

COVID-19 ET VACCINS

QUESTIONS-RÉPONSES

Version du 2 septembre 2021

De très nombreuses équipes publiques et privées ont travaillé dès le mois de janvier 2020 au développement d'un vaccin contre le SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19. Les premiers vaccins ont été mis à disposition en fin d'année 2020.

Comment ce développement en un temps record a-t-il été possible ? Comment ces nouveaux vaccins sont-ils évalués et produits ? Le Leem (Les Entreprises du Médicament) a posé des questions à des spécialistes du secteur.

En août 2021, 326*
projets de vaccins
en cours de
développement

L'agence européenne a
accordé des AMM
conditionnelles à quatre
vaccins**

48 250 000
Personnes totalement
vaccinées en France ***

- Le SARS-CoV-2 est un virus de la famille des coronaviridés et du groupe des bêtacoronavirus, comme ceux responsables du SRAS et du MERS. Ce virus est plus contagieux que ceux précédemment cités mais avec un moindre taux de mortalité.
- Les coronavirus présentent de petites protubérances (spicules), à la surface de leur enveloppe, leur donnant un aspect de couronne (corona en latin).
- Les coronavirus peuvent provoquer des maladies chez l'animal et l'homme allant d'un simple rhume (certains virus saisonniers sont des coronavirus) à des pathologies plus graves comme les détresses respiratoires du MERS, du SRAS ou de la Covid-19.

* https://vac-lshmt.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/ (données du 02/08/2021)

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

*** <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/donnees-relatives-aux-personnes-vaccinees-contre-la-covid-19-1/> (données du 29/08/2021)

Table des matières

SUIVI DE LA VACCINATION	5
QUESTION 1	5
Où en est la vaccination en France ?	5
QUESTION 2	10
Faut-il recevoir une troisième dose de vaccin ?	10
QUESTION 3	11
Une fois le vaccin mis sur le marché, quelles études cliniques se poursuivent ?	11
QUESTION 4	12
Comment l'état et les industriels suivent les variants ? Quand et comment est décidé la modification d'un vaccin pour être efficace contre un nouveau variant ?	12
QUESTION 5	13
Comment savoir si une réaction d'une vaccination est due au vaccin ?	13
QUESTION 6	15
Existe-t-il une différence d'efficacité pour un vaccin entre les pays ?	15
PRODUCTION ET DISTRIBUTION DES VACCINS	16
QUESTION 7	16
Comment la qualité de la production et de la distribution d'un vaccin est-elle surveillée ?	16
QUESTION 8	17
Comment est fixé le nombre de doses d'un flacon de vaccin contre la Covid-19 ?	17
QUESTION 9	18
Où sont produits les vaccins ?	18
QUESTION 10	19
Quels sont les défis spécifiques de production et de distribution ?	19
QUESTION 11	20
Comment adapter les sites de production pour répondre à la demande très forte ? Que deviendront leurs capacités après la Covid ?	20

QUESTION 12.....	22
Quelles formes peuvent prendre les collaborations entre industriels pour produire plus de vaccins ? Ces alliances entre industriels sont-elles de nouvelles formes innovantes de partenariat entre entreprises concurrentes ?	22
FINANCEMENT ET ACCES.....	23
QUESTION 13.....	23
Qui finance les vaccins contre le SARS-CoV-2 ?	23
QUESTION 14.....	24
Y a-t-il une répartition au niveau mondial ?	24
QUESTION 15.....	25
La levée des brevets sur les vaccins contre la COVID permettrait-il d'accélérer leur production ?.....	25
RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT	26
QUESTION 16.....	26
Quelles sont les différentes pistes de vaccins explorées aujourd'hui ?	26
QUESTION 17.....	29
Pourquoi certains vaccins contiennent-ils des adjuvants ?	29
QUESTION 18.....	30
Comment a-t-on pu aller aussi rapidement sans perdre en sécurité ?	30
QUESTION 19.....	34
Manque-t-on de « recul » sur les vaccins ?.....	34
QUESTION 20.....	35
Quels sont les candidats vaccins en cours d'évaluation par l'EMA ?.....	35
QUESTION 21.....	36
Quelle a été la place des personnes très âgées (> 75ans) dans les essais cliniques ?	36

SUIVI DE LA VACCINATION



QUESTION 1

Où en est la vaccination en France ?

L'Union européenne (UE) a accordé des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) conditionnelles aux vaccins Pfizer-BioNTech en décembre 2020, Moderna, Astra-Zeneca en janvier 2021 et Janssen en mars 2021¹.

Une fois l'AMM européenne accordée, la Commission Technique des Vaccination de la HAS étudie les données de chaque vaccin ayant eu une AMM, pour confirmer dans quel cadre il s'intègre dans la stratégie vaccinale COVID pour la France, et en particulier sur quelles populations chaque vaccin est recommandé.



¹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-authorized-medicines>

COMMENT SE DERoule LA VACCINATION CONTRE LA COVID-19 EN FRANCE ?

Le 3 décembre 2020, le Premier Ministre a présenté la stratégie vaccinale du Gouvernement qui suit les recommandations de la HAS².

Depuis le 15 juin 2021, la vaccination est accessible à toutes les personnes de 12 ans et plus, quel que soit leur état de santé. Mais la vaccination n'est pas recommandée pour les adolescents ayant développé un syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) à la suite d'une infection à la Covid-19. Pour les mineurs de moins de 16 ans, une autorisation signée d'un seul parent est requise.

A compter du 15 septembre 2021, la vaccination devient obligatoire pour certains professionnels.

² https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221237/fr/vaccins-covid-19-quelle-strategie-de-priorisation-a-l-initiation-de-la-campagne

La stratégie vaccinale suit deux schémas décisionnels de vaccination³ :

- un pour le grand public :

vaccin COVID-19
VOTRE VACCIN, VOTRE PROTECTOR

La vaccination POUR LE GRAND PUBLIC

* Liste et modalités sur [solidarites-sante.gouv.fr/vaccin-covid-19](https://www.solidarites-sante.gouv.fr/vaccin-covid-19)

Mon âge	Ma situation	Janssen ou AstraZeneca	Moderna	Pfizer-BioNTech
0 à 11 ans inclus		→ Pour l'instant, je ne peux pas me faire vacciner		
12 à 17 ans inclus	Quelle que soit ma situation		✓ • Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) • Médecin du travail • Pharmacie • Cabinet infirmier ou sage-femme • Centre de vaccination • Mon lieu de soin	✓ • Centre de vaccination • Mon lieu de soin
18 à 54 ans inclus	Quelle que soit ma situation		✓ • Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) • Médecin du travail • Pharmacie • Cabinet infirmier ou sage-femme • Centre de vaccination • Mon lieu de soin	✓ • Centre de vaccination • Mon lieu de soin
55 ans et plus	Quelle que soit ma situation	✓ • Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) • Médecin du travail • Pharmacie • Cabinet infirmier ou sage-femme • A domicile • Mon lieu de soin <small>(Si une première dose a été réalisée avec AstraZeneca, la seconde dose doit être réalisée avec un vaccin à ARN messager)</small>	✓ • Médecin traitant (généraliste ou spécialiste) • Médecin du travail • Pharmacie • Cabinet infirmier ou sage-femme • Centre de vaccination • Mon lieu de soin	✓ • Centre de vaccination • Mon lieu de soin • Mon lieu d'hébergement (EHPAD et USLD)

N.B. :

- Les personnes ayant déjà eu la Covid-19 ne reçoivent qu'une seule injection, sur la base d'un justificatif (test PCR ou antigénique ou résultat de sérologie positif de plus de 2 mois).
- La vaccination des femmes enceintes est possible dès le premier trimestre et recommandée au deuxième trimestre.

Pour connaître la liste des situations particulières et toutes les modalités de vaccination, rendez-vous sur : www.solidarites-sante.gouv.fr/publics-prioritaires-vaccin-covid-19

version: 14/08/21 v03b 2021

³ <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/COVID-19> (infographie du 23/08/2021)

- un pour certaines professions pour lesquelles la vaccination est obligatoire⁴ :



La vaccination obligatoire POUR CERTAINES PROFESSIONS

TOUS VACCINÉS, TOUS PROTÉGÉS



La vaccination est obligatoire pour :

- Les professionnels du secteur de la santé*
 - Les professionnels ou bénévoles exerçant dans les mêmes locaux que ces professions*
 - Les personnes exerçant l'activité de transport sanitaire*
- Les professionnels du secteur médico-social*
 - Les personnels navigants et militaires affectés aux missions de sécurité civile*
 - Les prestataires de services et distributeurs de matériels*
- Les étudiants ou élèves en formation pour ces professions*
 - Les sapeurs-pompiers et personnes assurant la prise en charge de victimes*

* Liste complète sur www.solidarites-sante.gouv.fr/obligation-vaccinale

Mon âge

DE
18 À 54 ANS
INCLUS

Avec quels vaccins ?

Moderna

✓

- Mon établissement
- Mon médecin traitant (généraliste ou spécialiste)
- Mon médecin du travail
- Pharmacie
- Cabinet infirmier ou sage-femme
- Centre de vaccination

Pfizer-BioNTech

✓

- Centre de vaccination
- Mon établissement

55 ANS
ET PLUS

Janssen ou AstraZeneca

✓

- Mon établissement
- Mon médecin traitant (généraliste ou spécialiste)
- Mon médecin du travail
- Pharmacie
- Cabinet infirmier ou sage-femme

(Si une première dose a été réalisée avec AstraZeneca, la seconde dose doit être réalisée avec un vaccin à ARN messager)

Moderna

✓

- Mon établissement
- Mon médecin traitant (généraliste ou spécialiste)
- Mon médecin du travail
- Pharmacie
- Cabinet infirmier ou sage-femme
- Centre de vaccination

Pfizer-BioNTech

✓

- Centre de vaccination
- Mon établissement

N.B. :

- L'obligation de vaccination pour ces professions sera effective à compter du 15 septembre. Par dérogation, les personnes ayant reçu une première injection à cette date auront jusqu'au 15 octobre pour compléter leur schéma vaccinal.
- L'ensemble de ces professions doivent présenter depuis le lundi 9 août un pass sanitaire (certificat de vaccination ou la preuve d'un test RT-PCR, antigénique, autotest supervisé par un professionnel datant de moins de 72 h ou un certificat de rétablissement de la Covid-19) pour accéder aux établissements de santé et médico-sociaux.

Pour retrouver toutes les modalités de vaccination, rendez-vous sur :
www.solidarites-sante.gouv.fr/publics-prioritaires-vaccin-covid-19

version : vendredi 20 août 2021

⁴ <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/COVID-19> (infographie du 20/08/2021)

8

QUELS SONT LES VACCINS RECOMMANDES EN FONCTION DES CIBLES A VACCINER ?

Les vaccins VaxZevria® d'AstraZeneca et Janssen de Johnson & Johnson peut être administré aux personnes de plus de 55 ans. En effet les cas extrêmement rares d'effets secondaires signalés dans certains pays européens sont apparus en quasi-totalité chez des personnes âgées de moins de 55 ans.

Les vaccins à ARNm (Comirnaty® de Pfizer-BioNTech et COVID-19 Vaccine Moderna®) sont, eux, préférentiellement réservés aux personnes prioritaires âgées de moins de 55 ans.



QUESTION 2

Faut-il recevoir une troisième dose de vaccin ?

Le président de la République a annoncé le 12 juillet 2021 la mise en place d'une campagne de rappel vaccinal à la rentrée chez les personnes vaccinées en priorité dès les mois de janvier et février et qui représentent la population la plus vulnérable et la plus âgée. Par ailleurs, la direction générale de la santé a saisi la HAS sur la question de savoir si une dose de rappel de vaccin pouvait être nécessaire pour toutes les personnes ayant un schéma vaccinal complet. Ce qu'on appelle la troisième dose, mais qui recouvre également la question d'un rappel pour ceux qui ont été vaccinés avec une dose unique de vaccin Janssen et ceux qui, ayant déjà contracté la Covid-19, n'ont eu besoin que d'une seule dose de vaccin pour compléter leur schéma vaccinal.

Dans un communiqué publié le 16 juillet 2021, la HAS indique qu'il n'y a pas lieu pour le moment de proposer une dose de rappel en population générale, et qu'il faut suivre l'efficacité des vaccins dans le temps, y compris sur les éventuels nouveaux variants. Pour la HAS, « *s'il paraît très probable qu'une injection de rappel procurera effectivement un effet boost (que ce soit avec le même vaccin, un vaccin faisant appel à une autre plateforme, voire un vaccin adapté aux variants préoccupants), les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'évaluer précisément l'impact ni la nécessité d'un tel rappel sur la prévention des échecs vaccinaux. Les études en cours permettront d'avoir des éléments précis sur ce point* ». Sur la base des données actuellement disponibles, la dose de rappel ne concerne donc que les personnes déjà ciblées par les décisions gouvernementales, quels que soient les vaccins initiaux.

Le 12 août 2021, le ministère de la santé a confirmé la mise en place d'une campagne de rappel de vaccination à partir de mi-septembre et précise les populations ciblées par cette campagne : les résidents des Ehpad et des unités de soins de longue durée (USLD), les personnes de plus de 80 ans vivant à leur domicile, celles qui présentent un très haut risque de forme grave selon la liste établie par le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale, et les personnes immunodéprimées qui ont déjà reçu 3 doses et en recevront une quatrième. À la suite de cette annonce, la HAS a de nouveau été sollicitée par saisine, notamment sur l'opportunité d'étendre la campagne de rappel à d'autres populations.



QUESTION 3

Une fois le vaccin mis sur le marché, quelles études cliniques se poursuivent ?

Une fois un vaccin mis sur le marché, des études cliniques sont encore menées : les études de Phase IV ou post-AMM/post-commercialisation. Elles permettent d’approfondir la connaissance du vaccin dans ses conditions réelles d’utilisation et d’évaluer à grande échelle sa tolérance, notamment d’identifier tout effet indésirable grave et/ou inattendu dû à son administration. Ces études vont ainsi permettre de confirmer, en situation réelle, l’efficacité du vaccin, d’affiner les connaissances du produit (incidence et fréquence des effets indésirables, interactions médicamenteuses...) et d’étudier l’ensemble des conséquences médico-économiques imputables à l’usage du vaccin.

La pharmacovigilance est une étape indispensable après la commercialisation d’un vaccin. C’est l’ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) qui veille en France à la sécurité d’emploi du vaccin après sa mise sur le marché grâce au [système national de pharmacovigilance](#) qu’elle met en œuvre et coordonne, en partenariat avec l’Agence européenne du médicament (EMA).

Pour prendre l’exemple précis de la COVID-19, des données plus précises sur les populations vaccinées durant les premières phases de la campagne permettront de déterminer l’impact sur ces populations cibles et d’adapter les pratiques si nécessaire. Des études pédiatriques sont actuellement en cours pour certains vaccins. D’autres seront menées sur le séquençage des nouvelles souches, afin de suivre l’évolution du virus, notamment chez les patients infectés après vaccination. Ces études permettent aussi de mesurer l’impact du vaccin sur les variants qui ont été identifiés.



QUESTION 4

Comment l'état et les industriels suivent les variants ? Quand et comment est décidé la modification d'un vaccin pour être efficace contre un nouveau variant ?

Les virus se caractérisent par leur capacité à muter lorsqu'ils se multiplient dans l'organisme, et si ces mutations sont trop nombreuses, elles conduisent à un « variant » parfois plus difficile à combattre que le virus initial, et qui peut devenir dominant.

Ça fait partie de l'évolution naturelle des virus et il était attendu, avec la diffusion de cette pandémie, de voir apparaître un nombre croissant de nouveaux variants. C'est pourquoi il est essentiel de mettre en place - en France et au niveau international - une surveillance virologique constante incluant un séquençage via différentes plateformes (comme c'est le cas pour la grippe).

Cette surveillance se fait grâce à la mise en place d'un réseau de laboratoires de virologie présents dans la plupart des pays et qui, par exemple en France sont en lien avec les Centres Nationaux de Référence (CNR) pour détecter le plus précocement possible l'apparition de variants émergents et développer des outils adaptés de RT-PCR multiplex pour les diagnostics en routine.

Au niveau mondial, la veille internationale de l'émergence de nouveaux variants et le partage de ses données se fait via la plateforme internationale GISAID, qui existe depuis plus de 10 ans pour la grippe, et qui est reconnue comme un mécanisme efficace et fiable de partage rapide des données publiées et « non publiées » sur la grippe. Cette même plateforme travaille depuis le début de la pandémie sur le SRAS-CoV-2 (et ses variants), c'est le GISAID qui a rendu public son génome en janvier 2020, et l'a mis à disposition des industriels pour le développement des premiers vaccins et des premiers tests diagnostiques.

Par ailleurs, les industriels, suivent avec la plus grande attention l'évolution des variants :

- Dans le cadre des essais cliniques lorsque des cas de COVID-19 surviennent chez les sujets vaccinés (« breakthrough cases »), où il est essentiel de comprendre la raison de l'échec du vaccin,
- Après la mise à disposition du vaccin, au travers d'études en vie réelle mise en place à la demande des autorités.



QUESTION 5

Comment savoir si une réaction d'une vaccination est due au vaccin ?

Comme pour tout médicament, les vaccins – bien que sûrs et efficaces s'ils sont correctement utilisés – ne peuvent être totalement dénués d'effets indésirables. Ils font l'objet d'une surveillance renforcée au niveau européen par l'EMA, et au niveau de la France aussi bien par les entreprises que par les centres régionaux de pharmacovigilance, sous l'égide de l'ANSM.

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue. Il peut survenir dans les conditions normales d'utilisation ou résulter d'un mésusage du médicament ou du vaccin. On parle d'effet ou de réaction lorsqu'il existe un lien de relation causale (imputabilité) entre la prise du médicament et l'évènement. En l'absence de lien causal ou si ce dernier n'a pas été recherché, on parlera d'évènement indésirable.

Les réactions post vaccinales sont catégorisées de la façon suivante :

- liée au vaccin,
- liée à un défaut de qualité du vaccin,
- liée à une erreur de vaccination,
- liée à l'anxiété face à la vaccination,
- évènement fortuit (coïncidence).

Différencier les événements fortuits des événements dus à un vaccin ou ses composants est l'un des principaux défis de la surveillance des réactions post-vaccinales.

Une campagne de vaccination de masse⁵ constitue un défi particulier pour la surveillance de ces réactions. Cela implique l'administration de doses de vaccin à une large population sur une courte période, alors qu'au cours des études cliniques l'administration de doses de vaccin s'adressait à un nombre restreint de personnes et dans des conditions optimales de surveillance (service hospitalier, surveillance continue, attention particulière portée aux associations médicamenteuses et aux sujets à risques). De ce fait, des événements indésirables rares peuvent être plus remarqués lorsque le vaccin est administré à une plus large population.

Une partie du travail du réseau de pharmacovigilance (Entreprises pharmaceutiques et Centres Régionaux de Pharmacovigilance) et de l'ANSM consiste à :

- Anticiper/évaluer ces réactions associées aux vaccins et établir s'il y a un lien de causalité ou non avec le vaccin,
- Faciliter l'investigation de ces réactions et prendre les décisions ou mesures en conséquence,
- Comparer les évènements notifiés avec les évènements indésirables attendus chez les personnes vaccinées et non vaccinées.

⁵ <https://fr.vaccine-safety-training.org/campagnes-de-vaccination-de-masse.html>

- Observer le taux d'un événement indésirable dans la population vaccinée et le comparer à celui de cet événement dans la population non vaccinée peut permettre de détecter les véritables réactions aux vaccins.



QUESTION 6

Existe-t-il une différence d'efficacité pour un vaccin entre les pays ?

Dans une étude, l'efficacité d'un vaccin est évaluée à partir des résultats obtenus sur la réduction du risque de développer la maladie chez les patients ayant reçu le vaccin (groupe candidat-vaccin) par rapport aux patients qui ne l'ont pas reçu (groupe placebo). Il peut certes exister des différences de réaction à un vaccin entre les individus mais cela est lissé à grande échelle.

Son efficacité ne change pas d'un pays à l'autre, c'est la façon d'utiliser et d'interpréter les données qui varient, notamment pour s'adapter aux priorités fixées en termes de politique de santé nationale. Pour comprendre ce qui explique les divergences nationales face à un vaccin, il faut revenir à son évaluation. Ce sont des choix liés à la politique vaccinale de chaque pays.

Comme tous les médicaments, l'efficacité et la tolérance des vaccins sont évaluées au cours d'études cliniques chez l'Homme. Les résultats sont ensuite soumis et évalués par les autorités. Au niveau de l'Europe, c'est l'Agence européenne du médicament (EMA) qui les analyse pour déterminer la balance bénéfices-risques (BR).

La balance est un concept crucial à comprendre dans le processus d'évaluation d'un vaccin, nous l'expliquons dans cette vidéo : <https://www.youtube.com/watch?v=EGZQ7PgiQhY>

Cette balance BR, si elle est positive, conduit l'EMA à émettre un avis favorable pour une autorisation de mise sur le marché (AMM), AMM délivrée par la Commission Européenne et applicable à l'ensemble des pays européens. Chaque pays évalue la place de ce vaccin dans la stratégie vaccinale nationale. C'est ici que tout peut changer car chaque pays va ensuite, sur la base des données de l'AMM, définir sa politique nationale vaccinale en fonction de ses priorités. Cela dépend de nombreux paramètres (calendrier vaccinal existant, adhésion de la population, cibles prioritaires, volonté des professionnels de santé de vacciner, coût de la vaccination...).

Une fois que le produit est commercialisé, le suivi se poursuit dans les conditions réelles d'utilisation (surveillance continue et renforcée des effets indésirables), et ce à tous les niveaux (européen et national). Cette collecte de données en vie réelle va permettre de s'assurer que la balance BR reste positive dans le temps. En cas de doute, l'EMA pourra procéder à la réévaluation de la balance BR.

PRODUCTION ET DISTRIBUTION DES VACCINS



QUESTION 7

Comment la qualité de la production et de la distribution d'un vaccin est-elle surveillée ?

D'une manière générale, la qualité de la production d'un vaccin est renforcée par rapport à un médicament :

- Le contrôle qualité occupe 70 % du temps de production d'un vaccin. Les industriels réalisent à chaque étape de fabrication de nombreux contrôles relatifs à la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit (présence de la substance active dans les quantités attendues, pureté, vérification de l'élimination des produits intervenant dans la fabrication, etc...).
- La mise sur le marché de chaque lot de vaccins est renforcée via une procédure de libération des lots par l'ANSM. Cette procédure est imposée par la réglementation européenne qui exige un contrôle qualité de 100 % des lots de vaccins avant leur mise sur le marché européen par le laboratoire fabricant et par un laboratoire public officiel (on parle de double libération des lots).

Les contrôles sont effectués en routine sur des échantillons de produits finis, mais également sur des produits en cours de fabrication, avec quatre éléments testés :

- son identité, c'est-à-dire l'adéquation du produit fini avec ce qui est attendu,
- son activité en laboratoire ou chez l'animal,
- la stabilité de ses composants,
- l'absence de contamination par des micro-organismes étrangers.

Les vaccins COVID-19 seront soumis à l'ensemble de ces contrôles.



QUESTION 8

Comment est fixé le nombre de doses d'un flacon de vaccin contre la Covid-19 ?

Le nombre de doses contenu dans un flacon de vaccin contre la Covid-19 est déterminé par l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), et plus particulièrement par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) qui accompagne cette AMM.

Conformément aux normes établies par les autorités réglementaires en matière de vaccins, un extra-volume est prévu et disponible dès l'origine afin de disposer d'une marge de sécurité. Après décision des agences de santé compétentes (FDA, EMA), cet extra volume peut - parfois et dans certaines conditions - augmenter le nombre de doses disponibles par flacon, notamment pour permettre de vacciner et protéger un nombre encore plus important de personnes.

L'extraction de cette extra dose dans la solution résiduelle du flacon suppose l'utilisation de dispositifs d'injection aux caractéristiques spécifiques. Aussi, il revient aux seuls professionnels de santé, habilités à vacciner, d'estimer si l'obtention d'une dose supplémentaire est possible, en veillant au respect des bonnes pratiques applicables. En outre, les excédents de vaccin provenant de plusieurs flacons ne doivent jamais être mis en commun.



QUESTION 9

Où sont produits les vaccins ?

L'Europe est leader de la production de vaccins, avec 27 sites de production répartis dans 11 pays de l'UE. L'Europe produit chaque année 1,7 milliard de doses de vaccins, soit 76 % de la production mondiale. Le choix des usines de production du vaccin COVID-19 va dépendre du type de vaccin à produire et du procédé technologique employé. La pression est extrêmement forte sur les producteurs de vaccins pour anticiper la production de vaccins contre la COVID-19, sans attendre les résultats des recherches en cours, tout en assurant la production normale d'autres vaccins. La Fondation Bill and Melinda Gates a annoncé qu'elle s'engageait à construire des usines pour 7 vaccins contre la COVID.

Pour autant, la localisation d'un site industriel sur une zone géographique donnée ne signifie pas que la production de ce site sera entièrement dédiée à cette zone :

- des sites de production peuvent produire pour approvisionner tous les continents,
- les différentes phases de production d'un vaccin peuvent être réalisées sur plusieurs sites différents (production de l'antigène, remplissage et lyophilisation, conditionnement).

Les vaccins qui sont in fine distribués en France peuvent donc être produits sur plusieurs continents. Et inversement, des sites français peuvent produire pour des vaccins destinés à une distribution européenne, voire mondiale.



QUESTION 10

Quels sont les défis spécifiques de production et de distribution ?

La production de vaccins à grande échelle nécessite des usines high-techs qu'il faut construire et faire certifier, ainsi que des équipes formées et disposant de la bonne expertise. C'est la raison pour laquelle l'urgence de la COVID-19 pousse les entreprises à conclure des partenariats (production par des tiers ou façonniers) ou à commencer à construire les chaînes de production avant même de savoir si leur vaccin sera efficace et bien toléré.

Les défis pour acheminer les vaccins jusqu'au citoyen sont nombreux : un nombre suffisant de sites de production, l'adaptation des chaînes de production et les mesures prises pour accélérer la mise à l'échelle et la fabrication du vaccin, la montée en puissance de la production pour atteindre les 1,3 milliard de doses fin 2021, le stockage, la conservation, les points de distribution en France.

Selon les conditions de conservation des vaccins, s'ajoute le nombre de logisticiens pouvant assurer la livraison en grand froid, transports aériens et transports terrestres. Ces process sont en train d'être précisés.

Au-delà du vaccin en lui-même, il faut également produire en très grande quantité un nombre de flacons et d'aiguilles (plusieurs milliards et plusieurs dizaines de milliards respectivement) qu'il va falloir mobiliser à l'échelle mondiale.



QUESTION 11

Comment adapter les sites de production pour répondre à la demande très forte ? Que deviendront leurs capacités après la Covid ?

L'industrie du vaccin est une industrie de pointe caractérisée par des techniques de production extrêmement rigoureuses et des processus de contrôle qualité nombreux. En effet, les vaccins sont des produits biologiques de haute technologie dont la fabrication repose sur des organismes vivants. Du fait de leur nature biologique, les vaccins ne sont pas seulement caractérisés par leur composition et par de nombreux tests de contrôle qualité mais aussi par le respect de l'ensemble des règles d'assurance de la qualité pharmaceutiques et de la reproductibilité des paramètres du procédé de fabrication décrit à l'AMM.

Les cycles de production sont donc particulièrement complexes, avec 70% du temps de production dédié aux contrôles qualité destinés à vérifier la conformité à chaque étape du procédé de fabrication.

En effet, avant que les pharmaciens du département qualité ne puissent libérer un lot, selon le vaccin et le nombre d'antigènes qu'il contient, jusqu'à 1 200 tests individuels sont nécessaires pour contrôler la qualité de chaque matière première mise en œuvre dans la fabrication et pour confirmer la pureté, l'efficacité et la qualité de chaque dose. Ainsi, sur un site de production, 1 personne sur 4 en moyenne, travaille à l'assurance et au contrôle de la qualité.

La construction de nouveaux bâtiments de production est un processus long, et ils doivent être ensuite autorisés par les autorités réglementaires : on estime à environ 7 à 10 ans le temps nécessaire à ce qu'un nouveau site de production devienne opérationnel.

Dans tous les cas, les entreprises productrices de vaccin suivent toujours le même objectif : garantir que chaque personne qui en a besoin, puisse disposer d'un vaccin qui réponde aux exigences de qualité, efficacité et de sécurité.

La pandémie actuelle a mis les industriels face à des défis de grande ampleur d'un point de vue industriel : produire, dans un temps le plus court possible, un nombre de doses de vaccins considérable pour la planète entière.

Or, produire un vaccin nécessite des agréments, des capacités, des moyens humains, et des matières premières importants, et changer une ligne de production de vaccin peut prendre plusieurs années. C'est pour cela que plusieurs voies alternatives ont été mises en œuvre, de façon individuelle ou combinée :

- Début de la production « à risque », avant même la fin des essais cliniques, et donc sans savoir si leur vaccin serait finalement autorisé par les agences sanitaires,
- Mobilisation de chaînes de production initialement dédiées à d'autres vaccins,

- Collaborations avec d'autres fabricants agréés et disposant de personnel formé, afin d'augmenter rapidement les capacités de production,
- Utilisation des sites de fabrication au plus près du circuit de distribution : ainsi, chacun des laboratoires impliqués utilise des sites de production européens,
- Production de présentations dites « multidoses » afin d'optimiser les temps dédiés aux opérations de remplissage et le nombre de contenants nécessaires mais également faciliter le stockage et le transport (réduction des volumes),
- Réduction du nombre de « références », c'est-à-dire harmonisation des packagings mis à disposition des pays.

Le devenir de ces lignes de production des vaccins contre la COVID n'est pas encore connu. En effet, les plans à moyen et long terme évolueront en fonction de l'évolution de la pandémie et du virus, et donc en fonction des besoins (vaccination pandémique, transformation du vaccin en vaccin annuel, etc.)



QUESTION 12

Quelles formes peuvent prendre les collaborations entre industriels pour produire plus de vaccins ? Ces alliances entre industriels sont-elles de nouvelles formes innovantes de partenariat entre entreprises concurrentes ?

Face à ce défi de santé publique qu'est la pandémie due au coronavirus, les industriels ont dès le début collaboré dans le développement des vaccins (par exemple en combinant les forces de 2 laboratoires par l'association de 2 technologies), permettant de gagner un temps précieux dans le développement.

Compte tenu de l'ampleur de la maladie, un deuxième défi, industriel, est de pouvoir produire un nombre suffisant de doses. Considérant la complexité technologique, les industriels ont travaillé à optimiser les outils de production.

Afin d'augmenter les capacités de production, il est possible de faire appel à des sous-traitants (par un transfert de technologie vers ces derniers). De nouvelles formes innovantes de partenariat sont également étudiées, comme l'accès à l'outil de production d'un autre laboratoire spécialisé et dimensionné pour produire de grandes quantités de vaccins. Certains laboratoires ont déjà exprimé leur intérêt à participer à l'effort de production du vaccin d'industries concurrentes. Le cas échéant, cela nécessite une adaptation des lignes de production qui peut prendre plusieurs mois.

Enfin, certaines collaborations s'appuient également sur la mise à disposition d'une expertise et d'infrastructures liées à la distribution du vaccin.

Ces collaborations permettent d'améliorer l'accessibilité des vaccins, en rendant les doses disponibles pour le plus grand nombre le plus rapidement possible.

FINANCEMENT ET ACCES



QUESTION 13

Qui finance les vaccins contre le SARS-CoV-2 ?

La spécificité d'un développement de vaccin accéléré en période pandémique est une prise de risque pour tous, entreprises comme Etats : développement accéléré avec le risque que le produit n'aboutisse pas, réorientation d'une partie des ressources internes d'une entreprise sans garantie de réussite production avant la fin des essais cliniques (risque de produire un vaccin qui ne sera finalement pas distribué) d'où l'importance de passer des accords en amont qui peuvent limiter les risques financiers.

Le financement de la R&D et de la production de chaque candidat vaccin est différente, avec une part de financement public qui varie fortement d'un projet à l'autre. Deux grands types de financement, le premier pour le développement clinique, le second, dans le cadre de précommandes, permet de partager le risque financier.

L'Union Européenne a signé des précommandes, permettant de financer une partie de la production anticipée et à risque pour les entreprises, avec sept laboratoires : Moderna, AstraZeneca et Johnson & Johnson, Sanofi-GSK, Pfizer-BioNtech, CureVac et Novavax.



QUESTION 14

Y a-t-il une répartition au niveau mondial ?

Compte tenu de l'urgence de la situation, que ce soit dans les pays à hauts revenus ou les pays à plus faibles ressources, il est nécessaire de travailler très étroitement entre gouvernements, organisations supranationales (Union européenne) et organisations internationales (OMS entre autres). Les entreprises du médicament s'engagent tout particulièrement à ce que les vaccins développés soient mis à disposition de tous, partout dans le monde. Les dirigeants d'AstraZeneca, BioNTech, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Moderna, Pfizer et Sanofi ont signé en septembre 2020 un engagement historique pour continuer à faire de la sécurité et du bien-être des personnes vaccinées la priorité absolue dans le développement des premiers vaccins COVID-19. Les dirigeants s'engagent également à « *s'efforcer de garantir un approvisionnement suffisant et une gamme variée de vaccins, afin de permettre une distribution mondiale.* »

Dès mars 2020, **un dispositif pour accélérer l'accès aux outils de lutte contre la COVID-19 (Accélérateur ACT)** a vu le jour après l'appel lancé par les dirigeants du G20. Il réunit des gouvernements, des organisations du domaine de la santé, des scientifiques, des entreprises, la société civile et des organismes philanthropiques afin **d'accélérer la mise au point, la production et la distribution équitable des tests, des traitements et des vaccins contre la COVID-19.**

De cet accélérateur est né **COVAX^[1]**, une initiative mondiale coordonnée par l'Alliance du Vaccin (GAVI), la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (CEPI) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) visant à assurer un accès équitable aux vaccins contre la COVID-19 pour tous les pays, quel que soit leur niveau de revenus. Un **mécanisme financier de garantie de marché doit permettre à 92 pays et territoires à faibles et moyens revenus d'accéder aux vaccins** en même temps que les autres.

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont d'ores et déjà passé de leur côté certains accords avec GAVI notamment, l'alliance du vaccin dans le cadre de l'initiative COVAX.

Au 23 juillet 2021, plus de 138 millions de vaccins ont été envoyés à 136 participants⁶.

D'autre part, l'Union africaine (55 pays) a lancé une initiative distincte nommée **Avatt^[2] (African Vaccine Acquisition Task Team)**, qui a permis **d'obtenir 670 millions de doses disponibles dans les deux années à venir**, pour l'Inde et une grande partie des pays en développement.

Les entreprises du médicament ont également **organisé leurs lignes de production**, en plus de conclure des **accords avec d'autres fournisseurs afin d'augmenter leur capacité de fabrication** (notamment des accords entre BioNTech, Sanofi, Novartis et Delpharm; entre Moderna et Recipharm...).

^[1] <https://www.who.int/fr/news/item/22-01-2021-covax-announces-new-agreement-plans-for-first-deliveries>

⁶ <https://www.gavi.org/covax-vaccine-roll-out>

^[2] <https://africacdc.org/news-item/amsp-opens-covid-19-vaccines-pre-orders-for-55-african-union-member-states/https://africacdc.org/news-item/amsp-opens-covid-19-vaccines-pre-orders-for-55-african-union-member-states/>



QUESTION 15

La levée des brevets sur les vaccins contre la COVID permettrait-il d'accélérer leur production ?

L'exemption des brevets sur les vaccins contre la Covid ne permettrait pas d'aller plus vite :

- D'une part parce que les outils de production sont déjà totalement mobilisés et que les véritables verrous sont technologiques et logistiques,
- D'autre part, parce que les technologies sont trop innovantes pour être transférées simplement d'un site à l'autre.

Fabriquer des milliards de doses pour des personnes à travers le monde entier sans jamais compromettre la qualité ou l'innocuité des vaccins est un défi sans précédent, au vu de la complexité à produire les vaccins qui sont des produits biologiques.

L'accès pour tous aux vaccins est une priorité partagée par les entreprises. Les laboratoires, engagés dans cette course contre le virus, multiplient déjà les collaborations avec des licences volontaires et mettent en place des collaborations inédites pour répondre aux besoins en termes de recherche, de production mais aussi d'accès aux patients. Selon les données d'Airfinity, en avril 2021, plus de 275 accords de fabrication et de production de vaccins COVID-19 dans le monde entier ont été rendus publics. Il faut faire preuve d'une solidarité internationale entre les Etats et mettre à la disposition des pays en développement tous les vaccins qui ont déjà été produits. Le continent européen a exporté 50% des vaccins qu'il a produit.

La Crise du Covid-19 a démontré que la propriété intellectuelle n'est ni un obstacle ni un frein à l'innovation et à l'accès des patients aux innovations. C'est la propriété intellectuelle qui a favorisé l'innovation ces dernières années car ce qui pousse les entreprises pharmaceutiques à innover, parfois à perte, c'est le possible retour sur investissement, et donc les brevets qui protègent leurs découvertes.

Développer des vaccins et des traitements vitaux si rapidement aurait été impossible sans un cadre juridique et réglementaire qui protège la propriété intellectuelle et récompense le succès.

L'objectif du monopole commercial temporaire offert par le brevet est double : en plus d'inciter à l'innovation, il permet de rendre transparent le contenu de l'innovation.

La levée des brevets serait délétère pour le futur de la recherche car il supprimerait toute incitation à investir dans de nouvelles technologies qui pourraient être utilisées pour lutter contre de futures pandémies.

En revanche, la levée des brevets pourrait mettre en péril la disponibilité et la sécurité des vaccins, le risque étant de détourner les matières premières et les fournitures des chaînes d'approvisionnement bien établies vers des sites de fabrication moins efficaces où la productivité et la qualité peuvent être un problème. Cela ouvre la porte à l'entrée de vaccins contrefaits dans la chaîne d'approvisionnement à travers le monde.

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT



QUESTION 16

Quelles sont les différentes pistes de vaccins explorées aujourd'hui ?

Au 2 août 2021, 326 projets de développement de vaccins sont en cours⁷. Plus le nombre de vaccins à l'étude sera important, plus les chances de développer des vaccins sûrs et efficaces seront élevées. En effet, le développement d'un vaccin est un processus complexe à haut risque d'échec et plusieurs vaccins seront nécessaires pour mettre un terme à la pandémie mondiale.

Stade de développement des 326 candidats vaccins contre la COVID-19 à l'échelle mondiale

223 en Pré-clinique	30 En Phase I	30 En Phase I/II	10 En Phase II	25 en Phase III	8 en Phase IV	19 en utilisation
-------------------------------	-------------------------	----------------------------	--------------------------	---------------------------	-------------------------	-----------------------------

Le principe de la vaccination dans le cas du SARS-CoV-2 est d'exposer le système immunitaire de l'hôte à la protéine virale SPIKE. Cette protéine est la « clé » qui permet au virus d'entrer dans la « serrure » de nos cellules pour les infecter. La présence de SPIKE suffit à déclencher une réponse immunitaire, et à garder en mémoire l'intérêt de se protéger contre ce virus. Lors d'une prochaine infection par ce virus, les cellules du système immunitaire le reconnaîtront et l'élimineront. La protéine SPIKE permet la fixation du virus à la surface de la cellule immunitaire grâce à un domaine de liaison au récepteur (RBD), qui est responsable de la reconnaissance et de la liaison avec un récepteur de surface cellulaire.

Différentes techniques vaccinales visent donc à véhiculer cette protéine SPIKE dans l'organisme sous des formes pouvant provoquer la réponse immunitaire.

Il peut s'agir d'injecter directement le virus SARS-CoV-2 sous une forme atténuée ou inactivée (vaccins atténués ou inactivés), ou encore d'injecter des protéines clés du virus (protéines recombinantes vaccinales ou vaccin à sous-unités protéiques) ou un virus complètement

⁷ https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/ (données du 2/08/2021)

différent, génétiquement modifié pour être inoffensif et exprimer la protéine SPIKE (vaccins à vecteur viral ou vectorisés).

Dans un autre cas, ce sont les propres cellules de l'organisme, qui vont fabriquer la protéine SPIKE. Pour cela, le vaccin injecté transporte une petite fraction du matériel génétique du virus, par exemple le gène qui code la protéine SPIKE. Nos cellules s'en emparent et se mettent à produire la molécule clé, qui est ensuite identifiée et mémorisée par le système immunitaire. C'est la technique des vaccins à ARN messenger. L'ARNm contient des instructions génétiques pour que le corps produise lui-même une protéine spécifique, il ne modifie et n'altère pas le contenu de notre code génétique. Ce sont deux processus biologiquement distincts.



Retrouvez la pastille vidéo du Leem sur les différentes technologies utilisées dans la vidéo suivante :

<https://www.leem.org/presse/comment-agit-le-vaccin-contre-la-covid-19>

Ces investissements sont utiles pour la recherche vaccinale dans son ensemble. Les avancées scientifiques et technologiques pourront être utilisées dans le développement d'autres vaccins.

Une nouvelle technologie : les vaccins à ARN

Le vaccin à ARN messenger consiste à utiliser une copie transitoire d'une portion d'ADN correspond à un ou plusieurs gènes. Les cellules qui reçoivent cet ARN messenger vont fabriquer cette protéine, c'est-à-dire l'antigène, et déclencher la réponse immunitaire.

Focus sur les vaccins à vecteur viral

Les vaccins développés par Astra Zeneca et Janssen utilisent une autre technologie récente, celle du vecteur viral. Ces vaccins utilisent un autre virus, en l'occurrence un adénovirus, génétiquement modifié pour devenir inoffensif et incapable de se répliquer. Le code génétique permettant la synthèse de la protéine S du coronavirus Sars-CoV-2, est inséré dans l'ADN de l'adénovirus, lui permettant de produire cet antigène (la protéine S) dans l'organisme qui déclenche à son tour la réponse du système immunitaire et la production d'anticorps spécifiques.

Focus sur les vaccins protéiques

La technologie des vaccins à base de protéines clefs du virus est obtenue par génie génétique (protéines recombinantes). Technologie vaccinale classique, elle est utilisée par exemple pour des vaccins contre la grippe.

Focus sur les vaccins inactivés

La technologie des vaccins inactivés consiste à utiliser soit un fragment de l'agent infectieux (sa paroi ou sa toxine), c'est le cas par exemple des vaccins contre l'hépatite B ou le [tétanos](#) ; soit la totalité de l'agent infectieux qui est inactivé (vaccin contre la [coqueluche](#)); soit une toute petite partie seulement d'un virus, une protéine ou son acide nucléique (son ARN ou son ADN) (technique utilisée pour certains nouveaux vaccins contre le SRAS-CoV2 responsable de la COVID-19).



QUESTION 17

Pourquoi certains vaccins contiennent-ils des adjuvants ?

Cela dépend de la technologie utilisée. En effet, pour certains types de vaccins comme les vaccins inactivés, l'ajout d'un adjuvant est nécessaire pour obtenir une réponse immunitaire robuste et permet, selon l'adjuvant utilisé de :

- réduire la quantité d'antigène par dose : c'est intéressant en cas de pandémie où la fabrication rapide d'un nombre suffisant de doses de vaccin peut être un facteur limitant la vaccination,
- réduire le nombre de doses nécessaires pour assurer une bonne immunisation,
- renforcer la réponse immunitaire chez des personnes « faibles répondeurs » ou avec un certain degré d'immunosuppression (notamment les personnes âgées),
- conférer une réponse immunitaire durable dans le temps.

Par exemple, la technologie des adjuvants sera ainsi une composante importante de plusieurs candidats vaccins développés dans le cadre des collaborations nouées par GSK avec différentes entreprises et organisations de recherche, dont celles avec Sanofi, Clover Biopharmaceuticals et Medicago.

Au contraire, d'autres vaccins, comme les vaccins vivants (englobant aussi les vaccins vectorisés) sont suffisamment immunogènes, parfois avec une dose seulement, et ne nécessitent pas d'adjuvant. C'est le cas notamment des vaccins utilisant la technologie des vecteurs viraux, comme ceux développés notamment par Astra Zeneca et Janssen. De même, les vaccins à ARN messenger ne contiennent pas d'adjuvant.



QUESTION 18

Comment a-t-on pu aller aussi rapidement sans perdre en sécurité ?

Plusieurs facteurs expliquent le développement aussi rapide de plusieurs vaccins contre la COVID-19. Ces facteurs sont autant d'ordre administratif (adaptation des procédures), que technologique (recherche sur l'ARN messenger), que scientifique (connaissance du virus), que partenariale (des collaborations inédites). Répondre rapidement, oui, mais cela s'est toujours fait dans les conditions de sécurité maximum.

1. UN VIRUS PAS TOUT À FAIT INCONNU

Le SARS CoV-2 n'était pas un virus totalement inconnu. En effet, les recherches ont bénéficié de l'expérience acquise préalablement sur les coronavirus, des équipes de recherche publiques et privées ayant déjà travaillé dès 2003 sur le SARS-CoV ou le MERS-CoV, parfois même sur des candidats vaccins (projets n'ayant pas abouti dans la mesure où ces virus ont disparu).

2. LE SEQUENÇAGE RAPIDE DU VIRUS DES JANVIER 2020

Les progrès en biologie moléculaire et notamment en séquençage des génomes complets d'organismes ont permis très vite, dès janvier 2020, de disposer en accès libre des séquences génétiques du SARS-CoV-2 ce qui est la première étape pour isoler la protéine SPIKE.

Le 29 janvier 2020, l'Institut Pasteur, en charge de la surveillance des virus respiratoires en France. C'est une première en Europe depuis le début de l'épidémie, permise grâce à la Plateforme de microbiologie mutualisée (P2M) de l'Institut Pasteur. P2M est dédiée au séquençage génomique des souches (bactéries, virus, champignons, parasites) que reçoivent les Centres nationaux de référence et les Centres collaborateurs de l'Organisation mondiale de la santé dans le cadre de la surveillance des maladies infectieuses.

Toutes les équipes, publiques comme privées, ont commencé à travailler dès ce moment.

3. UNE RECHERCHE DE LONGUE DATE SUR L'ARN MESSAGER

Les recherches d'une protection vaccinale ont bénéficié des recherches de plusieurs décennies sur la technologie de l'ARN Messenger. Cette technologie est, en effet, étudiée depuis les années 1970 sous l'impulsion de la chercheuse hongroise Katalin Kariko.

4. UNE COLLABORATION SANS PRECEDENT

Si des vaccins ont pu être développés rapidement, c'est également grâce à une mobilisation exceptionnelle des équipes de recherche et l'efficacité des collaborations public-privé ou privé-privé (grands groupes, biotech).

5. UN SOUTIEN DES ETATS, A LA FOIS SUR LE DEVELOPPEMENT ET LA PRODUCTION

Un fonds d'urgence de 50 millions d'euros a été mis en place en mars 2020 en France pour soutenir de nombreuses initiatives de la communauté scientifique.

L'Union Européenne a financé également plusieurs vagues de projets de recherche pour lutter contre la COVID-19, chiffrés à près de 450 millions d'euros fin septembre. Autre exemple, plusieurs milliards de dollars pour accélérer le développement et la production de vaccins anti-COVID-19 débloqués aux Etats- Unis par le HHS (U.S. Department of Health & Human Services) dans le cadre de l'opération « Warp Speed».

Les investissements en capacités de production ont été initiés très tôt dans le process, de telle sorte que dès l'autorisation de mise sur le marché, les campagnes de vaccination puissent débuter. Une telle anticipation de la production avant même d'avoir des résultats cliniques était un engagement financier risqué en cas d'arrêt du vaccin mais qui a permis de réduire le délai de mise à disposition rapide des vaccins.

6. ADAPTATION DES PROCEDURES ADMINISTRATIVES (ACCELERATION DE LA VALIDATION DES PROTOCOLES D'ESSAIS CLINIQUES, ET DE LA PROCEDURE DE REVUE DU DOSSIER D'AMM)

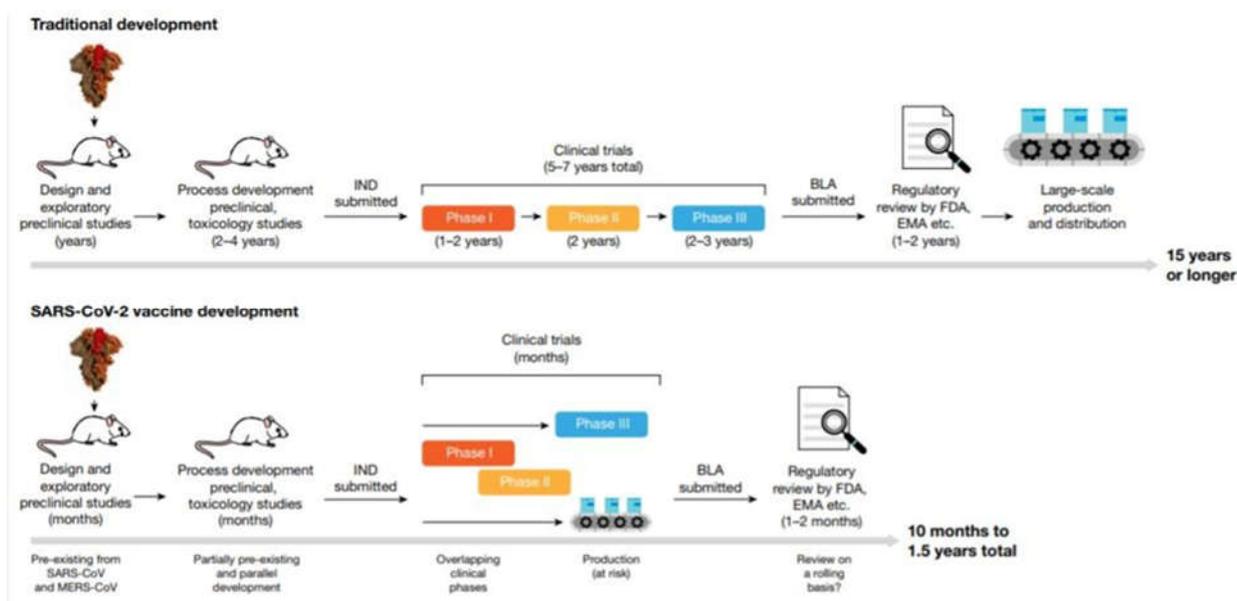
On estime qu'en temps normal le développement d'un vaccin, de sa découverte jusqu'à sa mise à disposition, peut durer au minimum dix ans et demander un investissement de plus d'un milliard de dollars avec un risque global d'échec de 94 %.⁸

Dans le cadre de la pandémie, les Autorités sanitaires européennes se sont organisées et ont adapté les procédures d'évaluation afin de pouvoir répondre rapidement à l'avancée des dossiers tout en gardant les mêmes exigences de sécurité⁹.

Dans ce cadre, les phases des différents essais cliniques habituellement espacées et réalisées de manière séquentielle ont pu être menées rapidement et conjointement.

⁸ Nature Reviews. Drug Discovery. Volume 19. May 2020. 305.

⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>



Source : Kramer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 586, 516-527 (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>

De même, des process exceptionnels sont appliqués par les autorités de santé pour délivrer des premières autorisations afin de faire face à l'urgence de la situation sanitaire. Les données générées par le Laboratoires sont évaluées au fur et à mesure alors qu'en temps normal elles sont rassemblées dans un dossier déposé uniquement lorsque celui-ci est complet.

L'Autorisation d'utilisation d'urgence par la FDA comme l'obtention de l'AMM par l'EMA - qui est conditionnelle –permettent un accès des vaccins aux populations. Les données des essais cliniques ainsi que les données obtenues après la commercialisation seront partagées avec les autorités réglementaires après ces premières étapes.

7. DES CONDITIONS DE SECURITE MAXIMUM GRACE AU RENFORCEMENT DE LA SURVEILLANCE DE LA SECURITE DES VACCINS

Le 13 novembre 2020 a été communiqué un « Plan de surveillance de la sécurité des vaccins » contre le Sars- CoV-2 élaboré par l'Agence européenne du médicament (EMA) avec les Etats membres de l'Union et les autorités sanitaires nationales. Ce plan détaille notamment les obligations de pharmacovigilance spécifiques aux vaccins qui sont homologués, le rapport bénéfices-risques de ces vaccins. Il précise comment les nouvelles informations qui arrivent après l'homologation (AMM) sont collectées et rapidement examinées. La détection rapide et l'évaluation de nouvelles informations sur le rapport bénéfice-risque ainsi qu'une communication en temps opportun et un niveau élevé de transparence sont essentiels pour protéger la santé publique et garantir la confiance des professionnels de santé et de la population. Une fois l'AMM

octroyée et la vaccination initiée en France pour ces produits, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) soumettent à l'EMA un résumé mensuel de sécurité et une surveillance nationale par l'ANSM est mise en place de manière adéquate afin de s'assurer de leur bonne tolérance.



QUESTION 19

Manque-t-on de « recul » sur les vaccins contre la Covid ?

L'ARN Messenger n'est pas nouveau. Si la méthode est mise sur le marché pour la première fois avec les vaccins contre la Covid, elle faisait déjà l'objet de recherches depuis 30 ans. En effet, cette technologie est étudiée depuis les années 1970 sous l'impulsion de la chercheuse hongroise Katalin Kariko et des vaccins ont même été déjà testés contre le virus Ebola. Il existe donc un certain recul. En outre, les vaccins à ARN messenger disponibles ont été homologués, après les essais cliniques réglementaires, dans un délai plus court que d'habitude, mais sur un nombre très élevé de personnes. La nouveauté réside surtout dans le fait que les vaccins à ARN messenger soient employés dans le monde entier. Et dans le cadre d'une utilisation aussi massive, l'apparition d'effets indésirables peut susciter des craintes. Toutefois, ces effets sont observés habituellement pour n'importe quel vaccin. Enfin, concernant d'éventuelles conséquences à long terme, les vaccins sont soumis à une phase 4 de « pharmaco-surveillance » qui vise à intervenir immédiatement en cas de problème. Certes, il n'y a pas de recul sur une période de 50 ans, mais c'est toujours le cas pour un nouveau médicament ou un nouveau vaccin. Il n'est pas possible d'attendre un demi-siècle avant de le mettre sur le marché, surtout lorsqu'il apporte un bénéfice thérapeutique important.



QUESTION 20

Quels sont les candidats vaccins en cours d'évaluation par l'EMA ?

Parmi les 103 candidats-vaccins en essai clinique sur l'homme (2 août 2021), 25 sont en phase III¹⁰, la dernière étape qui consiste à tester l'efficacité du vaccin à une grande échelle.

Parmi ces derniers, 5 sont actuellement en cours d'évaluation par le Comité des Médicaments à Usage Humain de l'EMA, sur la base des données non cliniques disponibles et des données d'études cliniques précoces disponibles.

LES VACCINS EN COURS D'ÉVALUATION PAR L'EMA EN JUILLET 2021¹¹:

Vaccin	Entreprise / Laboratoire	Date de début d'évaluation par l'EMA
CVnCoV	CureVac AG	12/02/2021
NVX-CoV2373	Novavax CZ AS	03/02/2021
Sputnik V (Gam-COVID-Vac)	Russia's Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology	04/03/2021
COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated	Sinovac Life Sciences Co., Ltd	04/05/2021
Vidprevtyn	Sanofi Pasteur	20/07/2021

¹⁰ https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/ (données du 02/08/2021)

¹¹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-under-evaluation# covid-19-vaccines-under-rolling-review-section> (données du 31/08/2021)



QUESTION 21

Quelle a été la place des personnes très âgées (> 75ans) dans les essais cliniques ?

Des recommandations de développement clinique existent et définissent les conditions de réalisation des études cliniques, et notamment, les populations à étudier dans ces études, qui sont, de manière générale, corrélées à la population cible identifiée pour la vaccination. Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) présente les résultats de ces études et une AMM est ainsi délivrée par les autorités sur la base de ces données, dans une indication précise et pour des populations de patients couvertes dans lesdites études cliniques.

Dans le cadre du développement des candidats vaccins, et notamment des quatre vaccins (Comirnaty®, Covid-19 Vaccine Moderna, Vaxzevria® et Covid-19 Vaccine Janssen) récemment autorisés par l'agence européenne du médicament, ces derniers ont inclus dans leurs développements cliniques des patients de 75 ans et plus et leurs indications thérapeutiques approuvées au niveau européen couvrent cette population.

Une fois l'AMM octroyée et la vaccination initiée en France pour ces produits, une surveillance nationale a été mise en place de manière adéquate afin de s'assurer de leur bonne tolérance. Cette surveillance renforcée est assurée en temps réel, au travers d'une enquête de pharmacovigilance qui mobilisent les centres de pharmacovigilance (CRPV), à partir des déclarations réalisées par les professionnels de santé ou par les personnes vaccinées. Chaque vaccin fait l'objet d'un rapport piloté par un binôme de CRPV et un comité de suivi se regroupe de façon hebdomadaire afin de détecter tout signal potentiel de vigilance.

Par le biais des déclarations de pharmacovigilance, de nouvelles données de tolérance sont collectées sur les populations vaccinées selon la stratégie vaccinale, notamment chez les personnes très âgées qui font partie intégrante de la phase 1 de la campagne, débutée en janvier 2021, et ceci permet entre autres de compléter les données collectées lors des études cliniques.