



HAL
open science

L'enregistrement des vaccins contre la COVID-19 en Europe

Sarah Naili

► **To cite this version:**

Sarah Naili. L'enregistrement des vaccins contre la COVID-19 en Europe. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042672

HAL Id: hal-04042672

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042672v1>

Submitted on 23 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2022

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 21 septembre 2022, sur un sujet dédié à :

L'ENREGISTREMENT DES VACCINS CONTRE LA COVID-19
EN EUROPE

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par Sarah NAILI

née en France le 01 mars 1997

Membres du Jury

Président : Pr. Raphaël DUVAL, Doyen, Professeur des Universités

Juges : Dr. Ndeye Coumba NDIAYE, Maître de conférences des Universités

Dr. Justine SEYVE, Pharmacien chargé des affaires réglementaires

Dr. Frank BONNEVILLE, Pharmacien responsable, Directeur des affaires pharmaceutiques

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2021-2022

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidente - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Patrcik MENU
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section
 CNU *

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS
 HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique

Bertrand RIHN 87 *Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Caroline LAROYE 82 *Biothérapie*
Julien PERRIN 82 *Hématologie biologique*
Loïc REPEL 82 *Biothérapie*
Marie SOCHA 81 *Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H 87 *Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT ^H 86 *Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND ^H 87 *Microbiologie*
Michel BOISBRUN ^H 86 *Chimie thérapeutique*
Cédric BOURA ^H 86 *Physiologie*
Sandrine CAPIZZI 87 *Parasitologie*
Antoine CAROF 85 *Informatique*
Frédérique CHANGEY 87 *Microbiologie*
Sébastien DADE 85 *Bio-informatique*
Natacha DREUMONT ^H 87 *Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY ^H 86 *Chimie thérapeutique*
François DUPUIS ^H 86 *Pharmacologie*
Reine EL OMAR 86 *Physiologie*
Adil FAIZ 85 *Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN 87 *Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER ^H 86 *Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD ^H 86 *Pharmacie clinique*
Jérémy GUYON 85 *Chimie analytique*
Thierry HUMBERT 86 *Chimie organique*
Olivier JOUBERT ^H 86 *Toxicologie, Sécurité sanitaire*

ENSEIGNANTS (suite)

Section
CNU *

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT 85 *Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD ^H 86/01 *Droit en Santé*
Balbine MAILLOU 85 *Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Christophe MERLIN ^H 87 *Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER ^H 86 *Chimie organique*
Coumba NDIAYE 86 *Epidémiologie et Santé publique*
Arnaud PALLOTTA 85 *Bioanalyse du médicament*
Marianne PARENT 85 *Pharmacie galénique*
Caroline PERRIN-SARRADO 86 *Pharmacologie*
Virginie PICHON 85 *Biophysique*
Sophie PINEL ^H 85 *Informatique en Santé (e-santé)*
Marie-Paule SAUDER 87 *Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY 85 *Chimie analytique*
Rosella SPINA 86 *Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET 86 *Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV 87 *Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER ^H 87 *Mycologie, Botanique*

Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE

Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
----------------	----	--

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Je voudrais exprimer ma reconnaissance aux membres du jury de cette thèse :

J'aimerais dans un premier temps remercier le Docteur Ndeye Coumba NDIAYE pour la confiance qu'elle m'a accordée en acceptant de diriger cette thèse. Je lui suis reconnaissante pour son aide, sa disponibilité et ses précieux conseils lors de la rédaction de cette thèse.

Je tiens également à remercier mon Doyen, le Professeur Raphaël DUVAL pour avoir accepté d'être le Président du jury de cette thèse et pour ses enseignements au cours de mes études.

Merci au Docteur Justine SEYVE, qui m'a accueillie lors d'un stage de 6 mois chez Techni-Pharma, société dans laquelle j'ai découvert le sens du partage de connaissances, de l'échange d'information et du travail d'équipe.

Merci au Docteur Frank BONNEVILLE, pour son enseignement sur l'Agence Européenne du Médicament et pour nos échanges lors des soutenances de projet de master.

Merci à mes parents, pour leur amour et leur soutien. C'est grâce à vous que j'ai pu réaliser les études que je voulais faire, à travers votre accompagnement durant toutes ces années. Quoi que je puisse écrire, cela ne pourra exprimer ma profonde reconnaissance.

Merci à mon grand frère, Zak, mon exemple de réussite qui m'a toujours soutenu dans mes projets.

Merci à mes beaux-parents, je suis fière de faire partie de votre famille. Merci de m'accueillir et de me soutenir comme votre fille.

A mes amies, Elodie, Roufi, Ségo, Marion, Justine M et Justine D, je vous remercie pour votre soutien et pour votre amitié sincère.

Et enfin à toi, Mika, merci pour tout. Depuis que tu partages ma vie, tu n'as jamais cessé de me soutenir et de m'épauler.

Table des matières

Introduction	1
I. La pandémie à COVID-19	3
I.1. Contexte	3
I.1.1. Histoire	3
I.1.2. Répercussions épidémiologiques	4
I.2. Le coronavirus.....	7
I.2.1. Classification du coronavirus.....	7
I.2.2. Structure du SARS-CoV-2.....	9
I.3. Physiopathologie	11
I.3.1. Réponse immunitaire du corps à la suite de l'entrée du virus et à la production de nouvelles particules virales	11
I.3.2. Tempête de cytokines	12
I.3.3. Dysfonctionnement vasculaire.....	13
I.4. Mutations du virus.....	15
I.5. Symptômes.....	17
I.6. Diagnostic	19
I.6.1. Prélèvement naso-pharyngé	19
I.6.2. Prélèvement salivaire.....	19
I.6.3. Prise de sang	20
I.6.4. RT PCR sur prélèvements salivaires ou nasopharyngés	20
I.6.5. Tests antigéniques.....	21
I.7. Stratégies mises en place pour limiter la propagation du virus	22
I.7.1. Étapes pour limiter la propagation du virus.....	22
I.7.2. Mesures barrières	23
I.7.3. Isolement et tests.....	24
I.7.4. Stratégie européenne de vaccination	25
I.7.5. Mise en place d'un pass sanitaire en France.....	25
I.7.6. Mise en place d'un pass vaccinal en France.....	26
II. Comparaison du développement et de l'enregistrement des vaccins standards aux vaccins contre la COVID-19 en Europe	28
II.1. Généralités	28
II.1.1. Présentation de l'agence européenne du médicament.....	28
II.1.2. Les comités de l'EMA	30
II.2. Spécificité des vaccins	32
II.3. Développement des vaccins classiques	33

II.3.1.	Développement clinique des vaccins	33
II.4.	Enregistrement des vaccins classiques en Europe	36
II.4.1.	Le dossier d'enregistrement et le cadre réglementaire	36
II.5.	Les procédures européennes d'enregistrement	39
II.6.	Exemple du vaccin contre la grippe	44
II.6.1.	Procédure spéciale dans le cas de la grippe aviaire	45
II.7.	Enregistrement des vaccins contre la COVID-19 en Europe	46
II.7.1.	La gouvernance de l'EMA durant la pandémie	46
II.7.2.	Présentation des vaccins contre la COVID-19 en cours d'évaluation ou autorisés dans l'UE (en avril 2022) 49	49
II.7.3.	Présentation de deux vaccins à ARN messagers (Comirnaty et Spikevax)	49
II.7.4.	Présentation d'un vaccin à adénovirus (Vaxzevria).....	53
II.7.5.	Recherche et développement des vaccins contre la COVID-19	54
II.7.6.	La rolling review	61
II.7.7.	Comparaison des principales étapes pour les trois vaccins, Pfizer/ BioNTech, Moderna et AstraZeneca sur la base de leurs EPAR respectifs	62
II.7.8.	Comparaison des études additionnelles requises après l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle au moment de la soumission : le plan de gestion des risques	68
II.7.9.	Mesures de communication mises en place par l'EMA.....	76
II.7.10.	Réalisation d'un entretien avec un pharmacien d'officine	78
	Conclusion.....	80
	Bibliographie	81
	RESUME :	119

Liste des figures

Figure 1 : Chronologie de la pandémie à COVID-19 à partir des informations disponibles sur le site de l'OMS	4
Figure 2 : Incidence et dépistage de la COVID-19 en France (4)	5
Figure 3 : Nombre cumulé de décès associé à la COVID-19 (5)	6
Figure 4 : Nombre de cas total de la COVID-19 à l'échelle mondiale (7)	7
Figure 5 : Schéma de la protéine Spike à l'état ouvert et à l'état fermé (9)	10
Figure 6 : Système rénine-angiotensine-aldostérone en situation physiologique (10)	11
Figure 7 : Mécanisme vasculaire à la suite d'une lésion de l'endothélium par la COVID 19... 14	
Figure 8 : Anatomie du nasopharynx(19).....	19
Figure 9 : Chronologie des mesures mises en place par le gouvernement (22)	22
Figure 10 : Stratégie mise en place par l'OMS pour lutter contre la COVID-19 (24)	23
Figure 11 : Règles d'isolement au 21 mars 2022 (25)	24
Figure 12 : Chronologie de la mise en place du pass sanitaire et du pass vaccinal (30)	27
Figure 13 : Comités de l'EMA	30
Figure 14 : Common Technical Document	37
Figure 15 : étapes de la procédure centralisée.....	41
Figure 16 : Surveillance de la grippe et choix des souches	44
Figure 17 : Vaccins COVID-19 en Union Européenne (40)	49
Figure 18 : Fonctionnement des vaccins à ARN messager et à vecteur viral (42).....	51
Figure 19 : Nombre de cycles de Rolling Review demandés par les trois vaccins.....	67
Figure 20 : Durée en jours entre la demande d'AMM conditionnelle et son obtention pour les 3 vaccins.....	68
Figure 21 : Comparaison de l'évaluation des vaccins standards aux vaccins contre la COVID-19 (55).....	74

Liste des tableaux

Tableau I : Situation des cas et des décès liés à la COVID-19 par région OMS au 21 mars 2022 (7).....	7
Tableau II : Récapitulatif de l'historique et des symptômes des Coronavirus	8
Tableau III : Variants préoccupants selon l'OMS au 21 mars 2022 (15).....	16
Tableau IV : Principaux symptômes de la Covid-19	17
Tableau V : Gènes, amorces et sondes utilisés pour détecter le génome du COVID-19 (20) .	21
Tableau VI : Études réalisées pour les vaccins classiques	35
Tableau VII : Procédures spécifiques et bases légales	41
Tableau VIII : Procédures et délai d'obtention d'AMM pour quelques vaccins hors COVID...	43
Tableau IX : Dispositions spécifiques pour les développeurs de traitements contre la COVID-19(44).....	54
Tableau X : Méthodologie des essais cliniques	57
Tableau XI : Étapes de la phase 1 à la phase 3 pour le développement clinique des vaccins.	58
Tableau XII : développement clinique du vaccin de Pfizer BioNTech (Comirnaty) (49)	59
Tableau XIII : Étapes principales du vaccin de Pfizer/ BioNTech (Comirnaty) jusqu'à l'obtention de son autorisation conditionnelle (52)	63
Tableau XIV : Étapes principales du vaccin Moderna jusqu'à l'obtention de son autorisation conditionnelle (53).....	64
Tableau XV : Étapes principales du vaccin AstraZeneca jusqu'à l'obtention de son autorisation conditionnelle (54)	65
Tableau XVI : Résumé des données de sécurité du vaccin de Pfizer/ BioNTech, Moderna et AstraZeneca	69
Tableau XVII : Comparaison de la transparence des traitements standards et des traitements contre la COVID-19 (57)	76

Liste des abréviations

ACE2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ADAM17	A désintégrine et métalloprotéinase 17
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNc	Acide désoxyribonucléique complémentaire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des autres produits de santé
ARN	Acide ribonucléique
ATMP	Médicament de thérapie innovante
ATR1	Récepteur de l'angiotensine 1
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPD	Bonnes pratiques de distribution
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
BWP	Groupe de travail biologique
CAT	Comité des thérapies innovantes
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CMDh	Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain
COMP	Comité des médicaments orphelins
CoV	Coronavirus
COVID-19	Maladie à Coronavirus-19
CPA	Cellules présentatrices de l'antigène
CRP	Protéine C réactive
CTD	Document technique commun
CVMP	Comité des médicaments à usage vétérinaire
DAMP	Modèle moléculaire associé aux dommages
DCP	Procédure décentralisée
ECDC	Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
eCTD	Document technique commun électronique
EEE	Espace économique européen

EMA	Agence européenne du médicament
eNOS	Monoxyde d'azote endothélial
EPAR	Rapport européen public d'évaluation
HA	Hémagglutinine
HCoV	Coronavirus humain
HMPC	Comité des médicaments à base de plantes
ICH	Conseil international sur l'harmonisation
ICMRA	Coalition internationale des autorités de réglementation des médicaments
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IRPP	Programme international des régulateurs pharmaceutiques
LT	Lymphocyte T
LTH	Lymphocytes T helpers
MERS	Syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MRP	Procédure de reconnaissance mutuelle
NA	Neuraminidase
NSP	Protéines non structurales
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Principe actif
PAES	Études d'efficacité post autorisation
PAI-1	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1
PAMPs	Modèle moléculaire associé aux agents pathogènes
PASS	Études de sécurité post autorisation
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne en temps réel
PDCO	Comité pédiatrique
PF	Produit fini
PGR	Plan de gestion des Risques
PIP	Plan d'investigation pédiatriques
pp	Polyprotéine
PPR	Récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires
PRAC	Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance

PSUR	Rapports périodiques de sécurité
RBD	Domaine de liaison au récepteur
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RT-PCR	Reverse transcriptase – réaction en chaîne par polymérase
SARS	Syndrome respiratoire aigu sévère ou <i>severe acute respiratory syndrome</i>
SI-DEP	Système d'information de dépistage populationnel
SIDA	Syndrome immunodéficitaire acquis
SRDA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
TH	Lymphocyte T auxiliaire
TLR	Récepteur de type Toll
TMPRSS2	Protéase transmembranaire sérine 2
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TNFr	Récepteur du facteur de nécrose tumorale
tPA	Activateur tissulaire du plasminogène
UE	Union Européenne
USPPI	Urgence de santé publique à portée internationale
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VWP	Groupe de travail sur les vaccins
vWF	Facteur de von Willebrand

Introduction

En décembre 2019, le SARS-CoV-2 (covonavirus du syndrome respiratoire aigu sévère de type 2 ou *severe acute respiratory syndrome type 2*) est identifié dans la ville de Wuhan, en Chine. Ce virus, plus couramment appelé le coronavirus, est responsable de la *coronavirus disease 19* (COVID-19). Les symptômes les plus courants retrouvés face à une infection par ce coronavirus sont la fièvre ou sensation de fièvre, la toux, la fatigue, les courbatures et la perte de goût et d'odorat. Cependant, des formes plus graves peuvent survenir chez certains patients, pouvant aller jusqu'au décès. Au 21 mars 2022, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dénombrait 6 062 536 décès à travers le monde liés à la COVID-19.

Pour faire face à cette pandémie et lutter contre la propagation du virus, les agences nationales et mondiales en charge de la santé des populations se sont regroupées. Pour limiter cette propagation, la première étape a été de tester et d'isoler les personnes positives. Ensuite, des mesures sanitaires ont été mises en place par les gouvernements (le pass sanitaire en France par exemple). Il a également été nécessaire de mettre à disposition de la population des vaccins pour tenter d'atteindre une immunité collective, et protéger les populations contre l'infection.

La première partie de cette thèse traite de la COVID-19 en général et des différentes stratégies mises en place pour lutter contre cette pandémie. La seconde vise à comparer le développement et l'enregistrement des vaccins standards par rapport aux vaccins contre la COVID-19. En effet, comparée à la durée nécessaire au développement d'un vaccin standard, la rapidité du développement du vaccin contre la COVID-19 a surpris l'opinion publique, suscitant une réticence face à la campagne de vaccination qui a suivi. L'exemple du cas particulier des vaccins contre la grippe sera également abordé. La description des procédures mises en place pour les vaccins contre la COVID-19 nous permettra d'appréhender les raisons de cette rapidité et ses répercussions en termes d'efficacité et de sécurité.

Cet ouvrage permet donc de comprendre quelles ont été les mesures mises en place en Europe par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour que les vaccins contre la COVID-19 obtiennent une autorisation de mise sur le marché (AMM) aussi rapidement. De plus, une

description de 3 vaccins ; le vaccin de Pfizer/BioNTech, de Moderna et d'AstraZeneca permettra de comprendre quelles ont été les principales étapes de leur développement et les mesures de sécurité post-autorisation requises. Pour permettre un développement rapide des vaccins et pour soutenir la recherche, l'EMA a été transparente et a mis à disposition du public des informations qui sont habituellement privées. Un entretien avec un pharmacien d'officine a été réalisé pour déterminer quel a été l'impact de ces mesures de communication sur la population et sur les professionnels de santé.

I. La pandémie à COVID-19

I.1. Contexte

I.1.1. Histoire

La maladie COVID-19 est une infection virale causée par le SARS-CoV-2. Cette maladie est apparue en Chine en décembre 2019, dans la ville de Wuhan, puis s'est très rapidement propagée à travers le monde. Le SARS-CoV-2 a la capacité de se transmettre de l'animal à l'Homme, c'est ce qu'on appelle un virus zoonotique. Par exemple, la chauve-souris est un réservoir connu des coronavirus bien que son implication dans la propagation de la COVID-19 soit toujours de l'ordre de l'hypothèse. La pandémie liée au SARS-CoV-2 n'est pas la première pandémie à Coronavirus. En effet, 3 pandémies ont pu être observées au 21^{ème} siècle :

- La pandémie à SARS-CoV-1 s'est déclarée en Chine, dans la province de Guangdong. A l'époque, ce nouveau virus a provoqué des pneumonies atypiques, débutant par une forte fièvre associée à des symptômes respiratoires légers. Le 13 mars 2003, l'OMS a déclaré l'état de pandémie. (1) L'isolement des patients atteints par cette maladie et les quarantaines ont permis de limiter la propagation, la pandémie a pris fin en juillet 2003, elle aura tout de même causé 774 décès. (2)
- La pandémie à MERS-CoV (coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient ou *Middle East respiratory syndrome*) s'est déclarée en juin 2012, 10 ans après celle à SARS-CoV-1, lorsqu'une fièvre et des symptômes respiratoires associés à un coronavirus a été détectée en Arabie Saoudite. L'infection à coronavirus a été confirmée en analysant des échantillons de patients. Le virus s'est ensuite propagé dans les autres pays du monde, pour provoquer au total 858 décès déclarés en novembre 2019. Dix ans après, les équipes médicales étaient capables de séquencer le génome du virus à l'aide de nouvelles technologies, permettant aux scientifiques une meilleure compréhension de ce virus pathogène mortel. (2)
- La maladie liée au SARS-CoV-2 est qualifiée de pandémie le 11 mars 2020 par l'OMS. Ce nouveau coronavirus s'avérera plus meurtrier que ceux cités précédemment. La chronologie des étapes clés ayant eu lieu au début de la pandémie à COVID-19 et la rapidité d'action de l'OMS est illustrée sur la figure 1 ci-dessous.

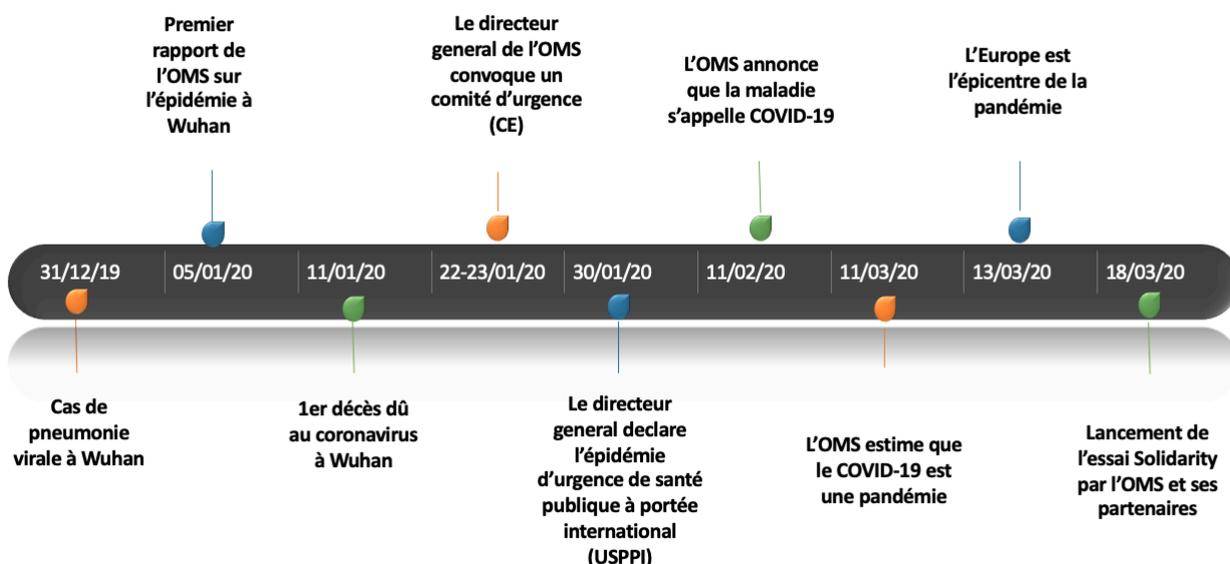


Figure 1 : Chronologie de la pandémie à COVID-19 à partir des informations disponibles sur le site de l'OMS

Lors des pandémies à SARS-CoV-1 et MERS-CoV, aucun vaccin n'a été mis au point même si, concernant le SARS, des vaccins étaient en cours de développement lorsque la pandémie a pris fin. Ces vaccins n'ont donc pas été mis sur le marché. Conscients du temps nécessaire pour développer un vaccin, les autorités du monde entier ont donc dû modifier leur processus d'évaluation pour permettre la mise sur le marché accélérée des vaccins nécessaires pour protéger la population contre le SARS-CoV-2. Ces méthodes exceptionnelles seront détaillées à travers cet ouvrage.

1.1.2. Répercussions épidémiologiques

Pour obtenir des données sur l'incidence de la pandémie, différents moyens ont été mis en place à l'échelle nationale et mondiale.

L'incidence de la pandémie COVID-19 en France a été suivie par Santé Publique France. Pour cela, cette instance s'est appuyée sur le Système d'Informations de Dépistage (SI-DEP). Cette plateforme rassemble les résultats des tests de dépistages réalisés en laboratoire, en pharmacie ou à l'hôpital réglementé par l'article 8 du décret n°2020-551 du 12 mai 2020 relatif

aux systèmes d'information mentionnés à l'article 11 de la loi n°2020-546 du 11 mai 2020 prorogeant l'état d'urgence sanitaire et complétant ses dispositions. Le but de ce système, sous la responsabilité du Ministère en charge de la Santé, est de centraliser les résultats des tests de dépistage virologique ou sérologique de détection du virus réalisés en laboratoire, en pharmacie ou à l'hôpital. Les informations des tests récoltés sont ensuite mises à disposition des personnes ayant été en contact avec une personne positive sur la plateforme SI-DEP de façon à leur permettre de s'isoler rapidement. Ce système a également permis d'établir le plan d'action pour le gouvernement concernant la quarantaine et les mesures d'isolement. (3) Finalement, ces mesures ont pour but principal de lutter contre la propagation du virus. Lorsqu'un patient est testé positif à la COVID-19, un *quick response code* ou QR code lui est assigné et peut être ajouté dans l'application « Contact Covid » de la caisse nationale d'assurance maladie.

La figure 2 ci-dessous représente le taux d'incidence et le taux de dépistage en France de la contamination par la COVID-19 à partir de juin 2020. Les taux sont présentés avec une correction prenant en compte les jours fériés. Les valeurs sont données sur une période allant de juin 2020 à février 2022. On peut observer 4 pics d'incidence en janvier 2021, mars 2021, septembre 2021 et février 2022.

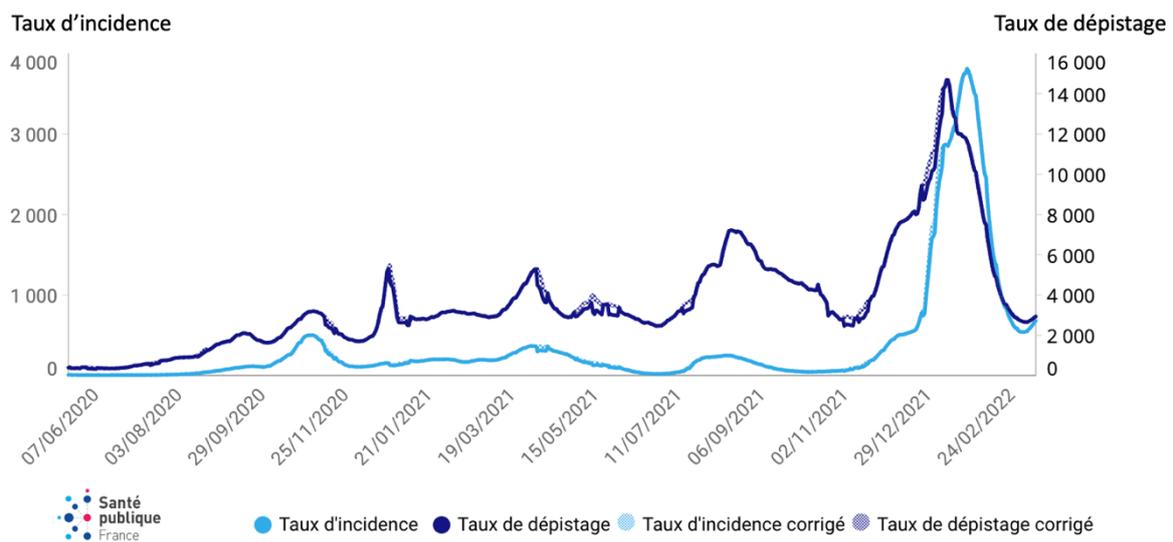


Figure 2 : Incidence et dépistage de la COVID-19 en France (4)

Le nombre cumulé de décès associé à la COVID-19 est illustré par la figure 3 ci-dessous, représentant la France par région. On dénombre 62 101 décès depuis le 1^{er} mars 2020 jusqu'à la semaine 10 de 2022. (5)

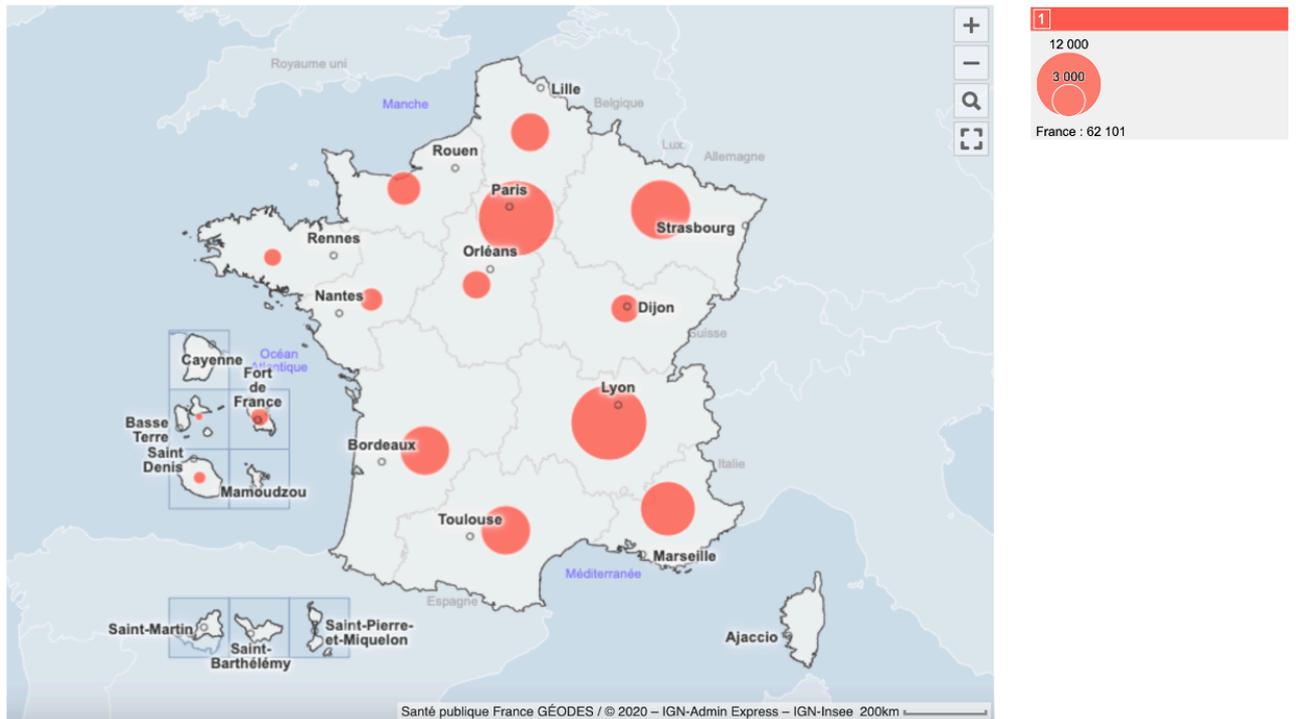


Figure 3 : Nombre cumulé de décès associé à la COVID-19 (5)

En Europe, le nombre de cas de contamination a atteint jusqu'à présent (au 15 mars 2022), 166 077 000 cas et 2 125 000 décès. (6) Cependant il faut tout de même considérer le nombre de personnes non diagnostiquées. Sont représentés sur la figure 4 ci-dessous, les pays les plus contaminés par la COVID-19, avec un bleu clair pour les pays moins contaminés, et un bleu plus foncé pour les pays les plus touchés. Cependant le bleu clair retrouvé pour certains pays ne signifie pas forcément des contaminations plus faibles mais peut être lié à des lacunes dans le recueil des données.

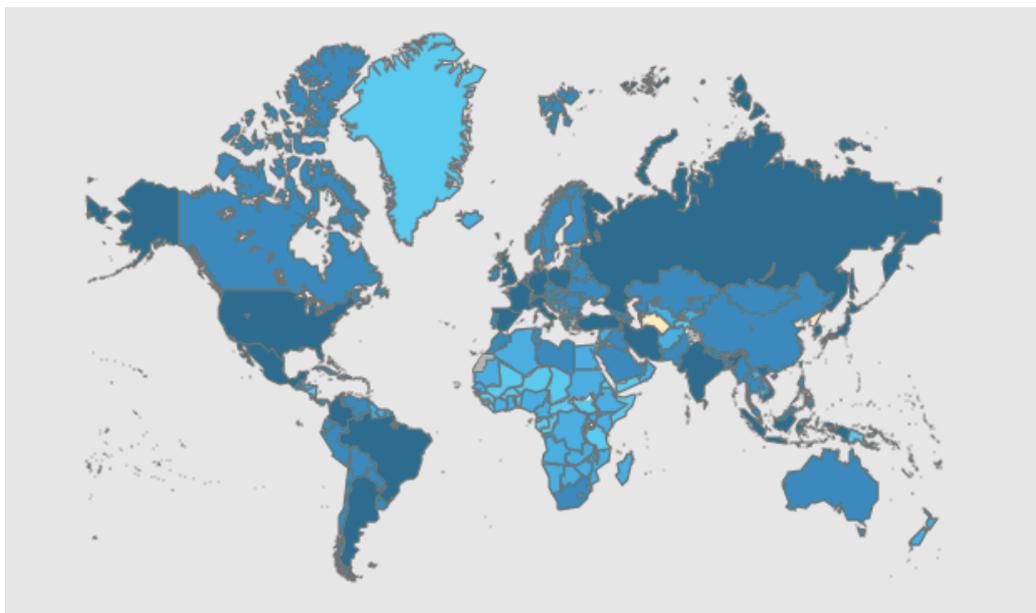


Figure 4 : Nombre de cas total de la COVID-19 à l'échelle mondiale (7)

A l'échelle mondiale, au 21 mars 2022, le nombre de cas confirmés de la COVID-19 était de 464 809 377, incluant 6 062 536 décès, signalés par l'OMS. L'Europe, l'Amérique du Nord, l'Amérique du Sud et l'Asie du Sud Est comptabilisent le plus de cas (voir Tableau I).

Tableau I : Situation des cas et des décès liés à la COVID-19 par région OMS au 21 mars 2022 (7)

Nom	Cas - total cumulé	⇌	Cas - nouvellement signalés au cours des 7 derniers jours	Décès - total cumulé	Décès - nouvellement signalés au cours des 7 derniers jours
Global	469 212 705		12 051 124	6 077 252	32 100
+ Par Région OMS					
L'Europe ☐	193 660 994		5 118 958	1 919 417	12 478
Amériques	149 760 111		724 931	2 673 730	8 697
Asie du sud est	56 769 938		262 937	772 095	2 690
Pacifique Ouest	38 986 851		5 859 835	201 715	7 004
Méditerranée orientale	21 510 875		60 660	339 455	1 014
Afrique	8 523 172		23 803	170 827	217

Toutes ces données épidémiologiques confirment la qualification de pandémie de l'infection à la COVID-19. La compréhension de ce virus et la mise en place de mesures appropriées pour limiter sa propagation sont indispensables.

1.2. Le coronavirus

1.2.1. Classification du coronavirus

En 1960, l'aspect en couronne (« corona ») des coronavirus sera à l'origine du nom des virus de la famille des *Coronaviridae*, appartenant à l'ordre des *Nidovirales*.

La famille des *Coronaviridae* est divisée en 2 sous famille :

- Les *Coronavirinae* :
 - Genre *alpha-coronavirus*
 - Genre *beta-coronavirus*
 - Clade A
 - Clade B
 - Clade C
 - Clade D
 - Genre *gamma-coronavirus*
 - Genre *delta-coronavirus*
- Les *Torovirinae*.

Les genre *alpha-coronavirus* et *bêta-coronavirus* proviennent des chauves-souris et les genres *gamma-coronavirus* et *delta-coronavirus* proviennent de pools de gènes d’oiseaux et de porcs (8).

Le tableau II ci-dessous répertorie les Covonavirus humains (HCoV) et les symptômes associés.

Tableau II : Récapitulatif de l'histoire et des symptômes des Coronavirus

HCoV 229E	1966	HCoV « classiques »	Infections respiratoires virales hautes et basses, en général bénignes
HCoV OC43	1967		
HCoV NL63	2004	HCoV apparentés	
HCoV HKU1	2005		
SARS-CoV	2003	/	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

Les HCoV « classiques » et apparentés ont un temps d'incubation de 2 – 3 jours et ils vont être transmis par les gouttelettes des sécrétions oropharyngées. Ce sont des virus responsables d'infections respiratoires hautes et basses, bénignes et de rhumes. Les patients d'âges extrêmes ou en immunodépression, peuvent avoir des symptômes plus sévères tels qu'une trachéobronchite, une bronchite, une bronchiolite ou des pneumopathies.

1.2.2. Structure du SARS-CoV-2

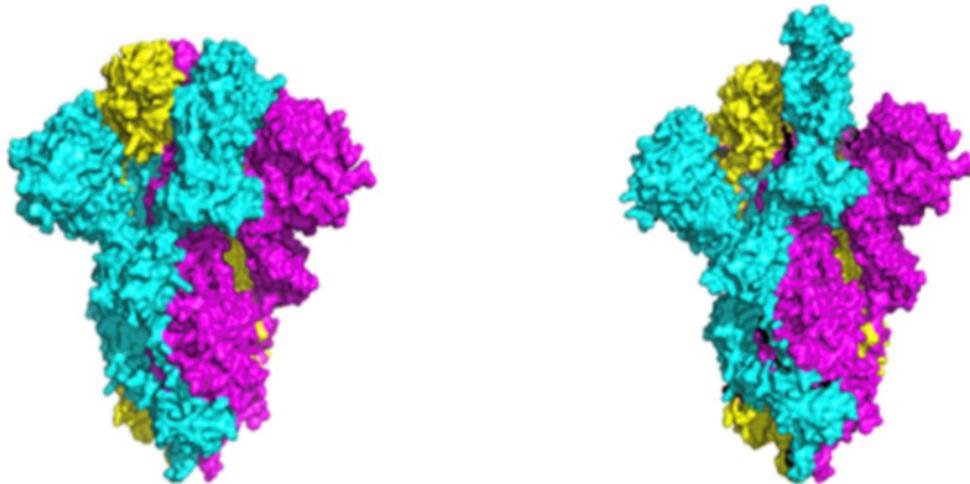
Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN (acide ribonucléique) monocaténaire, enveloppé de 29,9kb. Son génome code 20 protéines dont 4 protéines de structure :

- Une protéine de surface S ou Spike qui permet l'entrée dans les cellules constituée de 2 sous-unités :
 - S1 avec le domaine de liaison au récepteur cellulaire
 - S2 essentiel pour la fusion à la membrane cellulaire
- Une protéine de membrane M
- Une protéine d'enveloppe E
- Une protéine Nucléocapside N

16 protéines non structurales (NSP) interviennent dans différents mécanismes, par exemple, nsp2 intervient dans la modulation de la voie de signalisation de survie de la cellule hôte. (9) Le matériel génétique, ici l'ARN, détient toutes les informations clés pour pouvoir reproduire un virus complet, protégé par la capsid. L'enveloppe permet la reconnaissance des cellules cibles.

Un focus sur la protéine Spike semble indispensable. En effet, il s'agit d'une glycoprotéine permettant l'entrée du SARS CoV-2 dans les cellules hôtes. Comme cité précédemment, cette protéine est composée de 2 sous-unités S1 et S2. Elle se retrouve sous 2 formes, l'état « ouvert » et l'état « fermé » (voir Figure 5 ci-dessous). Pour pouvoir fusionner avec les cellules hôtes il est indispensable que la protéine soit dans un état « ouvert ».

B



Etat fermé de la protéine Spike du SARS-CoV-2

Etat ouvert de la protéine Spike du SARS-CoV-2

Figure 5 : Schéma de la protéine Spike à l'état ouvert et à l'état fermé (9)

Lorsque la protéine Spike est en état « ouvert », le domaine de liaison au récepteur (RBD) va reconnaître spécifiquement l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2).

L'ACE est une carboxypeptidase de 805 acides aminés avec un peptide de signal N-terminal à 17 acides aminés. Le récepteur ACE2 produit l'angiotensine 1-7 qui agit dans le système rénine/angiotensine/aldostérone. Cette angiotensine a des effets inverses à l'angiotensine 2. En effet l'angiotensine 1-7 entraîne une vasodilatation des petits vaisseaux alors que l'angiotensine 2 favorise la vasoconstriction. L'interaction du coronavirus avec le récepteur ACE2 va donc entraîner des effets sur cette balance angiotensine 1-7 – angiotensine 2.

La figure 6 ci-dessus permet de comprendre le mécanisme de l'ACE2 et son rôle clé dans l'homéostasie systémique de la pression artérielle. L'ARN messenger de l'ACE2 est présent dans tous les organes, mais son expression est prédominante dans les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires, les entérocytes, les cellules endothéliales artérielles et veineuses et les cellules musculaires lisses artérielles (10). Ce mécanisme physiologique est une étape clé à comprendre pour saisir le mécanisme physiopathologique de l'infection au SARS-CoV-2.

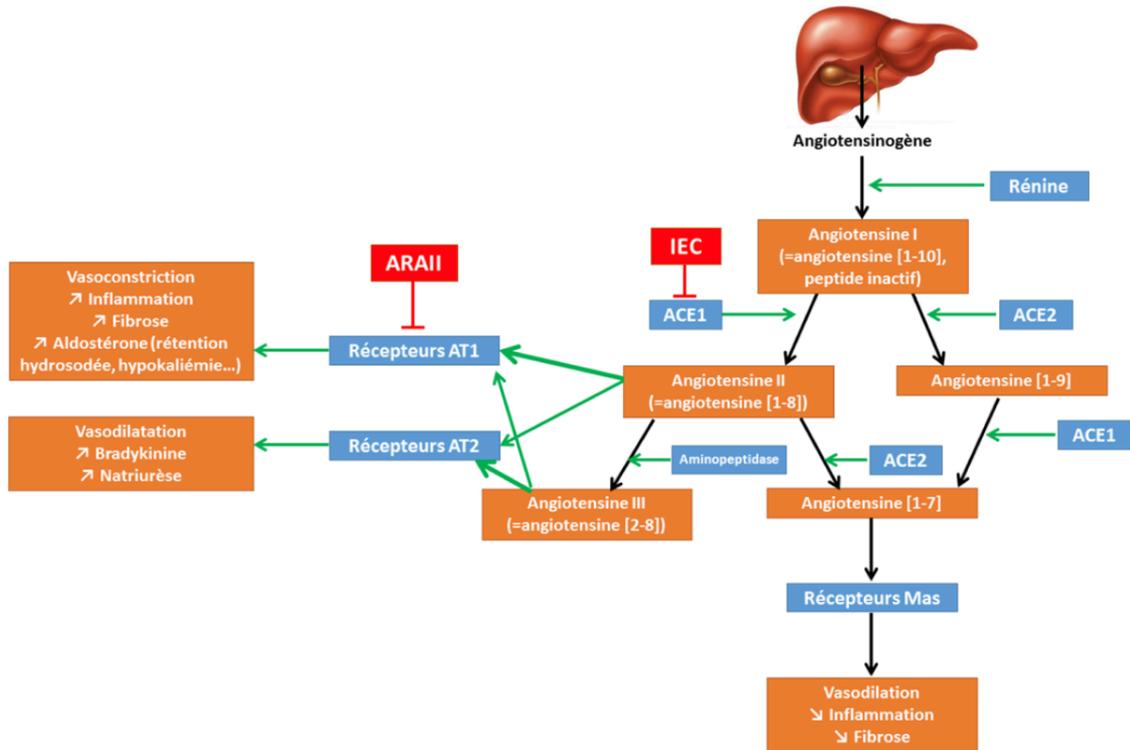


Figure 6 : Système rénine-angiotensine-aldostérone en situation physiologique (10)

1.3. Physiopathologie

A la suite de la reconnaissance de l'ACE2 par la protéine S, le SARS-CoV-2 pénètre dans la cellule hôte pour ensuite s'y répliquer. Le processus débute par la traduction du gène de la réplicase en 2 polyprotéines pp1a et pp1ab. Ces polyprotéines sont ensuite clivées en plusieurs protéines, qui s'assembleront en un complexe de transcription et de réplication. Ce complexe a 2 fonctions principales dont la production d'ARN viral et la production des protéines de structure des virions. Tout ce mécanisme va permettre le relargage de nouvelles particules virales qui infecteront les cellules voisines.

1.3.1. Réponse immunitaire du corps à la suite de l'entrée du virus et à la production de nouvelles particules virales

Comme pour combattre la plupart des infections, l'immunité innée et adaptative vont être activées lors de l'infection liée au SARS-CoV-2. Les macrophages sont en première ligne, leur rôle est de phagocyter les pathogènes grâce à leurs récepteurs reconnaissant les motifs

appelés PRR pour *Pattern Recognition Receptor*, qui reconnaissent les motifs moléculaires associés aux éléments pathogènes (PAMPs pour *Pathogen Associated Molecular Patterns*). Les macrophages phagocytent et permettent la transmission d'un signal par leur TLR -, *Toll Like Receptor*. Les virus à ARN sont reconnus grâce à leur PRR. S'en suit alors la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages, tels que l'interféron (IFN) de type I et III, le *Tumor Necrosis Factor* alpha (TNF- α) et les interleukines (IL) 18. Pour rappel, les cytokines interviennent dans la mise en place de la réaction inflammatoire. A la surface des cellules phagocytaires, des molécules induisent la production de molécules pro-inflammatoires. Les lymphocytes T jouent un rôle dans le contrôle de l'infection en limitant la propagation du virus. Cependant, le SARS-CoV-2 va provoquer l'épuisement des lymphocytes T CD8+. (11)

1.3.2. Tempête de cytokines

Le système de défense de l'organisme implique donc l'immunité innée, cependant un dérèglement dans la réponse immunitaire peut conduire à des effets tragiques. Les lymphocytes T (LT) CD4 se différencient en LT helper (LTH). Ce sont les chefs d'orchestre de toute la réponse immunitaire spécifique (cellulaire ou humorale). Quand le lymphocyte T CD4 naïf s'active, il prolifère et peut se différencier en 4 voies de différenciation, à savoir LTH1, LTH2, LTH17 et en LT régulateur. LTH1 et LTH2 sont fonction du profil de cytokines sécrétées. TH1 sécrète l'IL 2, l'IFN γ et le TNF- α . TH2 sécrète les IL 4, 5 et 13. Les lymphocytes TH1 font partie de l'immunité cellulaire (phagocytes) et les lymphocytes TH2 font partie de l'immunité humorale (réponse anticorps et lymphocytes B). La COVID-19 induit une réponse retardée mais élevée du système immunitaire provoquant une tempête de cytokines dans le corps du patient. On retrouve une augmentation accrue des cytokines pro-inflammatoires, du TNF- α et des chimiokines. Les patients atteints de la COVID-19 ont des niveaux élevés de TH1 et de TH2 augmentant le taux de cytokines circulantes. De plus, le taux de cytokines est proportionnel à la gravité de la maladie, infligeant cette tempête de cytokines inflammatoires et les effets en découlant. En effet, un taux de cytokines trop élevé engendre une inflammation générale chez le patient et peut être à l'origine de la dégradation d'organes ou de fonctions vitales.(12)

1.3.3. Dysfonctionnement vasculaire

Les IL 1, 6 et le TNF- α donnent des effets locaux (faible quantité/ concentration) : l'endothélium vasculaire montre une hausse des molécules d'adhésion, favorisant la migration et la diapédèse. Mais ces cytokines donnent également des effets systémiques (plus forte quantité/ concentration). Au niveau du foie, on aura une stimulation des protéines de la phase aiguë telles que la CRP (*C-Reactive Protein*), l' α 1-antitrypsine, les facteurs de la coagulation ou du complément. Lorsque la réaction inflammatoire commence, les phénomènes visant à la réguler commencent en même temps. La dérégulation par la COVID-19 de cette homéostasie explique également la gravité des symptômes retrouvés. Le système immunitaire est activé en cas de lésion vasculaire. Le facteur XII (de Hageman) s'active à la suite de la désorganisation du tissu endothélial (collagène au contact du sang). La coagulation des vaisseaux autour interdit la circulation de ce pathogène. L'activation du facteur XII va lancer la cascade de coagulation, le système des kinines et le système du complément. Cela va entraîner une vasodilatation, d'où la perméabilité vasculaire augmentée et la circulation des cellules immunitaires. La conséquence de la phase vasculaire est la vasodilatation. Par conséquent, la vitesse du sang diminue alors que le volume local de sang augmente (*rubor*). La congestion active génère une stase, une augmentation de la viscosité du sang favorisant la margination des leucocytes sanguins. L'augmentation de la perméabilité vasculaire provoque la fuite de liquide vers les tissus : l'exsudat qui forme un œdème (*tumor*) associé à une hyperpression sur les terminaisons nerveuses (*dolor*) ; mais aussi le recrutement de molécules de l'immunité (protéines du complément, anticorps ...).

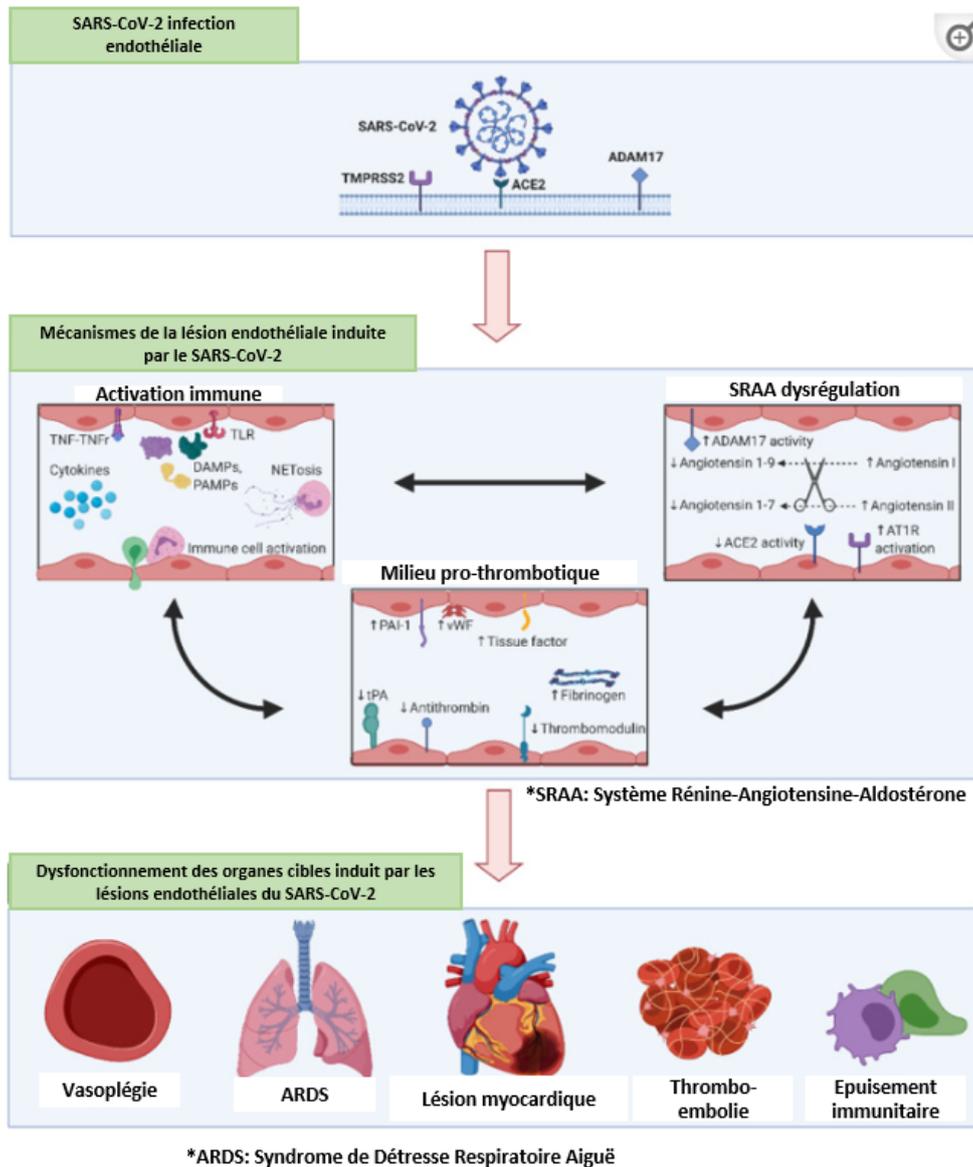


Figure 7 : Mécanisme vasculaire à la suite d'une lésion de l'endothélium par la COVID 19 (13)

La figure 7 ci-dessus explique le mécanisme mis en jeu à la suite d'une lésion de l'endothélium par la COVID-19. Tout d'abord, comme dit précédemment, l'ACE2 correspond à la porte d'entrée du SARS-CoV-2 dans nos cellules. L'ACE2 est retrouvé dans les cellules endothéliales et dans les péricytes cardiaques, ce qui augmente le nombre de porte d'entrée de la COVID-19. La suractivation de l'inflammation provoquée par l'orage cytokinique va endommager le système vasculaire et provoquer un dérèglement des cellules endothéliales. L'infection par la COVID-19 va finalement aboutir à un milieu pro-thrombotique et à une dérégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, ayant un impact vasculaire, pulmonaire et cardiaque. Le risque thrombotique est alors augmenté.

Une étude transversale et monocentrique (en Chine) souligne l'endothéliopathie dans la coagulopathie induite par la COVID-19 en évaluant les marqueurs des cellules endothéliales et les plaquettes chez des patients atteints par la COVID-19. Dans cette étude, les patients adultes hospitalisés ont été comparés à des patients asymptomatiques. Les facteurs évalués étaient : les plaquettes, les marqueurs d'activation des cellules endothéliales, la thrombomoduline soluble, la sélectine P soluble, le ligand CD40, l'antigène du facteur de Willebrand, les facteurs de la coagulation et les enzymes fibrinolytiques. Les résultats de cette étude mettent en évidence une augmentation des marqueurs d'activation des cellules endothéliales, des plaquettes et de l'antigène du facteur de Willebrand chez les patients en réanimation. De plus, cette étude met en évidence une corrélation entre l'augmentation de l'antigène du facteur de Willebrand, de la thrombomoduline soluble et la mortalité. De ce fait, une endothéliopathie augmente le risque de mortalité. (14) La prise en charge thérapeutique des patients atteints de la COVID-19 doit prendre en compte le dérèglement vasculaire et proposer des traitements limitant ces effets.

1.4. Mutations du virus

Des mutations du SARS-CoV-2 peuvent apparaître, ce qui peut impacter le diagnostic, la propagation ou encore le traitement de celui-ci. L'OMS a donc suivi son évolution et les mutations pouvant apparaître à travers le monde en s'appuyant notamment sur les autorités nationales, les institutions et les chercheurs. Ce suivi aide à la mise en place de solutions pour réduire la propagation du virus. De plus, ces mutations peuvent également avoir un impact sur la gravité des symptômes et de la maladie. (15) La mise en place d'un traitement contre l'infection à la COVID-19 nécessite de connaître sa structure moléculaire, et donc de s'adapter aux mutations qui peuvent apparaître. La stratégie de l'OMS a été de proposer à l'échelle mondiale des indicateurs sur les variants en les classant en :

- Variants à suivre : Ce type de variant comporte des modifications génétiques ayant un impact principalement sur la transmission du virus, mais également sur sa gravité et sur la prise en charge de la maladie.
- Variants préoccupants : Ce type de variant correspond à un variant à suivre pouvant impacter la santé publique mondiale (selon une évaluation comparative), il impacte

donc la transmissibilité ou la virulence ou la modification du tableau clinique ou impacte négativement la prise en charge du diagnostic au traitement (voir tableau III).

Des experts se sont regroupés pour pouvoir surveiller, évaluer et déterminer les mutations du SARS-CoV-2 sous le nom de « Groupe consultatif technique sur l'évolution du virus SARS-CoV-2 ». Ce groupe étudie l'impact des mutations pour pouvoir conseiller l'OMS sur les thérapeutiques proposées et leur efficacité sur les variants. L'étude du comportement du virus à la suite des mutations est un élément clé pour limiter la propagation. Pour pouvoir identifier une mutation, des séquençages vont être réalisés.

Tableau III : Variants préoccupants selon l'OMS au 21 mars 2022 (15)

Dénomination de l'OMS	Lignée PANGO ⁺	Clade/Lignée GISAID	Clade Nextstrain	Surveillance des changements supplémentaires d'acides aminés ^o	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Alpha	B.1.1.7 [#]	GRY	20I (V1)	+S:484K +S:452R	Royaume-Uni, septembre 2020	18 décembre 2020
Bêta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	Afrique du Sud, mai 2020	18 décembre 2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	Brésil, novembre 2020	11 janvier 2021
Delta	B.1.617.2 ^{&}	G/478K.V1	21A	+S:417N	Inde, octobre 2020	VOI : 4 avril 2021 VOC : 11 mai 2021
Omicron*	B.1.1.529	GRA	21K, 21L, 21M	+S:R346K	Plusieurs pays novembre 2021	VUM: 24 novembre 2021 VOC: 26 novembre 2021

PANGO, GISAID et Nextstrain sont des nomenclatures ayant des règles strictes et utilisées dans le monde par les différentes autorités. Cependant, pour une compréhension plus homogène par le public non scientifique, l'OMS nommera les variants en utilisant l'alphabet grec. On dénombre finalement 5 variants préoccupants selon le tableau III, apparus entre le 18 décembre 2020 et le 24 novembre 2021.

1.5. Symptômes

Le tableau IV ci-dessous regroupe les principaux symptômes (courants, moins courants et graves) retrouvés lors d'une contamination par la COVID-19.

Tableau IV : Principaux symptômes de la Covid-19

Symptômes courants	Symptômes moins courants	Symptômes graves
<ul style="list-style-type: none">• Fièvre ou sensation de fièvre• Toux• Fatigue, courbatures• Perte de goût et d'odorat (sans obstruction nasale)	<ul style="list-style-type: none">• Maux de gorge• Mal de tête• Maux, douleurs• Diarrhée• Éruption cutanée• Yeux rouges ou irrités	<ul style="list-style-type: none">• Difficulté à respirer, essoufflement, sensation d'oppression dans la poitrine• Perte de la parole, de la mobilité ou confusion• Douleur de poitrine

Selon les antécédents du patient, il sera plus ou moins sujet à développer des symptômes courants, graves ou un « COVID-19 long ». Cependant la plupart des patients ayant été infectés par le virus présentent en général des symptômes légers et pourront les gérer sans nécessité d'hospitalisation. Il est tout de même nécessaire de surveiller leur température, même si les symptômes s'avèrent être légers.

Une affection grave et rare liée à la COVID-19 a été recensée, le syndrome inflammatoire multisystémique. Ce syndrome touche les enfants et les adultes et affecte l'ensemble de l'organisme. Les symptômes du syndrome inflammatoire multisystémique sont généralement une fièvre associée à des douleurs d'estomac, du sang dans les yeux, des démangeaisons de la peau, des vomissements, des vertiges et de la diarrhée.(16)

1.5.1. Personnes à risque

Certaines personnes sont plus susceptibles de développer une forme grave, pouvant aller jusqu'au décès. Les personnes à risque sont les personnes atteintes de maladies chroniques ou fragilisant leur système immunitaire (antécédent cardiovasculaire, diabète et obésité, pathologies chroniques respiratoires, cancer, insuffisance rénale, cirrhose, splénectomie, drépanocytose...), les femmes enceintes au 3^{ème} trimestre et les personnes de plus de 65 ans (17). Ces personnes sont en première ligne dans la stratégie de vaccination.

1.5.2. COVID-19 long

A long terme, la COVID-19 peut altérer la qualité de vie du patient. En effet, des complications qui peuvent toucher tous les systèmes de l'organisme peuvent apparaître. Ces complications peuvent survenir 4 semaines ou plus après l'infection, mais cela peut varier selon les patients. Les atteintes peuvent être cardiovasculaires, rénales, pulmonaires, dermatologiques, neurologiques ou encore psychiatriques. (18) Des études sont nécessaires afin d'éclaircir les potentiels COVID long, l'évolution de la maladie et les conséquences à long terme.

1.6. Diagnostic

1.6.1. Prélèvement naso-pharyngé

Le prélèvement naso-pharyngé nécessite d'utiliser un écouvillon souple au travers la fosse nasale jusqu'à atteindre le nasopharynx. La figure 8 ci-dessous permet de visionner l'anatomie du nasopharynx. Le prélèvement devra être fait en suivant le trajet de la flèche verte.

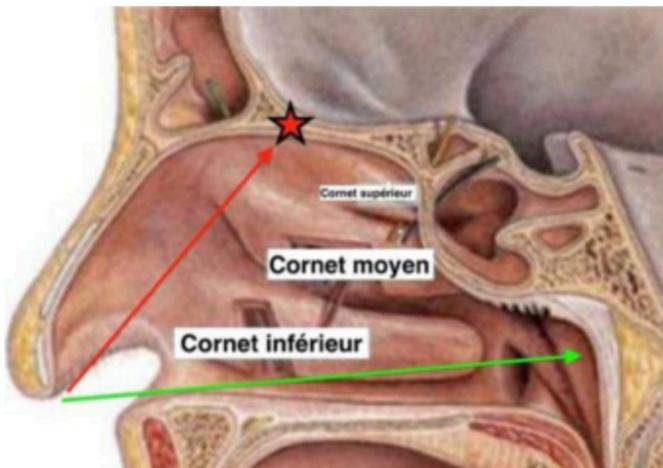


Figure 8 : Anatomie du nasopharynx(19)

Une déviation du septum, une hypertrophie du cornet nasal inférieur, des polypes ou une intervention chirurgicale nasale ou sinusienne pourront rendre le prélèvement plus difficile. Le prélèvement naso-pharyngé est pertinent car la COVID-19 va se répliquer dans toutes les cellules de la muqueuse nasale jusqu'à l'arbre respiratoire.

1.6.2. Prélèvement salivaire

A partir des voies respiratoires, le virus atteint également la salive et les glandes salivaires. Il a donc été logique que des prélèvements salivaires soient développés, beaucoup plus supportables par le patient, un simple crachat étant suffisant. Tout de même, le patient doit respecter des règles strictes avant le prélèvement telles que ne pas avoir mangé, bu ou fumé au moins 30 minutes avant. Ce test est préconisé chez les patients pour lesquels le prélèvement naso-pharyngé peut s'avérer difficile tels que pour les enfants, les personnes âgées ou les handicapés mentaux. Cependant la sensibilité du prélèvement salivaire est plus faible que pour le prélèvement naso-pharyngé. (19)

1.6.3. Prise de sang

Le SARS-CoV-2 peut également être détecté à partir d'un test sérologique pour détecter les anticorps dirigés contre le virus en réalisant une prise de sang. Un anticorps est une protéine produite à la suite d'une réaction du système immunitaire face à un antigène. Les cellules dendritiques ont pour objectifs de capter puis de dégrader l'antigène. Ceci fait, elles se transforment en cellules présentatrices de l'antigène (CPA) au niveau des organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate) dans le but de recruter, d'initier l'immunité spécifique dans un second temps. Les anticorps représentent 5 classes d'immunoglobulines (Ig) ; les IgM, les IgA, les IgG, les IgD et les IgE. Quand un antigène est détecté pour la première fois, il ne se passe rien pendant 5 jours, puis des anticorps du type IgM apparaissent en faible quantité, ensuite apparaissent les IgG. Quand on réintroduit l'antigène, la réponse est quasiment sans délai, surtout celle des IgG sécrétées (quasiment 10 fois plus). Entre la réponse immunitaire primaire et secondaire on a une mémorisation de la réponse.

1.6.4. RT PCR sur prélèvements salivaires ou nasopharyngés

La RT-PCR correspond à un diagnostic plus fiable que les tests antigéniques pour détecter un patient infecté par la COVID-19. La PCR ou Réaction de Polymérisation en Chaîne en temps réel désigne une amplification exponentielle de l'ADN (Acide DésoxyRiboNucléique). Elle se déroule en 3 phases ; la phase d'amplification de type exponentielle, la phase de transitoire ou l'efficacité de l'amplification diminue car le milieu réactionnel s'épuise et la phase stationnaire ou il n'y a plus d'amplification. La RT-PCR est une PCR réalisée à partir de l'ARN. La première étape de la RT-PCR convertit, grâce à l'enzyme de transcription inverse, l'ARN en ADN complémentaire (ADNc). Ensuite l'ADNc est amplifié par PCR grâce à des amorces spécifiques aux gènes et à des sondes fluorescentes. Une seule région du génome viral est sélectionnée et les amorces seront spécifiques à cette région. Les amorces vont guider le processus d'amplification. La sonde, elle, produit une fluorescence lorsque l'amplification de la région du génome a lieu. Cette technique permet donc de quantifier directement le gène viral, avec une amplification proportionnelle à la quantité de gène.

Les gènes cibles, les amorces correspondantes et les séquences des sondes utilisés sont listés dans le tableau V ci-dessous. (20) Les gènes les plus utilisés pour réaliser une RT-PCR sont le gène *RdRP*, le gène *E* et le gène *N*. (21)

A partir d'un test nasopharyngé ou salivaire, une RT-PCR pourra donc être réalisée. En quelques heures, le patient pourra donc savoir s'il est positif ou négatif à l'infection, une détection de génome signifiant une contamination par la COVID-19.

Tableau V : Gènes, amorces et sondes utilisés pour détecter le génome du COVID-19 (20)

Gènes	Amorce vers l'avant	Amorce inverse	Séquence de sonde ^a
RdRP	GTGARATGGTCATGTTGTGGCGG	CARATGTAAAAASACACTATTAGCATA	CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGC
E	ACAGGTACGTTAATAGTAATAGCGT	ATATTGCAGGAGCTACGCACACA	ACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCG
N	CACATTGGCACCCGCAATC	GAGGAACGAGAAGAGGGCTTG	ACTTCCTCAAGGAACAACATTGCCA
ORF1ab	CCCTGTGGGTTTTACACTTAA	ACGATTGTGCATCAGCTGA	CCGTCTGCG/ZEN/GTATTGTGGAAGGTTATGG
N	GGGGAACCTCTCCTGCTAGAAT	CAGACATTTTGCTCTCAAGCTG	TTGCTGCTGCTTGACAGATT
RdRP	AGATTTGGACCTGCGAGCG	GAGCGGCTGTCTCCACAAGT	TTCTGACCTGAAAGGCTCTGCGCG
N1	GACCCCAAAATCAGCGAAAT	TCTGGTTACTGCCAGTTGAATCTG	ACCCCGCAT/ZEN/TACGTTTGGTGGACC
N2	TTACAAACATTGGCGCAAA	GCGCGACATTCGAAGAA	ACAATTTGCCCCAGCGCTTCAG
N3	GGGAGCCTTGAATACACAAAAA	TGTAGCACGATTGCAGCATTG	AYCACATTGGCACCCGCAATCCTG
ORF1b	TGGGGYTTTACRGGTAACCT	AACRCGCTTAACAAGCACTC	TAGTTGTGATGCWATCATGACTAG
N	TAATCAGACAAGGAAGTATTA	CGAAGGTTGTGACTTCCATG	GCAAATTTGTCAAATTTGCGG
N	AAATTTTGGGGACCAGGAAC	TGGCAGCTGTGTAGGTCAAC	ATGTCGCGCATTGGCATGGA
RdRP	ATGAGCTTAGTCTCTGTTG	CTCCCTTTGTTGTGTTGT	AGATGTCTTGTGCTGCCGGTA
RdRP	GGTAACTGGTATGATTTTCG	CTGGTCAAGGTTAATATAGG	TCATACAAACCACGCCAGG
E	ACAGGTACGTTAATAGTAATAGCGT	ATATTGCAGGAGCTACGCACACA	ACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCG
ORF1ab	CCCTGTGGGTTTTACACTTAA ACG	ACGATTGTGCATCAGCTGACCG	CCGTCTGCGGTATGTGGAAGGTTATGG
N	GGGGAACCTCTCCTGCTA GAA T	CAGACATTTTGCTCTCAA GCT G	TTGCTGCTGCTTGACAGATT
N	CGTTTGGGTGGACCCTCAGAT	CCCCACTGCGTTCCTCATT	CAACTGGCAGTAAACCA

1.6.5. Tests antigéniques

Un test antigénique met en évidence la présence d'antigènes. Si l'antigène est présent, le test antigénique sera positif. Les avantages de ces tests sont qu'ils sont peu coûteux et relativement simples à réaliser. L'interprétation nécessite seulement une lecture du dispositif, deux barres roses signifiant que la personne est positive et une seule barre pour une personne négative. Les mesures quant à ces tests ont évolué durant la pandémie, un test PCR était obligatoire pour confirmer une contamination par la COVID-19, mais n'est maintenant plus nécessaire. En effet, le test antigénique est moins sensible que le test PCR, d'où la confirmation nécessaire. Cependant, le but du gouvernement étant de limiter la propagation, ils ont ensuite décidé de se limiter au test antigénique dans un second temps.

1.7. Stratégies mises en place pour limiter la propagation du virus

1.7.1. Étapes pour limiter la propagation du virus

La figure 9 ci-dessous représente la chronologie des mesures mises en place par le gouvernement français pour limiter la propagation du SARS-CoV-2.

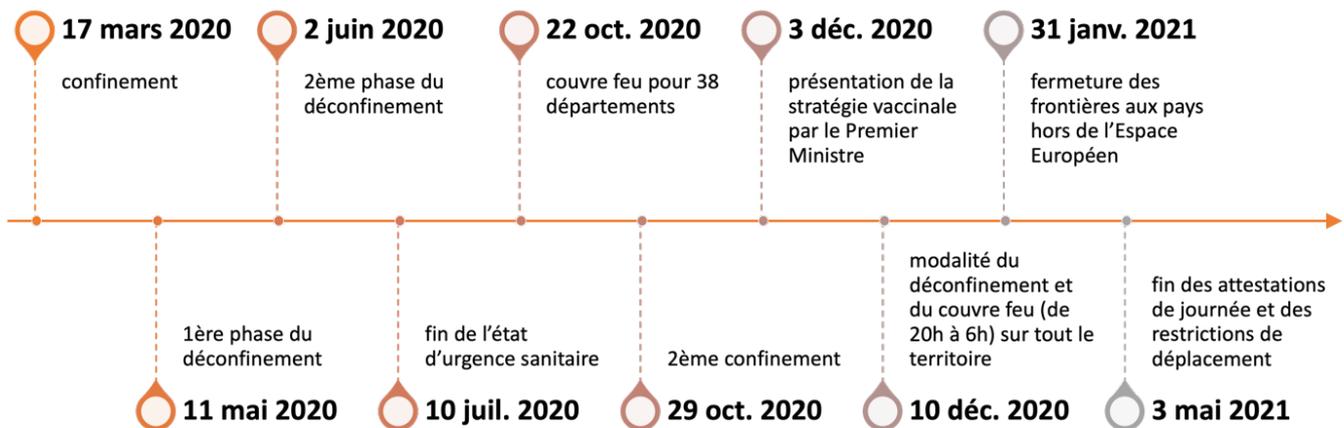


Figure 9 : Chronologie des mesures mises en place par le gouvernement (22)

Une des stratégies adoptées par le gouvernement français pour limiter la propagation du virus a été de confiner les régions les plus impactées ou l'ensemble du territoire. Pour que ces mesures soient respectées, les personnes devaient justifier de leur présence en dehors de leur domicile en remplissant une attestation de déplacement (Annexe 1). Cette attestation comprend les coordonnées de la personne, la date et l'heure à laquelle elle est en dehors de son domicile et la raison liée à son déplacement. Il peut s'agir d'un déplacement pour une activité professionnelle, pour la santé, pour un motif familial impérieux, pour une convocation judiciaire ou administrative, pour un déménagement, pour des déplacements liés à des transferts ou transits (déplacements de longues distances), d'achats de premières nécessités ou encore pour une activité physique en plein air selon un rayon autour du domicile à respecter. Tous ces critères sont détaillés dans l'attestation de déplacement. Pour surveiller le respect du confinement, la police et la gendarmerie ont été mobilisées. Si les mesures n'étaient pas respectées, une contravention de 135€ pouvant aller jusqu'à 3750€ lorsque le contrevenant réalisait 3 déplacements non justifiés sur une période de 1 mois était appliquée.

(23). Au 3 mai 2021, les attestations et les restrictions de déplacement n'étaient plus de rigueur mais il était quand même nécessaire d'adopter des gestes barrières. Au 16 mai 2022, les attestations ne sont toujours plus obligatoires, et les gestes barrières sont toujours recommandés.

1.7.2. Mesures barrières

Pour éviter la propagation du virus dans le monde, chaque pays a mis en place des gestes barrières à son échelle. Ces mesures comprennent tout d'abord la distanciation d'au moins 1 mètre entre chaque personne en extérieur, et supérieure à 1 mètre en intérieur (une distance de 2 mètres en intérieur était préconisée). Cette mesure permet de réduire le risque de transmission. De plus, une aération régulière des pièces en intérieur est également recommandée (ouvrir les fenêtres). Le port d'un masque couvrant le nez, la bouche et le menton est un élément très important de protection. Des normes doivent être respectées quant à la qualité des masques pour assurer une protection optimale. Également, la population doit respecter une hygiène des mains en se les lavant régulièrement au savon et à l'eau ou avec une solution hydroalcoolique.

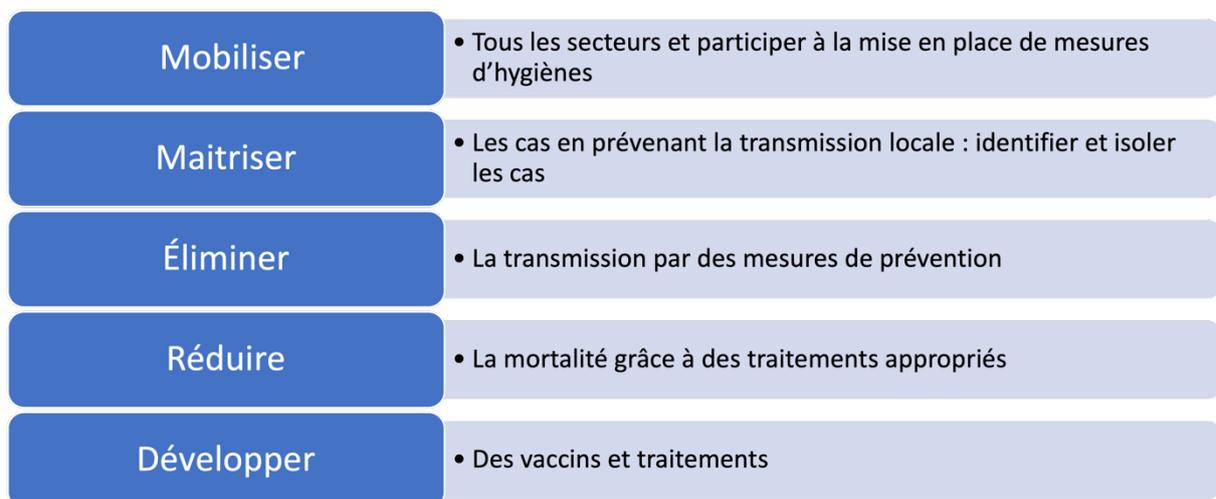


Figure 10 : Stratégie mise en place par l'OMS pour lutter contre la COVID-19 (24)

1.7.3. Isolement et tests

En plus des mesures barrières pour éviter de se contaminer ou de contaminer quelqu'un, des mesures d'isolement ont été mises en place. Ces dernières ont beaucoup évolué et ont donc été difficiles à mettre en place. En effet, il y a eu une incompréhension des Français face aux changements réguliers des étapes à suivre. Les pharmaciens d'officine ont été en première ligne face à cette incompréhension. Les tests antigéniques étaient dans la majorité des cas réalisés en officine, cette nouvelle mission a pris une grande place dans l'organisation des équipes au sein des officines amenant au recrutement de nombreux préleveurs. De ce fait, le changement de protocole de gestion de l'isolement devait être expliqué par le pharmacien à des patients qui parfois ne comprenaient pas forcément ces nouvelles règles. Au 21 mars 2022, les règles d'isolement étaient celles présentées sur la figure 11 ci-dessous.

LES RÈGLES D'ISOLEMENT

Je suis complètement vacciné ou j'ai moins de 12 ans*

JE SUIS POSITIF JE M'ISOLE PENDANT 7 JOURS

Je peux réduire mon isolement à 5 jours si j'ai un test antigénique ou RT-PCR négatif **ET** si je n'ai plus de symptômes depuis 48h.

Je ne suis pas vacciné ou pas complètement

JE M'ISOLE PENDANT 10 JOURS

Je peux réduire mon isolement à 7 jours si j'ai un test antigénique ou RT-PCR négatif **ET** si je n'ai plus de symptômes depuis 48h.

JE SUIS CAS CONTACT

PAS D'ISOLEMENT

Mais j'applique strictement les gestes barrières.

Je réalise un test antigénique ou RT-PCR ou un autotest 2 jours après avoir appris que j'ai été en contact avec une personne testée positive.

Si l'un de mes tests est positif, je deviens un cas et je m'isole.**

* Pour les enfants de moins de 3 ans, se référer au protocole spécifique des Établissements d'Accueil du Jeune Enfant
** Si mon autotest ou mon test antigénique est positif, je dois confirmer le résultat par un test RT-PCR

21/03/2022

Figure 11 : Règles d'isolement au 21 mars 2022 (25)

L'isolement a lieu au domicile du patient. Pour protéger ses proches, il est préférable de s'isoler dans une pièce séparée, si cela est possible. Lorsque le partage d'une pièce est nécessaire, le port du masque est obligatoire et il doit y avoir une distanciation supérieure à 2 mètres. Les pièces partagées doivent être régulièrement désinfectées. De manière logique, il faut éviter les contacts avec les personnes à risques. Toutes ces règles sont détaillées sur le site de l'assurance maladie, avec des cas pratiques et des questions/réponses.

Pour les professionnels de santé, les mesures d'isolement ont été adaptées pour assurer une continuité des soins.

1.7.4. Stratégie européenne de vaccination

Pour pouvoir surmonter de manière efficace et sûre la pandémie, la vaccination des populations représente une étape clé dans la lutte contre le SARS-CoV-2. L'approvisionnement et la distribution des vaccins constituent des étapes clés pour garantir un accès aux vaccins à la population européenne. La décision du 18/06/2020 témoigne de l'accord et des procédures entre la Commission Européenne et les États membres sur l'achats des vaccins contre la COVID-19 (Annexe 2). Des contrats avec des fabricants de vaccins ont été mis en place. La Commission Européenne a financé ces coûts à la hauteur de 2,7 milliards d'euros, en utilisant l'instrument d'aide d'urgence. Cet instrument d'aide a également été sollicité pour l'achat de 20 millions de tests rapides de détection d'antigènes, pour 100 millions d'euros. Le principe de l'instrument d'aide repose sur la mise en commun des ressources et sur la solidarité des États membres (26). La stratégie européenne de vaccination date du 17 juin 2020. Elle a permis de réduire les processus de mise au point, de fabrication et le déploiement des vaccins à moins d'un an. L'instrument d'aide d'urgence a permis de réduire les délais, notamment grâce à l'accord d'achat anticipé. Cet accord entre les producteurs de vaccins et la Commission Européenne, garantit un nombre de doses de vaccins contre un financement des coûts liés à la production de ceux-ci (le financement étant considéré comme un acompte).

Les objectifs de la stratégie garantissent un accès équitable à un prix raisonnable des vaccins, tout en veillant sur leur qualité, innocuité et efficacité. Le délai d'accès aux vaccins est également pris en considération (accès en un temps opportun). Cette stratégie prend aussi en compte la logistique de la vaccination, telle que le transport et le déploiement. Cette stratégie est ensuite appliquée au niveau national dans chaque État membre (27).

1.7.5. Mise en place d'un pass sanitaire en France

L'évolution rapide du nombre de contamination et la gravité des formes (réanimation, décès) a conduit à la mise en place d'une initiative mondiale de développement accéléré des vaccins. D'autres mesures ont été nécessaires pour éviter la transmission du virus. La décision n°2021-824 DC du 5 août 2021, de la loi relative à la gestion de la crise sanitaire, explicite la notion de

pass sanitaire à présenter pour accéder à certains lieux, établissements ou évènements. Ce pass pouvait être le résultat d'un dépistage virologique négatif de moins de 72h, la justification d'un schéma vaccinal complet ou un certificat de rétablissement suite à une contamination par le virus. Son contrôle doit être réalisé par la personne responsable du lieu ou de l'évènement sous peine de sanction (28). Ces mesures ont été difficiles à mettre en place, le gouvernement a fait face à des manifestations car le pass sanitaire n'a pas été accepté. De plus, les commerçants (notamment les restaurateurs), se sont retrouvés en difficulté en perdant les clients ne voulant pas présenter de pass. Cependant la contagiosité du variant Delta a nécessité la mise en place de mesures strictes. L'extension du pass sanitaire à d'autres lieux était fonction de l'évolution de la situation sanitaire.

1.7.6. Mise en place d'un pass vaccinal en France

Pour que la population française soit protégée, le président de la République a insisté sur la vaccination de tous les Français. Tout d'abord obligatoire pour certaines catégories de la population, tels que les personnels hospitaliers (soignants et non soignants), des cliniques, des maisons de retraites, de toute personne travaillant dans des établissements pour les personnes en situation de handicap, et pour toutes les personnes étant en contact avec des personnes âgées et/ou fragiles. Toutes ces personnes devaient se vacciner avant le 15 septembre 2021, sous peine de sanctions (29).

Le 24 janvier 2022, le pass vaccinal devient obligatoire pour les personnes de plus de 16 ans pour accéder à des lieux publics. Pour présenter un pass vaccinal valide, une preuve de schéma vaccinal complet, un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination par la COVID-19 ou un certificat de contre-indication à la vaccination sont nécessaires. Un test PCR ou antigénique n'est donc plus valable pour accéder aux lieux publics concernés (bars, restaurants, cinémas, musées, théâtres, salles de sport, remontées mécaniques, foires, séminaires, grands magasins, centre commerciaux, transports interrégionaux en avions, trains et bus). Ce pass doit être vérifié par le responsable de l'établissement tout comme pour le pass sanitaire. Le pass vaccinal a pris fin le 14 mars 2022.

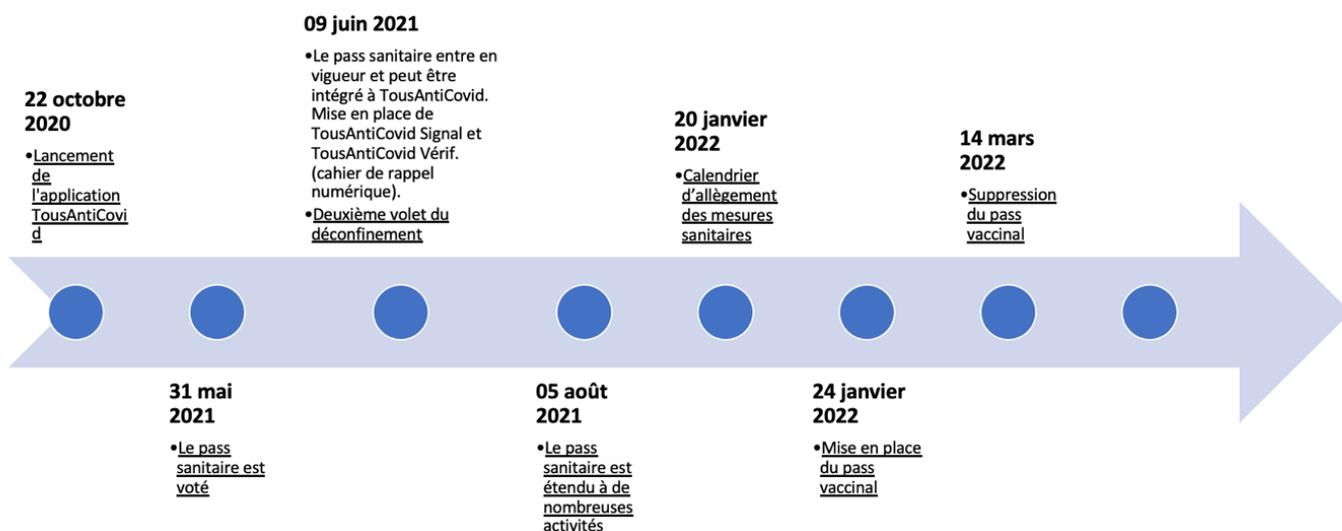


Figure 12 : Chronologie de la mise en place du pass sanitaire et du pass vaccinal (30)

Un accès rapide à la vaccination a donc été un enjeu majeur de la lutte contre la pandémie. Dans la seconde partie de cet ouvrage, nous allons détailler les procédures d'évaluation lors de l'enregistrement des vaccins contre la COVID-19 en Europe. Pour cela, une compréhension de l'évaluation des vaccins standards semble indispensable. Cela permet notamment de comparer leurs durées d'évaluation à celle des vaccins contre la COVID-19 et de comprendre comment ces derniers ont été disponibles plus rapidement. Les procédures d'évaluation pour les traitements contre la COVID-19 lors de la pandémie ont nécessité des ressources importantes, que l'EMA a mis à disposition des développeurs.

II. Comparaison du développement et de l'enregistrement des vaccins standards aux vaccins contre la COVID-19 en Europe

II.1. Généralités

II.1.1. Présentation de l'agence européenne du médicament

L'EMA a été créé en 1995, et son siège est à Amsterdam depuis 2019.

La santé publique relève de la compétence interne des États membres, l'organisation et le service de soins sont assurés en interne par chaque pays à l'échelle nationale. L'UE intervient en complétant les politiques de santé de chaque État membre et les aide à atteindre des objectifs communs, notamment par la mise en commun de leurs ressources, dans le but de surmonter les défis. Elle élabore des normes et des réglementations. La Direction Générale de la Santé mène la politique globale de l'UE en France en suivant l'application de la législation en vigueur. (31). L'UE étant une grande puissance à l'échelle mondiale dans le commerce des produits pharmaceutiques et des médicaments, des collaborations avec des organisations dans le monde sont nécessaires, pour pouvoir répondre aux défis mondiaux liés à la santé. Les collaborations entre La Commission européenne (DG Santé) et l'EMA correspondent à :

- Des relations bilatérales : c'est-à-dire les accords de reconnaissance mutuelle des inspections en matière de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) avec l'Australie, le Canada, le Japon, la Nouvelle-Zélande, la Suisse, les États Unis, et accord de confidentialité avec l'OMS.
- Des relations multilatérales : on y retrouve le Conseil international sur l'harmonisation (ICH) et le Programme International des Régulateurs Pharmaceutiques (IRPP). L'ICH comprend le Japon, les Etats-Unis et l'Union Européenne. (32)

C'est la directive 65/65/CEE qui a introduit la notion de « spécialité pharmaceutique ». La directive 75/318/CEE précise les principes de l'évaluation avant octroi d'une autorisation c'est-à-dire la qualité pharmaceutique du produit (principe actif (PA) et produit fini (PF)), les données toxicologiques et non-cliniques, la sécurité, les données d'efficacité cliniques et l'efficacité. Les législations nationales sont modifiées en application des directives européennes, et donc harmonisées. Les critères scientifiques et techniques sont dans des recommandations « les *guidelines* », le contenu des dossiers décrit dans le *Common Technical*

Document (CTD) et les inspections sont faites selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), les BPF et les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD). (33)

Les missions de l'EMA sont de coordonner les ressources scientifiques existantes mises à sa disposition par les États membres en vue de l'évaluation, de la surveillance et la pharmacovigilance des médicaments. La notion « d'aide au développement » sera ajoutée aux rôles de l'EMA plus tard. Les axes essentiels de son travail sont :

- De faciliter le développement et l'accès aux médicaments à travers un large éventail de mécanismes de réglementation et en soutenant la recherche et l'innovation.
- D'évaluer les demandes d'AMM centralisées en évaluant scientifiquement les données.
- De surveiller la sécurité des médicaments enregistrés en Europe tout au long de leurs vies.
- De fournir des informations fiables sur les médicaments humains et vétérinaires dans un langage accessible en publiant des informations claires et impartiales.

L'EMA est dirigée par un conseil d'administration indépendant. Ses opérations quotidiennes sont effectuées par le personnel de l'EMA et sont supervisées par le directeur général de l'EMA. C'est une organisation en réseau dont les activités impliquent des milliers d'experts qui proviennent de toute l'Europe. Ces experts effectuent les travaux des comités scientifiques de l'EMA. Le 2 mars 2020, l'EMA a effectué des changements dans sa structure organisationnelle afin de garantir son fonctionnement aussi efficace que possible pour de fournir des résultats de haute qualité pour la santé publique et animale. Les principaux changements comprennent :

- L'intégration des opérations concernant les médicaments à usage humain dans une seule division des médicaments à usage humain.
- La création de quatre groupes de travail essentiels à la mission pour soutenir les divisions des médicaments humains et vétérinaires, en rassemblant l'expertise pour conduire un changement transformationnel dans des domaines hautement prioritaires.

Les changements sont motivés par :

- L'évolution rapide des techniques de la recherche et du développement pharmaceutiques, qui oblige les régulateurs à suivre les progrès de la science et de la technologie.
- La nécessité de prendre en compte la réduction de personnel à la suite du déménagement de l'EMA à Amsterdam, tout en faisant face à une charge de travail accrue en raison de la mise en œuvre de diverses nouvelles législations relatives aux essais cliniques, aux médicaments vétérinaires, aux dispositifs médicaux et à la protection des données.

II.1.2. Les comités de l'EMA

L'EMA est composée de 7 comités scientifiques (voir figure 13 ci-dessous) :

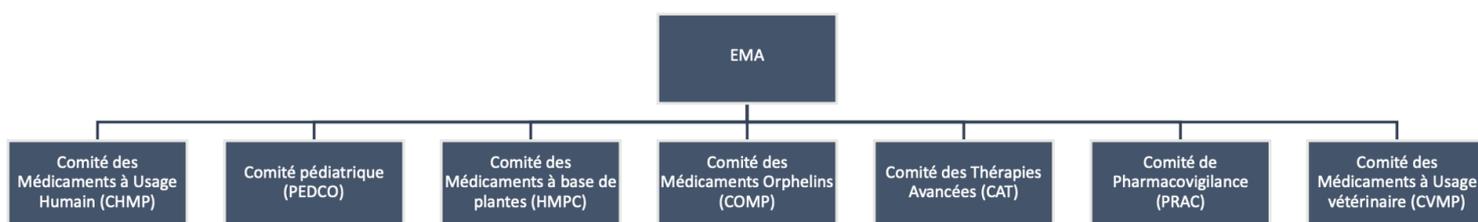


Figure 13 : Comités de l'EMA

- Le Comité des médicaments à usage humain – CHMP

Ce comité se réunit tous les mois à l'EMA à Amsterdam. Le CHMP coordonne l'évaluation des dossiers d'AMM et émet des opinions que l'EMA transmet à la Commission Européenne qui prend les décisions administratives (décision communautaire contraignante pour les 27 États Membres). Le règlement 726/2004 définit les missions du CHMP. Les membres travaillent en collaboration avec leur agence nationale. Le CHMP travaille en collaboration avec les autres comités.

- Le Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance - PRAC

La législation sur la pharmacovigilance, entrée en vigueur en juillet 2012, a été le plus grand changement apporté à la réglementation des médicaments à usage humain au sein de l'UE depuis 1995. Les réactions « nocives et involontaires » à un médicament, provoquent environ 197 000 décès par an dans l'UE. En 2005, la Commission européenne a entamé une révision du système européen de surveillance de la sécurité. Ce processus a abouti à l'adoption d'une

directive, et d'un règlement par le Parlement européen et le Conseil des ministres en décembre 2010, entraînant des changements importants dans la surveillance de la sécurité des médicaments dans l'UE. Le PRAC est le comité de l'EMA chargé d'évaluer et de surveiller la sécurité des médicaments à usage humain. Il est chargé d'évaluer tous les aspects de la gestion des risques des médicaments à usage humain, y compris la détection, l'évaluation, la minimisation et la communication du risque d'effets indésirables, tout en tenant compte de l'effet thérapeutique du médicament.

- Le Comité des médicaments à usage vétérinaire - CVMP

Le CVMP est impliqué dans l'autorisation des médicaments à usage vétérinaire dans l'UE.

- Le Comité des médicaments orphelins - COMP

Le comité des médicaments orphelins est le comité chargé de recommander la désignation orpheline de médicaments pour les maladies rares. Le COMP a été établi en 2000, avec le règlement EC N°141/2000 sur les médicaments orphelins. Il évalue les demandes de désignation de médicament orphelin. Celle-ci est destinée aux médicaments à développer pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de maladies rares mettant la vie en danger. Dans l'UE, une maladie est définie comme rare si elle touche moins de 5 personnes sur 10 000. La Commission européenne décide d'accorder ou non une désignation orpheline pour le médicament sur la base de l'avis du COMP.

- Le Comité des médicaments à base de plantes - HMPC

Ce comité compile et évalue les données scientifiques sur les substances, les préparations et les combinaisons à base de plantes sur le marché européen.

- Le Comité des thérapies innovantes - CAT

Le CAT est chargé d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des thérapies innovantes. Il a été établi conformément au règlement CE n°1394/2007 sur les médicaments de thérapie innovante (ATMP) en tant que comité multidisciplinaire.

- Le Comité pédiatrique – PDCO

Le PDCO est chargé des activités sur les médicaments destinés aux enfants et de soutenir le développement de ces médicaments dans l'UE. A la suite du règlement pédiatrique entré en vigueur en 2007, le PDCO a été créé. L'objectif étant de rendre disponibles les médicaments pour les enfants âgés de 0 à 17 ans. Ce comité a la responsabilité de l'évaluation des plans d'investigation pédiatriques (PIP). Ces plans de développement sont obligatoires pour tout nouveau médicament voulant obtenir une AMM, ajouter une nouvelle indication, une

nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration. L'enfant n'est pas un petit adulte, sa maturation et sa croissance sont différentes selon les systèmes et les organes (*Body Weight to Body Surface Area* influe sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, les effets indésirables au long court). Cette réglementation européenne pour les médicaments pédiatriques a été mis en place pour éviter l'usage hors AMM.

- De nombreux groupes de travail (*Working Parties*) sont rattachés aux différents comités

Ces groupes sont à la disposition des comités pour répondre à des questions qui relèvent d'un domaine scientifique particulier. En effet, ils sont composés d'experts européens et évaluent scientifiquement les demandes d'AMM. Ils peuvent également rédiger et réviser des documents scientifiques. Il existe des groupes de travail permanents (sur les produits biologiques, les avis scientifiques, les vaccins, les maladies infectieuses, les biostatistiques, et des inspecteurs des bonnes pratiques cliniques, des patients et consommateurs et des professionnels de santé) et temporaires (cardiovasculaire, en oncologie etc).

L'EMA possède donc des expertises variées dans les domaines des médicaments humains, à usage vétérinaire ou encore les vaccins. Nous allons à présent aborder les caractéristiques spécifiques aux vaccins.

II.2. Spécificité des vaccins

Les vaccins sont administrés à des personnes en bonne santé, les vaccinés ne sont pas des patients (malades). Le bénéfice/ risque de la vaccination est différé dans le temps et incertain alors que la perception d'un potentiel risque liée au geste vaccinal est immédiate. De ce fait, une efficacité et une innocuité pratiquement totales sont escomptées. Le vaccin est un outil de santé publique. C'est un produit réglementé qui bénéficie d'une AMM pour une indication donnée. Le vaccin s'inscrit dans le cadre de recommandations nationales tel que le calendrier vaccinal. La vaccination est un acte individuel de protection, qui pratiqué à large échelle devient un outil de prévention collective, susceptible de faire émerger des nouvelles propriétés du vaccin (protection indirecte des individus non-protégés). La vaccination peut permettre d'éliminer ou d'éradiquer une maladie (la variole par exemple).

II.3. Développement des vaccins classiques

Les vaccins classiques sont fabriqués à partir de virus, de bactéries ou par recombinaison génétique. Une formule stable et pouvant être produite à l'échelle industrielle est obligatoire (nécessité de vérifier la reproductibilité des procédés, de réaliser des contrôles qualités réguliers, de disposer de données de stabilité au fil du temps). Soixante-dix pourcents du temps de production est consacré au contrôle qualité, une personne sur quatre est dédiée à ces contrôles. Avant sa commercialisation, chaque lot de vaccin est reconstrôlé par les autorités de santé, chaque lot est sujet à plus de 50 contrôles qualités.

Le cadre réglementaire est en constante évolution, impactant le développement. Dans l'histoire des vaccins les changements les plus importants sont :

- L'élimination du matériel d'origine bovine suite à la crise de la vache folle.
- Le remplacement de l'albumine humaine par de l'albumine recombinante.
- L'élimination des sels de mercure (thiomersal).
- La mise au point de nouveaux adjuvants.

II.3.1. Développement clinique des vaccins

Les données relatives aux études cliniques des vaccins sont regroupées dans le module 5 du CTD : *Efficacy Clinical Study Reports* et résumées dans le module 2 du CTD: *Clinical Overview*.

Le cadre réglementaire de ces études cliniques est très strict et doit suivre les recommandations et les textes de loi, cités ci-dessous :

- ICH E6 : *Guideline for good clinical practice* : Ce document traite des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), une norme internationale de qualité éthique et scientifique pour la conception, la conduite, l'enregistrement et la notification des essais impliquant la participation de sujets humains. Il vise à fournir une norme unifiée pour les régions de l'ICH afin de faciliter l'acceptation mutuelle des données cliniques par les autorités réglementaires de ces juridictions.
- ICH E8 : *General considerations for clinical trials* : Cette recommandation donne un aperçu des types d'études cliniques réalisées au cours du cycle de vie du produit, et décrit le design et les aspects essentiels de ces études pour assurer la protection des sujets de l'étude, l'intégrité des données, la fiabilité des résultats et la capacité des études à atteindre leurs objectifs.

- ICH E11 : *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population* : Ce document donne un aperçu des problèmes pouvant être rencontrés dans le développement de médicaments pédiatriques et des approches pour réaliser une étude sûre, efficace et éthique de ces médicaments dans la population pédiatrique.
- Le code de Nuremberg : Ce code correspond au premier texte éthique qui à travers une liste précisent les conditions indispensables à rassembler pour rendre acceptables les expérimentations scientifiques sur un être humain. Les 10 critères de cette liste sont les suivants :
 - L'obtention du consentement volontaire du malade ;
 - L'obtention de résultats importants pour le bien de la société, qu'aucune autre méthode ne pourrait donner ;
 - La conception de l'essai de façon à ce que toute contrainte physique ou morale soit évitée ;
 - Aucun essai n'est entrepris s'il comporte un risque de mort ou d'infirmité sauf dans le cas où les médecins participent eux-mêmes à l'essai ;
 - Le niveau de risque ne doit pas excéder celui qui correspond à l'importance humanitaire du problème posé ;
 - L'essai est dirigé par des personnes compétentes, le plus haut niveau de soins et de compétences doit être exigé ;
 - La liberté pour le malade de décider d'arrêter l'essai ;
 - L'expérimentateur doit se préparer à arrêter l'essai à tout moment si sa continuation risque d'entraîner la mort ou une infirmité.
- La Déclaration d'Helsinki : elle définit les principes éthiques relatifs à la recherche médicale sur les êtres humains.

Il existe d'autres *guidelines* pour l'évaluation clinique des vaccins telle que la recommandation sur l'évaluation clinique des nouveaux vaccins qui détaille l'évaluation clinique des vaccins pour la prophylaxie pré-exposition et post-exposition contre les maladies infectieuses. Cette recommandation vise principalement à aider à concevoir les études cliniques et ainsi faciliter l'évaluation des données cliniques par les agences réglementaires pour les nouveaux vaccins.

Les recommandations et textes cités jouent un rôle prépondérant lors de la mise en place des essais cliniques pour les vaccins.

Lors des études cliniques, la démonstration des bénéfices du vaccin (balance bénéfice/ risque) est constamment évaluée à travers différentes études (Voir Tableau VI). Ces études sur l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance ont lieu dans différents scénarios : différents dosages, différentes populations, en associations avec d'autres vaccins, selon différents schémas d'administration.

Tableau VI : Études réalisées pour les vaccins classiques

Études réalisées	Propriétés des études
<p align="center">Étude d'immunogénicité</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation de la capacité à induire des anticorps spécifiques • Cela vise à identifier un titre donné d'anticorps pour lequel on obtient une protection clinique <p>Paramètres classiquement utilisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de séroconversion, pourcentage de séroprotection, moyenne géométrique des titres, durée de protection, mémoire immunitaire
<p align="center">Études d'efficacité</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Études de phases 3 randomisées et contrôlées (preuve de concept → études pivots) • Existences réglementaires importantes fournissant des méthodologies précises pour l'évaluation de l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance • Les études doivent être conçues de façon à répondre aux exigences réglementaires en termes de tolérance et d'efficacité des différentes régions • Le nombre de sujets inclus dans les études est passé de quelques centaines à plusieurs milliers et la période de suivi est importante (exemple du vaccin contre le zona pour lequel les sujets ont été suivi pendant plus de 4 ans)
<p align="center">Reproductibilité des résultats cliniques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Analyses sur 3 lots consécutifs pour démontrer que les résultats cliniques sont reproductibles

	<ul style="list-style-type: none">• Permet également de démontrer la reproductibilité du processus de fabrication à large échelle (validation du procédé)
--	---

La tolérance est un point critique pour les vaccins. En effet ils sont administrés à des sujets en bonne santé, le bénéfice n'est donc pas perceptible immédiatement et les effets indésirables sont beaucoup moins acceptés. La détermination de tous les risques, y compris les plus rares n'est pas possible avant l'enregistrement. Quelques risques sont trop rares pour être mis en évidence au cours des essais cliniques. Ces risques seront mis en évidence lors de l'utilisation du vaccin à large échelle, à travers des études de sécurité post autorisation (PASS).

II.4. Enregistrement des vaccins classiques en Europe

II.4.1. Le dossier d'enregistrement et le cadre réglementaire

Les critères d'octroi d'une soumission du dossier d'AMM sont la qualité, la sécurité, l'efficacité et la balance bénéfice risque positive du vaccin. Le dossier doit être soumis sous le format CTD présenté sur la figure 14 ci-dessous.

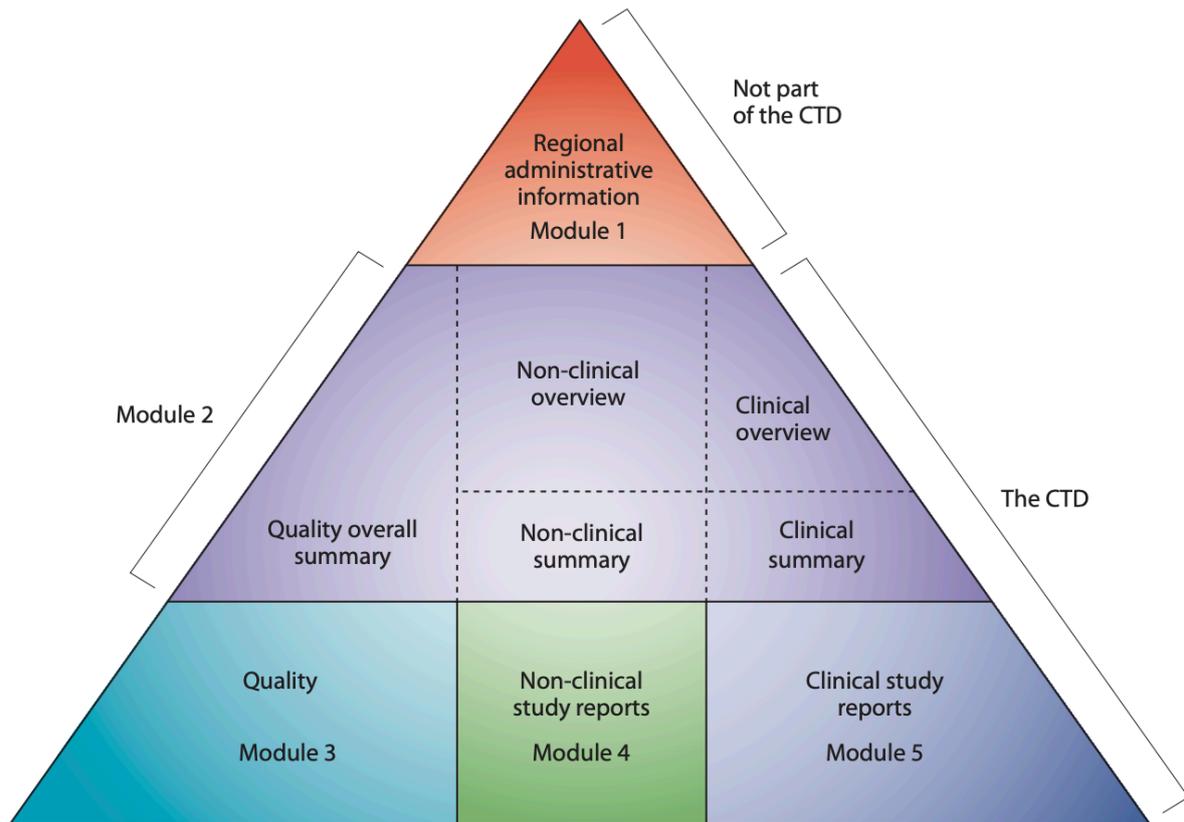


Figure 14 : Common Technical Document (34)

Les informations principales du module 1 comprennent le type de soumission, les pays concernés, le nom du titulaire de l'AMM, le nom du fabricant, le nom du responsable d'importation, le nom du laboratoire qui va reconstrôler le vaccin sur son territoire avant la commercialisation dans le pays receveur et d'autres informations administratives spécifiques aux régions. Le module 2 commence par une introduction générale du produit et contient la table des matières (présentation du CTD, résumé général de la qualité, résumé non clinique et résumé clinique). Le module 3 détaille toute la qualité du produit. Les vaccins ont un cadre réglementaire spécifique (Pharmacopée Européenne : monographies spécifiques pour les vaccins avec des spécifications qui définissent les standards de qualité des vaccins (méthodes générales d'analyse et de contrôle des vaccins). Ces monographies constituent une référence officielle pour le fabricant et les Autorités de Santé qui définissent des standards pour le contrôle de qualité des matières premières, des contenants et du produit fini auxquels le fabricant doit se conformer. Le module 4 regroupe les études non cliniques et le module 5 les études cliniques.

II.4.2. Cadre réglementaire des vaccins classiques

Afin d'harmoniser les dossiers techniques en Europe, des recommandations sont faites à travers divers documents, accessibles sur le site du conseil international sur l'harmonisation (ICH) ou sur le site de l'EMA. Ci-après, les documents spécifiques aux vaccins sont cités, comprenant les *Guidelines* ICH et celles de l'EMA :

- *Guidelines* spécifiques pour les produits biologiques et issus des biotechnologies :
 - *Guidelines* de qualité :
 - Tests de stabilité des produits biologiques/biotechnologiques (CHMP/ICH/138/95)
 - Comparabilité des produits biotechnologiques/biologiques soumis à des modifications de leur procédé de fabrication (CHMP/ICH/5721/03)
 - *Guidelines* de tolérance :
 - Évaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques (CHMP/ICH/295/95)
 - *Guidelines* publiées par le *Biological Working party* (BWP)
 - Le BWP est composé d'experts choisis sur une liste d'experts identifiés pour leurs connaissances particulières dans ce domaine permettant une approche uniforme des questions relatives aux biotechnologies ou produits biologiques (et dérivés tels que la thérapie cellulaire, génétique, les systèmes transgéniques, les vaccins) concernant les aspects qualité et sécurité liés à la qualité des produits biologiques.
 - Exemples spécifiques aux vaccins :
 - Note explicative sur les aspects pharmaceutiques et biologiques des vaccins combinés (CHMP/BWP/477/97)
 - *Guideline* sur les aspects pharmaceutiques de l'information produit pour les vaccins humains (CHMP/BWP/2758/02)
 - Point à considérer sur la réduction, l'élimination ou la substitution du thiomersal dans les vaccins (CHMP/BWP/2517/00)
 - Directives spécifiques pour les vaccins contre la grippe (saisonniers et pandémiques)

- Recommandations spécifiques pour les vaccins publiées par le *Vaccin Working Party* (VWP)

Comme expliqué précédemment, dans la mesure où les vaccins sont administrés à des sujets en bonne santé, principalement des enfants ou des jeunes enfants, il est indispensable de s'assurer de leur qualité, efficacité et sécurité, et d'évaluer les bénéfices et les risques. Comme les vaccins ont un intérêt majeur en termes de santé publique en Europe, il est indispensable d'évaluer ces problématiques de la même manière (approche consolidée) avec pour objectif de maintenir un haut niveau de « compliance » vis-à-vis de la vaccination. Des recommandations sont établies sur tous les aspects directement ou indirectement.

Après avoir constitué le dossier technique de leur produit, les développeurs de vaccins peuvent enregistrer leur produit selon différentes procédures d'enregistrement.

II.5. Les procédures européennes d'enregistrement

En Europe, l'AMM passe par une procédure centralisée, décentralisée ou de reconnaissance mutuelle.

II.5.1. Procédure par reconnaissance mutuelle (MRP)

La procédure de reconnaissance mutuelle octroie une AMM à des États de l'UE préalablement choisis par le demandeur de l'AMM, après l'octroi d'une AMM initiale par l'un des États membres. L'AMM est ensuite délivrée par les autorités nationales de chaque État membre. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice et l'étiquetage doivent être identiques mais la dénomination du médicament peut être différente selon les pays.

II.5.2. Procédure décentralisée (DCP)

Il s'agit de la même procédure que la procédure par reconnaissance mutuelle mais aucun État n'a délivré l'AMM initiale dans son pays, l'évaluation de l'AMM est donc partagée entre les États. La procédure démarre en même temps dans les États dans lesquels le demandeur de l'AMM veut soumettre. Cette procédure est plus rapide que la procédure de reconnaissance mutuelle.

11.5.3. Procédure centralisée

La procédure centralisée permet de ne faire qu'une seule demande et que l'AMM soit obtenue dans tous les États membres de l'UE et également dans les pays de l'espace économique européen (EEE), l'Islande, la Norvège et le Liechtenstein.

Cette procédure est obligatoire pour les :

- Médicaments issus des biotechnologies
- Nouvelles substances dans les domaines de la cancérologie, des maladies neurodégénératives, du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ou du diabète
- Médicaments orphelins
- Médicaments innovants actifs sur les maladies virales
- Médicaments innovants actifs sur les maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires

Cette procédure est optionnelle pour les :

- Médicaments contenant une nouvelle substance active non-autorisée dans la communauté
- Médicaments constituant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique
- Médicaments pour lesquels l'octroi d'une AMM présente un intérêt pour les patients au niveau communautaire
- Génériques de médicaments autorisés par la procédure centralisée

La figure 15 ci-dessous décrit les étapes de la procédure centralisée. La période de *clock stop* entre le jour 120 et le jour 121 correspond à une période durant laquelle l'évaluation du vaccin est arrêtée pour permettre au titulaire de répondre aux questions des autorités réglementaires. La période d'évaluation recommence lorsque le titulaire a envoyé ses réponses.

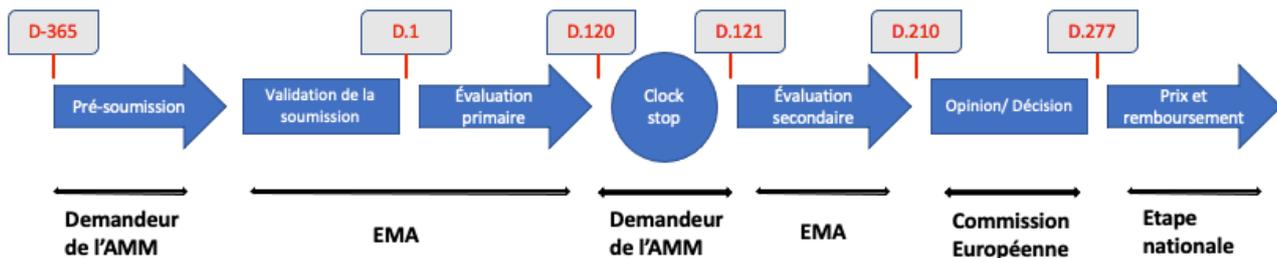


Figure 15 : étapes de la procédure centralisée

II.5.4. Procédures spécifiques

Certaines procédures permettent une évaluation plus rapide du dossier. Il s'agit de la procédure accélérée, de l'AMM conditionnelle et de l'AMM sous circonstances exceptionnelles. Pour pouvoir passer par une procédure spécifique plus rapide, il faut répondre à certains critères d'éligibilité décrits dans le tableau VII ci-dessous.

Tableau VII : Procédures spécifiques et bases légales

	Procédure accélérée	AMM conditionnelle	AMM sous circonstances exceptionnelles
Base légale	Règlement (EC) n°726/2004, article 14, paragraphe 9	Règlement (EC) n°726/2004, article 14 (7) ; Directive 2001/83/EC, article 22	Règlement (EC) n°726/2004, article 14 (8)
Applicabilité	Intérêt majeur pour la santé publique en terme d'innovation thérapeutique : produits répondant à un besoin médical non satisfait	- Maladies gravement invalidantes ou maladies mortelles Ou - Besoin critique d'accès rapide (médicaments à utiliser en situation d'urgence) Ou - Médicaments orphelins	Des données complètes ne peuvent pas être fournies, à cause de : - la rareté de l'indication, - l'état actuel des connaissances scientifiques - les problèmes d'éthique médicale
Caractéristiques	Évaluation réalisée en 150 jours au lieu de 210 jours (avec 1 mois	Basé sur des données limitées mais avec un bénéfice/risque élevé et	- Réévaluation annuelle du profil bénéfice/risque

	d'arrêt 'clock stop' au jour 90)	une probabilité de fournir des données complètes après approbation. - Renouvellement annuel - Conversion en AMM classique une fois les données nécessaires à la confirmation du rapport bénéfice/ risque fournies	- Reste dans des circonstances exceptionnelles
Qui demande ?	Le demandeur de l'AMM via une procédure spécifique au moins 2-3 mois avant la soumission	Le demandeur de l'AMM ou le CHMP	Le demandeur de l'AMM ou le CHMP
Remarque	Le CHMP peut décider de revenir à la procédure normale à tout moment	Peut-être combiné avec une évaluation accélérée	- Également applicable pour MRP et DCP - Produit orphelin éligible - Peut être combiné avec une évaluation accélérée

Deux autres procédures spéciales sont également disponibles ;

- L'article 58 du règlement (CE) n°726/2004, c'est-à-dire EU-M4a1, pour les médicaments destinés exclusivement aux marchés hors de l'UE pour prévenir ou traiter une maladie d'intérêt public majeur.
- PRIME (Priority Medicines) pour les médicaments ayant un intérêt majeur de santé publique en termes d'innovation thérapeutique (pour les médicaments répondant à un besoin médical non satisfait).

Le tableau VIII ci-dessous décrit quelques exemples des procédures et des délais d'obtention de l'AMM de certains vaccins. L'enregistrement des vaccins passe par une procédure centralisée, durant en moyenne 460 jours entre la date de soumission du dossier et la date d'autorisation de mise sur le marché.

Tableau VIII : Procédures et délai d'obtention d'AMM pour quelques vaccins hors COVID

Nom du vaccin	Dénomination commune internationale	Surveillance supplémentaire	AMM conditionnelle	Circonstances exceptionnelles	Évaluation accélérée	Procédure	Durée entre la soumission et l'autorisation de mise sur le marché
Infanrix Hexa	Diphtérie (D), tétanos (T), coqueluche (acellulaire, composant), hépatite B (ADNr) (HBV), poliomyélite (inactivé) et Haemophilus influenzae type-b, vaccin conjugué (adsorbé)	Non	Non	Non	Non	Centralisée	480 jours
Vaxelis	Diphtérie, tétanos, coqueluche (acellulaire, composant), hépatite B (ADNr), poliomyélite (inactivé) et Haemophilus type b conjugué (adsorbé)	Non	Non	Non	Non	Centralisée	425 jours
Cervavix	Papillomavirus (type 16, 18) recombinant	Non	Non	Non	Non	Centralisée	562 jours
MenQuadfi	Vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué	Oui	Non	Non	Non	Centralisée	411 jours
Vaccin contre la grippe pandémique H5N1 AstraZeneca	Vaccin contre la grippe pandémique (H5N1) (vivant atténué, nasal)	Oui	Oui	Non	Non	Centralisée	442 jours
Foclivia	Vaccin contre la grippe pandémique (H5N1) (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant)	Non	Non	Oui	Non	Centralisée	96 jours

II.6. Exemple du vaccin contre la grippe

Le vaccin contre la grippe est un vaccin tétravalent contenant les antigènes 4 souches différentes du virus de la grippe. Chaque année une ou plusieurs souches doivent être modifiées (modifications antigéniques mineures), c'est la variation annuelle des souches. C'est l'OMS qui choisit les souches vaccinales. En cas de modification majeure de l'antigène, la population n'a pas d'immunité et l'épidémie est très importante, on parle alors de pandémie. Il y a 3 types de virus de la grippe, A, B, C. Le type A et le type B sont pathogènes chez l'Homme, ils entrent dans la composition des vaccins. Le type A est présent chez l'animal et chez l'Homme, c'est le plus pathogène et épidémiogène. Les virus de la grippe sont caractérisés par la présence d'antigènes de surface qui permettent de définir des sous-types (H1N1, H3N2..) avec la neuraminidase (NA) et l'hémagglutinine (HA). À l'intérieur d'un même sous-type il existe des variants. Les variations antigéniques sont fréquentes pour les virus de type A (moins fréquentes pour le type B). Les changements mineurs affectent les types A et B et les changements majeurs ne concernent que le type A (apparition d'un nouveau virus). Les souches sont désignées selon une nomenclature précise.



Figure 16 : Surveillance de la grippe et choix des souches

Concernant la grippe, ce n'est pas une demande d'AMM qui est à chaque fois déposée. En effet, dans cette situation d'urgence de mise sur le marché d'un vaccin avec une nouvelle souche, on peut déposer une variation majeure annuelle avec un développement pharmaceutique complet et une évaluation du dossier accélérée. Il s'agit d'une variation à part, qui ne rentre pas dans la classification habituelle des variations.

II.6.1. Procédure spéciale dans le cas de la grippe aviaire

L'EMA a mis en place des procédures permettant d'accélérer l'évaluation et l'autorisation de ces vaccins à travers les variations majeures annuelles citées précédemment. En effet, le choix des souches vaccinales suit un *timing* très serré fin février/ mars sur la base des données épidémiologiques de l'hémisphère Sud, pour que les vaccins soient disponibles en officine fin septembre/ octobre pour les campagnes de vaccination d'hiver. Actuellement 4 vaccins de préparation à une pandémie de grippe sont autorisés à savoir Foclivia, Adjupanrix, le vaccin contre la grippe pandémique H5N1 Baxter et le vaccin contre la grippe pandémique H5N1 AstraZeneca. (35)

Aussi, il existe la procédure d'urgence, en 70 jours environ, à la place des 210 jours. Cette procédure est tout de même plus lente que celle permettant d'obtenir un vaccin de préparation à une pandémie.

II.6.2. Procédure spéciale du Foclivia

Le titulaire du Foclivia est passé par une demande de consentement éclairé, conformément à l'article 10(c) de la directive 2011/83/CE. Lorsqu'un autre médicament ou vaccin possède la même composition qualitative et quantitative en termes de substances actives et une même forme pharmaceutique, le titulaire de l'AMM peut autoriser l'utilisation de la documentation pharmaceutique, de la partie non-clinique et clinique. Le consentement du titulaire de l'AMM du produit de référence est nécessaire. Pour cette procédure, il faudra donc fournir seulement le module 1 complet et le formulaire de demande (des annexes peuvent être demandées). Il est également nécessaire de fournir la lettre de consentement du titulaire de l'AMM du produit de référence. (36) Foclivia s'est construit autour du produit Focetria, qui avait reçu une AMM le 2 mai 2007. Foclivia a obtenu son AMM en passant par une autorisation sous circonstances exceptionnelles (pandémie) en 96 jours.

L'exemple du vaccin contre la grippe développé brièvement ci-dessus permet de mettre en évidence l'existence de procédures d'obtention accélérée de l'AMM, pour des médicaments ou vaccins ayant un intérêt majeur pour la santé publique, pour des médicaments traitant des maladies gravement invalidantes ou mortelles ou encore pour des médicaments ne disposant pas des données nécessaires. De plus une procédure spécifique à une pandémie était déjà

utilisée pour la grippe. Face à la pandémie à COVID-19, l'EMA a mis en place des mesures exceptionnelles permettant d'accélérer le développement et l'évaluation des vaccins face à un nouveau virus.

II.7. Enregistrement des vaccins contre la COVID-19 en Europe

II.7.1. La gouvernance de l'EMA durant la pandémie

Pour faire face à la pandémie, l'EMA a mis en place un groupe de travail dédié aux activités liées à la COVID-19, notamment pour répondre aux besoins réglementaires et opérationnels. De plus, un plan de continuité et des collaborations ont également permis de gérer cette crise tout en continuant les activités essentielles de l'agence.

Le groupe de travail sur la pandémie COVID-19 de l'EMA (COVID-19 EMA Task Force ou COVID-ETF)

Ce groupe de travail mis en place par l'EMA est responsable de la coordination de l'évaluation, de la supervision et de la pharmacovigilance des produits contre la COVID-19. Il a été créé à partir du *Health Threat Plan* (basé lui-même sur le *Agency's Pandemic Plan* publié en 2006), et permet de réagir rapidement et efficacement face à une pandémie. Les principaux objectifs du *Health Threat Plan* sont :

- La coordination des activités scientifiques et réglementaires incluant les groupes d'expert, les autorités nationales et la Commission Européenne.
- La coordination du développement, de l'autorisation et de la surveillance des principaux produits concernés et le support sur des aspects réglementaires si besoin.
- Une communication sur les informations importantes aux professionnels de santé, patients et partenaires réglementaires.
- Le support des partenaires internationaux, et des entreprises impliquées dans la recherche et le développement des produits et des autorités en dehors de l'Europe (par exemple l'OMS).

Une fois le *Health Threat Plan* activé, ces principales mesures seront respectées et mises en application par l'EMA. Il existe différents niveaux d'activation de ce plan, cela est jugé par le

Directeur Général de l'EMA ou le Député du Directeur Général. Selon le niveau jugé, il y aura déclaration par l'OMS ou la Commission Européenne d'une urgence de santé publique à portée internationale (USPPI) ou d'une pandémie. (37)

Face à la complexité de la pandémie et notamment de la maladie et de la contagiosité, la mise en place de mesures exceptionnelles par le groupe de travail sur la pandémie COVID-19 a été nécessaire. Ce groupe est sous la direction du CHMP et collabore avec les comités scientifiques de l'EMA, les groupes de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et de procédures décentralisées pour les médicaments à usage humain (CMDh), les autorités compétentes nationales¹, les groupes de coordination des essais cliniques et la Commission Européenne.

Les principales missions du groupe de travail sur la pandémie COVID-19 consistent à revoir les données scientifiques disponibles sur les traitements contre la COVID-19 et sur les potentiels candidats ou données préliminaires. Le groupe travaille également sur les plans de développement pour permettre aux titulaires d'avoir des commentaires sur leurs protocoles et plans avant qu'un avis scientifique soit demandé. Les procédures des avis scientifiques sont d'ailleurs plus rapides à obtenir.

Le groupe de travail est composé du président et vice-président du CHMP, des présidents du PDCO et du PRAC. S'ajoutent aux membres du groupe, un (vice)-président sur chacun des groupes de travail sur les avis scientifiques, sur les vaccins, sur les maladies infectieuses, sur les produits biologiques, sur la qualité, sur la sécurité, sur les produits du sang et sur la coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée. Le groupe comprend également 2 représentants du CMDh, 2 membres du groupe de facilitation des essais cliniques, les rapporteurs et co rapporteurs des produits destinés aux traitements ou à la prévention de la COVID-19, des experts scientifiques, un représentant des états de référence dans les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée pour le traitement ou la prévention de la COVID-19 et 2 représentants d'organisation de patients et de professionnels de la santé. Si nécessaire d'autres experts peuvent être invités aux réunions. (38)

¹ En France, l'autorité nationale compétente est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Elle évalue les demandes de mises sur le marché nationales des médicaments et assure leur sécurité durant tout le cycle de vie du médicament.

Plan de continuité

Un plan de continuité des activités a été mis en place par l'EMA pour s'assurer que les activités réglementaires liées à la COVID-19 et aux autres médicaments puissent être assurées durant la pandémie. Ce plan met à disposition des recommandations sur l'ordre de priorité des différentes activités réglementaires selon 4 phases détaillées dans l'annexe 3. Des mesures spécifiques relatives à la pharmacovigilance et notamment aux Rapports Périodiques de Sécurité (PSUR) ou aux Études de Sécurité Post Autorisation (PAES) y sont détaillées. Ce plan insiste sur l'importance de l'évaluation des données liées aux traitements de la COVID-19, et notamment sur le fait que cette évaluation ne pourra être retardée. En effet, les données en rapport avec la COVID-19 doivent être prioritaires.

Collaboration avec des partenaires européens et internationaux

Il a été nécessaire de mettre en place une collaboration avec différents partenaires, notamment :

- La Commission Européenne en coordonnant une réponse commune entre les différents pays Européens face à la pandémie, grâce au groupe mis en place « Réponse au Coronavirus » (39)
- Le Comité de sécurité sanitaire qui permet une coordination des États sur les messages de communication aux professionnels de santé et au public face à une crise sanitaire selon la Décision n°1082/2013/EU du Parlement Européen et du Conseil du 22 octobre 2013 relative aux menaces transfrontières graves pour la santé et abrogeant la décision n°2119/98/CE. (40)
- Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) qui met à jour les informations de la situation COVID-19 dans le monde, chaque semaine, permettant d'obtenir des données épidémiologiques sur la progression de la pandémie.
- L'OMS qui a une page dédiée sur son site internet, pour apporter des conseils au public, aux professionnels de santé ou aux voyageurs. L'OMS met également à disposition des fiches explicatives tout public sur les vaccins et les traitements disponibles en 6 langues. Des petites vidéos tournées comme des épisodes à thème sont également retrouvés sur leur site.

De plus, l'EMA et l'ECDC organisent des vidéoconférences hebdomadaires sur les activités liées à la COVID-19, pour permettre au public de suivre la gestion de la pandémie.

A l'échelle internationale, le directeur général de l'EMA est également le président de la Coalition Internationale des Autorités de Réglementation des Médicaments (ICMRA). Cette coalition joue un rôle clé dans la stratégie d'approvisionnement des vaccins, et notamment dans l'accélération du développement et de la mise sur le marché des vaccins et traitements contre la COVID-19.

II.7.2. Présentation des vaccins contre la COVID-19 en cours d'évaluation ou autorisés dans l'UE (en avril 2022)

En cours d'évaluation (<i>rolling review</i>²)	<p>Sputnik V, Gam-COVID-Vac</p> <p>Vaccin COVID-19 HIPRA</p> <p>Vaccin COVID-19 inactivé, Sinovac</p> <p>VLA2001, Valneva</p>
Demande d'AMM déposée	Vidprevtyn
Autorisé dans l'UE	<p>Comirnaty</p> <p>Nuvaxovid</p> <p>Spikevax</p> <p>Vaxzevria</p> <p>Vaccin COVID-19 Janssen</p>

Figure 17 : Vaccins COVID-19 en Union Européenne (41)

Dans cet ouvrage, seuls les vaccins Comirnaty, Spikevax et Vaxzevria seront décrits.

II.7.3. Présentation de deux vaccins à ARN messagers (Comirnaty et Spikevax)

Particularité des vaccins à ARN

Les vaccins « classiques » fonctionnent en injectant l'agent infectieux sous une forme atténuée ou sous forme inactivée. On retrouve également les vaccins purifiés, les vaccins conjugués et les vaccins par vecteur. Lors de la vaccination, il y aura une rencontre avec le

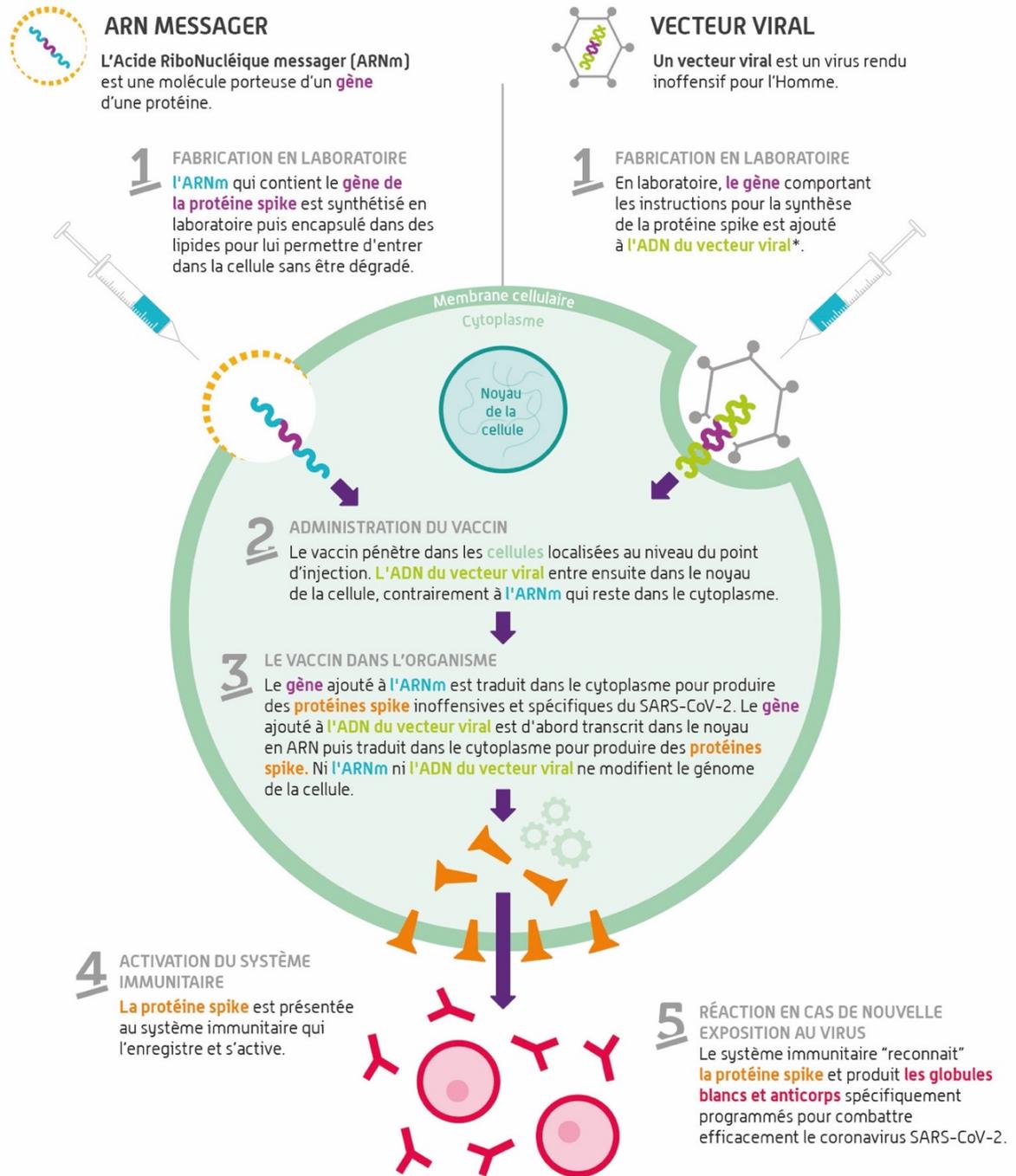
² Procédure de revue en continue des données disponibles pour les vaccins, dans un contexte d'urgence.

pathogène, permettant l'expansion de cellules immunitaires « mémoires » qui reconnaîtront le pathogène si celui-ci y est exposé.

Les vaccins à acides nucléiques (à ARN ou à ADN), reposent sur le même principe que les vaccins classiques c'est-à-dire le développement de cellules immunitaires mémoires, mais le mode d'obtention est différent. Les vaccins à ARN suscitent l'intérêt des scientifiques depuis plusieurs années. Cependant, la fragilité de l'ARN rend difficile leurs développements, nécessitant des moyens financiers importants. Ces moyens ont été mis à disposition de nombreux laboratoires pour faire face à cette pandémie. Pour éviter la dégradation précoce de l'ARN messenger, des manipulations doivent être réalisées, comme le remplacement de l'uridine par la 1 méthyl-pseudouridine (manipulation réalisée par Pfizer/BioNTech) ou encore l'enrobage par des nanoparticules lipidiques. La production d'un vaccin à ARN messenger consiste à introduire dans les cellules du patient, l'ARN messenger de l'agent infectieux (ici le SARS-CoV-2), encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. Les cellules immunitaires du patient vacciné peuvent ainsi produire les antigènes spécifiques de l'agent pathogène. (42) La figure 18 ci-dessous explicite le fonctionnement des vaccins à ARN messenger et à vecteur viral. (43)

COMMENT FONCTIONNENT LES VACCINS À ARN MESSAGER ET À VECTEUR VIRAL CONTRE LA COVID-19 ?

Ces vaccins contiennent les instructions pour fabriquer des copies de la protéine virale Spike. C'est cette protéine qui permet, lors d'une infection, au coronavirus SARS-CoV-2 de pénétrer dans nos cellules et de s'y multiplier.



* Il existe deux types de vecteurs viraux : ceux qui peuvent se répliquer dans les cellules et ceux qui ne le peuvent plus, car leurs gènes clés de répllication ont été supprimés. Cas particulier du vecteur viral réplificatif : le vecteur viral va, en plus de la production de la protéine S, produire des copies de lui-même, qui pourront ensuite aller dans d'autres cellules, permettant une production plus importante de protéine S.

Figure 18 : Fonctionnement des vaccins à ARN messager et à vecteur viral (43)

Vaccin Pfizer BioNTech (Comirnaty) :

Le vaccin Pfizer-BioNTech (BNT162b2) est un vaccin à ARN messenger encapsulé dans une nanoparticule lipidique. L'ARN messenger est simple brin, hautement purifié et coiffé en 5'(ARNm) et produit par transcription *in vitro* sans cellule à partir des modèles d'ADN correspondant. L'ARNm de ce vaccin est un N1-méthyl-pseudouridine mutée codant la protéine Spike, la protéine S entière est conservée dans sa configuration pré-fusionnelle. Aucun adjuvant et aucun agent de conservation n'a été ajouté dans la composition du vaccin Pfizer-BioNTech.

Concernant les excipients, ce vaccin comporte :

- Du ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate)) (ALC-0315)
- Du 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)
- Du 1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) Cholestérol
- Du chlorure de potassium
- Du phosphate monopotassique
- Du chlorure de sodium
- Du phosphate disodique dihydraté Saccharose
- De l'eau pour préparations injectables

Ce vaccin est une dispersion à diluer pour solution injectable, par voie intramusculaire à 0,3 mL. Concernant sa présentation et sa conservation, il est présenté dans un flacon multidose de 5 à 6 doses contenant 0,45 ml de dispersion à diluer. Il peut être congelé pendant 6 mois de -90°C à -60°C et après décongélation il pourra être utilisé 5 jours après s'il est gardé à une température comprise entre +2°C à +8°C ou 2h à une température ne devant pas excéder +30°C. Cependant après dilution, il pourra être conservé seulement 6h à une température comprise entre +2°C et +25°C. (44)

Vaccin de Moderna (Spikevax) :

Le vaccin Spikevax de Moderna (mRNA-1273) est un vaccin à ARN messenger encapsulé dans une nanoparticule lipidique. L'ARN messenger est simple brin hautement purifié et coiffé en 5'. Il est produit par transcription *in vitro* sans cellule à partir des modèles d'ADN correspondants. C'est un ARN messenger à n1-méthyl-pseudouridine mutée qui code la protéine S. Comme pour

le vaccin Pfizer-BioNTech il ne possède pas d'adjuvant et pas d'agent de conservation.

Cependant sa liste d'excipient est différente :

- Lipide SM-102
- Cholestérol
- 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine [DSPC]
- 1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000 (PEG2000 DMG)
- Trométhamine
- Chlorhydrate de trométhamine Acide acétique
- Acétate de sodium
- Saccharose
- Eau pour préparations injectables

Sa voie d'administration est intramusculaire, à une dose de 0,5 mL. Il se présente également sous forme de flacon multi doses, contenant 10 doses. Il se conserve de -25°C à -15°C pendant 7 mois et 30 jours après décongélation lorsqu'il est conservé à une température comprise entre +2°C et +8°C ou 12h lorsque la température est comprise entre +8°C et +25°C. Après dilution il devra être utilisé dans les 6h à une température comprise entre +2°C et +25°C. Contrairement au vaccin Pfizer-BioNtech, le vaccin Spikevax ne nécessite pas de dilution au préalable et peut donc être directement utilisé. (44)

II.7.4. Présentation d'un vaccin à adénovirus (Vaxzevria)

Le vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca (ChAdOx1-S [recombinant]) est un vaccin à adénovirus de chimpanzé. Cet adénovirus a été modifié pour contenir le gène qui pourra fabriquer la protéine Spike. Il est produit sur des cellules embryonnaires humaines rénales, génétiquement modifiées. Il possède comme excipients :

- L-histidine
- Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
- Chlorure de magnésium hexahydraté
- Polysorbate 80 (E 433)
- Ethanol (excipient à effet notoire)
- Saccharose

- Chlorure de sodium
- Edétate disodique (dihydraté)
- Eau pour préparations injectables

Vaxzevria est administré par voie intramusculaire, à une dose de 0,5 mL. Les flacons sont multidoses, avec soit un flacon contenant 8 doses (4 mL de suspension) soit 10 doses (5 mL de suspension). Ils se conservent 6 mois au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Les trois vaccins présentés ci-dessus et les autres vaccins contre la COVID-19 ont bénéficiés de l'aide de l'EMA tout au long de leur développement. Ces aides sont expliquées ci-après.

II.7.5. Recherche et développement des vaccins contre la COVID-19

Pour aider les développeurs, l'EMA met à disposition une adresse électronique (2019-ncov@ema.europa.eu) pour que les laboratoires pharmaceutiques puissent échanger sur leur projet avec l'EMA dès le début du processus de développement. Pour cela, un mail contenant une description détaillée du produit, son plan de développement et un résumé prouvant son rôle dans la pandémie est requis. Si les documents précités sont rassemblés et validés par l'EMA, des procédures accélérées seront disponibles pour le laboratoire pharmaceutique. Les plans de développement les plus prometteurs seront priorisés par l'EMA et bénéficieront des avantages cités dans le tableau IX ci-dessous.

Tableau IX : Dispositions spécifiques pour les développeurs de traitements contre la COVID-19(45)

Procédures	Traitements contre la COVID-19	Médicaments hors traitements contre la COVID-19
Avis scientifique rapide	<ul style="list-style-type: none"> • Gratuit • Temps d'examen : 20 jours (sans délai de pré-soumission) 	<ul style="list-style-type: none"> • De 46 000 € à 94 000 € • Temps d'examen : 40 à 70 jours
Plan d'investigation pédiatrique : accord et vérification rapides	<ul style="list-style-type: none"> • Temps d'examen : 20 jours minimum 	<ul style="list-style-type: none"> • Temps d'examen : 120 jours

	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction à 4 jours du contrôle de conformité (si nécessaire) 	
--	---	--

Avis scientifique

Les demandeurs d'AMM peuvent avoir un avis scientifique de l'EMA sur le développement de leur produit à n'importe quel stade du développement. Cet avis permet de constituer un dossier plus robuste, en suivant l'avis des experts de l'EMA. La robustesse des études est un élément clé pour obtenir une AMM (il est donc fortement conseillé d'en discuter au préalable avec les experts). Les avis scientifiques sont donnés par le CHMP, avec des recommandations du groupe de travail des avis scientifiques. Les questions posées peuvent aborder les aspects de qualité, de non-clinique, de clinique ou méthodologiques du vaccin.

Pour pouvoir obtenir des délais plus courts, l'EMA accélère toutes les étapes d'évaluation. C'est le cas pour l'avis scientifique, la diffusion du rapport, l'examen et l'adoption de celui-ci, sans entraver la qualité du travail et de l'examen réalisé. Un avis scientifique sur une question sur le plan de développement sera donc rendu rapidement au laboratoire pour pouvoir ensuite continuer le développement du vaccin. Le temps d'examen passe de 70 jours pour les traitements hors COVID-19 à 20 jours pour les traitements contre la COVID-19. De plus, les avis scientifiques sont gratuits pour ces traitements.

Cas particulier du plan d'investigation pédiatrique

Ces dernières décennies, le développement de médicaments à indication pédiatrique a été délaissé par les industriels. Les pédiatres ont donc pour habitude de prescrire des médicaments à des enfants dans des conditions exclues du RCP, en ajustant parfois eux-mêmes les posologies et les formes d'administration ce qui peut présenter des risques pour les patients. En effet, la population pédiatrique possède des différences importantes, telles qu'une population très hétérogène, une nécessité de forme pharmaceutique appropriée et des manifestations de pathologies pouvant être différentes des adultes. Le développement des études cliniques dans la population pédiatrique peut être très coûteux, incitant les industries pharmaceutiques à ne pas investir dans ces développements. De ce fait, plus de

50% des médicaments utilisés chez les enfants sont prescrits hors-AMM (avec les dangers et les effets indésirables associés). En 2006, pour remédier à cette situation le Parlement et le Conseil Européen ont mis en place la Réglementation Pédiatrique, selon le Règlement CE/1901/2006. Ce règlement a pour objectif « de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique, d'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques d'une grande qualité et qu'ils sont dûment autorisés en vue d'un usage en pédiatrie, et d'améliorer les informations disponibles sur l'usage de médicaments au sein des diverses populations pédiatriques. Il convient d'atteindre ces objectifs sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres tranches d'âge de la population. » (46)

Des obligations, des récompenses et des incitations permettent de s'assurer que ces mesures seront respectées. Le plan d'Investigation Pédiatrique est obligatoire pour tous les médicaments développés. Ce plan détaille toutes les données nécessaires pour supporter l'autorisation d'un médicament chez la population pédiatrique (0 à 18 ans.). Ce plan est évalué et approuvé par le PDCO et doit être soumis à la fin de la phase I réalisée chez l'adulte (ou dans tous les cas, avant le début de la phase III chez l'adulte). Pour qu'une AMM soit considérée valide, elle doit contenir les résultats détaillés des études réalisées pour le PIP. En Europe comme aux États-Unis, dans certains cas les autorités peuvent donner des dérogations à la réalisation d'un plan d'investigation pédiatrique :

- quand les études sont impossibles à mener ou non-réalisables
- quand le produit est soupçonné comme inefficace ou qu'il ne présente pas un profil de sécurité suffisant
- quand le produit ne représente pas un bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux thérapies existantes.

Ces dérogations sont appelées des « *Waivers* ».

L'EMA tient une liste des classes pharmacologiques pour lesquelles un plan d'investigation pédiatrique n'est pas requis pour l'AMM. Parmi ces *waivers* se trouvent par exemple les traitements des cancers épithéliaux hormono-dépendant de la prostate, de la vulve ou encore de la tête et du cou car ces cancers sont considérés comme des pathologies présentes uniquement chez les adultes. (47) Dans le cadre du développement des vaccins contre la COVID-19, les procédures d'évaluation du PIP sont accélérées passant de 120 jours pour un traitement hors COVID-19 à 20 jours pour les traitements et vaccins contre la COVID-19.

Études cliniques des vaccins contre la COVID-19

L'objectif d'une étude clinique est de répondre à une question précise sur une population précise concernant un traitement précis. Ici, la population impactée par la COVID-19 regroupe les enfants et les adultes. Il est donc nécessaire de réaliser des études de tailles adéquates sur les vaccins pour mettre en évidence l'innocuité de ceux-ci sur toute la population. (48)

Le principal problème rencontré lors de la mise en place d'essais cliniques était la robustesse des résultats des essais pour pouvoir supporter les exigences réglementaires. Le design des essais cliniques doit donc être guidé dès le début du processus pour éviter de réaliser des études qui ne mènent finalement pas aux résultats escomptés. Multiplier les études cliniques n'a aucun intérêt si les résultats ne mènent pas à une conclusion claire. Il vaut mieux avoir une étude clinique avec des résultats négatifs mais exploitables et permettant de faire avancer la recherche que des études laissant le doute sur des résultats. De plus, plus la méthodologie est stricte moins la découverte est due au hasard. Le tableau X ci-dessous donne un aperçu de quelques méthodologies retrouvées dans les essais cliniques.

Tableau X : Méthodologie des essais cliniques

Méthodologie	Définition
Bras d'essai clinique	Groupe de patients ou de volontaires qui reçoivent les mêmes traitements. Plusieurs bras sont utilisés en règle générale pour tester plusieurs traitements (étude multi-bras).
Essais cliniques contrôlés randomisés	Affectation aléatoire aux bras de traitement ou de contrôle.
Essais cliniques contrôlés non randomisés	L'investigateur affecte les patients ou les volontaires dans les différents bras de traitements.

Les premières études cliniques portant sur la COVID-19 devaient être réalisées en simple bras, c'est-à-dire avec un seul groupe recevant le traitement expérimental, car aucun autre traitement ne prouvait son efficacité. Une fois d'autres traitements disponibles, les études

multi-bras devaient être privilégiées car une comparaison de plusieurs bras expérimentaux entre eux permet de sélectionner le traitement le plus performant.

Le CHMP incite les laboratoires qui développent des traitements contre la COVID-19 à réaliser des études cliniques contrôlées randomisées c'est-à-dire des études comparant des groupes (ou bras) traités et des groupes non traités constitués par tirage au sort. Ce tirage au sort ou randomisation a pour objectif de constituer des groupes homogènes par attribution aléatoire. Ce design d'étude permet d'obtenir les preuves concluantes pour un développement rapide de ces traitements. De plus, tous les pays de l'UE doivent être inclus dans ces essais (études multi-centriques).

Par ailleurs, le CHMP n'encourage pas les petites études et les programmes pour un accès compassionnel à travers l'Europe car le niveau de preuve obtenu n'est pas suffisant.

Les essais doivent donc être coordonnés et multi-bras pour permettre d'obtenir des résultats exploitables. (49) Une recommandation est disponible : « *Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 pandemic* », pour assurer une gestion optimale des essais cliniques par les promoteurs. Un rappel des phases des études cliniques pré-AMM pour les vaccins est décrit dans le tableau XI ci-dessous.

Tableau XI : Étapes de la phase 1 à la phase 3 pour le développement clinique des vaccins

Phase pré-AMM	Nombre de sujets	Objectif	Critère d'efficacité	Critère de risque
Phase 1	Groupes de 10 à 100 volontaires	Détermination du bon dosage	Réaction immunitaire	Effets indésirables fréquents
Phase 2	Groupes de 100 à plus 1000 volontaires	Vérification de la sécurité du vaccin Test du schéma vaccinal	Réaction immunitaire	Effets indésirables peu fréquents

Phase 3	Groupes de 1000 à plus de 10 000 volontaires	Vérification de la sécurité du vaccin	Protection dans le temps contre la maladie	Effets indésirables rares
----------------	--	---------------------------------------	--	---------------------------

Exemple des essais cliniques en cours pour le vaccin de Pfizer/ BioNTech (Comirnaty)

Des études cliniques ont été menées pour le vaccin Comirnaty, résumées dans le tableau XII ci-dessous. Les données présentées ont été consultées en avril 2022.

Tableau XII : développement clinique du vaccin de Pfizer BioNTech (Comirnaty) (50)

Sponsor	Numéro de l'étude	Design de l'étude	Dose	Nombre de participants	Age des participants
BioNTech	BNT162-01 (en cours)	Phase I/II randomisée, open-label ³ , escalade des doses, première dose administrée à l'Homme	BNT162b2 (1,3,10,20,30 µg)	Phase I : 60 participants	Adultes de 18 à 55 ans
Pfizer	C4591001 (en cours)	Phase I/II/III randomisée, en double aveugle ⁴ , contrôle placebo	<ul style="list-style-type: none"> Phase I : BNT162b2 10,20,30 µg, placebo Phase II : BNT162b2 30 µg, placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Phase I : 90 randomisés en 4:1 Phase II : 360 randomisés 1:1 	<ul style="list-style-type: none"> Phase I : Adultes de 18 à 55 ans, 65-85 ans Phase II : Adultes de 18 à 55 ans, 65-85 ans

³ Une étude open-label est une étude dans laquelle les volontaires, patients et médecins savent quelles sont les traitements administrés.

⁴ Une étude en double aveugle est une étude dans laquelle les volontaires, patients et médecins ne savent pas quels traitements sont donnés.

			<ul style="list-style-type: none"> • Phase III : BNT162b2 30 µg, placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Phase III : 44 000 randomisés 1:1 	<ul style="list-style-type: none"> • Phase III : Adolescents et adultes, 12-15 ans, 16-55 ans et ≥ 55 ans
--	--	--	---	---	--

Les études BNT162-01 et C4591001 ont été mises en place par BioNTech et Pfizer pour supporter l'approbation de leur vaccin Comirnaty. L'étude C4591001 a permis de donner accès au vaccin à des personnes à partir de 12 ans. Mais pour donner l'accès au vaccin à une population encore plus jeune, Pfizer a décidé de mener des études cliniques chez des enfants à partir de 6 mois.

Pfizer a initié une étude de phase I/II/III. Pour rappel, la phase I correspond aux essais de première administration à l'Homme. C'est-à-dire à la toute première administration en dose unique ou répétée d'un nouveau médicament expérimental (nouvelle substance active) ou la toute première administration chez l'enfant d'un médicament déjà administré à l'adulte. La phase I est réalisée chez un effectif faible. Il s'agit d'études de tolérance permettant de déterminer la dose minimale active et la dose maximale tolérée. Des données de sécurité et d'immunogénicité sont obtenues à la fin de la phase I. La phase II permet d'étudier la tolérance du produit et de décider de passer en phase III ou non. Le schéma vaccinal est souvent étudié en phase II. La phase III est l'étude pivot permettant ou non de déposer le dossier d'AMM. Cette phase s'intéresse à l'effet protecteur du vaccin et aux potentielles interactions avec d'autres traitements. Les effectifs sont plus grands et représentent le nombre de sujets à traiter. La phase III correspond à l'évaluation de l'intérêt thérapeutique et de la tolérance du vaccin.

Le titre de l'étude de BioNTech/Pfizer est « une étude de phase I/II/III, étude de recherche de dose en ouvert pour évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité d'un candidat vaccin à ARN contre le COVID-19 chez des enfants et des jeunes adultes en bonne santé. » Cette étude interventionnelle compte 15 350 participants âgés de 6 mois et 11 ans, a débuté le 24 mars 2021 et se terminera (date estimée) le 14 juin 2024. Les principaux critères de jugement sont :

- Le pourcentage de réactions locales (douleur, sensibilité, rougeur, gonflement) pendant 7 jours, après la 1^{ère} dose et la 2^{ème} dose (en phase I)

- Le pourcentage d'évènements systémiques pendant 7 jours, après la 1^{ère} dose et la 2^{ème} dose (en phase I)
- Le pourcentage des évènements indésirables graves et non graves à la 1^{ère} dose, 1 mois après l'injection puis 6 mois après l'injection (phase I)
- Les mêmes critères de jugement que ceux précités mais recueillis lors de la phase II/III
- Durant la phase II/III lorsque la dose est sélectionnée, un immunopontage des anticorps neutralisants sériques après 2 doses à différents âges, ramené à la moyenne géométrique des anticorps neutralisants sériques 1 mois après la 2^{ème} dose puis 1 mois après la 3^{ème} dose
- La différence des pourcentages des participants ayant une réponse sérologique 1 mois après la 2^{ème} dose, puis 1 mois après la 3^{ème} dose durant la phase II/III, à différents âges

Les 2 doses de vaccins sont administrées à 21 jours d'intervalle. Les résultats de la phase I de cet essai ont permis de sélectionner une dose à étudier chez les enfants dans la phase II/III (51). Le contexte de pandémie et d'urgence a rendu difficile l'insertion des personnes sensibles telles que les femmes enceintes et les enfants dans les études cliniques. Cependant, ces études sont très importantes. Cet exemple d'essai clinique mis en place par BioNTech et Pfizer correspond à des données permettant d'élargir les catégories de populations ciblées (notamment les enfants).

Les résultats des études cliniques des vaccins contre la COVID-19 sont transmis à l'EMA dès que les données sont disponibles, cela fait partie du processus de la *rolling review*, processus d'évaluation qui joue un rôle majeur dans la gestion de cette pandémie.

II.7.6. La rolling review

La *rolling review* ou examen continu est une procédure mise en place par l'EMA lui permettant d'accélérer l'évaluation d'un médicament ou d'un vaccin en revoyant le dossier de façon continue. En effet, les données du dossier sont examinées au fur et à mesure, dès que les résultats sont disponibles. Les objectifs principaux de la *rolling review* sont de faire face à la pandémie en offrant la possibilité de réduire le temps des procédures, ce qui encourage les développeurs de nouveaux traitements.

Les données sont examinées par le CHMP, le PRAC et le groupe de travail sur la pandémie COVID-19 de l'EMA. C'est ce dernier qui décide de la date à laquelle la *rolling review* débute. Le développement du vaccin est toujours en cours lorsque les données sont analysées par les différents groupes. La revue du dossier est réalisée par l'intermédiaire de cycles. Le développeur du vaccin peut avoir recours à un seul cycle de revue de son dossier ou plusieurs. La soumission des dossiers de revue s'effectue sous le format CTD électronique (eCTD), et ces cycles sont convenus entre l'EMA et le demandeur. Le dossier de revue comprend les nouvelles données disponibles sur le vaccin ou le traitement, un formulaire de demande, le ou les aperçus du module 2 (comprenant le résumé général de la qualité, résumé non clinique et résumé clinique) et les réponses aux questions de cycles précédents. (52) Durant la *rolling review*, un dialogue continu a lieu entre l'EMA et le demandeur, en plus de l'analyse des données, ce qui nécessite une mobilisation importante des ressources à l'EMA. Une fois que les données sont jugées suffisantes par l'EMA pour pouvoir demander une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, le demandeur peut alors demander l'AMM conditionnelle pour commercialiser son vaccin.

Pour analyser la mise en place de cette *rolling review* concernant les vaccins, une analyse du résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) du vaccin de Pfizer/ BioNTech, du vaccin de Moderna et du vaccin d'AstraZeneca est réalisée ci-dessous.

II.7.7. Comparaison des principales étapes pour les trois vaccins, Pfizer/ BioNTech, Moderna et AstraZeneca sur la base de leurs EPAR respectifs

Cette description des principales étapes retrouvées dans les EPAR lors de la *rolling review* pour les trois vaccins permet de se rendre compte de la rapidité et de la multiplicité des échanges entre les développeurs et les experts de l'EMA. De plus, cette comparaison démontre que chaque dossier était différent et que l'expertise réalisée pour chaque vaccin nécessitait plus ou moins d'informations selon les données disponibles à l'instant t. Cette comparaison démontre à nouveau les ressources exceptionnelles que l'EMA a déployé pour accélérer les processus d'enregistrement des vaccins.

Tableau XIII : Étapes principales du vaccin de Pfizer/ BioNTech (Comirnaty) jusqu'à l'obtention de son autorisation conditionnelle (53)

Date	Étape
23 juillet 2020	Le CHMP confirme l'éligibilité à la procédure centralisée
24 juillet 2020	Le COVID-ETF confirme l'éligibilité à la <i>rolling review</i>
25 septembre 2020	Le COVID-ETF de l'EMA donne son accord pour commencer la <i>rolling review</i>
05 octobre 2020	Pfizer soumet les données non cliniques
06 octobre 2020	L'examen des données non cliniques commence (<i>rolling review 1</i>)
22 octobre 2020	Le premier rapport d'évaluation est transmis au CHMP et au COVID-ETF de l'EMA
28 octobre 2020	Les rapports d'évaluation mis à jour sont distribués au CHMP et au COVID-ETF de l'EMA
29 octobre 2020	Le COVID-ETF de l'EMA initie les discussions
06 novembre 2020	Le premier avis des données non cliniques est adopté
06 novembre 2020	Pfizer soumet les données de qualité
07 novembre 2020	L'examen des données de qualité commence (<i>rolling review 2</i>)
19 novembre 2020	Le premier rapport d'évaluation est transmis au CHMP, au groupe de travail sur les produits biologiques et au COVID-ETF de l'EMA
24 novembre 2020	Une réunion du groupe de travail sur les produits biologiques a lieu
25 novembre 2020	La liste des questions par les rapporteurs aux CHMP et au COVID-ETF de l'EMA est rédigée
26 novembre 2020	Le COVID-ETF de l'EMA relance les discussions
30 novembre 2020	Le premier avis sur les données de qualité est adopté
30 novembre 2020	L'EMA reçoit la demande d'AMM de Pfizer/ BioNTech pour le vaccin Comirnaty
01 décembre 2020	La procédure d'évaluation de la demande d'AMM débute
15 décembre 2020	Une réunion du groupe de travail sur les produits biologiques a lieu
16 décembre 2020	Le premier rapport d'évaluation est transmis au CHMP, au groupe de travail sur les produits biologiques et au COVID-ETF et le premier rapport d'évaluation du co-rapporteur est diffusé

16 décembre 2020	Une réunion du groupe de travail sur les produits biologiques est organisée avec Pfizer pour une explication orale
17 décembre 2020	Le COVID-ETF de l'EMA relance les discussions
17 décembre 2020	Le rapport d'évaluation des rapporteurs est diffusé au CHMP
18 décembre 2020	Une réunion du groupe de travail sur les produits biologiques a lieu
18 décembre 2020	Le PRAC approuve l'aperçu du rapport d'évaluation et les conseils au CHMP lors d'une réunion
18 décembre 2020	Le CHMP se réunit
21 décembre 2020	Le CHMP donne un avis positif pour l'octroi d'une AMM conditionnelle au vaccin de Pfizer/ BioNTech (comirnaty) après l'analyse des données soumises.

En plus de ces étapes, le CHMP a demandé une inspection des BPF et des BPL. Ces 2 inspections ont eu lieu respectivement le 15 décembre 2020 et le 6 novembre 2020. Le résultat de ces inspections a été pris en compte dans l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité. Pfizer a donc reçu l'aide de l'EMA pour 2 cycles de *rolling review* et a reçu son AMM conditionnelle en 21 jours.

Tableau XIV : Étapes principales du vaccin Moderna jusqu'à l'obtention de son autorisation conditionnelle (54)

Date	Étape
08 octobre 2020	Le COVID-ETF de l'EMA approuve la lettre d'avis scientifique envoyée par Moderna
13 octobre 2020	Le COVID-ETF de l'EMA accepte la demande de nomination anticipée d'un rapporteur
15 octobre 2020	Le CHMP confirme l'éligibilité à la procédure centralisée
12 novembre 2020	Le COVID-ETF de l'EMA recommande à Moderna de passer par une <i>rolling review</i>
15 novembre 2020	Moderna soumet les données non cliniques
16 novembre 2020	L'examen des données non cliniques commence
30 novembre 2020	L'EMA reçoit la demande d'AMM
01 décembre 2020	La procédure d'évaluation de l'AMM commence

02 décembre 2020	Le premier rapport d'évaluation est transmis au CHMP et au COVID-ETF de l'EMA
04 décembre 2020	Les BPF sont inspectées
09 décembre 2020	Le rapport d'évaluation est diffusé par les rapporteurs au CHMP et au COVID-ETF de l'EMA
10 décembre 2020	Le COVID-ETF de l'EMA initie les discussions
14 décembre 2020	Les premières données non cliniques sont adoptées
30 décembre 2020	Une réunion du groupe de travail sur les produits biologiques a lieu
30 décembre 2020	Une explication orale du groupe de travail sur les produits biologiques a lieu
31 décembre 2020	Le premier rapport d'évaluation est transmis au CHMP, au groupe de travail sur les produits biologiques et au COVID-ETF de l'EMA et le premier rapport d'évaluation du co-rapporteur est diffusé
31 décembre 2020	Le COVID-ETF de l'EMA relance les discussions
04 janvier 2021	Une réunion du groupe de travail sur les produits biologiques a lieu
04 janvier 2021	Le PRAC approuve l'aperçu du rapport d'évaluation et les conseils au CHMP lors d'une réunion
06 janvier 2021	Le CHMP émet un avis positif pour l'octroi d'une AMM conditionnelle au vaccin Moderna après l'analyse des données soumises

Le vaccin Moderna a eu recours à un cycle de *rolling review*, puis a obtenu son AMM conditionnelle en 35 jours.

Tableau XV : Étapes principales du vaccin AstraZeneca jusqu'à l'obtention de son autorisation conditionnelle (55)

Date	Étape
09 juin 2020	Le CHMP confirme l'éligibilité à la procédure centralisée
22 septembre 2020	Le COVID-ETF de l'EMA confirme l'éligibilité à la <i>rolling review</i>
30 septembre 2020	AstraZeneca soumet les données non cliniques
01 octobre 2020	L'examen des données non cliniques commence (<i>rolling review 1</i>)
15 octobre 2020	Le premier rapport d'évaluation est transmis au CHMP et au COVID-ETF de l'EMA

27 octobre 2020	Les rapports d'évaluation mise à jour sont distribués au CHMP et au COVID-ETF de l'EMA
29 octobre 2020	Le COVID-ETF de l'EMA initie les discussions
06 novembre 2020	Le premier avis des données non cliniques est adopté
11 décembre 2020	AstraZeneca soumet les données non cliniques et de qualité (<i>rolling review 2</i>)
12 décembre 2020	La <i>rolling review 2</i> commence
24 décembre 2020	AstraZeneca soumet les données cliniques (<i>rolling review 3</i>)
24 décembre 2020	La <i>rolling review 3</i> commence
28 décembre 2020	Le premier rapport d'évaluation est transmis au CHMP, au groupe de travail sur les produits biologiques et au COVID-ETF de l'EMA
07 janvier 2021	Le COVID-ETF de l'EMA relance les discussions
09 janvier 2021	Le 2 ^{ème} avis sur les données non cliniques et de qualité et 3 ^{ème} avis sur les données cliniques sont adoptés
11 janvier 2021	L'EMA reçoit la demande d'AMM d'AstraZeneca
12 janvier 2021	La procédure d'évaluation de la demande d'AMM débute
13 janvier 2021	Une réunion du groupe de travail sur les produits biologiques a lieu
18 janvier 2021	Le rapport du PRAC est transmis au CHMP, au PRAC et au COVID-ETF de l'EMA
19 janvier 2021	Une réunion du groupe de travail sur les produits biologiques a lieu
21 janvier 2021	Le groupe de travail sur la pandémie COVID-19 de l'EMA relance les discussions
22 janvier 2021	Une 2 ^{ème} réunion du groupe de travail sur les produits biologiques a lieu
22 janvier 2021	Le PRAC approuve l'aperçu du rapport d'évaluation et les conseils au CHMP lors d'une réunion
22 janvier 2021	Une 2 ^{ème} discussion du groupe de travail sur la pandémie COVID-19 de l'EMA a lieu
26 janvier 2021	Les questions en suspens sont abordées par AstraZeneca lors d'une explication orale devant le CHMP

29 janvier 2021

Le CHMP donne un avis positif pour l'octroi d'une AMM conditionnelle au vaccin d'AstraZeneca après l'analyse des données soumises.

Lors de cette procédure, des inspections des BPF ont eu lieu courant novembre et courant décembre pour appuyer l'évaluation des données de qualité, de sécurité et d'efficacité du vaccin. Le vaccin AstraZeneca a eu recours à trois cycles de *rolling review* et a obtenu son AMM conditionnelle en 17 jours.

Conclusion de la rolling review pour les trois vaccins

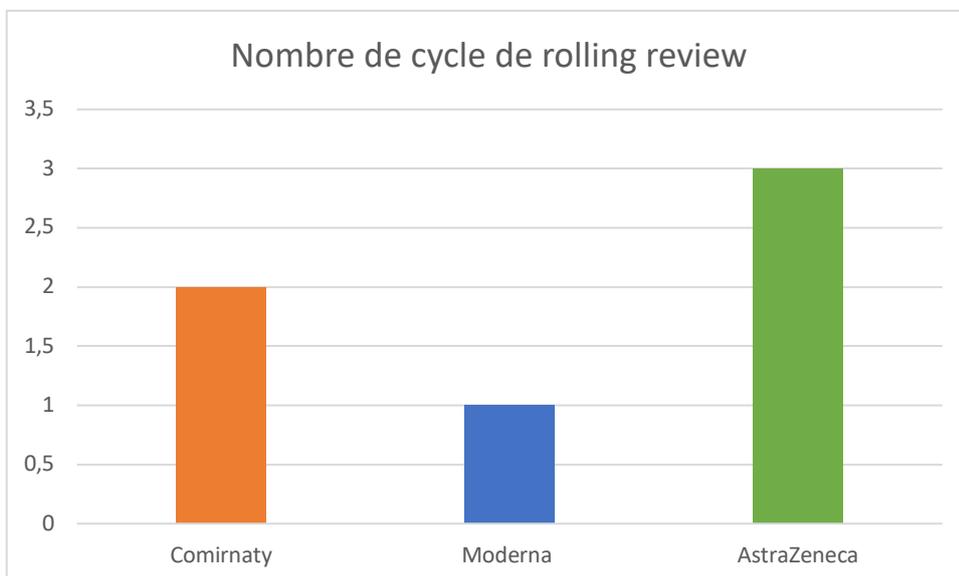


Figure 19 : Nombre de cycles de Rolling Review demandés par les trois vaccins

Comme le démontre la figure 19 ci-dessus, le nombre de cycles de *rolling review* et la durée de ceux-ci diffèrent selon les vaccins. Cette procédure représente des échanges entre le laboratoire et l'agence et dépend donc des données envoyées mais également des réponses données par le laboratoire. Chaque procédure a ses particularités.

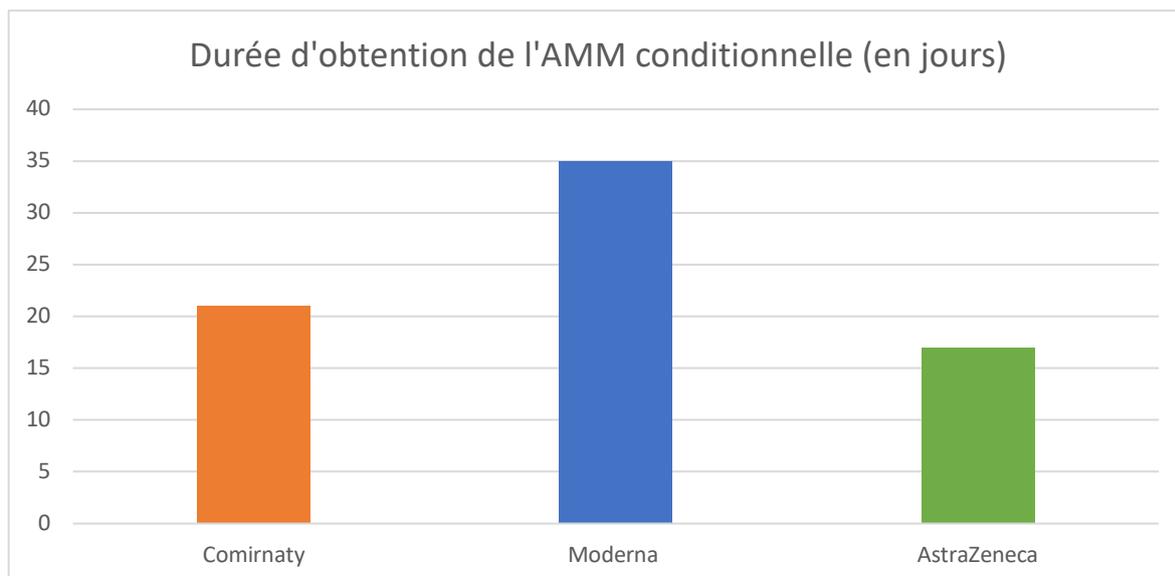


Figure 20 : Durée en jours entre la demande d'AMM conditionnelle et son obtention pour les 3 vaccins

Le nombre de jours pour obtenir l'AMM conditionnelle varie également selon les vaccins (voir Figure 20 ci-dessus). La durée d'obtention moyenne pour ces 3 vaccins est de 24 jours.

De plus, les données soumises pour évaluation continue diffèrent. Cependant, en général les données non cliniques sont soumises plus tôt, puis les données cliniques et enfin de qualité (voir Tableaux XIII, XIV, XV).

II.7.8. Comparaison des études additionnelles requises après l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle au moment de la soumission : le plan de gestion des risques

Le système de gestion des risques correspond à un ensemble d'activités de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier et de décrire les risques liés au vaccin et un ensemble de mesure dont l'objectif est de prévenir ou de minimiser ces risques. Une comparaison des données de sécurité des trois vaccins se trouve dans le tableau XVI ci-dessous. Ces données de sécurité nécessiteront des mesures à mettre en place par les titulaires des autorisations de mise sur le marché des vaccins. Un risque important identifié est un risque pouvant avoir un impact sur la balance bénéfice- risque du produit ou avoir des complications pour la santé publique. Une information manquante est une information critique non disponible au moment de la soumission du PGR.

Tableau XVI : Résumé des données de sécurité du vaccin de Pfizer/ BioNTech, Moderna et AstraZeneca

	Pfizer/BioNtech	Moderna	AstraZeneca
Risque important identifiés	Anaphylaxie	Anaphylaxie	Anaphylaxie
Risques important potentiels	Maladie aggravée associée au vaccin et maladie respiratoire aggravée associée au vaccin	Maladie aggravée associée au vaccin et maladie respiratoire aggravée associée au vaccin	Troubles du système nerveux Maladie aggravée associée au vaccin et maladie respiratoire aggravée associée au vaccin
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - utilisation pendant la grossesse et l'allaitement - utilisation chez les patients immunodéprimés - utilisation chez les patients fragiles avec comorbidités - utilisation chez les patients ayant des troubles auto-immuns ou inflammatoires - interaction avec les autres vaccins - Données de sécurité à long terme 	<ul style="list-style-type: none"> - utilisation pendant la grossesse et l'allaitement - utilisation chez les patients immunodéprimés - utilisation chez les patients fragiles avec comorbidités - utilisation chez les patients ayant des troubles auto-immuns ou inflammatoires - interaction avec les autres vaccins - Données de sécurité à long terme 	<ul style="list-style-type: none"> - utilisation pendant la grossesse et l'allaitement - utilisation chez les patients immunodéprimés - utilisation chez les patients fragiles avec comorbidités - utilisation chez les patients ayant des troubles auto-immuns ou inflammatoires - interaction avec les autres vaccins - Données de sécurité à long terme

Le plan de pharmacovigilance décrit les moyens utilisés pour identifier les nouveaux risques et les effets indésirables. Il permet d'analyser la sécurité du vaccin en situation réelle et de donner des détails sur les activités de pharmacovigilances planifiées.

Détails du plan de pharmacovigilance du vaccin de Pfizer/BioNTech (Comirnaty) :

Pfizer propose dans son plan de pharmacovigilance, 11 études additionnelles comprenant 6 interventionnelles et 5 non interventionnelles :

- La 1^{ère} étude a pour but d'évaluer la sécurité, la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin avec une surveillance durant 2 ans après la 2^{ème} dose (l'étude se déroule entre le 31 décembre 2021 et le 31 août 2023).
- La 2^{ème} étude évalue l'occurrence de la sécurité des événements les plus importants (y compris ceux liés à la COVID-19) dans une cohorte de personnes au sein du système de santé du Ministère de la Défense (cette étude se déroule entre juin 2021 et décembre 2023).
- La 3^{ème} étude évalue l'occurrence de la sécurité des événements les plus importants dans l'utilisation réelle du vaccin pour une administration du vaccin chez des patients fragiles avec co-morbidités et pour obtenir des données de sécurité à long terme (cette étude se déroule entre juin 2021 et décembre 2023).
- La 4^{ème} étude évalue l'occurrence de la sécurité des événements les plus importants dans l'utilisation réelle du vaccin chez des patients enceintes pour obtenir des données de sécurité à long terme (cette étude se déroule entre janvier 2021 et mars 2024).
- La 5^{ème} étude a pour objectif d'évaluer la sécurité et l'immunogénicité chez les femmes enceintes qui reçoivent le vaccin (cette étude se déroule entre le 28 février 2021 et le 30 avril 2023).
- La 6^{ème} étude permet d'étudier l'efficacité de 2 doses de vaccin administrées chez des patients admis en urgence à l'hôpital suite à une contamination par la COVID-19 (cette étude se déroule entre le 31 mars 2021 et le 30 juin 2023).
- La 7^{ème} étude évalue la protection immunitaire chez des patients adultes immunodéprimés (cette étude se déroule entre septembre 2021 et décembre 2022).
- La 8^{ème} étude évalue l'innocuité et l'immunogénicité sur 12 mois pour l'utilisation du vaccin chez des patients immunodéprimés et chez des patients avec des troubles auto-immuns ou inflammatoires (cette étude s'est déroulée entre le 28 février 2021 et le 31 décembre 2021).

- La 9^{ème} étude évalue l’innocuité, l’immunogénicité sur 12 mois chez des personnes âgées fragiles, immunodéprimées, ou à haut risque pour déterminer si le vaccin peut être utilisé chez des patients fragiles avec des co-morbidités.
- La 10^{ème} étude évalue l’occurrence de la sécurité des événements les plus importants dans l’utilisation réelle du vaccin telle que l’étude numéro 3 mais se déroule entre février 2021 et janvier 2024.
- La 11^{ème} étude évalue l’innocuité et l’immunogénicité du vaccin lorsqu’il est administré séparément ou concomitamment au vaccin contre la grippe pour étudier l’interaction entre les 2 vaccins (cette étude se déroule entre septembre 2021 et décembre 2022).

Détails du plan de pharmacovigilance du vaccin Moderna :

Moderna propose 8 études additionnelles :

- Une étude de phase III qui évalue les données de sécurité et l’efficacité à long terme du vaccin entre le 30 juin 2021 et le 31 décembre 2022. Cette étude est obligatoire lorsqu’une AMM sous circonstances exceptionnelles est obtenue.
- Une étude de phase I qui évalue la sécurité et la réactogénicité de 2 doses de vaccin à différents dosages et avec 28 jours séparant la 1^{ère} et la 2^{ème} dose. Cette étude se déroule entre le 1^{er} mars 2021 et le 1^{er} novembre 2022 et étudie les données de sécurité à long terme et l’anaphylaxie.
- Une étude de phase 2a qui évalue la sécurité et la réactogénicité de 2 doses de vaccin à différents dosages (50µg et 100µg) chez des patients adultes, à 28 jours d’intervalle, entre le 1^{er} mars 2021 et le 18 novembre 2021.
- Une étude qui évalue la sécurité et l’immunogénicité du vaccin chez des patients immunodéprimés adultes, entre le 5 février 2021 et le 31 janvier 2023.
- Une étude post autorisation pour étudier la maladie aggravée associée au vaccin et maladie respiratoire aggravée associée au vaccin pour obtenir des données de sécurité à long terme entre le 31 janvier 2021 et le 30 juin 2023.
- Une étude post autorisation de sécurité qui évalue la sécurité lors de la vaccination de la population. Cette étude permet d’obtenir des données de sécurité du vaccin sur la maladie aggravée associée au vaccin et maladie respiratoire aggravée associée au vaccin, l’anaphylaxie, l’utilisation pendant la grossesse et l’allaitement, les

interactions avec les autres vaccins, chez les sujets fragiles atteints de co-morbidité et chez les sujets atteints d'une pathologie auto-immune ou ayant des troubles inflammatoires. Cette étude a lieu entre le 31 janvier 2021 et le 31 décembre 2023.

- Une étude observationnelle sur l'utilisation du vaccin chez des femmes enceintes entre le 31 janvier 2021 et le 30 juin 2024.
- Une étude pour évaluer l'efficacité à long terme aux États-Unis du vaccin entre le 1^{er} mars 2021 et le 30 juin 2025.

Détails du plan de pharmacovigilance du vaccin AstraZeneca :

AstraZeneca met en place 13 études additionnelles :

- Une étude de phase I/II pour déterminer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du vaccin en Grande Bretagne chez des adultes sains volontaires de janvier à mars 2022.
- Une étude de phase II/III déterminer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du vaccin en Grande Bretagne chez des adultes sains volontaires d'avril à juin 2022.
- Une étude de phase III pour évaluer l'efficacité du vaccin contre une contamination par le coronavirus confirmée par PCR, d'avril à juin 2022.
- Une étude de phase I/II pour évaluer l'innocuité du vaccin et la sécurité du vaccin chez des patients sains et chez des patients vivants avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) entre avril à juin 2022.
- Une étude de phase III qui évalue l'efficacité, l'innocuité et la réactogénicité de 2 doses de vaccin par rapport à un placebo chez des adultes entre janvier et mars 2022.
- Une étude de phase IV pour évaluer l'innocuité et la tolérance d'une dose de vaccin chez l'adulte 3 mois après la première dose entre le 11 décembre 2020 et septembre 2021.
- Une étude qui évalue le risque de certains effets indésirables lors de la grossesse chez les femmes ayant reçu 1 dose du vaccin pendant la grossesse entre le 11 décembre 2020 et le 27 janvier 2021.
- Une étude post autorisation et post commercialisation observationnelle pour estimer l'incidence des événements indésirables d'intérêt particulier chez les personnes

recevant ou non le vaccin parmi toutes les populations ciblées par la vaccination entre le 18 décembre 2020 et le 1^{er} avril 2021.

- Une étude de sécurité post commercialisation chez des patients recevant un traitement immunosuppresseur pour déterminer utilisation chez des patients immunodéprimés entre le 1^{er} novembre 2021 et le 28 février 2021.
- Une étude qui évalue le profil de sécurité chez des patients recevant un traitement immunosuppresseur, pour déterminer l'utilisation chez des patients immunodéprimés en février 2021.
- Une étude d'efficacité post commercialisation pour estimer l'efficacité contre le SARS-CoV-2 chez des patients hospitalisés en mars 2021
- Une étude de phase IB/II pour déterminer la sécurité, la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité (en particulier les troubles du système nerveux), en 2022.
- Une étude de phase I/II pour évaluer les réponses des anticorps après avoir administré 2 doses de vaccin (évaluation de l'innocuité, la tolérance et la réactogénicité) entre janvier et juin 2021.

Les études citées ci-dessous complètent les données d'efficacité qui étaient disponibles lors de l'obtention de l'AMM et permettent de recueillir des données sur le long terme concernant l'efficacité du vaccin.

Conclusion sur l'AMM conditionnelle

L'AMM conditionnelle permet aux développeurs de mettre rapidement sur le marché leurs vaccins, dès lors que des données suffisantes (qui démontrent que la balance bénéfique/risque est positive) sont disponibles. La *rolling review* a été combinée à la demande d'AMM conditionnelle, pour accélérer l'enregistrement des vaccins. A la suite de l'obtention d'une AMM conditionnelle, le titulaire de l'AMM doit répondre à certaines obligations, dont des informations de prescription complètes, et une notice d'emballage détaillée pour permettre une utilisation et un stockage sûrs du produit. Également, le titulaire de l'AMM doit mettre en place un PGR et une surveillance de la sécurité du produit solides. Le titulaire devra également proposer un PIP et obligatoirement fournir des données supplémentaires dans des délais déterminés par l'EMA, notamment des études d'efficacité et de sécurité. De plus, chaque

année un renouvellement de l'AMM conditionnelle doit être demandé à l'EMA. Cependant si les données sont complètes, l'AMM conditionnelle peut être transformée en AMM standard. La figure 20 ci-dessous compare le processus d'évaluation d'un vaccin standard au processus d'évaluation des vaccins contre la COVID-19.

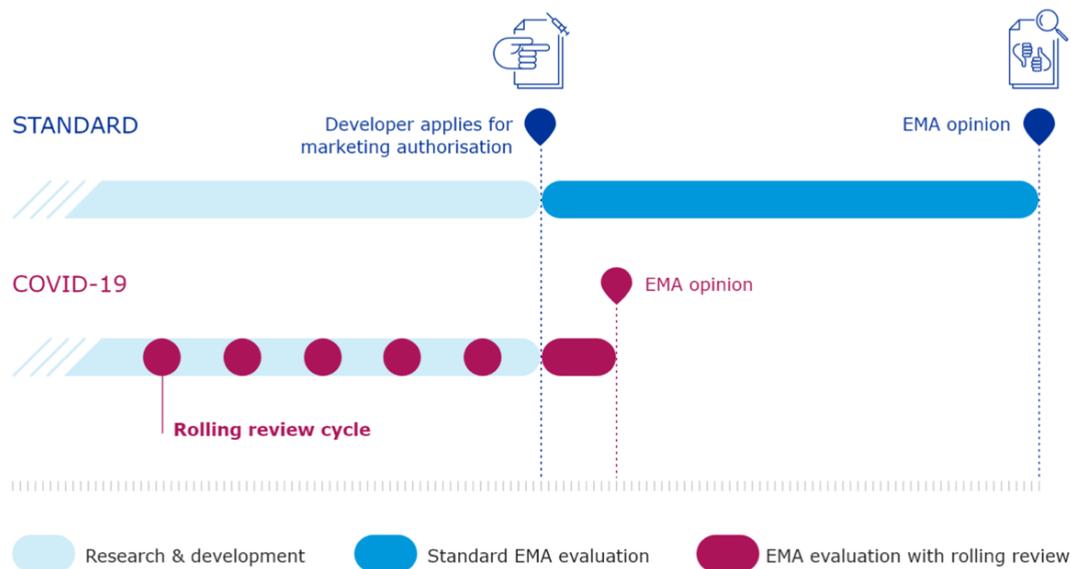


Figure 21 : Comparaison de l'évaluation des vaccins standards aux vaccins contre la COVID-19 (56)

Le processus d'évaluation en continu de la *rolling review* permet de gagner du temps, ce qui est très important dans un contexte de pandémie.

Mise à jour de sécurité post AMM, Safety updates

Après avoir autorisé la mise sur le marché des vaccins, l'EMA s'assure également de leur sécurité en les évaluant à échelle réelle. De plus, lors de l'utilisation des vaccins sur des millions de personnes, des effets secondaires rares peuvent survenir et sont donc également surveillés par l'EMA.

L'EMA a mis en place un plan de surveillance de la sécurité de l'UE pour les vaccins contre la COVID-19. Les objectifs de ce plan sont de collecter les données sur les effets secondaires rares, de détecter, hiérarchiser et évaluer les nouvelles informations de sécurité provenant de notifications spontanées ou d'autres sources de données, d'évaluer en continu la balance bénéfique/ risque des vaccins, de surveiller activement les populations vulnérables (femmes

enceintes et personnes âgées), et de communiquer rapidement sur toutes les nouvelles informations pouvant être collectées. (57)

Rapports périodiques de mise à jour de la sécurité (PSURs)

Les PSURs sont des rapports périodiques de pharmacovigilance fournissant une évaluation du rapport bénéfice/risque d'un produit, pour permettre de réaliser une analyse en tenant compte des nouvelles informations de sécurité disponibles. En règle générale (hors traitement contre la COVID-19), les PSURs doivent être soumis 6 mois après l'AMM. Cependant, pour les vaccins contre la COVID-19, l'EMA exige des résumés rapports de sécurité tous les mois, en plus des PSURs.

Études observationnelles

Les études de sécurité post autorisation (PASS) sont considérées comme des activités de routine pour les vaccins contre la COVID-19 en plus des études en cours. Pour permettre une surveillance plus importante des études, l'EMA a mis en place 2 projets, l'ACCESS Project et le CONSIGN Project.

- L'ACCESS Project signifie « *vaccine Covid-19 monitoring readiness project* » et comprend 22 centres de recherches en Europe pour collecter des données épidémiologiques de sécurité.
- Le CONSIGN Project signifie « *Covid-19 infection and medicines in pregnancy project* » et a pour objectif de collecter des données sur l'impact de la Covid-19 sur la grossesse pour guider les décisionnaires sur les indications de la vaccination. (57)

Conclusion sur les mesures de sécurité renforcées mises en place par l'EMA

L'EMA a donc mis en place plusieurs dispositifs renforcés pour avoir accès à des informations de sécurité sur les vaccins contre la COVID-19 de façon régulière. Ces mesures s'ajoutent aux données de sécurité déjà requises pour toutes les AMM.

II.7.9. Mesures de communication mises en place par l'EMA

Pour permettre une bonne communication des événements liés à la COVID-19, l'EMA a pris la décision de mettre à disposition de la population des informations concernant les vaccins, qui en règle générale sont confidentielles.

Tout d'abord, l'EMA a créé sur son site internet une section spéciale qui traite de la COVID-19. Dans cette section, l'EMA met à disposition des informations sur les dernières mises à jour liées à la COVID-19, sur les traitements et vaccins disponibles, des conseils pour les développeurs et les entreprises, la disponibilité des médicaments, des conseils de santé publique et la gouvernance de l'EMA. Toutes les recommandations spécifiques à la COVID-19 se retrouvent dans ces sections et particulièrement dans la section « conseils pour les développeurs et les entreprises ».

De plus l'EMA organise des points de presse réguliers pour parler des activités liées à la COVID-19. Ces derniers sont enregistrés et ensuite partagés sur leur site et diffusés en direct sur des plateformes accessibles à tous (Youtube, Twitter, LinkedIn).

Transparence des informations liées aux traitements contre la COVID-19

Le tableau XVII ci-dessous compare la transparence des informations rendues publiques pour des traitements standards, aux informations mises à disposition du public pour les traitements contre la COVID-19.

Tableau XVII : Comparaison de la transparence des traitements standards et des traitements contre la COVID-19 (58)

	Pratique courante	Médicaments contre la COVID-19
Avis scientifique	Aucune information publiée	Publication de la liste des médicaments ayant reçu un avis scientifique ou une orientation par le COVID-ETF
Avis sur utilisation compassionnelle	Publié dans un tableau récapitulatif sur le site de l'EMA après avis du CHMP	Annonce publiée dans la journée après l'avis du CHMP

Début de la <i>rolling review</i>	Non applicable	Annonce publiée un jour après le début de la procédure
Demande d'AMM	Substance active et domaine thérapeutique répertoriés	Mise à jour sur la page vaccins/traitements sur le site de l'EMA
Information produit	Publié et mis à jour dans toutes les langues de l'UE avec l'EPAR	Publié en anglais dans un délai d'un jour après l'avis positif du CHMP, puis publié dans d'autres langues avec l'EPAR
Transparence de l'EPAR	Publié au moins 2 semaines avec l'AMM, puis mis à jour selon les modifications de l'AMM	Publié le plus rapidement possible, idéalement 7 jours après l'AMM
Plan de gestion des risques	Résumé du plan de minimisation des risques publié	Plan de minimisation des risques entièrement publié avec mises à jour régulières
Données d'essais cliniques	Publication suspendue	Données des essais publiées sur un site dédié aux essais cliniques (clinical data) après l'AMM
Demande d'extension d'indication	Non annoncé	Mise à jour sur la page vaccins/traitements sur le site de l'EMA
Mises à jour mensuelles sur la sécurité des vaccins	Aucune information publiée	Publié tous les mois pour les vaccins COVID-19 approuvés
Évaluation des signaux de sécurité	Informations publiées avec les faits saillants de la réunion du PRAC si nécessaire	Informations sur le début et la finalisation de la procédure publiées régulièrement avec les points saillants de la réunion du PRAC

Toutes les mesures liées aux vaccins contre la COVID-19 citées dans le tableau sont rendues publiques pour permettre de soutenir la recherche mondiale sur les traitements contre la COVID-19.

II.7.10. Réalisation d'un entretien avec un pharmacien d'officine

Ainsi, l'EMA a tout mis en œuvre pour faire preuve de transparence avec la population et pour transmettre des informations sur les vaccins contre la COVID-19. Pour évaluer si les patients et les professionnels de santé se sont sentis informés des mesures liées aux vaccins contre la COVID-19, j'ai réalisé un entretien avec un pharmacien d'officine. En effet, le pharmacien d'officine représente l'interface entre le médecin et le patient, lui conférant une place importante dans la transmission des informations de santé aux patients. De plus, une relation de confiance s'installe souvent entre le pharmacien d'officine et les patients. Le pharmacien d'officine est un médiateur qui à travers ses conseils renforce l'éducation thérapeutique des patients, et aide à la compréhension des traitements. Durant la campagne de vaccination, les pharmaciens d'officine se sont retrouvés en première ligne pour vacciner après avoir également été impliqués dans la réalisation des tests antigéniques.

Cet entretien (Annexe 4) s'est déroulé le 23 juin 2022 et avait pour objectif de savoir si les mesures de communication mise en place par l'EMA ont été transmises aux pharmaciens d'officine, et si la mise en place d'une fiche récapitulative pouvait aider les pharmaciens dans leurs explications aux patients. Il s'est dégagé de cet entretien 2 questionnements essentiels synthétisés et interprétés ci-après :

Les mesures de communication mises en place par l'EMA

Le Dr X n'avait pas connaissance des mesures de communication mises à la disposition des patients et des professionnels de santé par l'EMA. Pour s'informer des nouvelles concernant les vaccins ou la pandémie en général, il recherchait par lui-même sur des revues scientifiques publiées sur PubMed. De plus, selon ses propos, les pharmaciens d'officine n'ont pas reçu de directives de la part de l'Ordre des pharmaciens quant aux réponses à donner aux patients. Cet entretien a également mis en avant le lien entre les réponses scientifiques données par le

Dr X et la gestion des stocks. En effet, le Dr X adaptait son discours sur les « meilleurs vaccins » selon les stocks disponibles.

Je pense qu'une diffusion par mails des informations à faire passer ou de réponses déjà rédigées sur des questions qui revenaient souvent auraient pu être bénéfiques. En effet, la vaccination a pris une place importante dans les pharmacies d'officine, qui se sont retrouvées submergées de travail dans les moments les plus critiques de la crise (lors de la phase de dépistage avec les tests, et lors de la vaccination). Un lien entre les informations disponibles sur le site de l'EMA et les pharmacies d'officine aurait permis de gagner du temps dans les explications données au patient, notamment en s'appuyant sur les schémas explicatifs qu'on fait les experts de l'EMA.

Intérêt de la mise en place d'une fiche explicative

Selon le Dr X, la mise en place d'une fiche explicative n'est pas nécessaire. Le patient préfère s'adresser directement à son pharmacien pour comprendre des notions scientifiques. De plus, cette fiche devrait être mise à jour régulièrement.

Je pense donc qu'une fiche explicative n'aurait pas d'intérêt dans le sens ou comme l'a dit le Dr X, les patients arrivent avec une opinion déjà fondée. Pour donner suite à cet entretien, la mesure à mettre en place qui me semble être la plus appropriée serait la formation des pharmaciens d'officine sur la gestion des patients en période de pandémie pour adapter leur discours selon l'état du patient en face d'eux. De plus, une mise à jour des connaissances des pharmaciens d'officine sur l'évolution de la pandémie et sur les traitements disponibles me semble indispensable. Etant très occupés lors de cette période de pandémie, cette formation pourrait se faire à distance, par l'intermédiaire de newsletters avec validation des acquis par exemple. Le but n'étant pas de pénaliser les pharmaciens, mais de les aider dans leurs missions quotidiennes.

Pour conclure sur ces mesures de communication, l'EMA a su mettre à disposition de la population générale toutes les informations sur les vaccins, mais une intervention du pharmacien d'officine me semble indispensable pour que ces informations soient bien intégrées par les patients.

Conclusion

En conclusion, la pandémie de la COVID-19 est une situation d'urgence, aux répercussions dévastatrices. Pour maîtriser la pandémie et protéger la population, des vaccins sûrs et efficaces ont dû être développés et mis à disposition de la population le plus rapidement possible. Actuellement, 5 vaccins contre la COVID-19 sont disponibles en Europe. Dans cet ouvrage, l'analyse de 3 vaccins a été faite. Pour que ces vaccins soient disponibles rapidement, les autorités sanitaires ont proposé des nouvelles méthodes d'évaluation. L'état d'urgence a nécessité le déploiement de ressources exceptionnelles pour pouvoir continuer à réaliser les missions des agences, tout en prenant de grandes décisions sur l'organisation des traitements contre la COVID-19. L'EMA a notamment mis en place la *rolling review* permettant d'évaluer en continu les données disponibles des vaccins en développement. Cette *rolling review* nécessite une disponibilité plus importante des examinateurs de l'agence et des développeurs de vaccins. Grâce à cette procédure de revue en continue des dossiers, les vaccins décrits dans cet ouvrage ont pu obtenir une AMM conditionnelle en moyenne en 24 jours. De ce fait, grâce à ces mesures exceptionnelles mises en place par l'EMA, les vaccins ont pu être mis rapidement sur le marché et être administrés aux populations. Pour finir, toutes ces agilités réglementaires permettent de tirer des leçons sur les capacités de l'EMA face à une telle pandémie, et pourraient être appliquées aux maladies mortelles ou aux maladies sans traitement disponible. De plus, il y a une réelle nécessité d'information des professionnels de santé en première ligne et des patients sur la transparence et l'adaptabilité de l'EMA face à cette pandémie.

Bibliographie

1. Zhong N, Zheng B, Li Y, Poon L, Xie Z, Chan K, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet Lond Engl*. 25 oct 2003;362(9393):1353-8.
2. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 23 déc 2020;26(1):39.
3. Article 8 - Décret n° 2020-551 du 12 mai 2020 relatif aux systèmes d'information mentionnés à l'article 11 de la loi n° 2020-546 du 11 mai 2020 prorogeant l'état d'urgence sanitaire et complétant ses dispositions - Légifrance [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000045064734
4. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
5. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=covid_cedc_heb.dc_elec_covid_cum&s=2022-S10&t=a01&view=map1
6. Europe: Les derniers chiffres, graphiques et cartes sur l'évolution du coronavirus. Reuters [Internet]. [cité 15 mars 2022]; Disponible sur: <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/fr/regions/europe/>
7. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
8. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clin Microbiol Rev*. 24 juin 2020;33(4):e00028-20.
9. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 25 nov 2020;10:587269.
10. Elsevier. ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19 [Internet]. Elsevier Connect. [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://www-elsevier-com.ezproxy.universite-paris->

saclay.fr/fr-fr/connect/medecine/ace2,-iecaraii-et-infections-a-covid-19

11. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* 3 déc 2020;e12998.
12. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* juin 2020;80(6):607-13.
13. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 – A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* janv 2021;31(1):1-5.
14. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* août 2020;7(8):e575-82.
15. Suivi des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/health-promotion/tracking-SARS-CoV-2-variants>
16. CDC, CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mis/index.html>
17. Personnes à risques : réponses à vos questions - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-le-covid-19/article/personnes-a-risques-reponses-a-vos-questions>
18. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
19. Covid-19 : quels prélèvements pour quels tests ? *Bull Acad Natl Med.* mai 2021;205(5):435-8.
20. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 15 janv 2021;172:112752.
21. Hung KF, Sun YC, Chen BH, Lo JF, Cheng CM, Chen CY, et al. New COVID-19 saliva-based test: How good is it compared with the current nasopharyngeal or throat swab test? *J Chin Med Assoc.* oct 2020;83(10):891-4.
22. Info Coronavirus COVID-19 - Les actions du Gouvernement [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info->

coronavirus/les-actions-du-gouvernement

23. Couvre-feu et confinement : quelles sont les règles ? [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F35249>
24. strategy-update-french.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/strategy-update-french.pdf?sfvrsn=b1cfe48a_2
25. Isolement : durée, précautions, règles d'hygiène [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/covid-19/symptomes-gestes-barrieres-cas-contact-et-isolement/isolement-duree-precautions-regles-d-hygiene>
26. Instrument d'aide d'urgence [Internet]. Commission européenne - European Commission. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/emergency-support-instrument_en
27. Stratégie européenne en matière de vaccins [Internet]. Commission européenne - European Commission. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/eu-vaccines-strategy_fr
28. Décision n° 2021-824 DC du 5 août 2021 | Conseil constitutionnel [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.conseil-constitutionnel.fr/decision/2021/2021824DC.htm>
29. Vaccination et « pass sanitaire » : ce qui change [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/vaccination-et-pass-sanitaire-ce-qui-change>
30. Pass vaccinal : toutes les informations [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/pass-vaccinal-informations>
31. Union Européenne. Soutenir la santé publique en Europe [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: https://european-union.europa.eu/priorities-and-actions/actions-topic/health_fr
32. Coopération internationale en matière de produits pharmaceutiques [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/international-cooperation-pharmaceuticals_fr
33. EUR-Lex - 32001L0083 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0067 - 0128; OPOCE; [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32001L0083>

34. Le document technique commun - ICH [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/ctd>
35. EMA. Vaccines for pandemic influenza [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/pandemic-influenza/vaccines-pandemic-influenza>
36. Legal basis & types of approvals. :31.
37. ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf
38. mandate-objectives-rules-procedure-covid-19-ema-pandemic-task-force-covid-etf_en.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-covid-19-ema-pandemic-task-force-covid-etf_en.pdf
39. Coronavirus response [Internet]. European Commission - European Commission. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response_en
40. Decision No 1082/2013/EU of the European Parliament and of the Council of 22 October 2013 on serious cross-border threats to health and repealing Decision No 2119/98/ECText with EEA relevance. :15.
41. EMA. COVID-19 vaccines [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>
42. Galibert F. Les vaccins à ARN anti-COVID-19. Bull Acad Natl Med. mars 2021;205(3):199-202.
43. Dossier thématique - COVID-19 - Vaccins autorisés - ANSM [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-autorises>
44. comirnaty-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf
45. EMA. COVID-19 guidance: research and development [Internet]. European Medicines

Agency. 2020 [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-developers-companies/covid-19-guidance-research-development>

46. RÈGLEMENT (CE) No 1901/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901>

47. European Medicines Agency decision CW/0001/2015 of 23 July 2015 on class waivers, in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. :19.

48. [call-pool-eu-research-resources-large-scale-multi-centre-multi-arm-clinical-trials-against-covid-19_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/call-pool-eu-research-resources-large-scale-multi-centre-multi-arm-clinical-trials-against-covid-19_en.pdf) [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/call-pool-eu-research-resources-large-scale-multi-centre-multi-arm-clinical-trials-against-covid-19_en.pdf

49. Eichler HG, Cavaleri M, Enzmann H, Scotti F, Sepodes B, Sweeney F, et al. Clinical Trials for COVID-19: Can we Better Use the Short Window of Opportunity? *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):730-3.

50. [comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf

51. BioNTech SE. PHASE 1, OPEN-LABEL DOSE-FINDING STUDY TO EVALUATE SAFETY, TOLERABILITY, AND IMMUNOGENICITY AND PHASE 2/3 PLACEBO-CONTROLLED, OBSERVER-BLINDED SAFETY, TOLERABILITY, AND IMMUNOGENICITY STUDY OF A SARS-COV-2 RNA VACCINE CANDIDATE AGAINST COVID-19 IN HEALTHY CHILDREN and Young Adults [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 avr [cité 25 avr 2022]. Report No.: study/NCT04816643. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04816643>

52. EMA. COVID-19 guidance: evaluation and marketing authorisation [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-developers-companies/covid-19-guidance-evaluation-marketing-authorisation>

53. [comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-) [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public->

assessment-report_en.pdf

54. spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf

55. vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf

56. EMA. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 9 mai 2022]. Disponible sur:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>

57. Kelly P. Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines. :8.

58. EMA. Transparency: exceptional measures for COVID-19 medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 10 mai 2022]. Disponible sur:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/transparency-exceptional-measures-covid-19-medicines>

Annexes

Annexe 1 :



ATTESTATION DE DÉPLACEMENT DÉROGATOIRE

en dehors des horaires du couvre-feu (arrêté préfectoral).

Nom et prénom : Sarah Naili
Date de naissance : 01/03/1997
Adresse du domicile : xxx 54500 xxx

Je me déplace pour l'une des raisons suivantes :

- Activité professionnelle, enseignement et formation, mission d'intérêt général**
 - Déplacements entre le domicile et le lieu de travail ou d'enseignement ou de formation.
 - Déplacements professionnels ne pouvant être différés, livraisons.
 - Déplacements pour effectuer des achats de fournitures nécessaires à l'activité professionnelle.
 - Déplacements liés à des missions d'intérêt général sur demande de l'autorité administrative.
- Santé (consultations et soins)**
 - Déplacements pour des consultations, examens, actes de prévention (dont vaccination) et soins ne pouvant être assurés à distance ou pour l'achat de produits de santé.
- Motif familial impérieux, assistance aux personnes vulnérables, garde d'enfants, situation de handicap**
 - Déplacements pour motif familial impérieux, pour l'assistance aux personnes vulnérables ou précaires, ou pour la garde d'enfants.
 - Déplacements de personnes en situation de handicap et de leur accompagnant.
- Convocation judiciaire ou administrative, démarches ne pouvant être menées à distance**
 - Déplacements pour répondre à une convocation judiciaire ou administrative, pour se rendre dans un service public ou chez un professionnel du droit, pour un acte ou une démarche qui ne peut être réalisé à distance.
- Déménagement**
 - Déplacements liés à un déménagement résultant d'un changement de domicile.
 - Déplacements indispensables à l'acquisition ou à la location d'une résidence principale, ne pouvant être différés.
- Déplacements liés à des transferts ou transits depuis des gares ou aéroports dans le cadre de déplacements de longue distance**
- Achats, établissements culturels ou lieux de culte**
 - Déplacements pour effectuer des achats de première nécessité, pour les retraits de commandes, ou pour bénéficier de prestations de service.
 - Déplacements pour se rendre dans un établissement culturel ouvert ou un lieu de culte.
- Activité physique, de plein air, promenade autour de votre domicile (dans un rayon défini par l'arrêté préfectoral)**
 - Déplacements liés à la promenade, à l'activité physique individuelle, à l'activité de plein air, aux besoins des animaux de compagnie.

Fait le 25/03/2022 à 10:30





Annexe 2 :



Brussels, 18.6.2020
C(2020) 4192 final

COMMISSION DECISION

of 18.6.2020

**approving the agreement with Member States on procuring Covid-19 vaccines on behalf
of the Member States and related procedures**

EN

EN

COMMISSION DECISION

of 18.6.2020

approving the agreement with Member States on procuring Covid-19 vaccines on behalf of the Member States and related procedures

THE EUROPEAN COMMISSION,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union,

Having regard to Council Regulation (EU) 2016/369 of 15 March 2016 on the provision of emergency support within the Union¹, and in particular Article 4 paragraph 5, point (b) thereof,

Whereas:

- (1) Article 4 paragraph 5, point (b) of the ESI Regulation provides that the Commission may grant emergency support in the form of procurement on behalf of the Member States based on an agreement between the Commission and Member States.
- (2) On 12 June 2020 the Council of Ministers for Health agreed on the need for joint action to support the development and deployment of a safe and effective vaccine against COVID-19 by securing rapid, sufficient and equitable supplies for Member States.
- (3) In order to implement such action, the Commission has offered to run a single central procurement procedure on behalf of all Member States, with a view to signing EU-level Advance Purchase Agreements (“APAs”) with vaccine manufacturers. Those APAs would include up-front EU financing to de-risk essential investments in order to increase the speed and scale of manufacturing successful vaccines (“Vaccine Instrument”). In return, the APAs would provide the right – or under specific circumstances the obligation – to Participating Member States to buy a specific number of vaccine doses within a given timeframe and at a given price.
- (4) On that basis, the Commission and the participating Member States have negotiated an Agreement, which sets out the practical modalities of the procurement procedure that will be conducted by the Commission, as well as the reciprocal commitments of the parties under this Agreement. The Commission should approve the Agreement reached with the participating Member States and authorise the Commissioner in charge of Health and Food Safety to sign it on the Commission’s behalf.
- (5) On the basis of this Agreement, and in order to run the procurement procedure centrally and efficiently, the Commission should set up a steering board, which should assist and provide guidance throughout the evaluation process, while the Commission retains exclusive responsibility over the process. The steering board, which will be co-chaired by the Commission and a Participating Member State with experience in the negotiations and who has production capacities for vaccines, will include senior

¹ OJ L 70, 16.3.2016, p.1, as amended by Council Regulation (EU) 2020/521 of 14 April 2020 activating the emergency support under Regulation (EU) 2016/369, and amending its provisions taking into account the COVID- 19 outbreak, OJ L 117, 15.4.2020, p. 3.

officials from all Participating Member States to assist and provide guidance throughout the evaluation process.

- (6) For the purpose of conducting and completing the procurement procedure, the Commission will aim to negotiate APAs directly. In view of their importance in the implementation of the Vaccine Instrument, these APAs will be approved for signature on behalf and in the name of the participating Member States by a separate individual Commission decision.
- (7) In certain instances, where it is strictly necessary, the Commission can sign on behalf of the Member States intermediary documents enabling the start, continuation and completion of the negotiations. Where those documents set terms and conditions of the final APAs, or otherwise contain legally binding obligations, those documents will also have to be approved by the Commission for signature on behalf and in the name of the participating Member States,

HAS DECIDED AS FOLLOWS:

Article 1

- (1) The Commission approves the Agreement in Annex 1 to this decision to be signed with Member States with a view to signing EU-level Advance Purchase Agreements (“APAs”) with vaccine manufacturers.
- (2) The Member of the Commission with responsibility for Health and Food Safety is authorised to sign the Agreement in Annex 1 to this decision.

Article 2

- (1) A Steering Board is hereby set up pursuant to the signature of the Agreement in Annex 1. The Steering Board shall be responsible for steering matters in accordance with the Agreement in Annex 1.
- (2) The Steering Board shall adopt its own Rules of Procedure.

Article 3

As regards the approval of APAs or intermediary documents that set terms and conditions of the APAs or otherwise contain legally binding obligations, the Commission will exercise itself the powers it has delegated, in line with Article 4.2 of the Internal Rules².

Done at Brussels, 18.6.2020

For the Commission
Stella KYRIAKIDES
Member of the Commission

² Commission decision C(2018) 5120 of 3.8.2018 on the Internal Rules on the implementation of the general budget of the European Union (European Commission section) for the attention of the Commission departments.

Annexe 3 :



EUROPEAN COMMISSION
DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH
AND FOOD SAFETY



10 September 2020
EMA/199630/2020, Rev. 1
European Medicines Agency

European Medicines Regulatory Network COVID-19 Business Continuity Plan

See websites for contact details

Directorate-General for Health and consumers: ec.europa.eu

Heads of Medicines Agencies: www.hma.eu

European Medicines Agency: www.ema.europa.eu

The European Medicines Agency is an
agency of Agency of the European Union



© European Union, Heads of Medicines Agencies and European Medicines Agency, 2020.

1. Introduction

The COVID-19 pandemic has been affecting the whole European Medicines Regulatory Network (EMRN) (regulatory network of National Competent Authorities (NCAs) of the Member States (MSs) of the European Economic Area (EEA), the European Medicines Agency (EMA) and the European Commission (EC)), albeit to a different extent and not necessarily at the same time. Several factors have to be taken into account, such as the resources needed to respond to the pandemic as well as the unavailability of staff due to illness or the need to look after children or sick family members.

Many NCAs deal with other aspects of the pandemic than regulation of medicines, e.g. with personal protection equipment and other medical devices. Resources will be needed not only to deal with COVID-19 itself but also with the consequential effects such as shortages of medicines and imposed travel restrictions impacting for instance on the possibility to carry out inspections. The magnitude of this additional work is difficult to quantify at this moment in time. The extent of the impact on the pharmaceutical industry is also unknown including whether it will result in a reduction or delay of submissions. Even if there is a reduction in submissions it might not be at the same time as the increase in COVID-19 related submissions and any delays might result in a cumulation of submissions at a later stage.

The impact on resources available for the handling of regulatory procedures affects centrally (CAPs) and nationally authorised products (NAPs). In this unprecedented situation it is important that the EMRN works as a whole with a consistent approach towards business continuity and prioritisation of regulatory activities.

In order to address the consequences of the COVID-19 pandemic on the regulatory activities performed by the Regulatory Authorities of the EMRN an European Medicines Regulatory Network COVID-19 Business Continuity Plan (EMRN COVID-19 BCP) has been developed. It is acknowledged that the COVID-19 pandemic is a unique situation and that there are many unknown factors not least the extent of the impact and the duration. The EMRN COVID-19 BCP will, therefore, be subject to regular review and revisions, when needed.

2. Aim of this document

The aim of this document is to describe

- the agreement reached within the EMRN as to the principles for the handling of regulatory procedures in a business continuity context in the frame of the COVID-19 pandemic;
- how these arrangements are implemented for both CAPs and NAPs.

The arrangements for CAPs and EMA procedures are provided in Annex 1, for NAPs-human medicines in Annex 2, and for NAPs-veterinary medicines in Annex 3.

3. Priorities for the EMRN COVID-19 BCP

The first priority is to ensure that core public and animal health regulatory activities during the COVID-19 pandemic continue to be carried out in terms of the authorisation, maintenance and supervision of medicines, including those related to the treatment of COVID-19 patients and those that address potential shortages of crucial medicines used in the context of COVID-19 in particular in the intensive care units. Secondly to ensure the functioning of the EMRN as a whole through a consistent approach for all medicines irrespective of the licencing route, and through mutual support.

Mitigating measures should be put in place as needed but it is also important that work continues as usual wherever possible. Therefore, mitigating measures might not apply to all procedures at the same time. Mitigating measures should be proportionate to the issue and a stepwise approach is, therefore, undertaken.

4. Phases of the EMRN COVID-19 BCP

4.1. First phase

In phase 1 of the EMRN COVID-19 BCP the NCAs and EMA are able to cope with minimal reduction in available work force and to continue to fulfil normal regulatory tasks for CAPs and NAPs, both in terms of evaluation, maintenance and monitoring tasks.

4.2. Second phase

In the second phase of the EMRN COVID-19 BCP one or more NCA(s) or the EMA report difficulties in fulfilling normal regulatory tasks and, therefore, a first step of prioritisation needs to be applied.

The principles for prioritisation for the EMRN are as follows:

- Under no circumstances can **COVID-19 related procedures**¹ be delayed; they should always be given 1st priority.
- **For the non-COVID-19 procedures**, any changes that are necessary (e.g. a change to a timetable or a change in the Lead Authority², if applicable) will be applied at the level of the concerned procedure and not at a product type or procedure type level.
- **For the non-COVID-19 procedures where delays are reported** the arrangements described for CAPs and EMA procedures in Annex 1, for NAPs-human medicines in Annex 2, and for NAPs-veterinary medicines in Annex 3 apply.

4.3. Third phase

The third phase of the EMRN COVID-19 BCP is triggered when the majority of NCAs or the EMA are experiencing increasing difficulties in fulfilling the tasks as set out in the aforementioned phase 2 despite the level of prioritisation already applied, and, therefore, additional mitigating measures are needed.

The need to introduce any additional mitigating measures and to move to phase 3 will be decided on by the EMRN taking into account the outcome of regular reviews.

4.4. Current phase

As of 10 September 2020 the EMRN COVID-19 BCP is still in phase 2.

¹ i.e. procedures relating to treatment of COVID-19 and vaccines against COVID-19 (both new products and changes to existing products), procedures relating to products needed in the general treatment of COVID-19 patients (incl. crucial products in the intensive care unit (ICU) setting) and procedures to minimise shortages due to COVID-19

² Lead Authority for centralised procedures are the Rapporteur and Co-Rapporteur and for Mutual recognition and decentralised procedures the Reference Member State (RMS)

5. Specific measures relating to pharmacovigilance aspects

The following specific measures apply to pharmacovigilance aspects in the second phase of the EMRN COVID-19 BCP:

5.1. Specific measures relating to Periodic Safety Update Reports (PSURs)

The principles for prioritisation for the EMRN are as follows:

- **COVID-19 related PSUR³ procedures** should always be given 1st priority.
- **For non-COVID-19 related PSUR procedures** the following principles apply:
 - Any changes that are necessary (e.g. a change to a timetable or a change in the Lead Authority, if applicable) will be applied at the level of the concerned procedure and not at a product or procedure type level.
 - Where delays are reported the arrangements described for CAPs and EMA procedures in Annex 1, for NAPs-human medicines in Annex 2, and for NAPs-veterinary medicines in Annex 3 apply.

5.2. Specific measures relating to signal management

The principles for prioritisation for the EMRN are as follows:

- **Signal management of COVID-19 related active substances** and any important safety signals requiring urgent attention should be given first priority.
- **For non-COVID-19 related signals** the following principles apply:
 - Should prioritisation of signal management activities for non-COVID-19 active substances become necessary, the prioritisation will take into account the potential impact on public/animal health and/or the benefit-risk balance.
 - Any changes that are necessary (e.g. a change to a timetable or a change in the Lead Authority, if applicable) will be applied at the level of the concerned procedure and not at a product type or procedure type level.
 - Where delays are reported the arrangements described for CAPs and EMA procedures in Annex 1 and for NAPs-human medicines in Annex 2 apply.

³ PSUR procedures for medicinal products used for the treatment of COVID-19 and for vaccines against COVID-19 (both new products and changes to existing products), products needed in the general treatment of COVID-19 patients (incl. crucial products in the ICU setting)

5.3. Specific measures relating to Post-Authorisation Safety Studies (PASS)

The principles for prioritisation for the EMRN are as follows:

- **PASS procedures for COVID-19 related medicinal products⁴** should be given 1st priority.
- **For non-COVID-19 related PASS** the following principles apply:
 - Should prioritisation of PASS activities for non-COVID-19 medicinal products become necessary, the prioritisation will take into account the potential impact on public health and/or the benefit-risk balance.
 - Any changes that are necessary (e.g. a change to a timetable or a change in the Lead Authority, if applicable) will be applied at the level of the concerned procedure and not at a product type or procedure type level.
 - Where delays are reported the arrangements described for CAPs and EMA procedures in Annex 1 and for NAPs-human medicines in Annex 2 apply.

6. Specific measures relating to inspections

The following specific measures apply to inspections in the second phase of the EMRN COVID-19 BCP:

- For ongoing inspection requests the rapporteurs, inspectors, national competent authorities and EMA, as applicable, will explore alternative solutions and options (remote inspections, deferred reporting, information from trusted authorities, clock stop, etc.).
- For upcoming inspection requests a risk-based approach will be introduced, as follows:
 - New triggered/preapproval inspections will continue but rapporteurs, inspectors, national competent authorities and EMA, as applicable, will explore alternative solutions and options (remote inspections, deferred reporting, information from trusted authorities, clock stop, etc.) on a case by case basis.
 - New requests for routine/planned on-site inspections are postponed if the level of safety risks is not acceptable for Inspectors and Member States, unless an alternative solution is identified.
- New routine/planned inspection requests will restart as soon as the level of safety risks is acceptable for Inspectors and Member States or a suitable alternative solution is identified.

The Inspectors Working Groups are involved in developing alternative solutions and options such as guidance on distant assessments/remote inspections.

7. Specific aspects of requests by applicants/Marketing Authorisation Holders (MAHs) for delays in submissions

In addition to the principles for the handling of regulatory procedures by the Regulatory Authorities also requests for delays made by pharmaceutical companies need to be addressed.

Requests for delay in the submission of responses to questions will be handled in the following way:

⁴ Medicinal products used for the treatment of COVID-19 and vaccines against COVID-19 (both new products and changes to existing products), products needed in the general treatment of COVID-19 patients (incl. crucial products in the ICU setting)

- Requests for delays in submission of COVID-19 related responses as part of a COVID-19 related procedure will not be accepted, except duly justified for short delays.
- For non-COVID-19 procedures:
 - Requests for delays in submission of responses as part of safety related changes/ applications to address quality defects will not be accepted except duly justified for short delays.
 - For any other submission of responses for any other non-COVID-19 related procedure delays will be accepted if duly justified.

Requests for delays in responding to questions in relation to PSURs will be handled as follows:

- **For COVID-19 related PSURs** requests for delays will not be accepted.
- **For non-COVID-19 related PSURs** requests for delays will not be accepted, except duly justified for short delays *taking into account the potential impact on public health and/or the benefit-risk balance.*

Requests for delays in responding to questions in relation to signals will be handled as follows:

- **For COVID-19 related signals** requests for delays will not be accepted.
- **For non-COVID-19 related signals** delays will not be accepted, except duly justified for short delays taking into account the potential impact on public/animal health and/or the benefit-risk balance.

Requests for delays in responding to questions in procedures in relation to imposed PASS will be handled as follows:

- For PASS relating to **COVID-19 products** requests for delays will not be accepted.
- For **non-COVID-19 related PASS procedures** requests for delays will not be accepted, except duly justified for short delays taking into account the potential impact on public health and/or the benefit-risk balance.

For any delay to submission of responses the revised start of the procedure will be dependent on the availability of the already appointed Lead Authority(ies) and the assessment team, and might lead to the change in Lead Authority(ies).

A delay in submission of planned applications might lead to a change in Lead Authority or a re-appointment of the Lead Authority(ies).

8. Regulatory guidance for applicants and MAHs

The EC, the Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human ("CMDh") and EMA have developed a Question and Answer document ([question-and-answer \(Q&A\) document to provide guidance to stakeholders](#)) on adaptations to the regulatory framework to address challenges arising from the COVID-19 pandemic, and which was published. Subsequently, a veterinary version of the Q&A document was elaborated by the EC and the Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – veterinary ("CMDv") and EMA, and published (<https://www.ema.europa.eu/en/news/regulatory-flexibility-ensure-availability-veterinary-medicines-during-covid-19-pandemic>).

The Q&A document outlines areas where regulatory flexibility is possible to address some of the constraints MAHs may be faced with in the context of COVID-19. The measures introduced cover different areas of the regulation of medicines such as MA and regulatory procedures, manufacturing

and importation of active pharmaceutical ingredients (APIs) and finished products, quality variations and labelling and packaging requirements with flexibility to facilitate the movement of medicinal products within the EU. Some of the measures described are reserved for crucial medicines for use in COVID-19 patients.

The documents, both human and veterinary, will be revised to address new questions and to adjust the content thereof to the evolution of the pandemic.

9. Monitoring of the implementation

The situation will be continuously monitored at EMA Committees', CMDh and CMDv level to inform decision-making either in terms of adjustments to be introduced in phase 2 or to move to phase 3 if the situation deteriorates. Such decisions will be taken at the level of the EMRN.

10. Communication

To facilitate the streamlining of information between each NCA and EMA in case of anticipated delays in the work to be performed by the Rapporteur(s) a Single Point of Contact (SPOC) will be established within each NCA.

Transparency to stakeholders is very important and the EMRN COVID-19 BCP will be published on the websites of HMA, CMDh, CMDv and EMA. Updates and further information will be given if a new phase of the BCP is invoked or additional mitigating measures have been agreed.

Annex 1

COVID-19 BCP measures specific to the European
Medicines Agency, for CAPs and EMA procedures for NAPs

1. Introduction

The European Medicines Agency (EMA) will follow the general principles as set out in the European Medicines Regulatory Network (EMRN) COVID-19 Business Continuity Plan (BCP), section 4 (Phases of the EMRN COVID-19 BCP). This annex describes how these general principles will be implemented for EMA procedures for CAPs and, as applicable, NAPs. In particular, detailed information is provided how EMA will apply the arrangements for the non-COVID-19 procedures where delays are reported as referred to in section 4.2.

2. Application of the general principles

2.1. General considerations

Translating phase 2 of the EMRN COVID-19 BCP as described in section 4.2. into the practises of applications submitted in accordance with the centralised procedure results in the following:

- Under no circumstances can **COVID-19 related procedures**⁽¹⁾ be delayed; they should always be given 1st priority. For authorised products this means that if the already appointed Rapporteur(s) is (are) not able to perform the assessment, then (a) new Rapporteur(s) will be appointed on a temporary basis for the particular procedure. For applications for new products the appointment of (a) Rapporteur(s) will be based on the already existing criteria such as the availability of the necessary expertise, but in addition the availability of the necessary capacity (including at assessor level) to take on the procedure without delay is an important prerequisite.
- **For the non-COVID-19 procedures**, any changes that are necessary (e.g. a change to a timetable or a change in Rapporteur) will be applied at the level of the concerned procedure and not at a product type or procedure type level.
- **For the non-COVID-19 procedures where delays are reported** the following **decision tree** is followed:
 - First, use utmost flexibility within the overall timetable without extending the overall timeframe for the procedure.
 - If this is not feasible, replace on a temporary basis the Rapporteur with the (Co)-Rapporteur to finalise the particular procedure where a delay has been reported; or in case the Co-Rapporteur is normally not involved in the procedure, ask the Co-Rapporteur nevertheless to take over (on condition that the necessary assessment team is available). In case such temporary replacement is not possible, go to the next step.
 - If the temporary replacement of the Rapporteur by the Co-Rapporteur is not feasible, extend the overall timetable by 1-3 months on condition that the involved assessment team remains available.
 - If this is not feasible, appoint another Rapporteur on a temporary basis for any procedure relating to the concerned authorised medicine, or permanently re-appoint the Rapporteur for planned submissions of applications for initial marketing authorisations.

⁽¹⁾ i.e. procedures relating to treatment of COVID-19 and vaccines against COVID-19 (both new products and changes to existing products), procedures relating to products needed in the general treatment of COVID-19 patients (incl. crucial products in the intensive care unit (ICU) setting) and procedures to minimise shortages due to COVID-19

In addition, the following should be noted:

- Requests for a delay will only be considered if the (Co-)Rapporteur provides comprehensive justifications regarding the specific and unforeseeable circumstances that prevent from respecting the procedural timelines.
- Following the receipt of a duly justified request, EMA in consultation with the affected (Co-)Rapporteur, will decide on a solution at a procedure level compatible with the criteria detailed in this annex. Such solution should not affect the quality of the scientific assessment.
- If, following the decision tree, the solution is to apply a delay, 3 conditions have to be fulfilled: (1) the other mitigating measures as described in the decision tree are not successful, (2) the requested delay does not exceed 3 months, and (3) the European Commission (EC) can agree with the requested delay.
- Where possible, the Multinational Assessment Team (MNAT) concept will be applied.
- Changes to timetables, in principle, should not affect the applicant's/marketing authorisation holder's (MAH) time frame foreseen in the legislation to answer to requests from the Committees, unless an explicit agreement has been obtained for the modification concerned.

2.2. Initial applications, line extensions and extensions of indications (Type II variations, 90 day procedures) with both Rapporteur and Co-Rapporteur involved in the procedure

Before the intended submission date as indicated by the applicant/MAH, EMA will liaise with the (Co)-Rapporteurs for the procedure to enquire whether they anticipate difficulties in adhering to the proposed timetable for assessment.

In case a delay is reported before the start of procedure, the length of the delay and the procedure can give rise to three scenarios:

1. The procedure is COVID-19 related.

Since under no circumstances COVID-19 related procedures can be delayed and in certain cases may even need to be shortened a new (Co)-Rapporteur or a MNAT for the already appointed (Co)-Rapporteur (*initial applications only*)/ another temporary (Co)-Rapporteur (line extensions and extensions of indications) having the capacity and expertise (including at assessor level) to take over the procedure without delay will be appointed.

2. The procedure is non-COVID-19 related and the length of the anticipated delays can be accommodated within the timetable.

A revised timetable will be adopted to allow for the delay without extending the overall legal timeframe.

3. The procedure is non-COVID-19 related and the length of the anticipated delay cannot be accommodated within the timetable.

In such exceptional cases, it may be necessary to extend the timetable beyond the overall legal timeframe or, if not feasible (length of delay more than 3 months and/or the assessment team is not available), to re-appoint (Co)-Rapporteurs or to form a MNAT for the already appointed (Co)-Rapporteur (*initial applications only*) or to temporarily re-assign another (Co)-Rapporteur for the procedure (line extensions and extensions of indications).

Delays being reported during the procedure that can be accommodated within the overall procedure timeframe without extending it, but would only affect the respective phase of the overall procedure, will result in a revised timetable for the affected phase of the process.

When the procedural steps foresee circulation of a joint assessment report (e.g. after Day 80 for initial applications), the unaffected (Co)-Rapporteur should take the lead in preparing the joint report, provided that the affected (Co)-Rapporteur is in a position to endorse the joint report.

Delays whereby the individual (Co)-Rapporteur's assessment report (e.g. before Day 80 for initial applications) or the Joint Rapporteurs' assessment report are not available in time to allow CxMP adoption of a List of Questions, List of Outstanding Issues or Request for Supplementary information will result in a revised timetable which will extend the overall timetable beyond the legal timeframe for the time strictly necessary (no more than 3 months).

In case the delay would exceed 3 months, another Rapporteur will be appointed on a temporary basis for line extensions and extensions of indications and a Rapporteur will be re-appointed for planned submissions of applications for initial marketing authorisations.

2.3. Initial applications, line extensions, renewals and annual re-assessments with only the Rapporteur involved in the procedure

Before the intended submission date as indicated by the applicant/MAH (initial applications and line extensions) or the expected submission date (renewals and annual re-assessments), EMA will liaise with the (Co)-Rapporteur for the procedure to enquire whether difficulties in adhering to the proposed timetable for assessment are anticipated.

In case a delay is reported before the start of the procedure, the length of the delay and the procedure can give rise to four scenarios:

1. The initial marketing authorisation application is COVID-19 related.

Since under no circumstances COVID-19 related procedures can be delayed and in certain cases may even need to be shortened a new (Co)-Rapporteur or a MNAT for the already appointed (Co)-Rapporteur (initial applications only)/ another temporary (Co)-Rapporteur (line extensions, renewals and annual re-assessments) having the capacity and expertise (including at assessor level) to take over the procedure without delay will be appointed.

2. The line extension application is COVID-19 related.

EMA will enquire whether the Co-Rapporteur (if nominated) has the capacity (including at assessor level) to take over the procedure. If not, another temporary Rapporteur will be appointed for the line extension application.

3. The procedure is non-COVID-19 related and the length of the anticipated delays can be accommodated within the timetable.

A revised timetable will be adopted to allow for the delay without extending the overall legal timeframe.

4. The procedure is non-COVID-19 related and the length of the anticipated delays cannot be accommodated within the timetable.

In such exceptional cases, it may be necessary to extend the timetable beyond the overall legal timeframe up to 3 months or, if not feasible (length of delay more than 3 months and/or the assessment team is not available), to re-appoint Rapporteurs or to form a MNAT for the already

appointed (Co)-Rapporteur (initial applications only) or to temporarily re-assign another Rapporteur to the procedure (line extensions, renewals and annual re-assessments).

Delays being reported during the procedure that can be accommodated within the overall procedure timeframe without extending it but would only affect the respective phase of the overall procedure, will result in a revised timetable for the affected phase of the process.

Delays whereby the individual (Co)-Rapporteur's assessment report (e.g. before Day 80 for initial applications) is not available in time to allow CxMP adoption of a List of Questions, List of Outstanding Issues or Request for Supplementary information will result in a revised timetable which will extend the overall timetable beyond the legal timeframe for the time strictly necessary (no more than 3 months).

In case the delay would exceed 3 months, another Rapporteur will be appointed on a temporary basis for line extensions, renewals and annual re-assessments and a Rapporteur will be re-appointed for planned submissions of applications for initial marketing authorisations.

2.4. Type II and Type IB variations with only the Rapporteur involved in the procedure

EMA is not usually informed about planned submission dates for variations (excluding extensions of indications or other changes to the authorised therapeutic indication) and is therefore not able to liaise with the Rapporteur in advance of the submission but will do so at the time of submission.

Upon receipt of the variation application EMA will liaise with the Rapporteur for the product concerned to enquire whether difficulties in adhering to the proposed timetable for assessment are anticipated.

In case a delay is anticipated, the length of the delay and the procedure can give rise to three scenarios:

1. The application is COVID-19 related.

Since under no circumstances COVID-19 related procedures can be delayed and in certain cases may even need to be shortened, EMA will enquire whether the Co-Rapporteur has the capacity (including at assessor level) to take over the procedure. If not, another temporary Rapporteur will be appointed without delay for the variation application.

2. The procedure is non-COVID-19 related and the length of the anticipated delays can be accommodated within the timetable.

A revised timetable will be adopted to allow for the delay without extending the overall legal timeframe.

3. The procedure is non-COVID-19 related and the length of the anticipated delays can not be accommodated within the timetable.

In such exceptional cases, it may be necessary to extend the timetable beyond the overall legal timeframe or, if not feasible (length of delay more than 3 months and/or the assessment team is not available), to appoint a temporary Rapporteur for the procedure concerned.

Delays being reported during the procedure but before Day 36 (60 day procedures)/ Day 17 (30 day procedures)/ Day 20 (Type IB) that are of such a duration that it can be accommodated within the overall procedure timeframe without extending it but would only affect the respective phase of the overall procedure, will result in a revised timetable for the affected phase of the process.

Delays whereby the Rapporteur's assessment report is not available in time to allow CxMP adoption of a Request for Supplementary information or the opinion will result in a revised timetable which will extend the overall timetable beyond the legal timeframe for the time strictly necessary (no more than 3 months).

In case the delay would exceed 3 months, the Co-Rapporteur (if already nominated and available) will be appointed on a temporary basis or if not feasible another Rapporteur will be temporarily appointed for the procedure.

2.5. Referrals

The following applies to:

- Referrals according to Article 107i of Directive 2001/83/EC or Article 78 of Dir 2001/82/EC
- Referrals according to Article 20 of Regulation (EC) 726/2004 or Article 45 of Regulation (EC) 726/2004
- Referrals according to Article 31 of Directive 2001/83/EC or Article 35 of Directive 2001/82/EC
- Article 13 referrals according to Regulation (EC) No 1234/2008
- Referrals according to Article 29(4) of Directive 2001/83/EC or Article 33(4) of Directive 2001/82/EC
- Referrals according to Article 30 of Directive 2001/83/EC or Article 34 of Directive 2001/82/EC.

At the time of appointment of the Rapporteur(s) for a referral EMA will enquire whether the Rapporteur(s) to be appointed anticipate difficulties in adhering to the proposed timetable for assessment. If delays are expected, then another Rapporteur is appointed.

Delays being reported during the procedure that are of such a duration that it can be accommodated within the overall procedure timeframe without extending it but would only affect the respective phase of the overall procedure, will result in a revised timetable for the affected phase of the process

When the procedural steps foresee circulation of a joint assessment report, the unaffected (Co)-Rapporteur should take the lead in preparing the joint report, provided that the affected (Co)-Rapporteur is in a position to endorse the joint report.

Delays whereby the individual Rapporteur's assessment report is not available in time to allow adoption of a List of Questions, List of Outstanding Issues or the opinion will result in a revised timetable which will extend the overall timetable beyond the legal timeframe for the time strictly necessary (no more than 3 months).

In case the delay would exceed 3 months, another Rapporteur will be appointed for procedure.

2.6. PSURs and PSUSAs (human medicinal products)

EMA will liaise with the PRAC Rapporteur or Lead Member State (LMS), as applicable for the procedure before the expected submission date to enquire whether difficulties in adhering to the proposed timetable for assessment are anticipated.

In case a delay is reported before the start of the procedure, the length of the delay and the procedure can give rise to three scenarios:

1. The PSUR is COVID-19 related.

Since under no circumstances COVID-19 related procedures can be delayed the PRAC Co-Rapporteur (if available) will be assigned to the procedure or a new PRAC Rapporteur having the capacity and expertise (including at assessor level) to take over the procedure without delay will be appointed.

2. The PSUR is non-COVID-19 related and the length of the anticipated delays can be accommodated within the timetable.

The delay will be accommodated within the timetable without extending the overall legal timeframe.

3. The PSUR is non-COVID-19 related and the length of the anticipated delays can not be accommodated within the timetable.

In such exceptional cases, it may be necessary to extend the timetable beyond the overall legal timeframe up to 3 months or, if not feasible (length of delay more than 3 months and/or assessors are not available), to assign the procedure to the PRAC Co-Rapporteur if possible (i.e. unless no PRAC Co-Rap has been appointed or the PSUSA is for NAPs only), or to temporarily re-appoint a new PRAC Rapporteur or LMS, as applicable, for the procedure.

Delays being reported during the procedure that can be accommodated within the overall procedure timeframe without extending it but would only affect the respective phase of the overall procedure, will be accommodated within the overall timeframe of the process.

Delays whereby the PRAC Rapporteur's or LMS's assessment report is not available in time to allow the PRAC to adopt a Recommendation will result in a revised timetable which will extend the overall timetable beyond the legal timeframe for the time strictly necessary (no more than 3 months).

In case the delay would exceed 3 months, either the PRAC Co-Rapporteur (if available) or another Rapporteur or LMS, as applicable, will be appointed on a temporary basis for the procedure.

2.7 PSURs (veterinary medicinal products)

When delays in the assessment of PSURs for CAPs are anticipated or occurring, Rapporteurs and Co-Rapporteurs are asked to contact the EMA secretariat directly (VetPhV@ema.europa.eu).

Arrangements will be sought, depending on the legal time frame and an assessment of the estimated risk to animal and/or public health due to a delayed assessment of a PSUR. The signal management activity for the same product of a potentially delayed PSUR is already aligned and occurs prior to the data lock point for the PSUR, and will, therefore, provide insight for assessing the potential risk of a delay.

2.8 Signal detection/validation/confirmation (human medicinal products)

If a Rapporteur or a Lead MS is not able to fulfil the tasks in relation to signal detection/validation/confirmation for a product or a group of products a new temporary Lead MS (to take the lead on behalf of all MSs and perform monitoring of EudraVigilance data, validation and confirmation for the CAP) or Rapporteur (to perform confirmation for the CAP) will be appointed through a call for volunteers for the length of time that the initially appointed Lead MS or Rapporteur is unable to fulfil his tasks.

In case of no volunteer for a Lead MS, the monitoring of EudraVigilance data will have to be carried out by all MSs and validation and confirmation by the Lead MS who detected and validated a new signal.

2.9 Signal analysis and assessment (human medicinal products)

EMA will liaise with the PRAC Rapporteur for the procedure before the start of procedure to enquire whether difficulties in adhering to the proposed timetable for assessment are anticipated.

In case a delay is reported before the start of the procedure, the length of the delay and the procedure can give rise to three scenarios:

1. The signal is COVID-19 related.

Since under no circumstances COVID-19 related procedures can be delayed the procedure will be re-assigned to a new PRAC Rapporteur having the capacity and expertise (including at assessor level) to take over the procedure without delay.

2. The signal is non-COVID-19 related and the length of the anticipated delays can be accommodated within the timetable.

The delay will be accommodated within the timetable without extending the overall legal timeframe.

3. The signal is non-COVID-19 related and the length of the anticipated delays can not be accommodated within the timetable.

In such exceptional cases, it may be necessary to extend the timetable beyond the overall legal timeframe up to 3 months or, if not feasible (length of delay more than 3 months and/or assessors are not available), to re-appoint a new PRAC Rapporteur for the procedure.

Delays being reported during the procedure that can be accommodated within the overall procedure timeframe without extending it but would only affect the respective phase of the overall procedure, will be accommodated within the overall timeframe of the process.

Delays whereby the PRAC Rapporteur's assessment report is not available in time to allow the PRAC to adopt a Recommendation will result in a revised timetable which will extend the overall timetable beyond the legal timeframe for the time strictly necessary (no more than 3 months).

In case the delay would exceed 3 months, another PRAC Rapporteur will be appointed on a temporary basis for the procedure.

2.10 Signal management (veterinary medicinal products)

Signal management currently covers centrally authorised veterinary medicinal products, and the discussions are aligned with the CVMP Pharmacovigilance Working Party (PhVWP-V). When delays in the assessment are anticipated or would occur the EMA Secretariat (VetPhV@ema.europa.eu) should be contacted. While there is no explicit legal basis at present for signal management for veterinary medicinal products, delays are being handled by postponing the discussion to the next meeting of the PhVWP-V.

2.11 Imposed Post-Authorisation Safety Studies (PASS)

EMA is not usually informed about planned submission dates for imposed PASS protocols and results and is, therefore, not able to liaise with the PRAC Rapporteur in advance of the submission but will do so at the time of submission.

Upon receipt of the PASS EMA will liaise with the PRAC Rapporteur for the product concerned to enquire whether difficulties in adhering to the proposed timetable for assessment are anticipated.

In case a delay is anticipated, the length of the delay and the procedure can give rise to three scenarios:

1. The application is COVID-19 related.

Since under no circumstances COVID-19 related procedures can be delayed and in certain cases may even need to be shortened, EMA will enquire whether the PRAC Co-Rapporteur has the capacity (including at assessor level) to take over the procedure. If not, another temporary PRAC Rapporteur will be appointed without delay for the procedure.

2. The procedure is non-COVID-19 related and the length of the anticipated delays can be accommodated within the timetable.

A revised timetable will be adopted to allow for the delay without extending the overall legal timeframe.

3. The procedure is non-COVID-19 related and the length of the anticipated delays can not be accommodated within the timetable.

In such exceptional cases, it may be necessary to extend the timetable beyond the overall legal timeframe or, if not feasible (length of delay more than 3 months and/or the assessment team is not available), to appoint the PRAC Co-Rapporteur (if possible) or a temporary Rapporteur for the procedure concerned.

Delays being reported during the procedure that are of such a duration that it can be accommodated within the overall procedure timeframe without extending it but these would only affect the respective phase of the overall procedure, will result in a revised timetable for the affected phase of the process.

Delays whereby the PRAC Rapporteur's assessment report is not available in time to allow the PRAC to adopt a Recommendation will result in a revised timetable which will extend the overall timetable beyond the legal timeframe for the time strictly necessary (no more than 3 months).

In case the delay would exceed 3 months, the PRAC Co-Rapporteur (if possible) will be appointed on a temporary basis or if not feasible another Rapporteur will be temporarily appointed for the procedure.

2.12 Inspections

For inspections coordinated by EMA the following measures will apply:

For ongoing inspection requests, when conduct of an on-site inspection is not deemed possible, the Rapporteurs, inspectors and EMA will explore alternative solutions and options (remote inspections, deferred reporting, information from trusted authorities, clock stop, etc.) in advance of discussion at CxMP level.

For upcoming inspection requests a risk-based approach will be introduced, as follows:

- New EMA requests for triggered/preapproval inspections will continue but rapporteurs, inspectors and EMA will explore alternative solutions and options (remote inspections, deferred reporting, information from trusted authorities, clock stop, etc.) on a case by case basis.
- New EMA requests for routine/planned on-site inspections are postponed until the safety risks decrease to an acceptable level that allows to conduct an on-site inspection, unless an alternative solution has been identified.

New routine/planned inspection requests will restart as soon as feasible.

The Inspectors Working Groups are involved in developing alternative solutions and options such as guidance on distant assessments/remote inspections.

3. Communication with (Co-)Rapporteurs, scientific committees, the EC and the applicant/MAH

Any change in (Co-)Rapporteurs will be adopted by the CHMP^[1], CVMP or PRAC and EMA will inform the applicant/MAH accordingly.

The Rapporteur(s) experiencing delays will inform EMA of the delay. The Rapporteur(s) and EMA will jointly decide on the action to be taken.

Significantly revised timetables, regardless of whether they change the overall timeframe for the procedure or not, will be circulated to the CxMP for adoption where necessary and subsequently sent to the applicant/MAH.

The EC will be asked in advance for their agreement on the revised timetables which extend the procedure beyond the overall legal timeframe. The EC will be sent a list on a regular basis of all timetables that have been revised including those that do not extend the procedure beyond the overall legal timeframe.

In addition to asking the (Co-)Rapporteurs prior to the start of the procedure EMA will survey the (Co-)Rapporteurs at 2 monthly intervals as to any expected delays in the upcoming procedures for which a planned submission date is known as well as for the ongoing procedures. EMA will survey the applicants/MAHs at 3 monthly intervals as to any expected delays in upcoming applications. Both surveys will serve to inform the EMRN about the extent of the impact on the regulatory procedures as well as about the timing of the upcoming workload.

4. Documentation of delays and consequential changes

For each delay reported EMA will keep a log of the justification provided by the Rapporteur(s) and the decision taken.

Revision of timetables will be recorded in the minutes of the relevant Committee meeting and in the assessment report of the procedure. In case the procedure has been extended beyond the overall legal timeframe it will also be reflected in the opinion.

^[1] In case of ATMPs also CAT Rapporteurs

Annex 2

COVID-19 BCP measures specific to CMDh and human NAPs

Phases of the CMDh COVID-19 BCP

First Phase CMDh COVID-19 BCP

In accordance with the agreements adopted by the CMDh for the management of exceptional situations prior to the COVID-19 pandemic, the authorisation of medicinal products will continue to be facilitated through the MRP/RUP Zero Day procedures at the request of the MSs. Likewise, the evaluation of products that have been identified as essential for any CMS will be accelerated, as far as possible.

Second Phase CMDh COVID-19 BCP

2.1 Prioritisation and expedited authorisation of new medications or relevant modifications in the context of the pandemic

Regulatory procedures for products considered as critical or directly linked to the COVID-19 outbreak will be prioritised and expedited, as possible.

The CMDh has agreed to perform expedited MRP or RUP procedures via a fast-track timetable (shortened TT) or even in a 0-Day procedure (approved after validation) in order to ensure the granting of a marketing authorisation of relevant products in all the MSs, who need these medicinal products. The same applies to variations concerning the extension of indication for the treatment of COVID-19.

The choice of the procedure depends on the criticality of the product as well as the decision of the RMS and the proposed new CMS.

2.2 Possibility of delaying or stopping not COVID-19 related regulatory procedures

In certain cases, for not COVID-19 related products, the RMS, in consultation with the CMSs, may decide to delay the procedure start or re-start, if this is in the interest of the applicant and/or the RMS/CMSs.

Furthermore, it is exceptionally agreed for DCP/MPR/RUP, renewal and type II variation procedures to allow a "freezing" (holding the timetable at the same procedure Day and restarting it as soon as the response is received or as soon as the RMS AR is finalised) or "rolling back" (bring the procedure back to validation phase or back to clock stop with the usual timeframe of handling responses in the clock stop) of the procedure timetable due to unexpected and COVID-19-related capacity issues within the RMS, or when it is not possible for applicants to submit responses due to the COVID-19 pandemic.

2.3 Possible modifications in the reference membership of procedures

As a last option to the aforementioned adjustments in the timelines of the procedures, the CMDh could consider the need to carry out temporary changes in the reference membership to cover exceptional needs of specific procedures. This could be of particular relevance in the case of COVID-19 related products.

As these changes are temporary, they will not imply a formal RMS change, but rather the temporary contribution of some other CMS to lead the evaluation until the completion of the procedures. In this sense, the following options might be valued:

- Replacement of the RMS on a temporary basis with another CMS to finalise the particular procedure where a delay has been reported.
- Replacement of the RMS on a temporary basis for planned submissions of variations relating to the concerned authorised medicine.

In this context of pandemic, it might be recommended to consider the switch of the intended RMS for specific new marketing authorisation applications, and this will be a joint decision of the former assigned RMS, the applicant, and the proposed new RMS.

2.4. Specific measures relating to pharmacovigilance aspects for NAPs

The management of PSURs/PSUSAs, signals and PASS during this pandemic period will be exactly the same regardless of the authorization route of the involved medicinal products. Therefore, the prioritization principles detailed in the common part of this document will apply. Likewise, the criterion of case management in the different scenarios will also be common for CAPs and NAPs.

2.5 Inspections

The measures for conducting remote inspections will be assessed and agreed at EU level with the involvement of Inspectors Working Groups with regards to the general principles and will be applied in the same way by the network.

Third Phase CMDh COVID-19 BCP

The EMRN will decide the need to introduce additional mitigation measures for this third phase. The CMDh will provide additional recommendations for this third phase, if appropriate.

NOTE: All the details of the decisions taken by the CMDh for the exceptional handling of regulatory procedures in the context of the COVID-19 pandemic are available on the CMDh website. CMDh Procedural guidance during COVID-19 pandemic, <https://www.hma.eu/621.html>

Annex 3

COVID-19 BCP measures specific to the CMDv and veterinary NAPs

The CMDv proposed BCP measures for MR/DC procedures based on the scenario elaborated by EMA and HMA. In terms of MR/DC procedures the following should be understood: marketing authorisation procedures, variations (including worksharing applications) renewals and also surveillance (pharmacovigilance). At every stage of a pandemic the safe use of VMPs has to be ensured. Urgent safety issues have to be identified.

The CMDv has also proposed a communication tool for NCAs to inform the network on any issue encountered. It is important that the network is kept informed when a RMS/CMS or an applicant will have delays in sending awaited documents. Each NCA should declare when it considers that its situation has evolved and that a change in status need to be communicated to the network whatever the status in procedures, RMS or CMS.

First phase

In phase 1 of the EMRN COVID-19 BCP, NCAs are able to continue to fulfil normal regulatory and surveillance tasks for MRP/DCP (evaluation and monitoring tasks) and CMDv tasks.

Second phase

In the second phase of the EMRN COVID-19 BCP one or more NCA(s) report difficulties in fulfilling normal regulatory and surveillance tasks and, therefore, a first step of prioritisation needs to be applied. Surveillance in order to identify urgent safety issues should prevail.

It should be necessary to prioritise the assessment of some procedures depending on several criteria linked to the nature of the procedure and the product concerned. In this case, the RMS, in consultation with the CMSs, may decide to delay the procedure start or re-start, if this is in the interest of the applicant and/or the RMS/CMSs. Furthermore, it is exceptionally agreed for DCP/MRP/RUP, renewal and type II variation procedures to allow a "freezing" (holding the timetable at the same procedure Day and restarting it as soon as the response is received or as soon as the RMS AR is finalised) of the procedure timetable due to unexpected and COVID-19-related capacity issues within the RMS, or when it is not possible for applicants to submit responses due to the COVID-19 pandemic. The applicant should inform the RMS timely enough of a necessary interruption of the procedure and justify that the reason for not being able to respond is related to the pandemic.

To solve availability issues linked to the COVID-19 situation, the CMDv has agreed to perform accelerated repeat use procedure via a fast-track timetable (shortened TT). This kind of procedure is possible provided that RMS, new CMS and MAH agreed on it.

Third phase

The third phase of the EMRN COVID-19 BCP is triggered when the majority of NCAs or the EMA are experiencing increasing difficulties in fulfilling the tasks as set out in the aforementioned phase 2 despite the level of prioritisation already applied, and, therefore, additional mitigating measures are needed.

The need to introduce any additional mitigating measures and to move to phase 3 will be decided on by the EMRN taking into account the outcome of regular reviews.

See also the [CMDv website](#) for more information.

PSURs (veterinary medicinal products)

When delays in the assessment of PSURs for NAPs are anticipated or occurring, the RMS or P-RMS should inform the CMS or P-CMS via an e-mail sent to list-v-cmd-psur, specifying if possible the date at which the assessment report is expected to be circulated.

Inspections

For inspections not coordinated by EMA the following measures will apply:

For ongoing inspection requests the inspectors from the supervisory authority will explore alternative solutions and options (remote inspections, deferred reporting, information from trusted authorities, clock stop, etc.).

For upcoming inspection requests a risk-based approach will be introduced, as follows:

- New requests for triggered/preapproval inspections will continue while alternative solutions and options (remote inspections, deferred reporting, information from trusted authorities, clock stop, etc.) will be explored on a case by case basis.
- New requests for routine/planned on-site inspections could be postponed until the safety risks decrease to an acceptable level that allows to conduct an on-site inspection or alternative solutions and options (remote inspections, deferred reporting, information from trusted authorities, clock stop, etc.) will be explored on a case by case basis.

New routine/planned inspection requests will restart as soon as feasible.

The measures for conducting remote inspections will be assessed and agreed at EU level with the involvement of Inspectors Working Groups with regards to the general principles and will be applied in the same way by the network.

Annexe 4 :

Retranscription de l'entretien du 23 juin 2022 avec Dr X

Sarah : Bonjour Dr X, mon sujet de thèse est l'enregistrement des vaccins contre la covid-19 en Europe et j'ai une partie traitant des mesures de communication que l'Agence européenne du médicament a mis à disposition des professionnels de santé et des patients. Dans cette partie je parle du ressenti des patients et des pharmaciens sur les informations transmises au sujet des vaccins.

La première question est : Avez-vous vacciné contre la COVID-19 ?

Dr X : Oui, pas mal. Sur 1 an, on se répartissait la vaccination entre collègues.

Sarah : La vaccination a-t-elle pris une grande place dans vos missions au quotidien ?

Dr X : Ça nous prenait du temps surtout au début, car il fallait tout reconstituer et nous n'étions pas forcément à l'aise avec ça au début puis nous nous sommes habitués à ce rythme. La mission qui était plus prenante était de garder les patients pour être sûrs qu'ils ne fassent pas de réaction anaphylactique ou autre. Nous étions obligés de les garder 15 minutes sous surveillance, ce qui pouvait être assez compliqué lorsqu'il fallait poursuivre la vaccination avec d'autres patients.

Sarah : Avec quels vaccins avez-vous vacciné ?

Dr X : Au début, on vaccinait avec Pfizer et Moderna, car j'ai commencé l'été dernier et on utilisait déjà presque que de l'ARN messenger.

Sarah : En général quelles sont les questions que les patients vous posaient au comptoir par rapport à la COVID-19 en général ? et par rapport aux vaccins ?

Dr X : Le plus gros problème rencontré était que les patients avaient déjà une opinion en arrivant au comptoir. Donc les gens qui étaient trop sereins et qui ne craignaient pas les répercussions que pouvait avoir une contamination par la COVID-19, nous essayons de les

alarmer sur l'importance de la vaccination. En revanche les gens qui étaient trop affolés, nous essayons de les relativiser et de leur dire d'utiliser les précautions sanitaires en vigueur.

Sarah : Est-ce que des personnes sont venues vous poser des questions en vous demandant à vous en tant que professionnel de santé des informations sur la COVID-19 ?

Dr X : Oui, au début beaucoup. Surtout qu'on ne savait rien sur le virus, donc c'était difficile de répondre. Quand au début de la crise, les gens nous demandaient pourquoi nous avions un masque et pas eux, nous n'avions pas forcément les réponses et c'était dur à leur expliquer. Par rapport aux vaccins, nous avons eu beaucoup plus de questions telles que : lequel est le plus efficace ? Lequel vous me conseillez de faire ? Au début comme on n'en avait pas beaucoup on privilégiait surtout les personnes vulnérables, et on vaccinait beaucoup avec le vaccin d'AstraZeneca qui marchait bien sur la première souche. Puis quand les variants sont arrivés, nous nous sommes plus tournés sur les vaccins à ARN messagers.

Sarah : Lorsque l'on vous demandait quel était le vaccin le plus efficace, saviez-vous quoi répondre ?

Dr X : C'était difficile de leur répondre car on faisait en fonction des stocks qu'on avait. Mais en règle générale on conseillait les vaccins à ARN messagers car c'est un virus qui mute beaucoup, donc c'est plus intéressant d'adapter la souche.

Sarah : Dans votre ressenti en tant que pharmacien, avez-vous eu l'impression d'avoir les réponses aux questions posées par les patients ?

Dr X : Moi oui, mais d'autres collègues ne savaient pas trop quoi répondre car ils n'avaient pas cherché par eux même, ils ne se sont pas informés eux-mêmes. Hormis les DGS, qui nous disaient d'utiliser tel ou tel vaccin à partir de tel âge, nous n'avions pas plus d'information que ça sauf en allant chercher sur internet. C'est dommage.

Sarah : Du coup j'enchaîne sur ma prochaine question, y a-t-il eu des mesures mises en place par l'Ordre des pharmaciens pour envoyer des fiches récapitulatives ou des questions-réponses types dans les officines en France ?

Dr X : Non, j'en n'ai pas entendu parler. Je pense que les pharmaciens faisant partie d'un syndicat en ont eu. Ma titulaire a elle-même eu des réunions pour faire le point sur la pandémie. Ils faisaient des réunions, on avait des informations sur le vaccin mais on manquait peut-être un peu d'information, j'aurai bien aimé en avoir plus.

Sarah : Est-ce que vous savez que l'EMA met en place des mesures de communication pour les patients et pour les professionnels de santé sur la COVID-19 ?

Dr X : Non, je m'informais à partir de revue scientifique sur PubMed ou sur le site du gouvernement.

Sarah : Auriez-vous aimé qu'il y ait une fiche mise à disposition des patients dans les officines ? Car le temps passé à expliquer pouvait avoir un impact sur votre travail.

Dr X : Oui car il y avait des gens au moment du pass sanitaire qu'il fallait convaincre, qui n'étaient pas sûrs du vaccin, donc pour ces gens-là nous avons eu des discours assez longs après une fiche n'aurait pas forcément fait la différence. En effet, c'est plus la proximité que l'on a avec les patients qui peut leur permettre de passer le pas de la vaccination. Beaucoup de patients ont préféré se faire vacciner en pharmacie plutôt qu'en centre de vaccination car ils se sentaient plus en confiance dans leur pharmacie et qu'il y avait un suivi.

Sarah : Est-ce qu'une fiche collée sur les comptoirs que le pharmacien expliquerait au patient avec un appui serait efficace selon vous ?

Dr X : Il faudrait que la fiche soit mise à jour très fréquemment alors.

Sarah : Ok merci pour vos réponses.

FACULTE DE PHARMACIE

10 SEP. 2022



ARRIVEE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21 Septembre 2022

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Sarah NAILI

Sujet : L'ENREGISTREMENT DES VACCINS CONTRE LA
COVID-19 EN EUROPEJury :Président : Pr. Raphaël DUVAL, Doyen, Professeur des
UniversitésDirecteur : Dr. Ndeye Coumba NDIAYE, Maître de
Conférences des UniversitésJuges : Dr. Justine SEYVE, Pharmacien chargé des affaires
réglementairesDr. Frank BONNEVILLE, Pharmacien
responsable, Directeur des affaires pharmaceutiques

Vu,

Nancy, le 10/08/2022

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. Raphaël DUVAL

M. Ndeye Coumba NDIAYE

Vu et approuvé,

Nancy, le 16.08.2022

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Pr. Raphaël DUVAL

Vu,

Nancy, le 26 AOUT 2022

La Présidente de l'Université de Lorraine,



Hélène BOULANGER

N° d'enregistrement : 12568 C

N° d'identification :

TITRE

L'ENREGISTREMENT DES VACCINS CONTRE LA COVID-19 EN EUROPE

Thèse soutenue le 21 septembre 2022

Par Sarah NAILI

RESUME :

En décembre 2019, le SARS-CoV-2 est apparu à Wuhan, en Chine. Le 11 mars 2020, l'OMS estime que la coronavirus disease 19 ou maladie à Coronavirus 19 est une pandémie. Pour maîtriser cette pandémie, différentes mesures sanitaires ont été mises en place à l'échelle mondiale. Pour protéger la population il a été nécessaire de mettre à sa disposition des vaccins pour tenter d'atteindre une immunité collective. Conscients du temps nécessaire pour développer un vaccin, les autorités du monde entier ont donc dû optimiser leur processus d'évaluation pour permettre la mise sur le marché accélérée des vaccins. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a mis en place des méthodes exceptionnelles qui seront détaillées à travers cet ouvrage. De plus, un entretien avec un pharmacien d'officine permettra de comprendre quel a été le ressenti des populations et des professionnels de santé face aux mesures de communication mises à disposition par l'EMA.

MOTS CLES : COVID-19 – VACCINS - ENREGISTREMENT

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
MADAME NDEYE COUMBA NDIAYE	Unité Inserm 1256, Nutrition - génétique et exposition aux risques environnementaux	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
③ – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle