

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)



Hoe garanderen België en Europa veilige vaccins?

Pieter Neels, MD
CHMP Member
Vice-Chair Vaccine Working Party

18/02/2011

FAGG/PN 18/02/2011 1

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Disclaimer

Niettegenstaande mijn betrokkenheid bij het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), kan deze presentatie afwijken van het standpunt van dit comité, het Europees Geneesmiddelenbureau, de Belgische geneesmiddelencommissie of de Vaccine Working Party.

Deze presentatie geeft enkel mijn persoonlijk standpunt weer en is op geen enkele wijze gerelateerd aan de bovengenoemde organisaties.

FAGG/PN 18/02/2011 2

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Overzicht

1. Inleiding
2. Probleem situering
3. Risk Management Plan
4. Conclusies

FAGG/PN 18/02/2011 3

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Inleiding

1. Inleiding
2. Probleem situering
3. Risk management plan
4. Conclusies

FAGG/PN 18/02/2011 4

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Inleiding

De Veiligheid van geneesmiddelen berust op vier pijlers:

- Preregistratie:
 1. Studies bij dieren
 - Farmacologie en Proof of Concept
 - Toxicologie (+reprotox)
 2. Veiligheidsgegevens uit de klinische studies
 - Vergelijkende studies versus placebo
 - Actief gecontroleerde studies
- ⇒ Een echte placebo is moeilijk ethisch te verantwoorden in de vaccinologie, men gebruikt daarom meestal een bestaand vaccin

FAGG/PN 18/02/2011 5

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Inleiding

De Veiligheid van geneesmiddelen berust op vier pijlers:

- Postregistratie:
 3. Uitvoeren van het Risk Management Plan
 - Goedgekeurd bij de registratie
 - Gebaseerd op de eerste twee pijlers: welke risico's zijn er en hoe kunnen ze vermeden worden
 4. Geneesmiddelenbewaking (farmaco-vigilantie)
 - Organisatie van de rapportering van spontane neveneffecten met analyse en interpretatie
 - Implementatie van de correctieve acties

FAGG/PN 18/02/2011 6

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Inleiding

Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking:

- Maakt deel uit van het FAGG
- [http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelenbewaking/bcgh/indicaties.jsp](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/geneesmiddelenbewaking/bcgh/indicaties.jsp)

FAGG/PM 18/02/2011 7

The screenshot shows the official website of the Federal Agency for Medicines and Health Products (FAGG). The main navigation bar includes 'Home', 'Stakeholders', 'News', 'Contact', and 'Help'. The central content area is titled 'Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (BCGH)' and contains information about the agency's role in monitoring medicines. A sidebar on the right lists various services and contact information.

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Inleiding

Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking:

- Maakt deel uit van het FAGG
- Deel van het Europese netwerk: Eudravigilance
- Taken:
 1. Verzamelen van gegevens over de veiligheid van geneesmiddelen, samenwerken met de spelers van het veld: drie
 - Licentiehouders (industrie)
 - Gezondheidswerkers
 - Academia

FAGG/PM 18/02/2011 9

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Inleiding

Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking:

- Maakt deel uit van het FAGG
- Deel van het Europese netwerk: Eudravigilance
- Taken:
 1. Verzamelen van gegevens
 2. Beoordelen van deze gegevens:
 - analyseren
 - in context plaatsen: "observed versus expected"
 - Risico/baten herevalueren

FAGG/PM 18/02/2011 10

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Inleiding

Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking:

- Maakt deel uit van het FAGG
- Deel van het Europese netwerk: Eudravigilance
- Taken:
 1. Verzamelen van gegevens
 2. Beoordelen van deze gegevens:
 3. Maatregelen voorstellen aan bevoegde autoriteiten:
 - FAGG/Minister van Volksgezondheid
 - Europese Commissie, via Europees Geneesmiddelenagentschap

FAGG/PM 18/02/2011 11

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Inleiding

Spontane registratie van nevenwerkingen in België de gele fiche te gebruiken door gezondheidswerkers :

Port betaald door de geadresseerde

FAGG
FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR GENEESMIDDELEN EN GEZONDHEIDSPRODUCTEN (FAGG)
BELGISCH CENTRUM VOOR GENEESMIDDELENBEWAKING VOOR GENEESMIDDELEN VOOR HUMAAN GEBRUIK (BCGH)

Eurostation II
Victor Hortaplein 40 bus 40
1060 BRUSSEL

FAGG/PM 18/02/2011 12

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Inleiding

Spontane registratie van nevenwerkingen in België de gele fiche te gebruiken door gezondheidswerkers :

Maar nu ook elektronisch:

www.gelefiche.be

FAGGPN 18/02/2011 13

Vertrouwelijke melding van vermoedelijke bijwerking van geneesmiddelen aan het BCGH - Windows Internet Explorer

https://www.gelefiche.be/home/eng/eng

FAGGPN 18/02/2011

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Aanmelden - authenticatie

Inleiding

Authenticatie van de gezondheidszorgbeoefenaar via **DocCheck** (log-in en paswoord)

Vertrouwelijke melding van vermoedelijke bijwerking van geneesmiddelen aan het BCGH

Als gezondheidszorgbeoefenaar kan u via de elektronische meldingsfiche een vermoedelijke bijwerking van een geneesmiddel melden aan het BCGH (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor Geneesmiddelen voor Humaan gebruik) van het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten).

Met DocCheck worden u en het BCGH toegevoegd aan de database van de meldingsfiche.

De melding wordt automatisch afgeleverd aan het BCGH (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor Geneesmiddelen voor Humaan gebruik) van het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten).

De melding wordt automatisch afgeleverd aan het BCGH (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor Geneesmiddelen voor Humaan gebruik) van het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten).

Gegevens van de melder automatisch opgeladen naar de online fiche

CONFIDENTIALITEIT
Alle gegevens gemeld via deze elektronische fiche, met inbegrip van de gegevens betreffende de identiteit van de melder, worden vertrouwelijk behandeld conform de bepalingen van de Belgische en Europese wetgeving.

Privacy-statement

FAGGPN 18/02/2011 15

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Overzicht meldingen

Inleiding

Persoonlijke overzichtspagina:

Overzicht meldingen

Nieuwe melding

Overloopte meldingen

Voltooid meldingen

1 Nieuwe melding invoeren

2 Overloopte meldingen verwijderen/bewerken

3 Voltooid meldingen bekijken (online/PDF: printen en opslaan)

FAGGPN 18/02/2011 16

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Melding - patiëntgegevens (1/2)

Inleiding

Patiëntgegevens

Persoonlijke gegevens patiënt

1 Persoonlijke gegevens patiënt

Geboortedatum

Geslacht

Leefijd

Leefijdscategorie

FAGGPN 18/02/2011 17

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Melding - bijkomende gegevens

Inleiding

Patiëntgegevens

Bijkomende gegevens

1 Bijkomende informatie, nuttig voor de melding

2 Aangeven of bijkomende informatie volgt (email, post, fax)

FAGGPN 18/02/2011 18

Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Inleiding

Veiligheidsgegevens voor vaccins, welke stappen zijn nodig in de EU voor het bekomen van een marketing licentie?

- ICH E9-Statistische principes voor klinisch onderzoek
- CHMP/EMA Richtlijnen voor vaccin registratie:
 - <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/16465305enfin.pdf>

FAGGPN 1802/2011 19

emea European Medicines Agency

London, 19 October 2006
EMA/CHMP/VWP/164653/2005

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
CHMP

GUIDELINE ON CLINICAL EVALUATION OF NEW VACCINES

DRAFT AGREED BY VWP	May 2005
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	26 May 2005
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	31 December 2005
AGREED BY VWP	September 2006
ADOPTION BY CHMP	19 October 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	1 February 2007

This guideline replaces the Note for Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines (CPMP/VWP/463/97)

KEYWORDS Vaccines, humoral immune response, cellular immune response, vaccination schedule, immunogenicity studies, protective efficacy, effectiveness, safety

Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

4.2. EFFICACY AND EFFECTIVENESS	10
4.2.1. VACCINE EFFICACY	10
• GENERAL METHODOLOGICAL CONSIDERATIONS	10
• RANDOMISED CONTROLLED TRIALS	11
• SECONDARY ATTACK RATE STUDIES	12
• POPULATIONS FOR ANALYSIS	12
• CLINICAL ENDPOINTS	12
• CASE DEFINITION	13
• CASE DETECTION	14
4.2.2. VACCINE EFFECTIVENESS	14
4.3. SPECIAL CONSIDERATIONS FOR VACCINE DEVELOPMENT	15
4.3.1. IMMUNE INTERFERENCE	15
• VACCINES THAT CONTAIN MORE THAN ONE ANTIGEN	15
• CONCOMITANT ADMINISTRATION OF VACCINES	15
4.3.2. CROSS-REACTING IMMUNE RESPONSES	16
4.3.3. USING DIFFERENT VACCINES TO PRIME AND TO BOOST	16
4.3.4. VACCINE LOTS AND LOT-TO-LOT CONSISTENCY STUDIES	16
4.3.5. BRIDGING STUDIES	17
4.3.6. CIRCUMSTANCES IN WHICH APPROVAL SHOULD BE GIVEN ON UNLIMITED DATA	17
4.4. CLINICAL SAFETY AND PHARMACOVIGILANCE REQUIREMENTS	17
REFERENCES (SCIENTIFIC AND/OR LEGAL)	19

Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

4.4 Clinical Safety and Pharmacovigilance Requirements

If the marketing authorisation is based solely on immunogenicity studies, it is unlikely that the database would be sufficiently large to identify rare events. As a minimum, the total data from pre-authorisation studies should usually be sufficient to reliably determine the frequency of uncommon local and systemic adverse events i.e. that occur at a frequency between 1/100 and 1/1000 vaccinated persons. Unless otherwise justified, the recommended minimum sample size would be at least 3000 subjects for new vaccines. If a total safety database is projected that would be insufficient to reliably determine anticipated rare adverse events then scientific advice should be obtained from EU Competent Authorities.

FAGGPN 1802/2011 22

Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

4.4 Clinical Safety and Pharmacovigilance Requirements

If the marketing authorisation is based solely on immunogenicity studies, it is unlikely that the database would be sufficiently large to identify rare events. As a minimum, the total data from pre-authorisation studies should usually be sufficient to reliably determine the frequency of uncommon local and systemic adverse events i.e. that occur at a frequency between 1/100 and 1/1000 vaccinated persons. Unless otherwise justified, the recommended minimum sample size would be at least 3000 subjects for new vaccines. If a total safety database is projected that would be insufficient to reliably determine anticipated rare adverse events then scientific advice should be obtained from EU Competent Authorities.

FAGGPN 1802/2011 22

Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

EPAR

Bijsluiter

- Kan opgevraagd worden via www.fagg.be

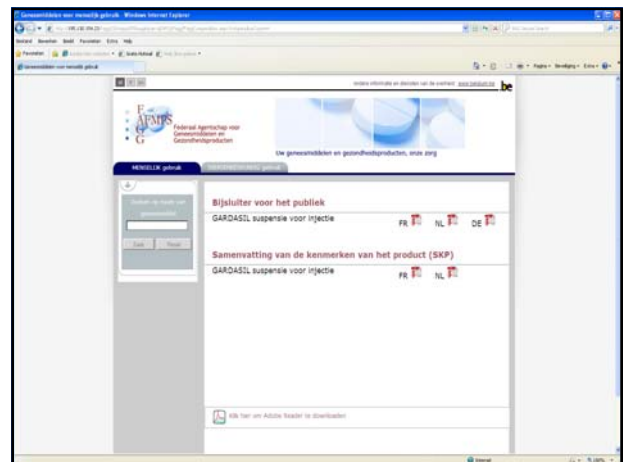
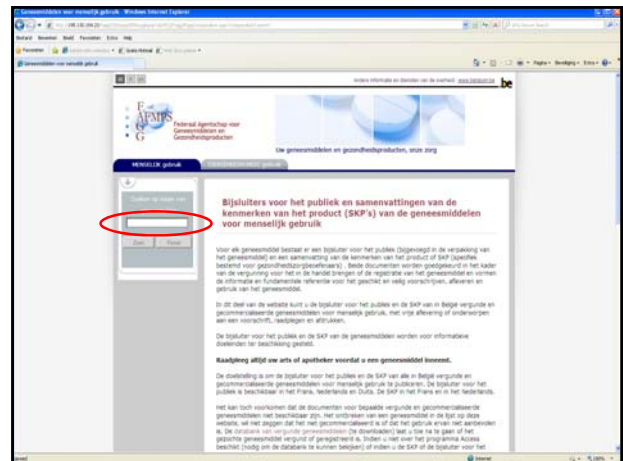
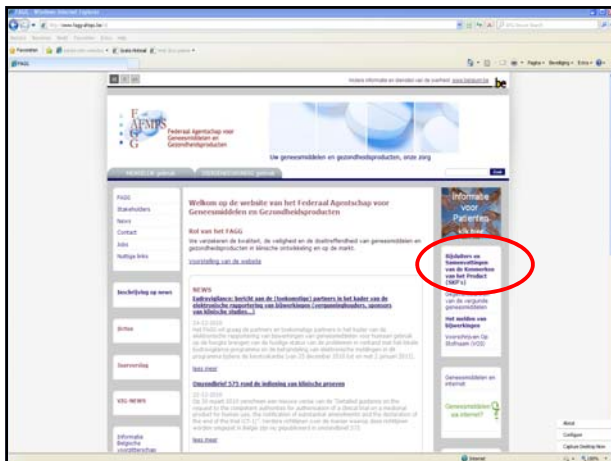
EPAR = European Public Assessment Report

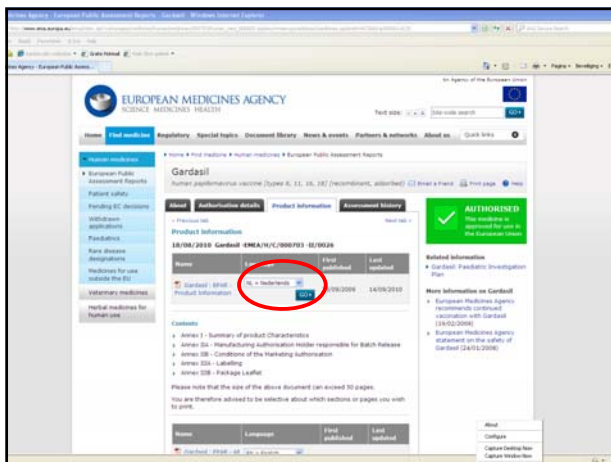
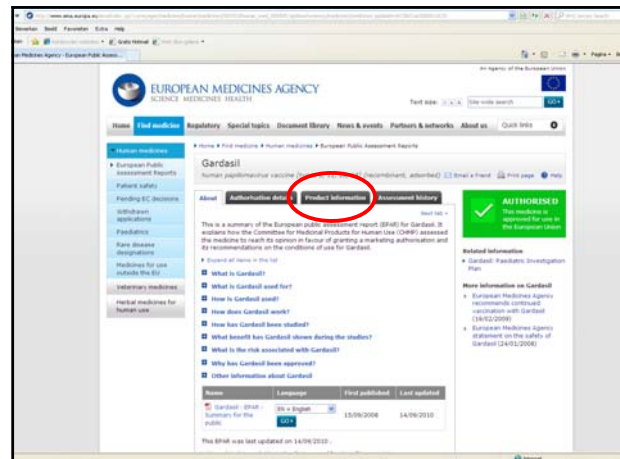
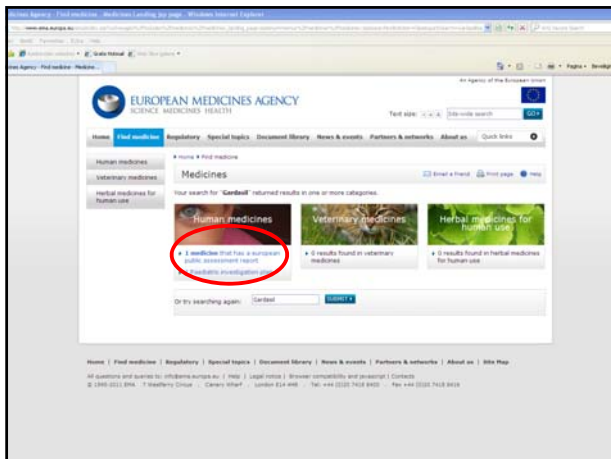
- Geeft overzicht van kwaliteit, niet-klinische en klinische gegevens (doeltreffendheid, veiligheid and risico management)

Waar te vinden?

- www.emea.europa.eu
 - Human medicines/EPAR ...
- Google: EPAR Gardasil of EPAR Cervarix

FAGGPN 1802/2011 24





Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Voorbeelden

Rotavirus vaccins (Rotarix® – RotaTeq®)

- Beide vaccins werden geregistreerd met een veiligheids-gegevensset >70.000 gevaccineerden

HPV

- Gardasil: 16.014 gevaccineerden
- Cervarix: 16.142 gevaccineerden

FAGGPN 18/02/2011 34

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Voorbeelden

En hoe zit het met pandemische H1N1 vaccins?

Oktober 2009, Belgische pers

EMA has approved experimental H1N1 vaccine

Belgian physicians syndicate:

Pandemrix is an experimental vaccine, not properly investigated, not controlled, not evaluated; be aware of the legal risks if you're going to use it...

The Belgian Ministry for Public Health has bought Pandemrix, an experimental vaccine, that has not been properly examined, nor evaluated by the authorities, ...

FAGGPN 18/02/2011 35

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Scenario van een ramp anno 2002

- WHO kondigt fase 6 af van pandemie
- 4w later isolatie van pandemische stam
- Bedrijven starten productie pandemisch vaccin
- Ondertussen eerste griep-sterfgevallen in 1 land
- Globale verspreiding griep
- Razend snel: overal overlijdens
- Na 3 maanden aankondiging vaccin klaar voor registratie
- Gegevens overgedragen aan de autoriteiten, start registratieproces 1 maand later, CHMP-advisie wordt verwacht binnen 210 dagen

⇒ Zullen er genoeg overlevende CHMP-leden zijn om een quorum te bereiken voor positief advies?

FAGGPN 18/02/2011 36

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Scenario of a disaster

Overdrijving?

- Zijn we “doom and gloom merchants”?
- Pessimistisch?

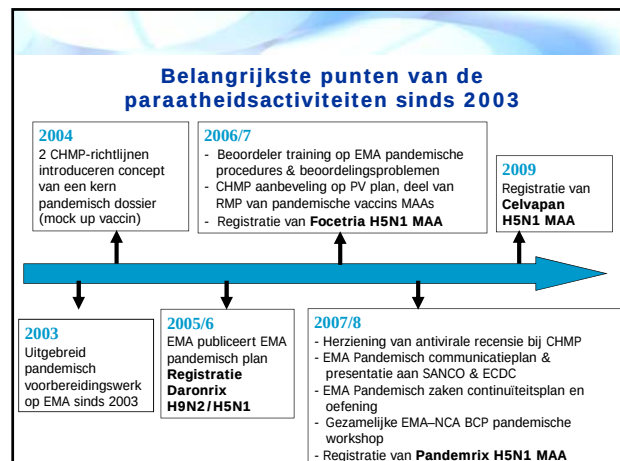
Wekken we angst op zodat de farma-industrie meer vaccins kan verkopen?

Moeten we niet voorbereid zijn op een “worst case scenario”?

- Spaanse griep scenario
 - case fatality rate >2,5%
 - 1/3 van populatie geïnfecteerd

→ minstens 80.000 sterfgevallen in België

FAGG/PN 18/02/2011 37



emea The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use
London, 5 April 2004
EMA/CPMP/VEG/4956/03

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP)

GUIDELINE ON SUBMISSION OF MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS FOR PANDEMIC INFLUENZA VACCINES THROUGH THE CENTRALISED PROCEDURE

DISCUSSION IN THE VEG	September-October 2003
TRANSMISSION TO CPMP	October 2003
RELEASE FOR CONSULTATION	November 2003
DEADLINE FOR COMMENTS	End February 2004
DISCUSSION IN THE VEG	March 2004
TRANSMISSION TO CPMP	March 2004
ADOPTION BY CPMP	March 2004
DATE FOR COMING INTO OPERATION	April 2004

Note:

emea The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use
London, 5 April 2004
CPMP/VEG/4717/03

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP)

GUIDELINE ON DOSSIER STRUCTURE AND CONTENT FOR PANDEMIC INFLUENZA VACCINE MARKETING AUTHORISATION APPLICATION

DISCUSSION IN THE VEG	July-October 2003
TRANSMISSION TO CPMP	October 2003
RELEASE FOR CONSULTATION	November 2003
DEADLINE FOR COMMENTS	End February 2004
DISCUSSION IN THE VEG	March 2004
TRANSMISSION TO CPMP	March 2004
ADOPTION BY CPMP	March 2004
DATE FOR COMING INTO OPERATION	April 2004

emea European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use
London, 23 June 2005
EMA/CHMP/VEG/19303/2004

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)

CORE SPC FOR PANDEMIC INFLUENZA VACCINES

DISCUSSION IN THE VACCINE EXPERT GROUP	May 2004 November 2004
DISCUSSION IN THE QUALITY REVIEW OF DOCUMENTS GROUP	November 2004
TRANSMISSION TO CHMP	December 2004
RELEASE FOR CONSULTATION	January 2005
DEADLINE FOR COMMENTS	April 2005
DISCUSSION IN THE VACCINE WORKING PARTY	May 2005
TRANSMISSION TO CHMP	May 2005
ADOPTION BY CHMP	June 2005
DATE FOR COMING INTO OPERATION	July 2005

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

emea European Medicines Agency
London, 21 August 2006
Doc. Ref. EMA/214301/2006

EMA PANDEMIC INFLUENZA CRISIS MANAGEMENT PLAN FOR THE EVALUATION AND MAINTENANCE OF PANDEMIC INFLUENZA VACCINES AND ANTIVIRALS

ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	14 November 2005
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	27 January 2006
DISCUSSION AT VACCINE WORKING PARTY	4-5 July 2006
ADOPTION BY CHMP	July 2006
COMING INTO OPERATION	1 September 2006

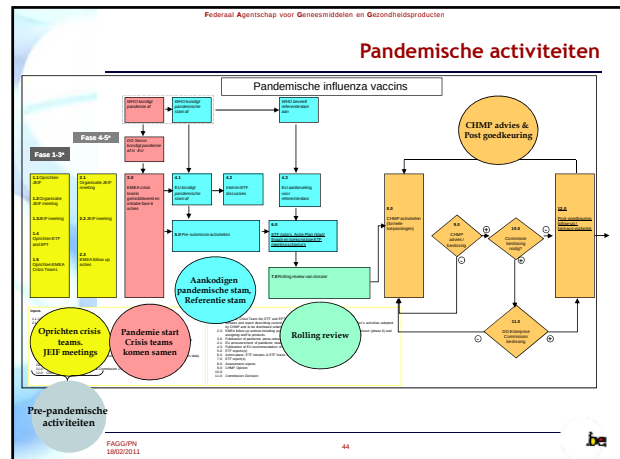
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Pandemic influenza – crisis management plan

Pandemisch plan beschrijft strategie, beleid en procedures voor:

- ...Snelle goedkeuring pandemische influenza vaccins via gecentraliseerde procedure
- ...post-autorisatie follow-up van centraal geautoriseerde vaccins en antivirale middelen
- ...reactie op veiligheidssignalen van niet-centraal geautoriseerde antivirale middelen of bij gebruik van bulk actieve substanties van (centraal geautoriseerde) antivirale middelen

FAGG/PM 18/02/2011 43



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Wat is een Mock-Up Pandemisch Vaccin?

- Mock-up vaccin = vaccin met virale antigenen, waartegen mensen immunologisch naïef zijn, bv. H9N2 / H5N1
- Wetenschappelijke gegevens van mock-up vaccins zijn relevant voor pandemische vaccins:
 - Productie- en kwaliteitsgegevens
 - Klinische ervaring in naïeve populatie
 - Evaluatie van nieuwe concepten vóór pandemie bv. Gebruik adjuvants met de bedoeling om beschikbare dosissen te verhogen, opstellen van dosage-schema

FAGG/PM 18/02/2011 45

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Mock-Up Pandemische Vaccins

Product naam	met adjuvant/ zonder adjuvant	MAH
FOCETRIA	Adjuvant met MF59	Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l MAA goedgekeurd op 2 Mei 2007
PANDEMRIX	Adjuvant met AS03	GlaxoSmithKline Biologicals SA MAA goedgekeurd op 20 Mei 2008
CELVAPAN	Zonder Adjuvant	Baxter AG MAA goedgekeurd op 4 Maart 2009

FAGG/PM 18/02/2011 46

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Risk Management Plan

- Voor deze 3 vaccins werd verbintenis aangegaan voor zorgvuldige post-marketing surveillance:
 - Elk bedrijf voert post-marketing studie uit op 9.000 patiënten
 - binnen elke leeftijdsgroep
 - gerecruteerd bij begin van vaccinatiecampagne
 - Elk bedrijf bezorgt elke maand veiligheidsrapport over de adverse reports vastgesteld bij patiënten en gezondheidswerkers
 - Bij pandemische vaccins worden adverse events specifiek opgevolgd
 - Speciale populaties, zoals zwangere vrouwen, kinderen, immuungecompromiteerde individuen, worden specifiek opgevolgd in post-marketingstudie, via gebruik van nieuw opgerichte registers en netwerken van gezondheidsspecialisten

FAGG/PM 18/02/2011 47

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Overzicht

1. Inleiding
2. Probleem situering
3. Risk management plan
4. Conclusies

FAGG/PM 18/02/2011 48

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Probleem situering

Waarom is vaccino-vigilantie zo moeilijk?

- Adverse Drug Event ≠ Adverse Drug Reaction
- Verschil tussen temporele en causale verbanden
- Meeste gebeurtenissen zijn uitzonderlijk zeldzaam binnen een bepaalde cohorte:
 - SIDS
 - autisme
 - Multiple Sclerose
 - Intussusceptie
 - Onverwacht volwassen overlijden
 -

FAGG/PM 18/02/2011 49

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Probleem situering

Evaluatie van veiligheid kan niet op zichzelf gebeuren: voor elke vaccino-vigilantie gebeurtenis is een volledige risico-baten analyse

- Rotavirus vaccin als relevant voorbeeld:
 - milde ziekte in EU <-> in Afrika 0.5 mil sterfgevallen / jaar
 - IS gevallen: hoe de ernst te evalueren?
 - Data sampling: spontane rapportering vs klinische studies

FAGG/PM 18/02/2011 50

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Overzicht

1. Inleiding
2. Probleem situering
3. Risk management plan
4. Conclusies

FAGG/PM 18/02/2011 51

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Risk Management Plan

- Historisch: Farmacovigilantie-Vaccinovigilantie:
 - Spontane rapportering: in EU, in meeste landen: erg ondermaats!
 - AE neigen tot clustering: hoe interpreteren?
 - Wat is betekenis van signalen?
 - Hoe omgaan met ADR die risico/voordeel van geneesmiddel beïnvloeden?
- Vaccin evaluatie: extreem moeilijk:
 - Vaak gezonde individuen, dus afwegen van preventie van zeldzame, maar zware aandoening tegen eveneens zeldzame ADR's,
 - ...

FAGG/PM 18/02/2011 52

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Risk Management Plan

- Farmacovigilantie-Vaccinovigilantie = frustrerend
- Ruimte voor verbetering?
- Kunnen we pro-actief zijn?
- Kunnen risico's ingeschat worden?
- Indien ja, kunnen ze geminimaliseerd of, beter, vermeden worden?

FAGG/PM 18/02/2011 53

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Risk Management Plan (RMP)

Een relevant voorbeeld (niet vaccin):
Remicade

- Succesvol geneesmiddel geregistreerd voor Reumatoïde Artritis
 - Echter ernstige nevenwerking: † door TBC
- Goedkeuring RMP: Hoe vermijdt men TBC
 - Risico minimalisatie:
 - opleiding artsen (Rx, ID, ...)
- Introductie nieuwe indicatie: Psoriasis, nieuwe artsen (dermatologen), uitvoeren RMP:
 - Geen TBC overlijdens meer

FAGG/PM 18/02/2011 54

Overview of EU Risk Management Plan Template	
Section	
1	Product information
2	Safety Specification
3	Pharmacovigilance Plan
4	Evaluation of the need for risk minimisation activities
5	Risk Minimisation Plan
6	Summary of the EU-RMP
Annex 1	Interface between EU-RMP and Eudravigilance
Annex 2	Current (or proposed if initial EU-RMP) SPC, Package Leaflet
Annex 3	Synopsis of ongoing and completed clinical trial programme
Annex 4	Synopsis of ongoing and completed pharmacoepidemiological study programme
Annex 5	Protocols for proposed and ongoing studies in pharmacovigilance plan
Annex 6	Newly available study reports
Annex 7	Other supporting data
Annex 8	Details of proposed educational programme (if applicable)

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

HPV Risk Management Plan

Cave, Gardasil en Cervarix: 2 verschillende vaccins

- Tetra- versus Bi-valent
 - HPV 6 -11: bescherming tegen wratten
- Verschillen in adjuvant systeem:
 - Cervarix bevat AS04 (mono-phosphoryl Lipid A + Alu)
 - Gardasil: enkel Alu

⇒ Mogelijks 2 verschillende veiligheidsprofielen!

FAGGPN 18/02/2011 56

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

HPV Risk Management Plan

Waar te beginnen?

Niet-klinisch programma: zowel Gardasil en Cervarix zijn clean: geen indicatie van veiligheidsproblemen

- Speciaal aandachtspunt:
 - Vaccins toegediend aan seksueel actieve meisjes/vrouwen: zwangerschap!

FAGGPN 18/02/2011 57

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Volgende stap: AE profiel in klinische studies Gardasil

Over het algemeen: hogere melding van adverse events bij Gardasil vs placebo
→ hoofdzakelijk vanwege hogere incidentie reacties thv injectieplaats

Number (%) of subjects who reported Injection site Adverse Experience by Maximum Intensity Rating (Days 1 to 5 following Any Vaccination Visit) (P 007, 011, 013, 015, 016 and 018)

	Gardasil (N=6,160) n (%)	Placebo (n=4064) n (%)
Subjects with follow up	6,069	3,992
Subjects without injection-site AEs	1,039	1,067
Subjects with injection-site AEs	5,030 (82.9)	2,927 (73.3)
Subjects with maximum intensity rating of injection-site AEs		
Mild	3,162 (52.1)	2,125 (53.2)
Moderate	1,586 (26.1)	724 (18.1)
Severe	271 (4.5)	75 (1.9)
Unknown	11 (0.2)	2 (0.1)

N = number of subjects who received 1, 2 or 3 doses of only the clinical material in the given column
n = number of subjects in the respective category

FAGGPN 18/02/2011 58

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Volgende stap: AE profiel in klinische studies Gardasil

Bescheiden toename in systemische adverse events in Gardasil groep:

	Gardasil				Placebo			
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
Gastrointestinal Disorders	1051	17.3	418	6.9	730	18.3	313	7.8
Abdominal pain	137	2.6	49	0.8	112	2.9	47	1.2
Abdominal pain upper	193	3.2	61	1.0	136	3.4	50	1.3
Diarrhoea	224	3.7	224	1.2	144	3.6	58	1.5
Nausea	370	6.1	370	3.7	251	6.3	157	3.9
Vomiting	78	1.3	78	0.0	52	1.3	2	0.1
Constipation	147	2.4	147	0.9	82	2.1	26	0.7
General Disorders and Administration Site Conditions	1116	18.4	817	13.5	726	18.2	515	12.9
Arthralgia	48	0.8	29	0.5	39	1.0	28	0.7
Fatigue	157	2.6	117	1.9	154	3.9	112	2.8
Malaise	75	1.2	49	0.8	46	1.2	33	0.8
Pain	787	12.9	611	10.1	440	11.0	336	8.4
Infectious and Infestations	1046	17.2	454	3.0	735	18.4	343	8.6
Influenza	192	3.2	46	0.8	154	3.9	51	1.3
Nasopharyngitis	353	5.8	87	1.4	245	6.1	61	1.5
Pharyngitis	20	0.3	6	0.1	40	1.0	6	0.1
Upper respiratory tract infection	93	1.5	4	0.1	59	1.5	3	0.1

FAGGPN 18/02/2011 59

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Volgende stap: AE profiel in klinische studies Gardasil

Immunologische adverse events:

- anafylactische reacties
- bronchospasme/wheezing
- urticaria

Summary of Adverse Experiences Considered to be Immunological Events

Adverse Experience (AE)	Gardasil (n= 11,778)	Placebo (n=9,686)
Anaphylactic Reaction	0	1
Vaccine Related	0	0
Intensity		
Mild	0	0
Moderate	0	0
Severe	0	1*
Bronchospasm/Wheezing	4	1
Vaccine related ^d	1	1
Intensity		
Mild	0	1
Moderate	3	0
Severe	1	0
Urticaria	12	28
Vaccine Related ^d	7	17
Intensity		
Mild	7	16
Moderate	4	7
Severe	1	5

* determined to be possible, probably or definitely vaccine related^d determined to be a serious adverse experience (SAE)

Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Volgende stap: AE profiel klinische studies Gardasil

Bij registratie is veiligheidsdatabase van klinische studies clean. Maar:

- Bijkomende veiligheidsgegevens op post-marketing niveau zijn nodig
 - opsporen zeldzame gevallen
 - + belangrijker: opsporen risicofactoren zeldzame AE!
- Indien gevonden: Risico beperkende projecten...
- Bijkomende gegevens efficaciteit/effectiviteit zijn nodig
- Post-marketing activiteiten zijn noodzakelijk!

FAGGPN 18020011 61

Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Summary Risk Management Plan Gardasil

Safety Issue	Proposed pharmacovigilance activities	Risk Minimisation Activities
Vaccination during pregnancy	Pregnancy Registry, on a voluntary basis, in USA and France. Post-marketing Safety Surveillance Study, an observational short-term database study in USA (outcome of pregnancy exposure as a part of the study).	N/A
Potential for replacement of vaccine HPV types with non-vaccine HPV types	Nordic Cancer Registry Study. Monitoring of possibility of HPV-type replacement will be a part of the Nordic Cancer Registry Study.	N/A
Duration of protection and the need for a booster dose	Nordic Cancer Registry Study. The long-term effectiveness and immunogenicity will be studied longitudinally. Adolescent Sentinel Cohort Study: Long-term immunogenicity and effectiveness (from 10 th birthday)	N/A
Unanticipated Safety Signals	Short-term (60 days following vaccination) safety: Post-marketing Safety Surveillance Study, an observational short-term database study, in USA. Long-term Safety: Nordic Cancer Registry Study. Long-term safety: Adolescent Extension Study	N/A

Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Summary Risk Management Plan Cervarix (1)

Proposed pharmacovigilance activities	Proposed risk minimisation activities
Safety concern	
Auto-immune diseases (AIDs)	Ongoing Study IIPV 008 Not applicable at this stage.
	Post-licensure prospective cohort study (AIDs study, Scotland) Not applicable at this stage.
Missing information	
Use in HIV positive women	HPV-020 (South Africa) SPC proposed wording "There are no data on the use of Cervarix in subjects with impaired immune responsiveness such as HIV infected patients or patients receiving immunosuppressive treatment. As with other vaccines, an adequate immune response may not be elicited in these individuals."
Use in co-administration with other vaccines	HPV-018 (US) IIPV-029 (Europe) IIPV-042 (Europe) SPC proposed wording "Data have not been generated on the concomitant administration of Cervarix and other vaccines."

Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Summary Risk Management Plan Cervarix (2)

Pregnancy outcomes after vaccination	Ongoing Study IIPV 008 Ongoing Study HPV 009 Ongoing Study HPV-007 Ongoing Study HPV-015 US-based Pregnancy Register HPV-040 CRT (Finland) Post-licensure prospective cohort study (Scotland)	SPC proposed wording "These data are insufficient to recommend use of Cervarix during pregnancy. Vaccination should, therefore, be postponed until after completion of pregnancy."
Other Plans and Considerations		
Long-term efficacy	IIPV-008 LTFU (Finland cohort) via Finnish Cancer Registry	Not applicable at this stage.
HPV Type Replacement	HPV-040 CRT (Finland) Post-licensure prospective cohort study (Scotland)	Not applicable at this stage.
Males	HPV-011 (Phase I/II) HPV-040 CRT (Finland)	Not applicable at this stage.

Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Risk Management Plan HPV vaccins

Waar staan we nu?

- Bijkomende gegevens zijn op komst
- Vaccinovigilantie bezorgt ons maagzuur:
 - Overlijden 3 meisjes in temporeel verband met vaccinatie
 - Cluster van 2 Spaanse meisjes, gehospitaliseerd met epilepsie...

Zijn dit signalen?

Of kunnen we dit niet beoordelen door een gebrek aan onderliggende incidentie/prevalentie?

FAGGPN 18020011 65

Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

De nachtmerrie van elke vaccinator



Nathalie Morton gestorven 2 uur na vaccinatie

TIMESONLINE

September 25, 2009
Friends pay tribute to schoolgirl cancer jab victim Natalie Morton

Drug alert to the healthcare community advising them of the recall of the human papillomavirus (HPV) vaccination batch quarantined following the death of a 14-year-old girl

FAGGPN 18020011 66

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

De nachtmerrie van elke vaccinator



THE Sun

Tragic Natalie 'not killed by cancer jab'

By ANDREW PARKER
Published: 30 Sep 2009

TRAGIC schoolgirl Natalie Morton did NOT die as a result of a cancer jab, it was thought last night. Early tests on the 14-year-old showed she had "a serious underlying medical condition". Natalie died hours after being given a Cervarix injection as part of a school inoculation programme. There was chaos last night as some health and schools chiefs suspended vaccinations while the batch used at her school in Coventry was tested.

There ARE side-effects that we're NOT being told about

Published: 06 Oct 2009

MUMS are fighting back over the controversial cervical cancer jab being dished out to young Scots schoolgirls.

FAGGPN 18/02/2011 67

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

De nachtmerrie van elke vaccinator

MHRA press release: 29 sept 2009

Het risico/voordeel profiel van Cervarix blijft positief en veiligheid en efficaciteit van het vaccin werd uitgebreid onderzocht in klinische studies voor licentie werd toegekend.

Meer dan 1.4 miljoen dosissen van het HPV vaccin werden reeds toegediend in de UK, met slechts iets meer dan 2000 rapporteringen van adverse reactions.

Het leven van vele vrouwen zal gered worden als direct resultaat van dit vaccin.

FAGGPN 18/02/2011 68

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

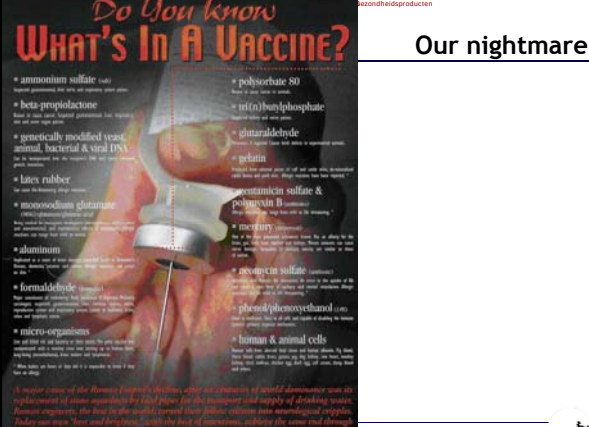
Our nightmare



FAGGPN 18/02/2011 69

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Our nightmare



FAGGPN 18/02/2011 70

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

En het gaat verder, veel verder

Nogmaals AIDS en plotselinge dood als bijwerking van vaccinaties: statistische gegevens en een mogelijk oorzakelijk mechanisme. Aanleiding voor dit hoofdstuk is de plotselinge dood - op school - van een gezonde Britse tiener van 14 jaar, enkele uren nadat ze een HPV-vaccinatie met Cervarix (GlaxoSmithKline) had gekregen. Al meteen werd in de media het plotselinge overlijden gelinkt aan de enkele uren daarvoor toegediende vaccinatie. Maar snel daarna - op 2-10-2009 - berichtte de Daily Mail vertaald naar Nederlands nieuws: [...] Meisje niet dood door hpv-vaccin. Het Britse 14-jarige meisje dat deze week kort na inenting met een vaccin tegen baarmoederhalskanker overleed, had een kwaadaardige tumor in haar borst. Volgens de resultaten van autopsie zou ze zijn overleden door uitzaaïngen naar haar hart en longen en niet als gevolg van de vaccinatie. Het meisje, Nathalie Morton, kreeg de prik maandag op de Coventry's Blue Coat Church School. Enkele uren later zakte ze in elkaar, naar nu bekend is omdat een tumor de bloeddoorvoer via de aorta verhinderde [...]

FAGGPN 18/02/2011 71

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

En het gaat verder, veel verder

Dit laatste krantenbericht deed me echter al meten denken aan een poging om het overlijden van het meisje af te voeren naar de doofpot, want dan zouden er nog veel meer meisjes en jonge kinderen moeten leiden aan onder meer tumoren die plotseling bloedvaten zouden afknellen. Voor ik uitleg hoe haar overlijden inderdaad door de vaccinatie kan zijn veroorzaakt, eerst nog het volgende: Het U.S. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) houdt statistieken bij van bijwerkingen van vaccinaties en daarbij wordt ook een lijst bijgehouden van overlijdensgevallen. Die dodenlijst bevat enkele rubrieken, te weten een lijst van 'klassieke' AIDS, een lijst met plotseling overlijden na vaccinatie die is opgedeeld in diverse leeftijdscategorieën, een lijst met plotselinge hartdood en een lijst met doden na vaccinatie met het HPV-vaccin Gardasil. Net als Gardasil bevat Cervarix aluminium hydroxide en dan ook nog tweemaal zoveel. Sinds het begin van de rapportages in 1990 overleden er alleen al in Amerika 1172 kinderen onder de twee jaar na vaccinatie aan AIDS! Baby's onder de 6 maanden zijn oververtegenwoordigd. Er stierven 45 mensen vanaf 6 maanden tot ouder dan 65 jaar een plotselinge dood na vaccinaties plus nog 4 die overleden aan een plotselinge hartdood. Het aantal meisjes dat is overleden na vaccinatie met Gardasil is tot dit moment 48.

FAGGPN 18/02/2011 72

En het gaat verder, veel verder

[...] Ratner, D et al. beschrijven in hun publikatie getiteld: 'Chronic dietary anticholinesterase poisoning' in *Isr. J. med. Sci.* 19 (1983) 810-814, vijf gevallen van een anticholinesterase-vergiftiging, waaruit blijkt dat met het eten van een voeding, die wel of niet voldoende (spoor)elementen bevat, 'de kous nog niet af is'. Wel blijkt het ook in dit geval heel goed te zijn dat een voeding onder alle omstandigheden voldoende (spoor)elementen bevat.

Cholinesterase is het enzym dat de stof acetylcholine in het lichaam moet omzetten in choline en azijnzuur. Acetylcholine, een zogenoemde neurotransmitter, zorgt voor de prikkeloverdracht van zenuwen naar spieren. Het enzym cholinesterase maakt dus dat de werking van deze neurotransmitter acetylcholine plaatselijk en tijdelijk is. Immers, zou dit acetylcholine niet tijdig weer worden afgebroken door het enzym cholinesterase, dan zou er te veel van dit acetylcholine in omloop blijven en in het lichaam op onjuiste plaatsen ongewenste effecten veroorzaken. Er ontstaat dan een acetylcholine-vergiftiging, die onder meer tot uiting komt via chronische maag-darmsymptomen, zoals misselijkheid, overgeven en diarree, en niet-specifieke klachten zoals: nervositeit, slapeloosheid, duizeligheid, enz.

De activiteit van het enzym cholinesterase neemt dus in het bloed af als gevolg van de vergiftiging met dit anticholinesterase afkomstig van het pesticide. Het pesticide blokkeert dus het enzym dat er voortdurend voor moet zorgen, dat het bij een prikkeloverdracht vrijgekomen acetylcholine tijdig weer wordt afgebroken tot choline en azijnzuur [...] overleden na vaccinatie met Gardasil is tot dit moment 48.

FAGGPN
18/02/2011

73



En het gaat verder, veel verder

In mijn ogen is die onschuldige en op een recente foto ook gezond ogende 14-jarige Natalie Morton het slachtoffer geworden van de misdadige aanzet door de overheid van het spelen van Russische roulette met als inzet haar eigen leven en alle ellende die daar voor haar nabestaanden uit voortvloeit.

En het meest gemene daarvan is dan ook nog dat aan die kinderen en hun ouders niet verteld wordt dat die kinderen worden uitgenodigd voor een spelletje Russische roulette. Hoewel Russische roulette een zeer verwerpelijk spel is, zijn in het echt de deelnemers hieraan zich altijd wel bewust aan welk spel ze actief deelnemen. Daarom is wat de overheid deze kinderen aandoet nog vele malen verwerpelijker en misdadiger. Dit moet zo snel mogelijk worden gestopt!!!!

FAGGPN
18/02/2011

74



Risk Management Plan HPV vaccins

Vaccinovigilantie berust op:

➤ Analyse gebaseerd op 'verwacht' versus 'waargenomen'

• Is waargenomen incidentie van alle ernstige aandoeningen die mogelijks voorkomen bij vaccinatie gekend?

o Wat is incidentie van onverwachte, onverklaarbare sterfgevallen bij jonge meisjes?

o Kennen we incidentie van Diabetes, MS, Thyroiditis, Juv. Rhe Arth,.....

➤ Tot op vandaag zijn deze incidenties niet gekend

FAGGPN
18/02/2011

75



Risk Management Plan HPV vaccins

Human Papilloma Virus Immunization in Adolescent and Young Adults

A Cohort Study to Illustrate What Events Might be Mistaken for Adverse Reactions

Claire-Anne Segrist, MD,* Edwin M. Lewis, MPH,† Juhani Eskola, MD,‡
Stephen J. W. Evans, MSc,§ and Steven B. Black, MD||

Background: The large-scale implementation of human papilloma virus (HPV) immunization will be followed by cases of autoimmune diseases occurring in temporal association with immunizations. To anticipate events that might be mistakenly assumed to be caused by immunization, their prevalence was monitored before vaccine introduction.

Method: Cohort study carried out within a database of female adolescents (n = 214,896) and young adults (n = 221,472) followed in the pre-HPV vaccine era (2005), comparing rates of emergency consultations, hospitalizations and outpatient consultations, and estimation of risks of coincident associations.

Conclusion: The distinction between HPV vaccine-caused adverse reactions and events only observed by chance in temporal association is difficult. The prior use of population-based data allows for identification of issues of potential concern, for monitoring the impact of large-scale interventions and for addressing rapidly vaccine-safety issues that may compromise vaccine programs.

Key Words: vaccine safety, temporal associations, adolescent immunization, autoimmunity, public health
(*Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 979-984)

FAGGPN
18/02/2011

76



Risk Management Plan HPV vaccins

Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines

Steven Black, Juhani Eskola, Claire-Anne Segrist, Neal Halsey, Neri MacDonald, Barbara Law, Elizabeth Miller, Nick Andrews, Julia Stowe, Daniel Salmon, Kirsten Vennema, Hector S Llorca, Aysha Akhtar, Mike Gold, Gabriel Ovello, Patrick Zuber, Dana Pfeiffer, Claudio Vellozzi

Because of the advent of a new influenza A H1N1 strain, many countries have begun mass immunisation programmes. Awareness of the background rates of possible adverse events will be a crucial part of assessment of possible vaccine safety concerns and will help to separate legitimate safety concerns from events that are temporally associated with but not caused by vaccination. We identified background rates of selected medical events for several countries. Rates of disease events varied by age, sex, method of ascertainment, and geography. Highly visible health conditions, such as Guillain-Barré syndrome, spontaneous abortion, or even death, will occur in coincident temporal association with novel influenza vaccination. On the basis of the reviewed data, if a cohort of 10 million individuals was vaccinated in the UK, 21-5 cases of Guillain-Barré syndrome and 5-75 cases of sudden death would be expected to occur within 6 weeks of vaccination as coincident background cases. In female vaccinees in the USA, 86-3 cases of optic neuritis per 10 million population would be expected within 6 weeks of vaccination. 397 per 1 million vaccinated pregnant women would be predicted to have a spontaneous abortion within 1 day of vaccination.

FAGGPN
18/02/2011

77



Overzicht

1. Inleiding

2. Probleem situering

3. Risk management plan

4. Conclusies

FAGGPN
18/02/2011

78



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Conclusies

Vaccino-vigilantie is “hell of a job”:

- Achtergrond incidentie van algemene, maar zeldzame aandoeningen ontbreekt
 - Uitdaging voor iedereen werkzaam binnen dit domein: Nood aan gegevens!!!!
- Enkele fatale gevallen binnen een cluster: elk temporeel verband met vaccinatie wordt geacht “een signaal” te zijn
- Duidelijke definitie van “een signaal” ontbreekt!
- Risico's zijn overal, maar we hebben gegevens nodig om ermee te kunnen leven!

FAGG/PN
18020011

79