

Veiligheidsbewaking tijdens en na ontwikkeling van covid-19 vaccins

19de Valentijn Vaccinatiesymposium

Date 05.02.2021

Dr. Elena Prokofyeva
Dr. Françoise Wuillaume

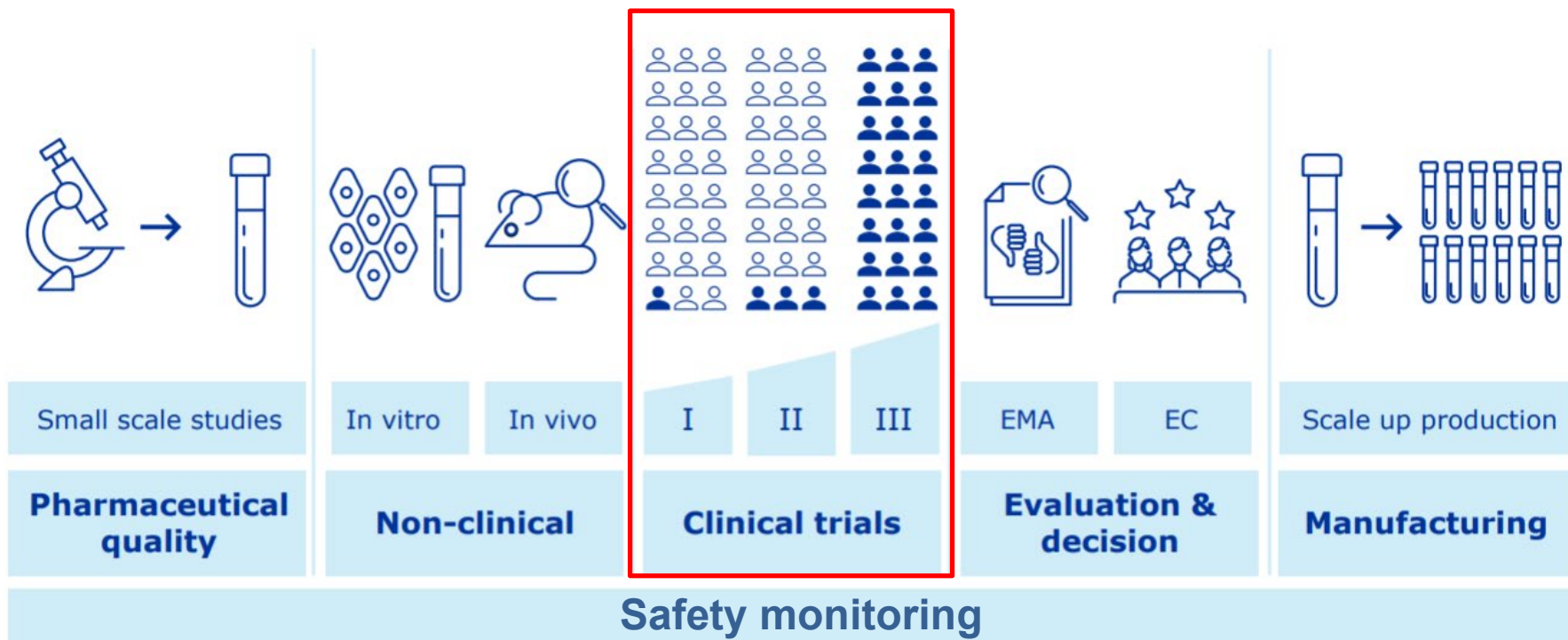
Agenda

Voor de marktvergunning

- Overzicht ontwikkeling van een vaccin
- Aandachtspunten rond veiligheid van een vaccin tijdens de evaluatie van een dossier
- Evaluatie van de veiligheid van een vaccin tijdens de klinische studie



Een overzicht van de ontwikkelingsfases van vaccins:



Klinische studies:

Phase I trial:

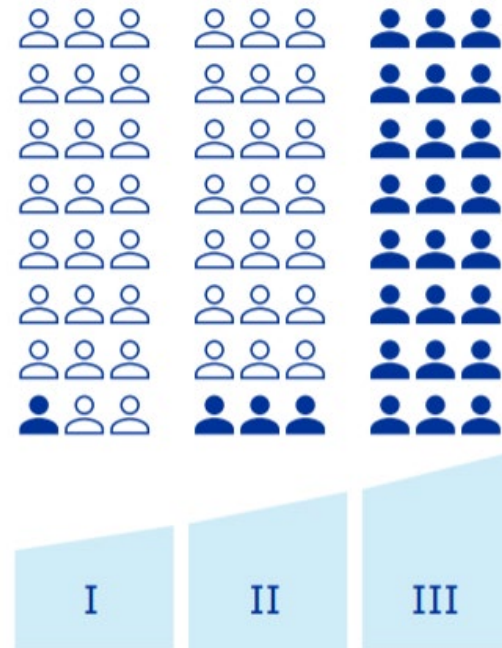
- 20 - 100 gezonde vrijwilligers;
- Welke immuunrespons kunnen wij verwachten?
- Is het veilig om naar verdere studies te gaan (Fase 2/3)
- Welke dosis is veilig en efficiënt?

Phase II trial:

- >100 vrijwilligers
- De beste dosis?
- Meest voorkomende bijwerkingen
- Immuunrespons bij meerdere proefpersonen

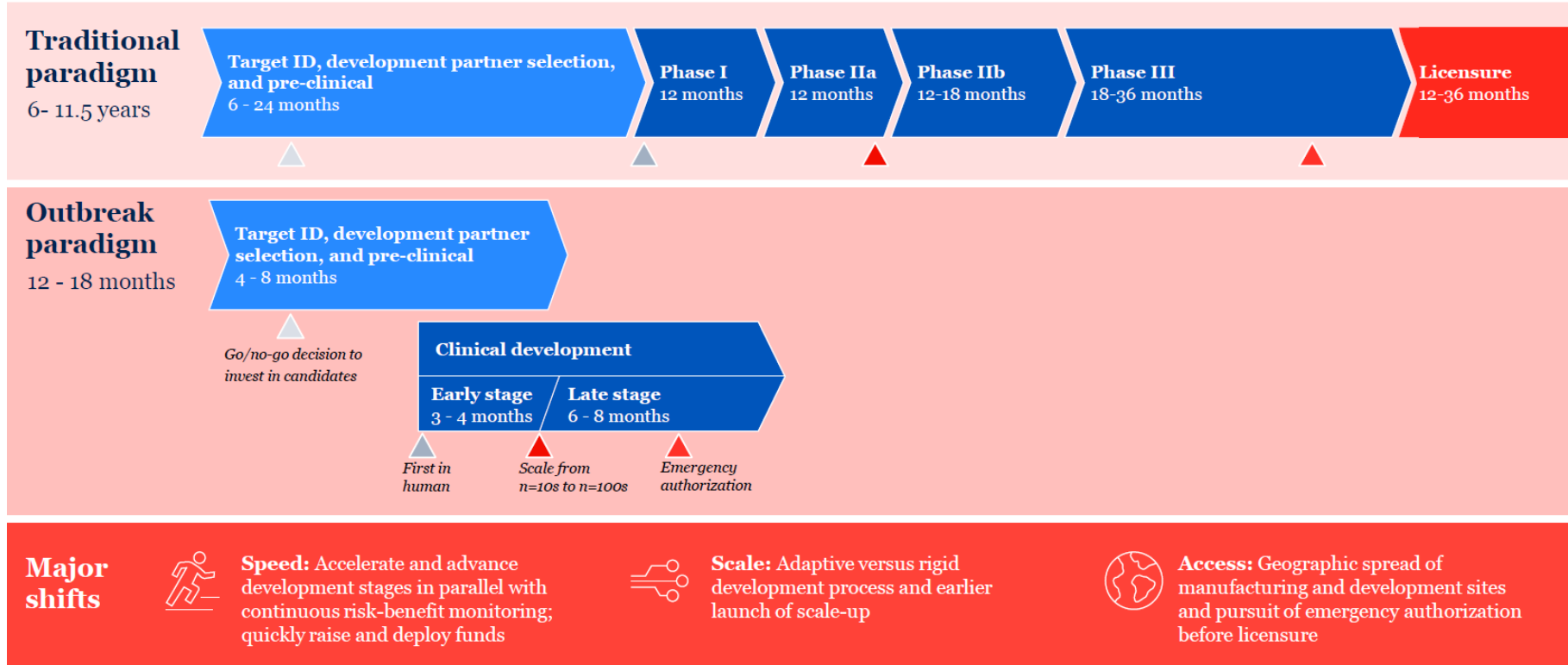
Phase III trial:

- 40 000 vrijwilligers
- Vaak voorkomende en soms voorkomende bijwerkingen
- Hoe beschermt het vaccin tegen covid-19 in vergelijking met placebo?



Hoe gebeurt de snelle ontwikkeling van een covid-19 vaccine?

Only a fundamental paradigm shift provides potential of rapid vaccine development with appropriate safety standards



RAPPORTERING VAN VERMOEDENS VAN ONVERWACHTE ERNSTIGE BIJWERKINGEN (SUSAR)

Bijwerking — causaliteit

een schadelijke en niet gewenste reactie op een geneesmiddel voor onderzoek, ongeacht de toegediende dosis”. De definitie impliceert een redelijke mogelijkheid van een causaal verband tussen het voorval en het gvo. **Dit betekent dat er feiten (bewijzen) of argumenten zijn die een causaal verband suggereren.**

„Onverwachte” bijwerking

„een bijwerking waarvan de aard en de ernst niet overeenkomen met de informatie over het product (zoals Referentiegegevens over de veiligheid in de brochure van de investigator of in het geval van een geneesmiddel waarvoor een marktvergunning is afgegeven, de in de bijsluiter)”.

Erstig bijwerking:

- dodelijk is,
- levensgevaar oplevert voor de proefpersoon,
- opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid
- veroorzaakt dan wel zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming”



RAPPORTERING VAN VERMOEDENS VAN ONVERWACHTTE ERNSTIGE BIJWERKINGEN (SUSAR)

Referentiegegevens over de veiligheid in de brochure van de onderzoeker

Example of an RSI table:

Table 3 Serious Adverse Reactions for the IMP considered expected for safety reporting purposes.

SOC	SARs	Number of subjects exposed (N) = 328		
		All SARs	Occurrence of fatal SARs ¹⁾	Occurrence of life-threatening SARs ¹⁾
		n* (%)	n (%)	n (%)
Gastro-intestinal disorders	Intestinal perforation	9 (2.7)	3 (0.9)	6 (1.8)
Hepatobiliary disorders	ALT increase	12 (3.6)	Not applicable	Not applicable
	AST increase	9 (2.7)	Not applicable	Not applicable
Cardiovascular disorders	Myocarditis	33 (10.0)	Not applicable	2 (0.6)
	Bradycardia	(Rare) ²⁾	Not applicable	Not applicable

n = number of subjects who have experienced the SAR

De bijsluiter

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

The following side effects have been reported during clinical trials in adults 65 years of age and older.

Mild side effects

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Pain at injection site
- Fatigue
- Headache

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Joint pain (arthralgia)
- Muscular pain (myalgia)
- Redness at injection site (erythema)
- Hardening of the skin at injection site (induration)
- Diarrhoea
- Shivering
- Nausea
- Loss of appetite
- Bruising at injection site (ecchymosis)
- Flu-like symptoms

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

- Vomiting
- Fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

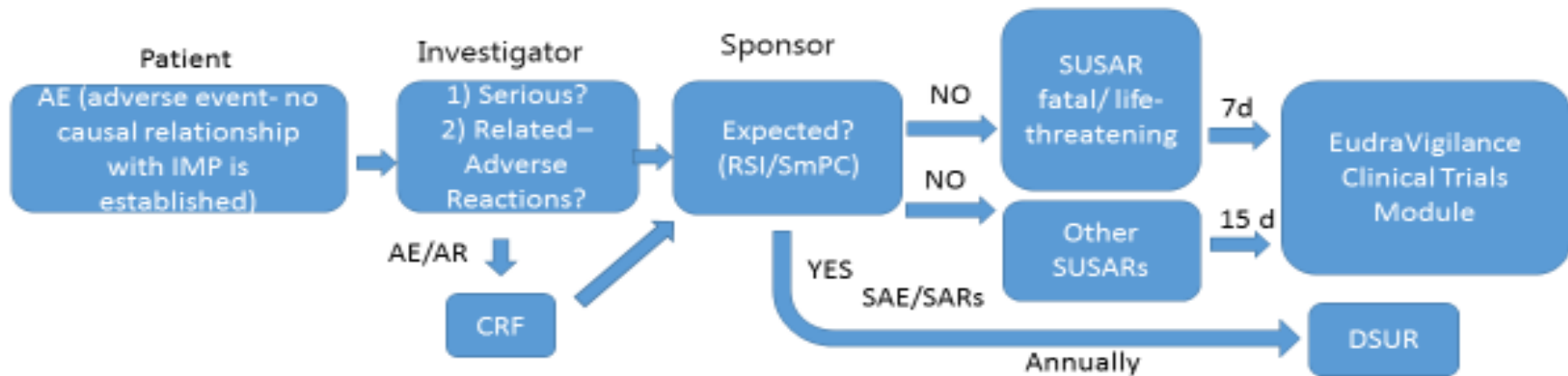
Most side effects were mild or moderate and went away within 3 days of appearing.

Referentiegegevens over de veiligheid in Fase I: geen ernstige bijwerkingen worden verwacht'



RAPPORTERING VAN VERMOEDENS VAN ONVERWACHTE ERNSTIGE BIJWERKINGEN (SUSAR)

Clinical trial safety reporting routes



CTA: indiening van een dossier voor de klinische studies

Brochure voor de onderzoeker

- Zijn de referentiegegevens over de veiligheid (RGV) aanwezig? En volgen ze het CTFG Q&A Document?
- Is rapportering correct gebeurt?

Protocol

- Exclusie criteria? (heel strikt voor Fase 1)
- Inclusie criteria (Fase III: is de populatie van de studie representatief voor de populatie van het risico?)
- Primary objective: SAE, SAR/SUSARs
- Regels om de studie te stoppen zijn heel strikt: een SUSAR → studie stopt, Data safety monitoring board

Agenda

Na de marktvergunning

- Wat we weten over COVID-19-vaccins op het moment van de marktvergunning
- Specifieke opvolging van veiligheid voor COVID-19-vaccins
- Hoe meld ik een bijwerking?
- Waar kan ik informatie vinden over de veiligheid van COVID-19-vaccins?



Wat we weten op het moment van de marktvergunning

Op het moment dat een vaccin op de markt wordt toegelaten, kennen we:

- Gegevens over de kwaliteit van het vaccin
- Immunogeniciteitsgegevens
- Reactogeniciteitsgegevens
- De meest voorkomende bijwerkingen

Voor de **populaties in klinische onderzoeken**

Voor de **duur van de follow-up**



Wat we weten over de veiligheid van COVID-19-vaccins op het moment van de marktvergunning

Onderzoekspopulatie	BioNTech/ PFIZER (Comirnaty)	MODERNA	OXFORD AstraZeneca
≥ 1 dose	> 21.000	> 15.000	> 12.000
Reactogeniciteit			
Pijn op de injectieplaats	66 – 83 %	92%	53%
Zwelling op de injectieplaats	6-7%	15%	10%
Vermoeidheid	47%	70%	54%
Koorts	4%	(15,5%)	7%
Hoofdpijn	42%	65%	52%
Spierpijn	21%	61,5%	43%
...			



Specifieke opvolging van veiligheid voor COVID-19-vaccins

Regelgeving voor geneesmiddelenbewaking

- Risicobeheersplan (Risk management plan)
- Periodiek veiligheidsverslag (PSURs)
- Post-authorisatie veiligheidsonderzoek (PASS)
- Signaalbeheer
- Batchcontrole
- Veiligheidscommunicatie

Specifieke opvolging voor COVID-19-vaccins

- Maandelijks veiligheidsrapport
- Follow-up vragenlijsten
- Vaccinatie kaart
- Lijst van AESIs



Risicobeheersplan: te volgen veiligheidsaspecten (safety concerns)

Safety concerns	BioNTech/ PFIZER (Comirnaty)	MODERNA	OXFORD AstraZeneca
Important identified risks			
Anaphylaxis	√	√	√ (potential risk)
Important Potential Risks			
VAED including VAERD	√	√	√
Nervous system disorders, including immune-mediated neurological conditions			√
Missing information			
Use in pregnancy while breast feeding	√	√	√
Use in immunocompromised patients	√	√	√
Use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders)	√	√	√
Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders	√	√	√
Interaction with other vaccines	√	√	√
Long term safety data	√	√	√



Risicobeheersplan: follow-up vragenlijsten

Follow-up vragenlijst	BioNTech/ PFIZER (Comi)rnaty	MODERNA	OXFORD AstraZeneca
Gevallen van COVID-19/falend vaccin/VAED	√	√	√
Anafylaxie	√	√	√
Immune-mediated neurological conditions			√
Zwangerschap			

Wat the melden

Elke **vermoedelijke** bijwerking die:

- **Ernstig is:** overlijden, levensbedreigend, ziekenhuisopname, invaliditeit of arbeidsongeschiktheid, geboorteafwijking of misvorming, of een medisch belangrijke gebeurtenis.
- **Onverwacht is:** aard, ernst of ontwikkeling niet in overeenstemming met de SKP
- **Verdacht is:** bekend, maar frequentie, ernst of abnormaal resultaat

En **fouten bij voorbereiden of toedienen**

Een oorzakelijk verband hoeft niet te worden aangetoond om te melden



Wat te melden: ongewenste voorvallen van bijzonder belang (AESIs)

AESI included because they are seen with COVID-19 Disease ^{3,4}
Acute respiratory distress syndrome Multisystem inflammatory syndrome (children & adults) Acute cardiovascular injury (includes: myocarditis/pericarditis, microangiopathy, heart failure, stress cardiomyopathy, coronary artery disease arrhythmia) Myocarditis/pericarditis Coagulation disorder (includes: thrombotic disorders, bleeding disorders) Bleeding disorder Anosmia, ageusia Chilblain – like lesions Erythema multiforme Single Organ Cutaneous Vasculitis Acute kidney injury Acute liver injury Acute pancreatitis Rhabdomyolysis Subacute thyroiditis
AESI included because they have a proven or theoretical association with immunization in general
Anaphylaxis ^{1,2} Thrombocytopenia ^{1,2,3,4} Generalized convulsion ^{1,2} Acute disseminated encephalomyelitis ⁴ Guillain Barré Syndrome ^{3,4}
AESI included because they have a proven or theoretical association with specific vaccine platform(s)
Acute aseptic arthritis Aseptic meningitis Encephalitis / Encephalomyelitis Idiopathic Peripheral Facial Nerve Palsy Vaccine associated enhanced disease ^{1,2,5}

1 Proven association with immunization encompassing several different vaccines

2 Proven association with vaccine that could theoretically be true for novel COVID-19 vaccines

3 Theoretical concern based on wild type disease immunopathogenesis

4 Theoretical concern related to viral replication during wild type disease

5 Theoretical concern because it has been demonstrated in an animal model with ≥ 1 vaccine platform



Hoe meld ik een bijwerking?

- www.eenbijwerkingmelden.be
 - toegankelijk via de website van het FAGG, Vaccinnet+, ziekenhuisformulier (voor vaccinfalen)
 - GMD: in bespreking

Melden van een bijwerking als gezondheidszorgbeoefenaar

Geneesmiddel

Melden met eID

Melden zonder eID

COVID-19 Vaccin


Melden met eID

Melden zonder eID




Hoe moet u een bijwerking melden?


Geneesmiddelen

Geef aan welk COVID-19 vaccin is toegediend * 

- Comirnaty (Pfizer-BioNtech)
- COVID-19 Vaccin Moderna
- COVID-19 Vaccin AstraZeneca
- COVID-19 Vaccin Janssen-Cilag

Lotnummer 

bv. ABC123456

Dosis 

Bijwerkingen

Vink de geobserveerde bijwerkingen aan. U kunt meer details beschrijven in het veld « Beschrijving van de bijwerking(en) ».

Vink minstens 1 optie aan

- COVID-19 infectie na vaccinatie
- Reactie op de injectieplaats
- Koorts
- Malaise
- Rillingen
- Uitgebreide zwelling van de arm
- Vermoeidheid
- Nausea
- Anafylaxie
- Auto-immuunaandoening
- Probleem met de ademhaling
- Huidprobleem
- Acute aseptische artritis
- Gewrichtspijn
- Spierpijn
- Algemene convulsies
- Hoofdpijn
- Neurologisch probleem
- Syndroom van Guillain-Barré
- Bloedstollingsprobleem
- Neutropenie
- Thrombocytopenie
- Cardiovasculair probleem
- Leverprobleem
- Nierprobleem



Waar kan ik informatie vinden over de veiligheid van COVID-19-vaccins?

EMA – vaccingegevens
(www.ema.europa.eu)

Comirnaty

COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)

Table of contents

- [Overview](#)
- [Authorisation details](#)
- [Product information](#)
- [Assessment history](#)
- [Safety updates](#)

Gegevens over bijwerkingen

Eudravigilance: www.adrreports.eu

OMS (vigibase): www.vigiaccess.org



Door het FAGG verstrekte informatie

COVID-19

Onderzoek en ontwikkeling

Vaccins

Vragen en antwoorden over vaccins tegen COVID-19
Geneesmiddelenbewaking voor COVID-19 vaccins
Vragen en antwoorden over bijwerkingen en geneesmiddelenbewaking
Leveringen vaccins en vaccinatiemateriaal

Wekelijks Bijwerkingen Overzicht

- Comirnaty: 461
- Moderna: 6
- Ernstig: 74/467
- Medisch professional: 400/467
- Overleden: 21/467



Contact

Federal Agency for Medicines and Health Products – FAMHP

Victor Hortaplein - Place Victor Horta 40/40
1060 BRUSSELS

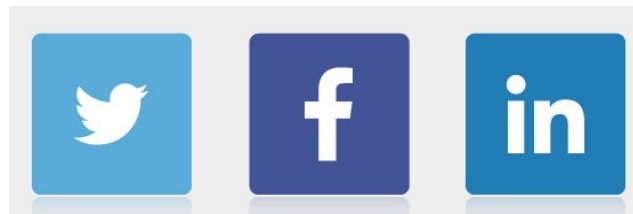
tel. + 32 2 528 40 00

fax + 32 2 528 40 01

e-mail welcome@fagg-afmps.be

www.famhp.be

Follow the FAMHP on Facebook, Twitter and LinkedIn



**Your medicines and health products,
our concern**