

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE LA COVID

RAPPORT N°1 : depuis la mise à disposition en France le 19 décembre 2022 au 12 janvier 2024

VIDPREVTYN BETA Protéine Spike de SARS-CoV-2 (souche B.1.351) et un adjuvant AS03

Référence de l'enquête	E-2021-00799
Date d'ouverture de l'enquête	
CRPV rapporteur	Amiens et Rouen
Nom des experts rapporteurs *	
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV) nommés par l'ANSM	
CRPV coordonnateur (le cas échéant)	Tours et Dijon
Noms des experts points de contact *	
Nom du ou des laboratoires	Sanofi Pasteur
Date(s) du ou des rapports semestriels précédents +/- présentation en CSP Surveillance et Pharmacovigilance (Formation restreinte Expertise)	NA
Période couverte par le rapport	19/12/2022 au 12/01/2024

L'ANSM, après avoir vérifié que les experts nommés rapporteurs de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 n'avaient pas de liens à déclarer avec les laboratoires exploitant l'un des vaccins contre la COVID-19 en France et que leurs DPI étaient à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard de ce rapport.

Table des matières

RESUME	4
I/ Introduction.....	5
II/ Généralités sur VidPrevtyl Beta (Protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant ASO3).....	6
III/ Contexte/Objectifs/Périmètres	6
IV/ Méthodes.....	7
V/ Résultats et discussions	7
Analyse et expertise des effets indésirables graves (n= 2).....	11
Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves (n=1)	11
VI/ Conclusions des CRPV rapporteurs.....	12
ANNEXES	13

ABREVIATIONS

/.../

ANSM : Agence Nationale de sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

HAS : Haute Autorité de Santé

SOC : Système classe organe

1- Introduction

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens et le CRPV de Rouen assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin VidPrevtyl Beta. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes. L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Elle peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un événement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence. Aussi ce rapport présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge.

2- Méthode

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance du 19/12/2022 au 12/01/2024 ainsi qu'à partir des données de la littérature internationale (Pubmed) et de la base mondiale de Pharmacovigilance (Vigilyze). Une analyse d'éventuels faits marquants après la période de gel des données de ce rapport a été réalisée.

3- Principaux résultats et discussion

Sur la période du rapport, 33 283 doses ont été administrées majoritairement chez les plus de 65 ans. Si l'indication « en rappel » semble respectée, on note néanmoins 452 premières doses et 348 deuxièmes doses qui semblent correspondre à un mésusage. De la même manière on constate 55 injections chez les moins de 15 ans, pour un total de 178 injections entre 5 et 18 ans.

Sur la période d'étude, 8 cas ont été validés chez 4 femmes et 4 hommes, âgés en moyenne de $57,4 \pm 24$ ans, soit un taux de notification pour 100 000 injections de 24,04 [7,38-40,7]. L'évolution était favorable dans plus de 60% des cas au moment de la notification. Parmi ces cas, 2 sont médicalement significatifs.

Plus de 62% des cas décrivent des effets d'immunogénicité attendus survenus dans des délais brefs. Deux cas isolés ont été jugés inattendus, un cas rapportant un tableau compatible avec une pseudo polyarthrite rhizomélisque non confirmée au moment de la notification et un cas de zona facial, effets non mentionnés dans le RCP, rapportés également avec les autres vaccins contre la COVID-19 sans signal retenu à ce jour.

4- Conclusions

A l'issue du suivi renforcé de pharmacovigilance, il n'y a pas de signal potentiel, ni de signal confirmé de sécurité ou d'événement sous surveillance retenus pour le Vidprevtyl Beta®.

Compte tenu de l'arrêt de commercialisation de la spécialité Vidprevtyl Beta® et la date de péremption du dernier lot (31/01/2024), nous proposons l'arrêt du suivi renforcé de pharmacovigilance pour ce vaccin.

I/ Introduction

	PRINCEPS
Nom commercial	VidPrevtyl Beta, solution et émulsion pour émulsion injectable. Vaccin contre la COVID-19 (recombinant avec adjuvant)
DCI	SARS-CoV-2 prefusion Spike delta TM protein, recombinant (B.1.351 strain et un adjuvant ASO3
Classe ATC	vaccins, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX03
Excipient(s) à effet notable <i>(si nécessaire)</i>	N/A
Forme pharmaceutique et dosage	VidPrevtyl Beta, solution et émulsion pour émulsion injectable Une dose (0,5 ml) contient 5 microgrammes de la protéine Spike de SARS-CoV-2 (souche B.1.351) et un adjuvant ASO3 composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL-alpha-tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes).
Classe pharmacologique	vaccins, autres vaccins viraux
Indication(s)	VidPrevtyl Beta est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 en rappel (une fois) au moins 4 mois après une primo vaccination chez les adultes ayant précédemment reçu un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral contre la COVID-19 chez les adultes de 18 ans et plus¹.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste 1
Procédure d'enregistrement <i>(pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)</i>	Procédure centralisée (Pays rapporteur = Allemagne ; Pays Co-rapporteur = Norvège)
PSUR : EURD list,² (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	Pays rapporteur = République tchèque DLP : 09/11/2023 Fréquence de soumission = 6 mois
Titulaire d'AMM / Exploitant	Sanofi Pasteur
Date d'obtention de l'AMM	10/11/2022
Date de commercialisation en France	18/11/2022
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)	Tous

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/strategie_de_vaccination_contre_la_covid_19_place_du_vaccin_vidprevtyl_beta_rapport.pdf

² http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910

II/ Généralités sur VidPrevtyl Beta (Protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant ASO3)

A. Données de pharmacodynamie

VidPrevtyl Beta® est un vaccin avec adjuvant composé de la protéine Spike (S) recombinante trimère soluble du SARS-CoV-2 (souche B.1.351), stabilisée dans sa conformation de préfusion et déletée de ses domaines transmembranaires et intracellulaires. L'association de l'antigène et d'un adjuvant (ASO3 : squalène, DL-alpha-tocophérol et de polysorbate 80) augmente l'ampleur de la réponse immunitaire, ce qui peut contribuer à la protection contre la COVID-19.

Il est présenté sous la forme de deux flacons multidoses (flacon d'antigène et flacon d'adjuvant) qui doivent être mélangés avant utilisation. Après reconstitution, le flacon de vaccin contient 10 doses de 0,5 mL.

B. Données pharmacocinétique Sans objet.

C. Population cible, indication(s) et posologie

VidPrevtyl Beta® est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 en rappel (une fois) au moins 4 mois après une primo-vaccination chez les adultes ayant précédemment reçu un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral contre la COVID-19 chez les adultes de 18 ans et plus¹. Il s'administre par voie intramusculaire en dose unique de 0,5ml au moins 4 mois après une précédente dose vaccinale contre la COVID-19.

Le vaccin VidPrevtyl Beta® ne peut être proposé que pour les adultes de 18 ans et plus, primo-vaccinés, avec un vaccin à ARN messager (Comirnaty® de Pfizer-BioNTech ou Spikevax® de Moderna) ou avec un vaccin à vecteur adénoviral (JCovden® de Janssen ou Vaxzevria® de AstraZeneca). A ce stade, le vaccin de Sanofi ne peut être utilisé qu'à une seule reprise, conformément à son autorisation de mise sur le marché. L'utilisation du vaccin VidPrevtyl Beta® est une alternative pour les personnes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent plus recevoir un vaccin à ARN messager².

D. Avis de la HAS

Pas de SMR disponible pour ce médicament.

III/ Contexte/Objectifs/Périmètres

Un suivi de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens et le CRPV de Rouen assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin VidPrevtyl Beta® du laboratoire SANOFI. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes.

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/strategie_de_vaccination_contre_la_covid_19_place_du_vaccin_vidprevtyl_beta_rapport.pdf
² https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_no2023-17_-_campagne_de_vaccination_contre_le_covid-19_a_l_automne_23.pdf

L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques et peut donc conduire à écarter un évènement indésirable observé car lié à une autre cause que le vaccin. Aussi ce rapport présente uniquement les effets indésirables enregistrés depuis le 19 décembre 2022 et pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge

Après la date de clôture du rapport nous avons été informées par le laboratoire SANOFI de l'arrêt de commercialisation de VidPrevtyl Beta® à écoulement du stock à la date de péremption du dernier lot, soit le 31 janvier 2024.

IV/ Méthodes

A. Données issues des bases de PV

Critères de la requête dans la BNPV:

- Produit «VidPrevtyl Beta»,
- Date de saisie initiale de la version zéro du cas : toute la BNPV jusqu'au 12/01/2024,
- Imputabilité OMS : Suspect/Interaction,
- Gravité : Cas graves et non graves,
- Effets : Pas de restriction,
- Population : Pas de restriction.

B. Données d'exposition

Ces données, arrêtées au 12/01/2024, ont été fournies par l'ANSM.

C. Données de la littérature:

Interrogation PubMed par les CRPV rapporteurs.

D. Autres

Données Vigilyze analysées par les CRPV rapporteurs.

V/ Résultats et discussions

A. Données en France

1. Données de vaccination :

Nombre de doses injectées au 12/01/2024

	Rang vaccinal								Total général
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Femme	205	151	668	4117	8055	3594	109	5	16904
Homme	242	194	697	3905	7648	3515	133	2	16336
NR	5	3	5	10	8	11	1		43
Classes d'âge									

05-11	1	4	1						6
12-15	8	6	22	10	2	1			49
16-18	15	24	44	33	7				123
19-25	77	52	79	130	43	1			382
26-29	43	32	61	104	39	4			283
30-49	146	94	346	1429	650	88	3		2756
50-64	65	68	387	2677	3544	1011	27	1	7780
65-74	51	35	264	2205	6417	2819	84	2	11877
75-84	28	27	110	1068	3697	2336	103	2	7371
85+	18	10	53	375	1312	860	26	2	2656
Total général	452	348	1370	8032	15711	7120	243	7	33283

Sur la période du rapport, 33 283 doses ont été administrées chez autant de femmes que d'hommes et majoritairement chez les plus de 65 ans. Si l'indication « en rappel » semble respectée, on note néanmoins 452 premières doses et 348 deuxièmes doses qui semblent correspondre à un mésusage. De la même manière on constate 55 injections chez les moins de 15 ans, pour un total de 178 injections entre 5 et 18 ans.

2. Caractéristiques générales des cas :

Sur la période d'étude (19/12/2022 au 12/01/2024), 8 cas ont été validés et transmis aux CRPV rapporteurs. Ils concernent 4 femmes et 4 hommes, âgés en moyenne de $57,4 \pm 24$ ans (médiane 54,5 ans et extrêmes 22 à 90 ans). Parmi ces cas, 2 sont médicalement significatifs (tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques générales des cas

	Nombre de cas Total	
	N = 8	%
Nombre de cas enregistrés dans la BNPV		
Cas déclarés par les professionnels de santé	6	75
Cas déclarés par les patients/usagers	2	25
<i>Cas confirmés médicalement</i>	0	
Cas non graves, n	6	75
Sexe		
Masculin	3	50
Féminin	3	50
Tranches d'âge, n (%)		
6 mois-4ans		
5-11 ans		
12-15 ans		
16-18 ans		
19-24 ans	1	17
25-29 ans		0
30-49 ans	1	17
50-64 ans	2	33
65-74 ans	1	17

75-84 ans		0
85 ans et plus	1	17
Non renseigné		
Cas graves, n	2	25
Critère de gravité		
Décès		
Mise en jeu du pronostic vital		
Hospitalisation		
Invalidité ou incapacité		
Médicalement significatif	2	100
Sexe, n		
Masculin	1	50
Féminin	1	50
Tranches d'âge, n		
6 mois-4ans		
5-11 ans		
12-15 ans		
16-18 ans		
19-24 ans		
25-29 ans		
30-49 ans	1	50
50-64 ans		
65-74 ans		
75-84 ans		
85 ans et plus	1	50
Non renseigné		

3. Analyse et expertise des effets/événements d'intérêt de cette nouvelle période de suivi :

La répartition par SOC est présentée dans le Tableau 2. Plus de 62% des cas décrivent des effets d'immunogénicité attendus (dont 1 médicalement significatif) (tableau 3) survenus dans des délais brefs (tableau 4).

L'évolution était favorable dans plus de 60% des cas au moment de la notification (tableau 5).

Tableau 2 : Répartition des effets indésirables par système classe organe.

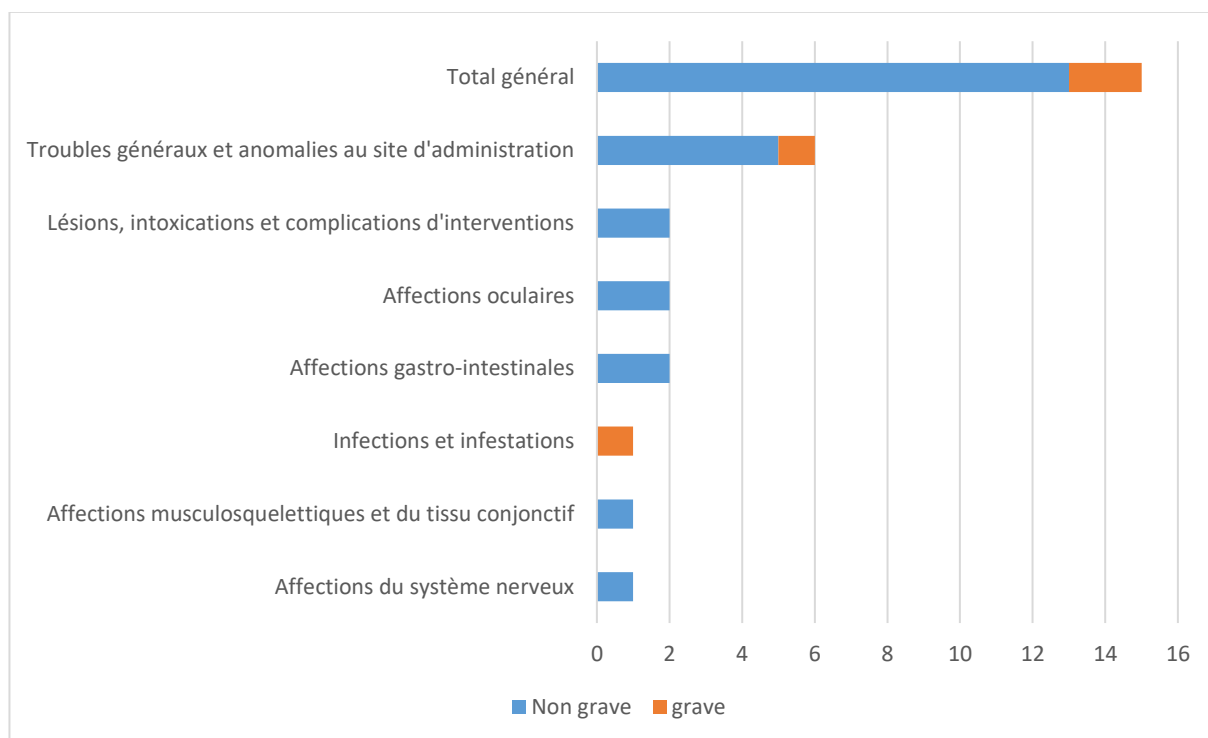


Tableau 3 : Répartition des effets indésirables par PT

	Non grave	Grave	Total	%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5	1	6	40,0
Asthénie	1		1	6,7
Malaise		1	1	6,7
Réaction au site d'une vaccination	1		1	6,7
Syndrome grippal	3		3	20,0
Lésions, intoxications et complications d'interventions	2		2	13,3
Réaction à une immunisation	2		2	13,3
Affections gastro-intestinales	2		2	13,3
Trouble gastro-intestinal	2		2	13,3
Affections oculaires	2		2	13,3
Gêne oculaire	1		1	6,7
Prurit de l'oeil	1		1	6,7
Affections du système nerveux	1		1	6,7
Céphalée	1		1	6,7
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1		1	6,7
Polyarthrite	1		1	6,7
Infections et infestations		1	1	6,7
Zona		1	1	6,7
Total général	13	2	15	100,0

Tableau 4 : délais de survenue

Délai de survenue, N (%)		%
J0	1	12,5
J1	4	50
J2	2	25
J7	1	12,5

Tableau 5 : évolution des cas

Évolution, N (%)		%
Rétabli/résolu	3	37,5
En cours de rétablissement/résolution	2	25
Non rétabli/non résolu	3	37,5

Analyse et expertise des effets indésirables graves (n= 2)

Aucun cas marquant n'a été reçu sur la période de suivi.

Deux cas graves ont été rapportés :

- 1 cas rapportant la survenue d'un malaise à J2 de la vaccination suivi le lendemain de l'apparition d'un syndrome grippal chez un octogénaire sans antécédent rapporté. Test Covid prévu, pas de résultat connu. Malaise d'évolution favorable mais syndrome grippal non résolu au moment de la notification.
- 1 cas de zona facial survenu à J2 d'une vaccination associant Vidprevtyn Beta® et VaxigripTetra® chez une quadragénaire à l'antécédent de varicelle dans l'enfance. Evolution favorable.

Si le premier cas décrit une symptomatologie attendue, le zona ne figure pas aux RCP de Vidprevtyn Beta® et de VaxigripTetra®.

Analyse et expertise des effets indésirables inattendus (non listés) non graves (n=1)

Parmi les cas non graves, on note chez un nonagénaire, la survenue à J7 d'une cinquième dose utilisant Vidprevtyn Beta® (vaccinations antérieures par Comirnaty®), de douleurs articulaires diffuses, y compris des ceintures, faisant suspecter une pseudo-polyarthrite rhizomélique ; en attente de confirmation au moment de la notification.

B. Données mondiales

Au 27/02/24, l'interrogation de Vigilyze retrouve 561 cas impliquant la spécialité Vidprevtyn Beta® dont 96,4% proviennent du Royaume Uni et 16 cas français. Ils concernent dans 53,1%, des femmes, 36,3% des hommes et le sexe est inconnu dans les autres cas.

Les effets indésirables les plus fréquents sont retrouvés parmi les troubles généraux, les affections neurologiques, musculo-squelettiques et gastro-intestinales.

Dans 75,9%, les notificateurs sont des non professionnels de santé.

Il y a un total de 20 cas de décès (3,6%), provenant tous du Royaume Uni, qui concernent des patients, 12 hommes et 8 femmes, âgés entre 74 et 95 ans. Ces décès sont survenus entre J0 et 1 an post-vaccination, majoritairement dans les 15 jours (médiane 5 jours) avec un lien à la vaccination discutable et parfois exclu (infection Covid-19, décès noté de cause naturelle, évolution de cancers...).

Ces cas ne soulèvent pas de signal potentiel à ce stade.

C. Données de la littérature (ex : Micromedex, Martindale, Pubmed)

Nous n'avons pas identifié de publications susceptibles d'identifier un signal de sécurité.

D. Situations particulières

Durant la période de l'enquête, aucun cas d'erreur médicamenteuse, d'exposition chez la femme enceinte, de mésusage, de surdosage ou d'inefficacité n'a été rapporté.

E. Données générales sur les cas graves survenus en France issus du laboratoire

Sur la période de l'enquête, le laboratoire Sanofi, rapporte n'avoir reçu aucun cas grave impliquant sa spécialité Vidprevtyn Beta® survenu sur le territoire national.

F. Données expertisées en dehors de la période de suivi

Aucune

VII/ Conclusions des CRPV rapporteurs

Le suivi de pharmacovigilance du vaccin Vidprevtyn Beta® sur une période 13 mois relève 8 cas d'effets indésirables majoritairement non graves et attendus sur un total de 33 283 injections, soit un taux de notification pour 100 000 injections de 24,04 [7,38-40,7]. Deux cas isolés ont été jugés inattendus, un cas rapportant un tableau compatible avec une pseudo polyarthrite rhizomélique non confirmée au moment de la notification et un cas de zona facial, effets non mentionnés dans le RCP, rapportés également avec les autres vaccins contre la COVID-19 sans signal retenu à ce jour.

A la suite du suivi renforcé de pharmacovigilance sur ce vaccin, il n'y a pas de signal potentiel, ni de signal confirmé de sécurité ou d'événement sous surveillance retenus.

Compte tenu de l'arrêt de commercialisation de la spécialité Vidprevtyn Beta® et la date de péremption du dernier lot (31/01/2024), nous proposons l'arrêt du suivi renforcé de pharmacovigilance pour ce vaccin.

➤ **Définitions :**

Les effets/ évènements indésirables peuvent être classés en :

- **événements à surveiller** : l'analyse des cas remontés montre une gravité, une fréquence et/ou un caractère inattendu au regard de la connaissance du profil de risque, sans que les informations soient suffisamment étayées pour conclure sur un rôle du vaccin ;
- **signal potentiel** : l'analyse des cas remontés suggère un rôle potentiel du vaccin sans qu'il soit possible de conclure. Ces effets font l'objet d'une surveillance spécifique et sont transmis à l'Agence européenne des médicaments (EMA) ;
- **signal confirmé** : Signal détecté en France et confirmé au niveau européen. Le lien entre l'effet indésirable et le vaccin est avéré. Des mesures de santé publique sont mises en place afin de prévenir ou réduire la probabilité de survenue du risque chez les personnes vaccinées.