs des enquêtes
- Parties prenantes informées et consultées dans les comités de l'ANSM (CSP, CI ...)



Focus : enquêtes de pharmacovigilance

- Nomination de plusieurs CRPV en charge d'une enquête de pharmacovigilance
- Nomination de plusieurs CRPV dits experts ponctuels et répartis par type de pathologie ou par physiopathologie
- Si un signal de sécurité est identifié, il sera analysé collégalement dans le cadre du comité de suivi hebdomadaire mis en place par l'ANSM avec les centres de pharmacovigilance
- Si un signal de sécurité est validé, des mesures adaptées à la nature et au niveau du risque seront mises en place. Ces mesures auront pour objectif de prévenir ou réduire la probabilité de survenue du risque chez les personnes vaccinées
- L'ANSM publiera, chaque semaine à l'issue du comité suivi, le rapport de pharmacovigilance et une fiche synthétique intégrant les chiffres clés des données de pharmacovigilance (BNPV) et les résultats marquants sur son site Internet

Exemple – surveillance des traitements contre la COVID-19

Chiffres clés et enquêtes de pharmacovigilance

⚠ A partir du 1er juin, en raison du ralentissement de l'épidémie et de la baisse des hospitalisations, les comités de suivi se réuniront toutes les 2 semaines, sauf en cas de signal nécessitant une discussion collégiale.

Semaine du 02 novembre	<ul style="list-style-type: none">• Suivi des effets indésirables des médicaments utilisés dans la prise en charge du COVID-19 - Chiffres clés en date du 02/11/2020 (10/11/2020) 📄 (159 ko)• Bilan des effets indésirables validés dans la base nationale de pharmacovigilance concernant les patients pris en charge dans le contexte d'une infection à SARS-CoV2 et des cas de mésusage (10/11/2020) 📄 (2264 ko)• Bilan des effets indésirables validés dans la base nationale de pharmacovigilance concernant les patients pris en charge dans le contexte d'une infection à Covid19 et des cas de mésusage - CRPV Nice (10/11/2020) 📄 (677 ko)
Semaine du 28 septembre	<ul style="list-style-type: none">• Suivi des effets indésirables des médicaments utilisés dans la prise en charge du COVID-19 - Chiffres clés en date du 29/09/2020 (05/10/2020) 📄 (159 ko)• Bilan des effets indésirables validés dans la base nationale de pharmacovigilance concernant les patients pris en charge dans le contexte d'une infection à SARS-CoV2 et des cas de mésusage (05/10/2020) 📄 (2796 ko)• Bilan des effets indésirables validés dans la base nationale de pharmacovigilance concernant les patients pris en charge dans le contexte d'une infection à Covid19 et des cas de mésusage - CRPV Nice (05/10/2020) 📄 (1033 ko)



Autres éléments et actions

- Intelligence artificielle pour apporter une aide à la catégorisation des signalements : tout signalement est analysé par le CRPV et fait l'objet d'une validation médicale
- Création par le ministère du SI-vaccination intégrant une fonctionnalité pour faciliter les déclarations d'effets indésirables par les professionnels de santé et les patients : recueil des données essentielles, sollicitation à la déclaration.
- Anticipation des besoins en ressources humaines supplémentaires pour les CRPV et l'ANSM pour traiter les signalements et la réaliser des expertises
- Prise en compte de la spécificité des EHPAD



EPI-PHARE

épidémiologie des produits de santé

GIS ANSM - CNAM

Dispositif renforcé de surveillance des vaccins contre la COVID-19

Volet pharmaco-épidémiologie

EPI-PHARE

7 décembre 2020



- **Mesurer les risques de survenue d'événements indésirables post-vaccinaux graves à l'échelle de l'ensemble de la population ciblée par la vaccination en France**
 - Approche populationnelle comparative
 - Informations complémentaires de celles obtenues par le système de pharmacovigilance basé sur la notification de cas individuels



■ Événements indésirables post-vaccinaux graves

- Événements indésirables graves susceptibles de survenir après toute vaccination
 - ❖ Affections d'origine auto-immune
 - neurologiques (affections démyélinisantes de système nerveux central, syndrome de Guillain-Barré)
 - rhumatologiques (lupus, sclérodermie, vascularites, polyarthrite rhumatoïde, myosite, syndrome de Gougerot-Sjögren)
 - hématologiques (purpura thrombopénique idiopathique)
 - gastro-intestinales (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie coeliaque)
 - endocriniennes (thyroïdite, pancréatite)...
 - ❖ Affections du système nerveux central
 - encéphalites, méningites aseptiques, convulsions
 - ❖ Événements allergiques
 - ❖ ...
- Exacerbation de la COVID-19 par la vaccination (« vaccine-associated enhanced disease », VAED)
- Hospitalisation toutes causes
- Décès toutes causes
- Autres EI éventuels en fonction des signaux émergents



- **Données du Système National des Données de Santé (SNDS)**
 - Informations sur la vaccination pour les personnes vaccinées
 - ❖ Date et type de vaccin, numéro de dose, lieu de vaccination, ...
 - ❖ Données recueillies dans SI-VAC et chaînées au SNDS
 - Caractéristiques des individus (vaccinés ou non)
 - ❖ Age, sexe, mode de vie, comorbidités, traitements en cours, ...
 - ❖ Données issues du SNDS
 - Survenue des événements indésirables post-vaccinaux graves d'intérêt identifiés à partir des données
 - ❖ d'hospitalisation (via le PMSI)
 - ❖ de consommation de soins (via le DCIR)
 - ❖ de diagnostic d'infection par le SARS-CoV2 (via le SI-DEP) pour l'identification de l'événement « exacerbation de la COVID-19 par la vaccination »
 - ❖ de décès (via le SNDS)



Population étudiée

- Ensemble de la population ciblée par la vaccination contre la COVID-19 en France

- Travaux spécifiques ciblés sur des problématiques particulières à certaines catégories de la population
 - Personnes âgées et/ou hébergées en EHPAD
 - Personnes atteintes de comorbidités exposant à un risque accru de forme grave de la COVID-19
 - Femmes enceintes
 - Adultes jeunes



- **Différents schémas d'études épidémiologiques comparatives envisagés en fonction du type d'événement indésirable étudié**
 - « observé versus attendu »
 - « exposés versus non exposés »
 - « cas pris comme son propre témoin »



■ EPI-PHARE

- Compétences en pharmaco-épidémiologie, biostatistiques, data management
- Expertise sur les données du SNDS, notamment
 - ❖ dans le domaine de la sécurité des vaccins
 - ❖ sur des problématiques / données spécifiques au contexte de l'épidémie de COVID-19

■ Comité d'experts pluridisciplinaire

- Expertise dans les domaines
 - ❖ Clinique
 - ❖ Immunologie
 - ❖ Vaccination
 - ❖ Pharmacovigilance



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

La communication et l'information des publics

**Dr Christelle Ratignier-Carbonneil, directrice générale
de l'ANSM**

**Rose-Marie Tunier, directrice de la communication et de
l'information**

The lower half of the slide features a teal background with a white diamond shape. The diamond is tilted and partially overlaps a white line that forms a jagged, mountain-like silhouette. The text is positioned on the right side of the teal area.

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'État).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis à vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.