

Plan d'action contre la grippe pandémique

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait au plan d'action contre la grippe pandémique. Elle comporte un sommaire des événements historiques qui se sont déroulés lors de sa première introduction en octobre 2009.

DIAPOSITIVE 2

Elle fournit des informations brèves, d'ordre général, sur la grippe pandémique, sur des faits spécifiques concernant la pandémie H1N1 2009 et sur l'intervention de la FDA face à la pandémie H1N1, notamment les activités du Center for Biologics Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche des produits biologiques), ou CBER.

Le sujet couvre l'homologation des vaccins H1N1, ainsi que les voies réglementaires d'homologation des vaccins contre les pandémies, puis il aborde très brièvement l'autorisation d'utilisation en cas d'urgence.

DIAPOSITIVE 3

L'histoire a connu trois pandémies majeures : l'émergence du H1N1 en 1918, l'émergence du H2N2 en 1957 et l'émergence du H3N2 en 1968. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a défini trois critères d'une poussée pandémique. Un virus pandémique possède un nouveau sous-type d'hémagglutinine de la grippe, contre lequel la population générale n'a que peu d'immunité, ou aucune. Un virus pandémique peut également provoquer une morbidité et une mortalité considérables et se transmettre facilement d'une personne à une autre.

Depuis le 21 avril 2009, lorsque les Centers for Disease Control and Prevention, ou CDC, (centres pour le contrôle et la prévention des maladies) aux États-Unis ont publié « Dispatch », leur premier rapport hebdomadaire de morbidité et de mortalité sur deux cas du nouveau H1N1 2009 apparus aux États-Unis, les chiffres ont augmenté progressivement au fil du temps. L'OMS a donc déclaré une pandémie de phase 6 le 11 juin 2009.

DIAPOSITIVE 4

Voici quelques faits sur le nouveau H1N1 2009 : les cas indicateurs provenaient d'un jeune garçon de 10 ans habitant le San Diego County et d'une petite fille de 9 ans habitant l'Imperial County, en Californie. Il est important de noter qu'il n'y avait pas de lien épidémiologique entre les deux cas, car ils étaient éloignés l'un de l'autre de plus de 322 km, qu'il n'y avait pas d'expositions connues aux facteurs de risque zoonotique, que les isolats viraux étaient génétiquement apparentés, qu'ils étaient des « triples réassortants » des gènes humains, porcins et aviaires, et qu'ils étaient également antigéniquement similaires. Le contexte actuel du H1N1 2009 à compter du 27 septembre 2009 est qu'il y a eu plus de 343 000 cas confirmés dans le monde et plus de 4 000 décès, avec un taux de létalité d'environ 1.2.

À cette époque, cette souche circulait principalement dans l'hémisphère sud ; il était également anticipé qu'elle serait la souche prédominante dans l'hémisphère nord durant la saison suivante. L'OMS a tenu une réunion à l'automne de 2009 afin de sélectionner les souches pour l'hémisphère sud et a recommandé d'incorporer le nouveau H1N1 2009 dans le prochain vaccin contre la grippe saisonnière pour l'hémisphère sud.

À l'automne 2009, la circulation généralisée de cette souche H1N1 était anticipée aux États-Unis.

Les rapports de surveillance préliminaires fournis par les CDC ont fait ressortir que 26 des 50 États américains ont signalé une activité généralisée de la grippe. La proportion des consultations externes pour affections pseudo-grippales était supérieure à la norme de référence nationale, bien que le nombre de décès attribués à cette époque à la pneumonie et à la grippe ait été au-dessous du seuil épidémique.

DIAPOSITIVE 5

Quelles sont les mesures qui ont été prises pour se préparer à tout cela ? Tous les efforts de préparation à la pandémie ont été mis au test dans la vie réelle par le H1N1. Toutes sortes de mesures ont été mises en place, allant de l'élaboration d'une stratégie nationale de lutte contre la grippe pandémique, à différents schémas d'application et de continuité des plans d'opérations, jusqu'à une « simulation », ou modèle, et autres exercices fonctionnels.

DIAPOSITIVE 6

Quelles mesures particulières la FDA a-t-elle prises pour réagir à cette poussée ? Un groupe spécial H1N1 a été créé le 24 avril 2009 ; les équipes qui le constituaient se sont axées sur les disciplines spécifiques aux centres et sur des disciplines qui se recoupaient. Un Centre d'opérations d'urgence de la FDA a été créé ; une approche similaire à la gestion d'incidents a été mise en œuvre et coordonnée aux plus hauts échelons du Commissioner's Office (bureau du Commissaire). Des téléconférences fréquentes se sont déroulées deux fois par jour pendant les deux premières semaines environ, accompagnées de rapports de situation quotidiens, puis environ une fois par semaine, accompagnées de rapports de situation hebdomadaires.

En mai 2009, une liaison FDA a été déployée au siège social des CDC pour faciliter la coordination entre la FDA et les CDC.

DIAPOSITIVE 7

Différentes équipes ont été créées dans chaque centre ; elles figurent sur la diapositive. Comme vous pouvez le constater, un certain nombre d'équipes étaient réparties dans les centres des produits médicaux de la FDA, entre autres le Center for Drugs Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments) et le Center for Devices and Radiological Health (centre pour les dispositifs et la santé radiologique). Vous remarquerez que les équipes du CBER se composaient d'une équipe Vaccins et d'une équipe Sang.

La FDA disposait également d'équipes provenant de l'Office of Regulatory Affairs (bureau des affaires réglementaires), qui est sa composante Inspectorat. Le Center for Food Safety and Nutrition (centre de sécurité alimentaire et de nutrition) et le Center for Veterinary Medicine (centre de médecine vétérinaire) étaient également représentés dans les équipes.

DIAPOSITIVE 8

La FDA disposait également d'un certain nombre d'équipes interfonctionnelles qui étaient dirigées par le bureau du Commissaire, avec la participation des différents centres de produits médicaux. Ces équipes interfonctionnelles s'occupaient principalement des questions transsectorielles de l'agence. Une équipe juridique, en particulier, a collaboré étroitement avec les Centres en matière de délivrance d'autorisations d'utilisation en cas d'urgence ; nous reviendrons sur ce sujet plus avant dans la présentation. Certaines autorisations d'utilisation en cas d'urgence ont porté en particulier sur deux médicaments approuvés par la FDA, sur le Tamiflu et le Relenza pour les usages non approuvés, ainsi que sur les trousse de diagnostic du H1N1 par la technique de RT-PCR et sur les appareils respiratoires jetables N95.

DIAPOSITIVE 9

Les équipes Sang et Vaccin du CBER étaient chargées de tenir la direction de la FDA informée de différents sujets, entre autres la sécurité du sang et le statut d'approvisionnement en souches de référence et en réactifs, le statut de fabrication des vaccins, l'élaboration et la conduite d'essais cliniques qui permettraient de guider l'utilisation du vaccin H1N1 2009, les efforts entrepris pour développer, qualifier et valider si possible les essais sérologiques appropriés afin d'évaluer convenablement les échantillons d'essais cliniques qui renseigneraient le processus de décision.

DIAPOSITIVE 10

Voyons d'un peu plus près ce que le CBER a accompli, en particulier en matière de développement des vaccins.

Premièrement, que ce soit ou non pour le H1N1, le CBER a toujours joué tous les ans un rôle central dans le développement des vaccins contre la grippe, en raison de sa qualification de laboratoire essentiel de réglementation de l'OMS (Essential Regulatory Laboratory, ou ERL). En d'autres termes, le CBER participe à la sélection annuelle des souches, il reçoit les isolats des CDC et de différents pays, il effectue les essais sérologiques pour examiner la caractérisation antigénique de ces virus et il établit si ces virus sont ou non des variants antigéniques. Les données sont ensuite présentées à l'OMS, qui indique à son équipe de décision si ces variants présentent des variations mineures ou s'ils diffèrent suffisamment pour qu'une modification de la souche du vaccin soit nécessaire lors de la prochaine grippe saisonnière.

Le CBER collabore étroitement avec les CDC. Il s'attache à générer des virus réassortis à forte capacité de croissance qui conviendront à la production des vaccins. Il produit, étalonne, contre-étalonne et fournit des réactifs d'activité pour les tests par IDR. Il collabore avec les fabricants pour mener des tests de confirmation antigénique des

souches virales qui seront utilisées dans la production des vaccins. Conjointement à ces missions, le CBER autorise la mise en circulation des lots et effectue une gamme de tests de confirmation.

DIAPOSITIVE 11

Outre toutes ces activités, qu'il mène régulièrement chaque année, le CBER s'est également orienté sur des activités spécifiques au H1N1. Cette diapositive en présente quelques-unes. Le CBER a tenu des réunions hebdomadaires avec les fabricants américains agréés des vaccins de la grippe saisonnière. Ces réunions ont été animées par la Biomedical Medical Advanced Research and Development Authority (autorité de recherche et de développement biomédical avancé), ou BARDA, au sein du Department of Health and Human Services (ministère de la Santé et des Services humanitaires) des États-Unis. Elles étaient généralement axées sur l'état de développement, de production et des voies réglementaires d'homologation du vaccin H1N1.

Le CBER a tenu avec les National Institutes of Health et avec la BARDA des réunions hebdomadaires portant sur la conception, la mise en œuvre et la conduite des essais cliniques. Ces réunions étaient destinées à guider les recommandations sur l'usage éventuel des vaccins H1N1 une fois qu'ils seraient disponibles.

Le CBER a tenu avec les CDC et les ministères de la santé des différents États des réunions hebdomadaires portant sur les plans de vaccins en automne. Les participants à ces réunions, qui relevaient tous des différents États, représentaient les personnes qui géraient, au niveau des États, les plans de distribution du vaccin aux utilisateurs.

DIAPOSITIVE 12

La FDA a collaboré étroitement avec des entités internationales, avec l'Agence européenne des médicaments (EMA), avec Health Canada et avec la Therapeutic Goods Administration (administration des produits thérapeutiques), ou TGA, sur le partage de la conception des essais cliniques du vaccin du H1N1 et des données s'y rapportant.

Ces interactions se sont déroulées dans le cadre d'accords de confidentialité de notre agence avec chacun de ces organismes de réglementations. La collaboration avec l'OMS et avec d'autres organes de santé internationaux a été intense en matière d'activités de pharmacovigilance, entre autres le partage des définitions de cas et des incidences générales se rapportant aux événements indésirables d'intérêt spécial.

DIAPOSITIVE 13

Le gouvernement des États-Unis, et notamment la BARDA, a collaboré avec les fabricants américains agréés des vaccins saisonniers contre la grippe dans l'intention d'acheter des vaccins H1N1 pour la population américaine, comme décrit dans la stratégie nationale américaine de lutte contre la grippe pandémique. Le 15 septembre 2009, les vaccins grippe monovalents A-H1N1 2009 ont été homologués chez Sanofi Pasteur, Novartis, CSL et MedImmune. Ces vaccins ont été homologués par le biais d'un supplément « changement de souche » aux vaccins brevetés existants contre la grippe saisonnière.

Qu'entend-on par supplément « changement de souche » ? Les fabricants agréés ont des années d'expérience en matière de suppléments « changement de souche » : ils en adressent chaque année pour les vaccins saisonniers. Le cas du vaccin H1N1 n'a pas été différent. Premièrement, le H1N1 2009 a été identifié et fourni aux fabricants comme virus de référence. La souche de référence est ensuite passée par le même processus de développement que le processus habituel pour les vaccins saisonniers contre la grippe. La seule différence a été que le vaccin n'était pas un vaccin trivalent annuel typique, mais un vaccin monovalent. Les vaccins H1N1 2009 ne sont pas nouveaux. Ils ont été produits et lancés selon les mêmes processus d'homologation que les autres vaccins. Il est également important de noter qu'avant de prendre toute décision d'homologation, la FDA a discuté publiquement de son approche avec plusieurs comités consultatifs fédéraux, notamment le propre comité consultatif du CBER : Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (comité consultatif pour les vaccins et produits biologiques), ou « ver-pac ». La FDA a également discuté des candidats vaccins avec le National Vaccines Advisory Committee (comité consultatif national sur les vaccins), ou « en-vac », et avec nombre d'autres comités consultatifs. L'approche qu'elle a adoptée pour homologuer le vaccin H1N1, à savoir la voie de recherche des vaccins saisonniers contre la grippe, a une fois encore fait l'objet de discussions avec nombre de régulateurs internationaux. La FDA a voulu être aussi transparente que possible afin que le reste du monde sache ce qu'elle prévoyait de faire avec le vaccin H1N1.

Ces vaccins ne sont pas nouveaux. Ils ont été produits et lancés sur le marché par le biais des mêmes processus d'homologation. Après l'homologation, la BARDA a ordonné aux fabricants d'expédier les vaccins directement aux sites de distribution gérés par les CDC. Les CDC ont distribué les vaccins à l'échelon fédéral, selon une répartition au pro rata dans les différents États. La disponibilité des vaccins pour utilisateurs a été basée sur des plans gérés à l'échelon des États. L'Advisory Committee on Immunization Practice (comité consultatif sur la pratique d'immunisation), ou ACIP, des CDC a publié des recommandations d'utilisation pendant la durée de disponibilité du vaccin, allant de quantités limitées à des quantités à plus grande échelle. Initialement, les recommandations s'appliquaient aux groupes prioritaires ciblés, jusqu'à ce que le vaccin soit largement disponible.

DIAPOSITIVE 14

Voici quelques détails sur les options de réglementations pour les vaccins contre la grippe pandémique. En ce qui concerne les données à l'appui de l'homologation de ces vaccins, consultez le document d'orientation intitulé « Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines » (données cliniques indispensables à l'appui de l'homologation des vaccins contre la grippe pandémique). Pour bien comprendre ces conseils, il convient toutefois d'être conscient de la distinction entre vaccins pandémiques et vaccins pré-pandémiques, car ces termes ont été utilisés très largement et de façons très différentes à travers le globe.

Selon une définition, un vaccin « pandémique » n'est pas créé tant qu'une pandémie n'a pas été déclarée. Le vaccin est créé pour lutter contre une souche pandémique circulant à

l'heure actuelle. Un vaccin prépandémique est créé pour lutter contre un virus potentiellement pandémique, à une époque où la pandémie n'est pas déclarée. Toutefois, dans le document d'orientation de la FDA, les termes pandémique et prépandémique s'appliquent à un vaccin donné, selon ses indications d'emploi. C'est à dire qu'un vaccin pandémique est indiqué pour l'immunisation active des personnes à haut risque, qui sont susceptibles de contracter la grippe par le sous-type contenu dans le vaccin. Le sous-type peut être modifié durant une année quelconque par le biais du supplément « changement de souche » décrit plus haut. Un tel vaccin peut être utilisé pendant une pandémie, durant les vagues initiales qui précèdent la mise à disposition d'une souche concordante exacte, ou durant un scénario prépandémique pour les personnes à haut risque d'exposition, par exemple le personnel militaire ou le personnel des CDC déployé dans les régions à haut risque.

DIAPOSITIVE 15

Le document d'orientation de la FDA ne couvre pas les vaccins indiqués pour une situation prépandémique. Cette indication n'a pas encore été définie, mais elle pourrait inclure l'emploi du vaccin durant des menaces pandémiques faibles, ainsi que des stratégies de mise en condition de la population.

Ce document d'orientation particulier s'applique aux vaccins contre la grippe pandémique, à savoir, les vaccins indiqués pour une pandémie. Si un fabricant a une homologation américaine pour un vaccin contre la grippe saisonnière, qu'il soit inactivé ou qu'il soit vivant atténué, et entend utiliser le même processus de fabrication homologuée pour produire le vaccin contre la grippe pandémique, le document d'orientation de la FDA stipule que le suivi de sécurité du vaccin pandémique devra être d'au moins 6 mois après la vaccination et que la taille de la base de données de sécurité devra être acceptée par le CBER.

Il est important de noter également qu'une évaluation minutieuse de l'immunogénicité est nécessaire ; elle se présente habituellement sous la forme d'une étude de posologie permettant d'établir la dose adéquate pour renseigner les décisions de formulation. Les fabricants qui n'ont pas de vaccin saisonnier homologué aux États-Unis peuvent faire une demande d'approbation d'un vaccin pandémique par la voie d'approbation accélérée. Une base de données adéquate de sécurité et d'immunogénicité pré-homologation serait requise. Ces conditions spécifiques devront être établies à l'avance entre le sponsor et la FDA pendant le processus de développement du produit. Après l'homologation, la réglementation exige une preuve des bienfaits cliniques.

DIAPOSITIVE 16

En ce qui concerne l'autorisation d'utilisation en cas d'urgence, le secrétaire à la Santé et aux Services humanitaires a délégué au Commissaire de la FDA le pouvoir d'autoriser l'emploi d'un produit médical non approuvé ou l'emploi d'un produit médical approuvé pour une indication non approuvée durant une urgence déclarée, en justifiant son usage si tous les critères juridiques sont satisfaits. Le mécanisme auquel a recours la FDA pour prendre ce type de mesure est désigné par Emergency Use Authorization (autorisation

d'utilisation en cas d'urgence), ou EUA. La délivrance d'une EUA dépend des circonstances de l'urgence et de l'ensemble des informations scientifiques.

Le Commissaire peut autoriser l'utilisation en cas d'urgence à la demande d'un sponsor si les informations issues d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés laissent à penser que le produit médical peut être efficace, que les bienfaits connus et potentiels l'emportent sur les risques connus et potentiels et qu'il n'existe aucune alternative adéquate, approuvée et disponible au produit dont l'utilisation est envisagée pour le cas d'urgence. L'EUA est spécifique au produit et reste en vigueur pendant un an, sauf révocation, résiliation ou renouvellement.

L'autorisation d'utilisation en cas d'urgence n'est pas une voie en vue de l'homologation ; de même, les données générées dans le cadre d'une EUA ne peuvent pas être utilisées comme point de départ d'une homologation. Les réglementations exigent en effet que l'homologation soit fondée sur des essais adéquats et bien contrôlés, ce qui ne serait sans doute pas le cas au cours d'une urgence avec un produit utilisé dans le cadre d'une EUA.

DIAPOSITIVE 17

La dernière diapositive contient des références permettant de trouver certains documents d'orientation pertinents sur les activités et politiques du CBER en matière de plans d'action en cas de pandémie dont il est question dans cette présentation.

DIAPOSITIVE 18

Ceci conclut la présentation « Plan d'action contre la grippe pandémique ».

Nous souhaitons remercier les personnes qui ont contribué à son élaboration. Merci.