

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS**

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021-2022

N° 33

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Sandrine VERNA

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24 JUIN 2022

**Outils et flexibilités réglementaires permettant l'accès aux
traitements nécessaires à la gestion de la pandémie COVID-19 en
Europe**

JURY

Président : Mme Laurence DOUZIECH-EYROLLES, Pharmacien et Maître de
Conférence, Faculté de Pharmacie de Tours

Membres : Mme Christelle PETIT, Pharmacien, Directrice et Consultante Affaires
Pharmaceutiques chez ATESSIA, Life Science Advisors - Paris

Mme Jackie VERGOTE, Pharmacien et Maître de Conférence, Faculté de
Pharmacie de Tours

Mme Clémentine PIGNOL, Pharmacien Affaires Réglementaire chez
AstraZeneca - Courbevoie

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres 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.

Date : 24 juin 2022

L'étudiant

Mme VERNA Sandrine

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

A Mme Laurence Douziech-Eyrolles,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Christelle Petit,

Je te remercie chaleureusement d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Je te remercie pour tout le temps que tu m'as accordé, ton aide et pour tes conseils pertinents.

A Mme Jackie Vergote,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Pour votre enseignement et votre pédagogie que vous mettez au service des étudiants, recevez également ma gratitude.

A Clémentine Pignol,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour cette belle amitié et ces moments de complicité.

A l'ensemble de ma famille,

Vous m'avez toujours soutenu moralement au cours de ces 6 années d'études, un grand merci à tous, et plus particulièrement merci à :

Mes parents, pour votre amour, votre soutien, pour m'avoir encouragé à faire ces études et avoir toujours cru en moi. Merci de veiller sur moi depuis le premier jour, c'est grâce à vous, à votre éducation et vos valeurs que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

A mes grands-parents, vous qui m'inspirez tous les jours, au travers de vos belles valeurs que vous m'avez transmises. Mes papis, même si vous manquez à l'appel aujourd'hui, j'espère que vous me regardez de là où vous êtes et que vous êtes fiers du parcours de votre petite-fille.

A mes amies de toujours, mes sœurs de cœurs, Héroïse, Fabrine et Mégane,

« Après 7 ans il paraît que l'amitié c'est pour la vie, nous on a pris perpète alors ». Il paraît loin le temps de l'école primaire et du collège de la Vallée Violette... Malgré les kilomètres qui nous séparent, vous êtes toujours là. Merci pour votre amitié indéfectible, pour tous ces moments partagés depuis plus de 15 ans maintenant. Merci de m'avoir toujours soutenu et d'avoir été présentes dans les moments de doutes.

A mes amis de faculté Benoît, Juliette, Justine, Mathilde, Pauline et tant d'autres,

Merci d'avoir rendu ces 6 années de fac inoubliables, ces heures passées en amphi, ces soirées, ces WEI ; tous ces bons moments passés ensemble resteront gravés dans ma mémoire. Merci pour votre précieuse amitié.

A mes amies de Paris Meriem et Lucille,

Vous êtes mes plus belles rencontres de ces 3 dernières années, merci pour nos soirées parisiennes, votre présence et vos encouragements qui m'ont énormément aidé durant ces mois de rédaction et de préparation de thèse.

A mes collègues de Krka France,

Merci pour votre soutien au travail et vos encouragements tout du long de la rédaction de ma thèse. Renata, merci pour ta confiance quotidienne et ta disponibilité à toute épreuve pour répondre à toutes mes questions, qu'elles soient pertinentes ou non. Tout particulièrement, un grand merci à Sophie pour ton aide à la relecture et tes précieux conseils. Le projet TLT est enfin terminé !

Table des matières

Table des matières	7
Remerciements	5
Liste des abréviations	9
Liste des tableaux	12
Liste des figures	12
Introduction	13
Partie I - L'EMA et la gestion des nouvelles menaces pour la santé	14
I- Historique des menaces sanitaires au niveau européen et mondial	14
II- Le plan de gestion des menaces sanitaires	16
1. Objectif principal	16
2. Niveaux d'activation : menace sanitaire <i>versus</i> crise sanitaire	16
3. Répartitions des rôles et responsabilités	18
4. Aspects opérationnels	22
Partie II – COVID-19 - Un accompagnement accéléré lors de la recherche et du développement	24
I - Task-Force de l'EMA : la COVID-ETF	24
II - Avis scientifique	25
1. Avis scientifique standard	25
2. Avis scientifique rapide	29
III - Accord rapide des plans d'investigation pédiatrique et évaluation accélérée de la concordance entre le PIP et l'AMM	31
1. PIP standard	31
2. PIP accéléré	34
IV - Autorisations et gestion des essais cliniques	37
1. Autorisations des essais cliniques COVID-19 en France	37
2. Les recommandations européennes en matière d'essais cliniques COVID-19	45
3. Une dérogation temporaire pour les essais cliniques incluant des OGM	46
Partie III – COVID -19 - Une évaluation accélérée des procédures d'autorisation et post-autorisation	48
I - Les procédures rapides de l'EMA	48
1. La procédure d'examen continu dit « rolling review »	48

2. La procédure d'évaluation accélérée	53
II - L'Autorisation de mise sur le marché conditionnelle.....	56
1. Principe	56
2. Conditions pour les demandeurs.....	56
3. Demande d'AMM conditionnelle et évaluation par le CHMP	59
III - Flexibilités accordées pour l'étiquetage	60
1. Exemptions accordées aux vaccins COVID-19.....	61
2. Exemptions accordées aux traitements COVID-19.....	67
IV - Les AMM étendue à d'autres Etats Membres et extension d'indication.....	68
1. Procédure de reconnaissance mutuelle et <i>repeat-use</i> en zéro jours.....	68
2. Procédure d'extension d'indication : indication COVID-19.....	69
3. Cas particulier de la Dexaméthasone – Extension d'indication via <i>l'article 5(3)</i>	70
V - Usage compassionnel	72
1. Rôle de l'EMA dans les programmes d'usage compassionnel.....	72
2. L'usage compassionnel en France	73
Partie IV - Mise à disposition, déploiement et suivi des traitements utiles à la gestion de la crise sanitaire COVID-19.....	79
I - Flexibilités mises en place pour les GMP, GDP et les importations.....	79
1. Définitions	79
2. Certificats et inspections GMP/GDP	81
3. Qualification et validation des locaux, équipements et procédés de fabrication.....	82
4. Importation	84
II - Flexibilités des activités CMC post-AMM et pharmacovigilance	86
1. Modifications postérieures à l'approbation.....	86
2. Plan de pharmacovigilance	89
III - Flexibilités pour faciliter l'accès aux traitements et la gestion des pénuries.....	96
1. Actions de l'EMA.....	96
2. Mesures proposées par la Commission Européennes et leurs mises en place en France.....	97
Conclusion.....	103
Bibliographie.....	107
Annexe I	117
Annexe 2	127

Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AAP : Autorisation d'Accès Précoce

AESI : Evénements Indésirables d'Intérêt Particulier

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARM : Accord de Reconnaissance Mutuelle

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPPV : Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

CAPNET : Comité *Ad-hoc* de Pilotage National des Essais Thérapeutiques et autres recherches sur la Covid-19

CAT : Comité des médicaments de thérapie innovante

CE : Commission Européenne

CHMP : Comité des médicaments à usage humain

CMDh : Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées

CMS : État Membre Concerné

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

COVID-19 : Maladie à coronavirus 2019

CPC : Cadre de Prescription Compassionnelle

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CTFG : Groupe de facilitation des essais cliniques (*Clinical Trials Facilitation Group*)

DE : Directeur Exécutif

DEA : Directeur Exécutif Adjoint

DGS : Direction Générale de la Santé

ECDC : Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies

ECMP : Processus de gestion des changements exceptionnels (*Exceptional Change Management Process*)

eCTD : document technique commun électronique (*electronic Common Technical Document*)

EEE : Espace Economique Européen

EM : États Membres

EMA : Agence Européenne des Médicaments

ENCePP : Réseau européen des centres de pharmacoépidémiologie et de pharmacovigilance

EPITT : Outil Européen de Suivi des Problèmes de Pharmacovigilance (*European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool*)

ESI : nouveaux problèmes de sécurité (*Emerging Safety Issues*)

ETF : Task-force ad hoc de l'EMA (*EMA Task Force*)

GAS : Groupes d'Avis Scientifiques

GCP : Bonnes Pratiques Cliniques européennes (*Good Clinical Practices*)

GDP : Bonnes Pratiques de Distribution européennes (*Good Distribution Practices*)

GMP : Bonnes Pratiques de Fabrication européennes (*Good Manufacturing Practices*)

GTIN : numéro d'article commercial international (*Global Trade Item Number*)

GVP : Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance européennes (*Good Pharmacovigilance Practices*)

HAS : Haute Autorité de Santé

HERA : Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire

HMA : chefs des agences des médicaments (*Heads of Medicines Agencies*)

ICMRA : Coalition internationale des autorités de réglementation des médicaments

ICSR : Déclarations Individuelles d'Effets Indésirables Suspectés (*Individual Case Safety Reports*)

IWG : groupe de travail des inspections (*Inspectors Working Group*)

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

MITM : Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur

MoU : Memorandum d'entente

MRP : Procédure de Reconnaissance Mutuelle

NHRN : *National Healthcare Reimbursement Number*

NUI : Informations Non Urgentes

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

OMCL : Laboratoire Officiel de Contrôle des Médicaments

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAC : Modification post-approbation (*Post-authorization change*)

PDCO : Comité des médicaments pédiatriques

PGR : Plan de Gestion des Risques

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

PM : Project-managers

PPA : Plan de Poursuite des Activités

PRAC : Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance

PSMF : Dossier permanent du système de pharmacovigilance

PSUR : Rapports périodiques actualisés de sécurité

PUT(-RD) : Protocole d'Utilisation Thérapeutique (et de Recueil de Données)

QP : Personne Qualifiée (*Qualified Person*)

QRD : Revue qualité des documents (*Quality Review of Documents*)

RA : Alertes Rapides

RCC : Responsable de Coordination de Crise

RCP : Responsable de Coordination de Procédure

RCR : Responsable de Coordination Réglementaire

RCS : Responsable de Coordination Scientifique

RIPH : Recherches Impliquant la Personne Humaine

RMS : État Membre de Référence

RPE : Responsable Produit de l'EMA

RS : Responsable Scientifique

RSI : Règlement Sanitaire International

RTU : Recommandations Temporaires d'Utilisation

RUP : Procédure de Repeat-Use

SAWP : Groupe de travail sur les avis scientifiques (*Scientific Advice Working Party*)

SI RIPH : Système D'information des Recherches Impliquant la Personne Humaine

UE : Union Européenne

USPPI : Urgence de santé publique de portée internationale

TAMM : Titulaire d'Autorisation de Mise sur le Marché

Liste des tableaux

Tableau 1 - Urgences de Santé Publique de Portée Internationale déclarées par l'OMS (5) ...	15
Tableau 2 - Personnel impliqué et activités de l'EMA en fonction du niveau d'urgence activé	17
Tableau 3 - Activités des Responsables Coordination	20
Tableau 4 - Médicaments COVID-19 ayant reçu un avis scientifique de l'EMA	30
Tableau 5 - Liste des traitements prioritaires et date de leur inscription sur cette liste	42
Tableau 6 - Vaccins et traitements COVID-19 ayant bénéficié de l'examen continu et statut en date (mai 2022).....	52
Tableau 7 - Activités complémentaires de pharmacovigilance imposées qui sont des Obligations Spécifiques dans le cadre de l'AMM conditionnelle sous circonstances exceptionnelles de Spikevax	57
Tableau 8 - Vaccins et traitements COVID-19 ayant obtenu une AMM conditionnelle (avril 2022).....	60
Tableau 9 - Requis européens d'étiquetage et dérogations prévues dans le cadre de la pandémie COVID-19	62
Tableau 10 - Substances actives pour lesquelles une évaluation par l'EMA a été déclenchée sous l'article 5(3)	70
Tableau 11 - Cadre législatif et condition d'accès précoce et d'accès compassionnel.....	75
Tableau 12 - AAC en cours ou terminées dans l'indication COVID-19.....	78
Tableau 13 - Spécialités vétérinaires pouvant être utilisées chez l'Homme dans le cadre de l'urgence sanitaire pour faire face à la pandémie de COVID-19 (103).....	100

Liste des figures

Figure 1 – Evaluation d'un PIP standard versus PIP accéléré (12).....	36
Figure 2 - Processus d'évaluation et d'autorisation standard en comparaison avec un examen continu d'un vaccin COVID-19 à l'échelle européenne	50
Figure 3 - Procédé de libération de lot (74).....	81
Figure 4 - Surveillance des vaccins COVID-19 en France (90)	93

Introduction

Depuis son émergence à Wuhan en Chine en décembre 2019, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) provoquée par le coronavirus 2 associé au syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) s'est développée en une pandémie mondiale en quelques mois.

Le SRAS-CoV-2 est un bêta-coronavirus étroitement lié au coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) et au coronavirus lié au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) qui ont provoqué des flambées épidémiques respectivement en 2002 et 2012. Cependant, ces précédentes épidémies n'ont pas provoqué de situation d'urgence sanitaire mondiale aussi dramatique que le SRAS-CoV-2. En Europe il a été dénombré 143 150 277 cas de COVID-19 et 1 092 512 morts depuis le 1^{er} janvier 2020, en date du 29 mai 2022. (1)

La communauté mondiale des chercheurs a été confrontée à des demandes urgentes de développement de protocoles de traitements efficaces et, surtout, de vaccins contre l'agent pathogène. En effet, des vaccins sûrs et efficaces qui confèrent une immunité aux populations, et des traitements efficaces pour ceux qui sont infectés et qui développent les symptômes de la COVID-19, sont les seules solutions à long terme qui permettront de revenir à une vie normale tant sur le plan de la société que de l'économie, tout en limitant les pertes humaines.

La pandémie COVID-19 a eu un impact sur tous les aspects du développement, de la fabrication, de l'autorisation et de la pharmacovigilance des médicaments et vaccins en Europe. Alors que la pandémie s'intensifiait, les autorités de l'Union européenne (UE) ont introduit des flexibilités réglementaires pour soutenir le développement et accélérer l'évaluation et l'autorisation de traitements potentiels et de vaccins contre la COVID-19. En effet, en temps normal le développement d'un vaccin nécessite sept à dix ans en moyenne (2). En outre, les autorités réglementaires européennes ont reconnu la nécessité d'introduire des flexibilités réglementaires pour assurer la continuité des activités afin que les progrès scientifiques ne soient pas entravés et que les patients aient un accès continu aux vaccins et aux traitements.

Ces flexibilités incluent des outils réglementaires, existant déjà avant cette pandémie, qui avaient été mis en place par l'EMA afin de rendre certains médicaments disponibles à un stade précoce et d'optimiser leur développement en Europe. Ces outils interviennent à différents stades du développement du médicament et reposent notamment sur le soutien précoce et continu de l'EMA et autres instances d'évaluation et sur des voies particulières d'autorisation de mise sur le marché fondées sur l'évaluation du risque.

De plus, bien que nécessaires pour combattre la pandémie, les restrictions et les mesures de santé publique mises en place de manière exceptionnelle, ont eu un impact sur les procédures habituelles utilisées par les autorités réglementaires nationales et les fabricants pour promouvoir le développement et l'accès aux produits pharmaceutiques nécessaires pour la COVID-19 et d'autres programmes de santé publique. En réponse, de nouveaux outils et flexibilités réglementaires ont été établis spécifiquement pour les médicaments COVID-19 afin d'en faciliter l'accès rapide tout en garantissant leur qualité, sécurité et efficacité.

Partie I - L'EMA et la gestion des nouvelles menaces pour la santé

I- Historique des menaces sanitaires au niveau européen et mondial

Entre 1830 et 1847, l'Europe est dévastée par les épidémies de choléra qui ont servi de catalyseur à une importante diplomatie en matière de gestion des maladies infectieuses et à une coopération à grande échelle dans le domaine de la santé publique lors de la Première Conférence sanitaire internationale de Paris en 1851.

La Constitution de l'OMS est entrée en vigueur en 1948 et, en 1951, les États Membres de l'OMS adoptent un premier Règlement Sanitaire International (RSI) qui s'inscrit dans le droit international comme juridiquement contraignant. (3)

Le Règlement révisé une première fois en 1969 couvrait à l'origine six « maladies quarantenaires » : le choléra, la peste, la fièvre jaune, la variole, la fièvre récurrente et le typhus. Il a été ensuite modifié en 1973 et 1981, principalement pour ramener le nombre de maladies couvertes de six à trois (fièvre jaune, peste et choléra) et pour marquer l'éradication mondiale de la variole. (4)

En 1995, l'OMS relance un processus de révision du RSI de 1969, accéléré par l'épidémie de Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) qui a sévi de 2002 à 2004. Un nouveau RSI est adopté par consensus en 2005.

Le nouveau RSI définit le terme de USPPI comme « un événement extraordinaire dont il est déterminé qu'il constitue un risque pour la santé publique dans d'autres États en raison du risque de propagation internationale de maladies et qu'il peut requérir une action internationale coordonnée ». Le RSI révisé renforce les devoirs des États en termes de surveillance et d'actions pour faire face aux maladies et oblige également chaque État à évaluer et notifier à l'OMS les risques sanitaires sur son territoire. La définition de l'USPPI suppose une situation :

- grave, soudaine, inhabituelle ou inattendue ;
- qui a des répercussions pour la santé publique au-delà des frontières nationales de l'État touché ;
- et qui peut exiger une action internationale immédiate.

Entre 2009 et 2020, 6 USSPI ont été déclarées, la première concernait la pandémie de grippe A (H1N1) (Tableau 1).

Le 30 Janvier 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé déclare l'apparition d'une USPPI, la COVID-19, puis le 11 Mars 2020, celle-ci est caractérisée en tant que pandémie.

Tableau 1 - Urgences de Santé Publique de Portée Internationale déclarées par l'OMS (5)

Date	Agent pathogène	Urgence	Motif
26 avril 2009	Virus de la grippe A (H1N1)	Pandémie de Grippe A (H1N1) de 2009	Transmission inter-humaine confirmée d'une nouvelle souche virale émergente A (H1N1) non contenue.
5 mai 2014	Poliovirus	Éradication de la poliomyélite	Propagation de cas sauvages et vaccinaux dans des pays indemnes
8 août 2014	Virus Ebola	Épidémie de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest	Virulence du virus, risques internationaux, et faiblesse des systèmes de santé des pays concernés, nécessitant une réponse internationale
1er février 2016	Virus Zika	Épidémie de maladie à virus Zika en Amérique	Préoccupation internationale (Brésil, France, États-Unis) sur le lien potentiel entre virus Zika et anomalie congénitale (microcéphalie)
17 juillet 2019	Virus Ebola	Épidémie de maladie à virus Ebola au Kivu	Cas survenus dans une ville (Goma) de près de 2 millions d'habitants avec un aéroport international.
30 janvier 2020	SARS-CoV-2	Flambée épidémique due au 2019-nCoV7	Transmission interhumaine à l'extérieur de la Chine

En Europe, la Décision 1082/2013/EU relative aux menaces transfrontalières graves sur la santé est entrée en vigueur le 6 novembre 2013. Elle est conforme au Règlement Sanitaire International (RSI) de 2005 et fixe des règles pour la surveillance épidémiologique ainsi que pour la surveillance des menaces transfrontalières graves sur la santé, l'alerte précoce et la lutte contre celles-ci (notamment la planification de la préparation et de l'intervention s'y attachant) afin de coordonner et de compléter les politiques nationales. (6)

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en tant qu'organisme de l'Union Européenne est responsable de la coordination des ressources scientifiques existantes pour l'évaluation, la surveillance et la pharmacovigilance des médicaments. L'EMA a publié un plan décrivant les actions à entreprendre en réaction aux menaces transfrontalières émergentes pour la santé. Ce plan est basé sur celui relatif à la pandémie influenza publié par l'EMA en 2006 et reflète l'expérience gagnée durant la pandémie H1N1 de 2009 ainsi que l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014-2016.

Ce plan de gestion des menaces sanitaire est détaillé dans la sous-partie suivante. (7)

II- Le plan de gestion des menaces sanitaires

1. Objectif principal

Le plan fournit des recommandations internes sur les activités de l'EMA lors d'une menace sanitaire, par exemple sur les rôles et responsabilités de ses employés et des comités scientifiques. Il couvre aussi différents types de procédure, tels que l'avis scientifique rapide pour les médicaments en cours de développement et les procédures d'approbation « fast-track », comme des vaccins et antiviraux pour la prévention et le traitement de maladies causées par la propagation d'un virus émergent. (7)

Les objectifs globaux du plan sont :

- d'initier et coordonner les activités scientifiques et réglementaires en impliquant l'ensemble des parties concernées à l'EMA, le réseau européen de réglementation des médicaments dont les groupes d'experts, les autorités nationales compétentes et la Commission Européenne, ainsi que le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC) et les Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments (OMCL), le cas échéant ;
- de gérer et coordonner les discussions sur le développement, l'autorisation et la surveillance des médicaments pertinents à utiliser en réponse à une menace sanitaire.
- de fournir à la Commission Européenne, les autorités nationales compétentes, les autorités de santé publique dans les États Membres et l'EDCD, les résultats des évaluations des médicaments ;
- de fournir un soutien aux partenaires internationaux, aux acteurs impliqués dans la recherche et le développement de médicaments, et aux autorités de santé publique en dehors de l'Europe, par exemple l'OMS.

2. Niveaux d'activation : menace sanitaire *versus* crise sanitaire

Ces objectifs clés peuvent ou ne peuvent pas être tous applicables dans l'immédiat en fonction de différents scénarios (voir tableau 2) : il existe différents niveaux d'activation du plan de menace sanitaire qui se traduisent par des degrés différents d'implication du personnel de l'EMA. Le Directeur Exécutif (DE) ou le DE Adjoint (DEA) active les niveaux 2 à 4 dans les situations suivantes :

- Détermination par l'OMS ou la Commission Européenne d'une USPPI, selon l'article 12 de la Décision 1082/2013/EU. (6)
- Déclaration d'une pandémie par l'OMS ou la Commission Européenne, par exemple, pendant la période de propagation de la grippe humaine causée par un nouveau sous-type. Cela conduira automatiquement à l'activation du niveau 4.

Il est également possible qu'une menace sanitaire émergente puisse, dès son commencement, faire l'objet d'un suivi par l'EMA quand il est encore incertain qu'elle conduira à une déclaration formelle des organismes officiels. Dans cette situation définie par le niveau 1, il n'est pas obligatoire d'obtenir une décision formelle du DE/DEA d'activer le plan en raison de l'incertitude sur l'évolution de la menace vers une urgence déclarée.

Par conséquent, le Directeur du bureau du domaine thérapeutique concerné (par ex. Anti-infectieux et vaccins contre les menaces sanitaires de nature biologique) doit être considéré comme le Responsable Scientifique (RS) et le contact de référence pour toute menace

sanitaire émergente jusqu'à ce qu'un statut d'urgence déclarée soit confirmé. Le RS doit toujours être contacté au début des activités du plan de menace sanitaire. Cela représente le niveau minimal d'activation du plan. La menace sanitaire émergeant, les comités scientifiques de l'EMA et le réseau d'experts de l'UE seront informés et la task-force ad hoc de l'EMA (ETF) sera activée comme indiqué dans le tableau 2. L'ETF et les comités discuteront des plans de développement des médicaments et des actions réglementaires.

Le niveau maximum d'activation du plan correspond au statut de crise sanitaire (niveau 4) lorsque le Plan de Poursuite des Activités (PPA) est activé, soit en raison d'un déménagement du personnel vers une localisation éloignée ou en raison d'un transfert interne de personnel pour faire face à une situation de crise. Après confirmation d'une menace sanitaire ou d'une crise, le Responsable de Coordination de Crise (RCC) prendra en charge la responsabilité globale de la coordination et le RS continuera de diriger les activités scientifiques.

Le tableau 2 présente un aperçu schématique d'exemples de situations de menace sanitaire et les conséquences de l'activation des différents niveaux d'urgence.

Tableau 2 - Personnel impliqué et activités de l'EMA en fonction du niveau d'urgence activé

Niveau d'urgence	Equipes impliquées	Personnel/Experts	Activités
Menace sanitaire			
Niveau 1 (épidémies déclarées)	Responsable scientifique (RS) Task-force ad hoc de l'EMA (EMA Task Force – ETF)	Directeur du bureau du domaine thérapeutique Présidence du CHMP + experts du CHMP/Groupe de travail concernés	Les activités sont scientifiques et liées au produit, le RS prend la direction, l'équipe d'intervention est informée
Niveau 2 USPPI déclarée	Equipe d'intervention ETF	RS, RCC, directeur de l'EMA Personnels opérationnels si besoin Présidence du CHMP/PRAC/PDCO/GROUPES de travail + d'autres experts pertinents	Les activités sont les mêmes que celles du niveau 1 + alertes des médias et accélération des communications avec les autres institutions (non)UE
Niveau 3 USPPI déclarée (Impact plus important sur la santé public UE et sur les communications)	Equipe Stratégique Equipe d'intervention ETF + GAS	DE/DEA Personnel additionnel impliqué pour soutien Personnels opérationnels si besoin Présidence du CHMP/PRAC/PDCO/ GROUPES de travail + d'autres	Les activités sont les mêmes que celles du niveau 2 mais plus intenses avec des procédures en cours pour les médicaments.

Niveau d'urgence	Equipes impliquées	Personnel/Experts	Activités
		experts pertinents Experts du GAS	
Crise			
Niveau 4 USPPI ou pandémie déclarée (Santé publique dans l'UE sévèrement impactée)	Equipes exécutives et stratégiques PPA activé ETF + GAS	L'ensemble du personnel ci-dessus + personnel additionnel de soutien et relocalisation de ressources supplémentaires si nécessaire Présidence du CHMP/PRAC/PDCO/ Groupes de travail + (co)- rapporteurs et évaluateurs Experts des GAS	Les activités peuvent impliquer un nombre important de personnel Besoin potentiel d'autoriser rapidement des médicaments.

3. Répartitions des rôles et responsabilités

3.1. *Equipe stratégique de menaces sanitaires*

L'Equipe stratégique de menaces sanitaires est composée du Directeur Exécutif (DE) et du DE adjoint (DEA). L'équipe stratégique est impliquée dès l'apparition de la menace/crise sanitaire (niveaux 3 et 4) mais n'a pas de rôle dans les activités quotidiennes. Elle doit tenir compte des principaux aspects scientifiques, réglementaires et communicationnels. Leurs autres fonctions seront couvertes dans le Plan de Poursuite des Activités, si celui-ci est activé.

L'équipe stratégique de menaces sanitaires doit être assistée par le RCC, le RS ou l'équipe d'intervention, et au besoin également par le personnel opérationnel (support technique) en tenant compte du niveau de la situation d'urgence.

En cas d'urgence de niveau 4 (crise), lorsqu'une réponse rapide est demandée, le DE avec le DEA peuvent prendre des décisions exécutives par intérêt de santé publique avec le soutien des équipes d'intervention.

3.2. *Equipe d'intervention de menaces sanitaires*

L'Equipe d'intervention est composée des fonctions suivantes : le Responsable Scientifique (Directeur du bureau du domaine thérapeutique concerné), le Responsable Coordination de Crise (RCC), un représentant de l'équipe des Affaires Internationales et le Directeur du bureau des médias et des relations publiques.

Au début de toute menace émergente, par exemple avant que les déclarations formelles ne soient publiées par les organismes officiels, le RS doit être le point de contact initial pour toute interaction avec les intervenants externes et pour toute coordination au sein du réseau. Il peut être l'unique personne impliquée dans la gestion de la menace sanitaire émergente au niveau 1 du plan de menace sanitaire (voir tableau 2). Dans ce cas, le responsable scientifique veille à ce que les autres membres de l'équipe responsable soient tenus informés de la menace

dès que possible en diffusant un bref résumé de la situation par courrier électronique ou par un rapport de situation dit « de niveau élevé ».

Le RS travaillera en étroite liaison avec les Comités de l'EMA (CHMP, PRAC, PDCO selon les besoins) et en particulier avec les experts du réseau de l'UE représentés au sein de l'ETF.

Dans le cas d'urgence de niveau 2 à 4, l'équipe d'intervention sera régulièrement impliquée dans la gestion des activités liées à la menace sanitaire. Au sein de l'équipe, les activités scientifiques sont coordonnées par le Responsable Scientifique tandis que le Responsable Coordination de Crise assume le rôle de coordinateur principal. De plus, étant en charge de la rédaction du rapport de situation des activités, il doit être tenu informé de tous les développements internationaux, institutionnels et scientifiques relatifs à la menace émergente. Le responsable scientifique maintient la surveillance des activités de soutien scientifique tout au long de la situation d'urgence, y compris des interactions avec les parties prenantes et les partenaires. L'expertise spécifique d'autres bureaux sera identifiée et impliquée au besoin.

L'équipe de Liaison Institutionnelle de l'UE sera impliquée dans les activités de l'Equipe d'intervention selon les besoins et sur la base du degré de coopération et d'interactions avec les institutions de l'UE.

Pendant la menace/crise sanitaire de niveaux 3 et 4 et en fonction du besoin identifié, des membres supplémentaires du personnel peuvent assister aux réunions tenues par l'équipe d'intervention ou peuvent fournir un soutien scientifique/réglementaire pour faciliter les opérations de l'équipe; ce personnel supplémentaire peut inclure les chefs de Service/Bureau de : Qualité, Affaires Réglementaires, Médicaments Pédiatriques et Avis Scientifique. D'autres membres ad hoc peuvent être directement ou indirectement impliqués à tout moment dans les activités de l'équipe d'intervention selon la nature de la menace sanitaire.

Le rôle principal de l'équipe d'intervention est d'assurer que le plan de menace/crise sanitaire est suivi et que les activités opérationnelles sont conduites pendant la menace/crise sanitaire, par exemple la liaison des parties prenantes, l'implémentation de la stratégie de communication, la gestion de la charge de travail et la représentation de l'EMA lors de réunions externes et internes, le cas échéant. L'équipe d'intervention présente un rapport à l'équipe stratégique si besoin.

Une fois les responsabilités opérationnelles et ressources définies au commencement de la menace/crise sanitaire, l'équipe d'intervention se réunit, en principe, lorsque les problèmes ne peuvent pas être résolus au sein d'une seule entité opérationnelle ou lorsqu'une discussion interdisciplinaire est nécessaire.

3.3. Personnel opérationnel impliqué dans les activités de menaces sanitaires

A l'apparition de la menace sanitaire (niveau 1), le besoin d'impliquer des entités opérationnelles est évalué par le RS au cas par cas. Selon le besoin, des collaborateurs peuvent être impliqués selon des besoins spécifiques, par exemple des administrateurs scientifiques des bureaux des Anti-infectieux et vaccins, Biostatistiques et soutien méthodologiques, ou les bureaux Qualité.

A partir du niveau 2, le personnel opérationnel clé impliqué en dehors du RCC inclut un Responsable de Coordination Scientifique (RCS, par ex. un représentant du bureau des anti-infectieux et vaccins dans le cas d'une menace biologique), un Responsable de Coordination Réglementaire (RCR) et un Responsable de Coordination de Procédure (RCP).

Ces derniers travaillent en étroite collaboration avec l'équipe d'intervention en mettant en œuvre leurs décisions et en s'assurant que l'information circule jusqu'au Responsable Produit de l'EMA (RPE)/Project-managers (PMs)/autres membres de l'équipe produit, comités et groupes de travail, c'est-à-dire en mettant en œuvre les activités de crises de l'EMA. Les rôles principaux des coordinateurs sont résumés dans le tableau 3, mais peuvent être réajustés selon les besoins.

Tableau 3 - Activités des Responsables Coordination

Responsable Coordination de Crise	Responsable Coordination Scientifique	Responsable Coordination Procédure
Organise les réunions présidées par l'équipe stratégique, l'équipe d'intervention et le personnel opérationnel	Organise les réunions des comités de groupe d'experts par ex. les réunions de la task force de l'EMA dédié aux avis scientifiques	Organise les interactions quotidiennes avec les parties prenantes internes et externes telles que les industriels et les Rapporteurs pour les activités d'évaluation
Coordonne les commentaires et rédactions des projets de l'EMA	Rédige le contenu des briefings (conclusions scientifiques, minutes, révision des rapports d'évaluation du CHMP)	Gère les procédures d'évaluation (rolling reviews et procédure standard)
Coordonne les communications de crises aux parties prenantes avec la division scientifique	S'assure que les informations adéquates circulent jusqu'au groupes d'experts et aux groupes de travail concernés, si besoin en plus de l'ETF	S'assure de la bonne transmission des informations jusqu'aux comités.
Cartographie les demandes pour les représentations de l'EMA aux réunions externes et au niveau international/CE et ECDC	S'assure des briefings périodiques de l'Équipe de direction des médicaments (Questions scientifiques)	-
Suit les besoins en ressources pour la crise pour s'assurer qu'ils sont examinés par la direction.	Assure un examen adéquat de la progression de la maladie et de la diffusion interne des informations en utilisant les renseignements provenant de l'ECDC/OMS etc.	-

*Activités internationales gérées par le bureau international de l'EMA

Les autres membres du personnel régulièrement impliqués en soutien opérationnel peuvent inclure des administrateurs scientifiques des bureaux Qualité, Médicaments Pédiatriques, Communications et Avis Scientifique.

De plus, selon la nature de la menace/crise sanitaire, un personnel ad hoc peut aussi être impliqué/consulté : administrateurs scientifiques des bureaux Qualité et Fabrication, Clinique et non-clinique, Suivi et gestion des incidents, Patients et Professionnels de santé, Biostatistique et soutien méthodologique, Pharmacologie Clinique et support non-clinique, médicaments orphelins, Examen des étiquetages et Département Juridique.

Si une crise est confirmée (niveau 4), il peut être nécessaire d'impliquer un plus grand nombre de personnel selon leur expertise spécifique de la crise sanitaire, en incluant le Responsable Produit de l'EMA (RPE), Project Managers (PMs) et des administrateurs scientifiques supplémentaires de Disciplines Scientifiques spécialisées. Le personnel en renfort fournira davantage de ressources pour contribuer aux activités des équipes Produits et veiller à ce qu'un retour d'information adéquate nécessaire à la coordination soit transmis au RCS et au RCP.

3.4. Groupes experts

Il est convenu que des groupes experts spécifiques tels que la *task force* de l'EMA (*EMA Task Force ETF*) et les Groupes d'Avis Scientifiques (GAS) assistent le CHMP, PRAC et PDCO, ou prennent part au nom du CHMP aux discussions scientifiques précoces et aux avis produits si nécessaire. Sous la direction et la supervision du CHMP, l'ETF peut être mandaté pour :

- Fournir des conseils aux fabricants sur le développement de médicaments, par ex. vaccins/antimicrobiens, contre la menace sanitaire émergente ;
- Contribuer à l'évaluation du produit concerné et les activités de surveillance post-autorisations ;
- Préparer les positions spécifiques/ entrée dans les Questions/Réponse ;
- Interagir avec les parties prenantes ;
- Maintenir la coopération européenne et internationale.

Au commencement de toute menace sanitaire, il n'est pas forcément nécessaire d'impliquer l'ETF au complet, c'est pourquoi un sous-groupe ad hoc de l'ETF doit être défini basé sur le besoin réel. S'il existe un besoin d'agir rapidement pour faire face à une urgence croissante, les 3 présidents des Comités pour les médicaments humains attendus pour être particulièrement impliqués dans la menace sanitaire (CHMP, PRAC, PDCO), avec le soutien des présidents des Groupes de Travail des domaines thérapeutiques concernés (par ex. Groupe de travail vétérinaire ou maladies infectieuses pour les menaces sanitaires biologiques) et le Responsable Scientifique, discuteront si besoin avec le DE/DEA.

Le Conseil de Coordination Scientifique, qui réunit les Présidents de tous les Comités scientifiques de l'EMA, est également disponible comme plateforme de discussion et peut être impliqué pour faciliter les décisions réglementaires en cas d'urgence.

Une des activités principales de l'ETF (ad hoc) est de fournir un conseil scientifique spécifique au produit aux fabricants pour le compte du CHMP. Au niveau 1 d'urgence, les premières interactions avec les sponsors se produiront probablement dans un cadre formel, c'est-à-dire par téléconférence avec le RS/ETF ad hoc. Aux niveaux d'urgence supérieurs et à mesure que les produits approchent des phases de développement clinique, l'ETF devra effectuer des procédures officielles d'avis scientifique. S'il est nécessaire de fournir des réponses rapidement, la procédure d'avis scientifique dite rapide devra être utilisée et peut inclure une discussion de l'avis avec d'autres autorités de régulation le cas échéant.

Les GAS conserveront leur rôle de groupe consultatif d'experts externes auprès de l'ETF et du CHMP sur des questions spécifiques, conformément au mandat du GAS en situation de non urgence.

4. Aspects opérationnels

4.1. *Faciliter l'aspect réglementaire des essais cliniques*

D'un point de vue réglementaire, il est nécessaire de faciliter la conception des essais cliniques dans un contexte de menace sanitaire émergente en acceptant des principes clés. La conception d'un essai clinique peut sensiblement différer en fonction de la menace sanitaire et le type de produit. La possibilité d'une interaction/consultation informelle précoce avec l'EMA et l'ETF, et des procédures structurées telles que l'avis scientifique rapide (SAWP/CHMP) peuvent être proposées tant aux fabricants de médicaments qu'aux académiques/investigateurs. Les discussions et projets en cours des parties prenantes seront pris en compte lorsque la stratégie sera définie de manière plus approfondie.

Des incitations au développement telles que la désignation rapide de médicaments orphelins ont également été utilisées dans des situations d'urgence antérieures et peuvent être prises en compte le cas échéant.

4.2. *Aspects relatifs aux procédures*

Dans le contexte d'une menace sanitaire émergente causée par, par exemple, un risque biologique, des procédures détaillées ont été mises en place pour :

- Un avis scientifique rapide pour les produits en développement ;
- L'approbation en *fast-track* des médicaments, par exemple, vaccins et antimicrobiens pour la prévention et le traitement d'une menace sanitaire émergente, via la procédure centralisée ;
- Le suivi post-autorisation des produits autorisés par procédure centralisée, par exemple, les nouvelles données sur l'efficacité et l'innocuité ;
- Réagir à tout signalement de sécurité résultant de l'utilisation de produits autorisés en dehors de la procédure centralisée, par exemple de l'utilisation de substances actives en vrac d'antimicrobiens autorisés par procédure centralisée.

4.3. *Aspects pédiatriques*

Certains aspects liés aux activités pédiatriques lors d'une urgence ont été considérés et les recommandations pour les gérer sont résumées ci-dessous :

- Le Président du Comité Pédiatrique de l'EMA (PDCO) ou un remplaçant désigné dans l'ETF doit permettre la circulation des informations entre ce groupe et le PDCO ;
- Une mini-équipe de l'EMA/PDCO composés de 2-3 membres du PDCO et d'au moins un coordinateur Pédiatrique de l'EMA, avec une certaine expérience, devra être mis en place pour rédiger si nécessaire des orientations générales sur les exigences pédiatriques et gérer les éventuelles demandes de Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) ;
- Etant donné la grande diversité des menaces sanitaires potentielles, une approche standard du PIP n'est pas jugée faisable dans la plupart des cas. A la place, une approche au cas-par-cas rapide, informelle et flexible sera prise dans le respect des exigences législatives.
- Les opinions du PDCO sur les PIP importants devraient être adoptées à travers une procédure écrite, plus rapide que le calendrier de la procédure habituelle si nécessaire, et adaptée.

- Il est fortement conseillé aux demandeurs de prendre en compte les exigences pédiatriques dès le début du développement et de contacter le bureau des médicaments pédiatriques de l'EMA dès que possible (paediatrics@ema.europa.eu), afin d'éviter tout retard éventuel de l'autorisation de mise sur le marché.

4.4. *Aspects de pharmacovigilance*

Les activités de pharmacovigilance en cas de menace sanitaire émergente sont renforcées, et un certain nombre d'outils et de processus qui pourraient être utilisés dans ces situations sont en place. Les principaux éléments à considérer sont résumés ci-dessous :

- Les activités liées à la gestion des signalements devront être renforcées et/ou accélérées pendant l'urgence ou l'utilisation massive de nouveaux produits ou de produits déjà autorisés. Pour les produits autorisés, les exigences de détection des signalements sont décrites dans la législation, les lignes directrices de Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (GVP) et les procédures applicables de l'EMA.
- Les nouveaux problèmes de sécurité (*Emerging safety Issues* - ESIs) sont des problèmes de sécurité considérés par un titulaire d'AMM (TAMM) comme nécessitant une attention urgente de la part de l'autorité compétente en raison de l'impact potentiel majeur sur le rapport bénéfice/risque du médicament et/ou sur les patients ou la santé publique et le besoin potentiel d'une action réglementaire rapide et d'une communication avec les patients et les professionnels de santé. Lorsque le TAMM dans l'UE a connaissance d'une ESI quelle qu'en soit la provenance, il doit le notifier par écrit à l'autorité ou aux autorités compétentes des États Membres où le médicament est autorisé et à l'EMA. Le processus est actuellement en place et des ressources supplémentaires pourraient être allouées en cas d'utilisation accrue de ce processus.
- L'échange rapide d'information sur les problèmes de pharmacovigilance entre l'EMA, les États Membres et la Commission Européenne peut avoir lieu via l'Outil Européen de Suivi des Problèmes de Pharmacovigilance (*European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool* (EPITT)). Les canaux de communication EPITT mis en place sont les alertes rapides (RA) et les informations non urgentes (NUI). Actuellement, les ressources sont allouées en fonction du nombre actuel de notifications EPITT. En cas d'augmentation de ces notifications, comme en situation de crise, il pourrait être nécessaire de renforcer le fonctionnement de l'EPITT en allouant des ressources supplémentaires, au besoin.

Partie II – COVID-19 - Un accompagnement accéléré lors de la recherche et du développement

De manière similaire aux réponses mises en place face aux menaces passées de santé publique telle qu'Ebola, l'Agence européenne des médicaments ainsi que les comités scientifiques responsables et leurs groupes de travail, ont mis en œuvre des procédures rapides, en collaboration avec la Commission européenne, pour soutenir le développement de traitements et de vaccins contre la COVID-19. Comme expliqué précédemment, le Plan relatif aux menaces sanitaires émergentes prévoit que des procédures soient mises en place afin que les différentes activités d'examen soient adaptées aux besoins de la situation de menace/crise sanitaire. Tout en respectant les exigences réglementaires et les principes fixes des procédures d'examen (par exemple, l'indépendance des experts), celles-ci visent, dans des délais appropriés à la situation d'urgence, à fournir gestion des activités d'évaluation des médicaments la plus performante afin de mener à des résultats scientifiquement robustes.

I - Task-Force de l'EMA : la COVID-ETF

En avril 2020, dans le cadre de son plan relatif aux menaces pour la santé, l'EMA a également créé en son sein une *task-force* sur la pandémie de COVID, la COVID-ETF (COVID-19 EMA pandemic Task Force). Son rôle est d'apporter une aide aux pays membres de l'Union Européenne et à la Commission Européenne pour prendre des décisions réglementaires rapides et coordonnées concernant les médicaments en lien avec la COVID-19, notamment sur le développement, l'autorisation et la surveillance de la sécurité des traitements et vaccins à potentiel dans le traitement et la prévention de la COVID-19.

La COVID-ETF, présidée par l'EMA, est composée du président et du vice-président du CHMP, le PRAC, le PDCO et les groupes de travail concernés, ainsi que le CMDh et le CTFG. Il inclut des Rapporteurs et Co-rapporteurs du CHMP des médicaments et vaccins contre la COVID-19, ainsi que des experts supplémentaires si nécessaire, y compris ceux impliqués dans l'évaluation des demandes reçues au niveau national.

Les activités de cette *task-force* sont les suivantes :

- Fournir une révision en continu des données probantes nouvellement arrivées afin de parvenir à une méthode d'évaluation des thérapies ou vaccins contre la COVID-19 prometteurs plus efficace,
- Obtenir les données des développeurs et l'engagement de discussions préliminaires à leur côté ;
- Fournir un appui scientifique en collaboration avec le *Clinical Trials Facilitation Group* (CTFG) pour simplifier les études cliniques conduites en UE pour les médicaments les plus prometteurs contre la COVID-19 ;
- Fournir des commentaires sur les plans de développement de médicaments COVID-19 lorsqu'un avis scientifique formel rapide n'est pas encore réalisable, par exemple lorsque le produit est considéré comme n'étant pas assez mature par l'EMA ;
- Conseiller le groupe de travail sur les avis scientifiques (SAWP) ou le CHMP sur les avis scientifiques officiels et les évaluations liées aux médicaments ;
- Contribuer aux activités du Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) sur les questions de sécurité émergentes liées aux produits contre la COVID-19 ;
- Assurer une coopération étroite avec les acteurs et les organisations européennes et internationales concernées.

II - Avis scientifique

Un laboratoire développeur peut demander à n'importe quel stade du développement d'un médicament, le soutien et l'assistance de l'EMA sur les meilleures méthodes et plans d'études permettant de produire des données solides sur l'efficacité et la sécurité d'un médicament. C'est ce qu'on appelle un avis scientifique.

La procédure d'avis scientifique est un outil majeur de l'EMA pour soutenir le bon développement des médicaments. L'avis scientifique rapide a été mis en place depuis mai 2020 pour la gestion de la crise COVID-19. Il est disponible pour l'AMM initiale de nouvelles substances actives et les demandes d'extension d'indication pour les médicaments déjà autorisés et pouvant être utilisés contre la COVID-19.

L'avis scientifique rapide repose sur les principes généraux de l'avis scientifique dit standard.

1. Avis scientifique standard

Pour obtenir l'AMM d'un médicament, les développeurs de médicaments doivent prouver 3 critères primordiaux : l'efficacité, la sécurité et la qualité. Ces critères sont justifiés par les données et preuves générées tout au long du développement du médicament qui peut nécessiter à lui seul dix à quinze ans de recherche en moyenne et dépasser le million de dollars en coût total.

Une des missions de l'EMA est de « conseiller les entreprises sur la conduite des différents essais et études nécessaires pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments » selon l'Article 57-1(n) du Règlement (EC) No 726/2004 du Conseil et Parlement Européen (8). Par conséquent, la procédure d'avis scientifique a été établie par l'EMA pour soutenir le développement appliqué et dans un délai raisonnable de médicaments de qualité, efficaces et sûrs, dans l'intérêt des patients. L'EMA fournit des avis aux développeurs de médicaments sur la manière la plus appropriée de générer des preuves solides sur les avantages et les risques d'un médicament permettant ainsi de justifier les 3 critères préalablement cités.

N'importe quel médicament peut bénéficier des avis scientifiques de l'EMA, quel que soit le type de procédure d'autorisation de mise sur le marché, indépendamment de leur éligibilité à la procédure d'autorisation centralisée.

Pour les médicaments humains, les avis scientifiques sont donnés par le CHMP sous les recommandations du SAWP (*Scientific Advice Working Party*), un groupe d'expert multidisciplinaire de 36 membres sélectionnés selon leur expertise scientifique complémentaire. Les experts du SAWP fournissent ces avis en répondant à des questions scientifiques posées par le laboratoire développeur sur le développement d'un médicament donné. Le développeur présente la façon dont il planifie de développer son médicament et met en évidence les questions qui se posent et les solutions possibles. L'EMA donne ensuite un avis sur ces propositions.

Il est important de spécifier que l'avis scientifique est un avis prospectif et n'est pas une évaluation anticipée des risques et bénéfices d'un médicament. C'est-à-dire, lors de la production d'un avis scientifique, l'EMA n'évalue pas les résultats des études et ne conclut en aucun cas si les bénéfices du médicament l'emportent sur les risques. Les avis ne sont pas

juridiquement contraignants pour l'EMA ou le développeur en ce qui concerne les futures demandes d'AMM du médicament concerné. L'avis scientifique et l'évaluation des bénéfices et des risques d'un médicament sont par nature différents. Le premier détermine la manière dont un médicament devrait être testé dans les études afin de générer des preuves robustes, alors que le second, au moment de l'AMM, permet d'examiner les preuves générées pour déterminer si les bénéfices du médicament l'emportent sur les risques, indépendamment des avis précédemment donnés.

Les avis scientifiques peuvent rendre l'évaluation d'un médicament plus facile et plus rapide car les preuves générées sont probablement plus robustes, appropriées et complètes mais ils n'affectent pas l'évaluation rigoureuse de la sécurité et de l'efficacité. Néanmoins, les avis fournis sont pris en considération lors de l'évaluation de l'AMM et tout écart par rapport aux avis donnés doit être justifié par le développeur.

Ainsi, le respect des avis scientifiques augmente les chances d'un médicament d'obtenir une AMM mais ne le garantit pas.

1.1. Bénéfice pour les développeurs de médicaments

La procédure d'avis scientifique est particulièrement intéressante pour les développeurs de médicaments innovants ayant des indications thérapeutiques rares et les produits pour lesquels les lignes directrices actuellement disponibles sont insuffisantes, ou lorsqu'un développeur compte dévier son plan de développement des lignes directrices scientifiques en vigueur.

Les avis scientifiques permettent de garantir que les développeurs effectuent les tests et études appropriés, de sorte qu'aucune objection majeure concernant la conception des tests ne risque d'être soulevée lors de l'évaluation de l'AMM. Des études mieux conçues sont plus susceptibles de produire des données solides et complètes confirmant l'efficacité et la sécurité d'un médicament. Plus tôt il est possible de prouver qu'un médicament fonctionne et est sûr, plus rapidement les patients peuvent en bénéficier. De plus, de meilleurs plans de développement permettent également d'éviter que les patients participent à des études qui ne produiront pas de données pertinentes et utiles.

La conformité à l'avis scientifique obtenu a un impact majeur sur la probabilité d'obtenir avec succès une AMM. Entre 2000 et 2012, le taux de réussite d'AMM pour les demandeurs dont la conception des essais était considérée comme acceptable au moment de l'avis scientifique, ou qui ont modifié la conception des essais pour suivre la recommandation de l'avis scientifique, était de 85% contre 41% pour ceux ayant des conceptions d'essai non conformes. De plus, une conception des essais conforme à l'AS était associée à moins d'objections majeures pendant l'examen du CHMP.

1.2. Fonctionnement et calendrier

La procédure est divisée en 2 phases :

- Une phase initiale de planification avec/sans rencontre de préparation,
- Une phase d'évaluation sans rencontre pour discussion (procédure en 40 jours) ou avec rencontre (procédure en 70 jours).

La phase initiale de la procédure d'avis scientifique nécessite la soumission d'une lettre d'intention (« *Letter of intent* » ou « *LoI* ») et/ou un brouillon du document d'information (« *briefing document* ») au Secrétariat de l'EMA trois semaines avant le début prévu de la procédure, ou environ sept semaines si une rencontre de pré-soumissions est demandée.

Les rencontres de pré-soumission sont demandées au moment de la soumission de la lettre d'intention. Elles sont l'opportunité pour les entreprises de :

- Introduire leur proposition de programme de développement et recevoir les premiers commentaires de la part de l'EMA,
- Recevoir des commentaires sur le contenu et la portée des questions prévues,
- Identifier les questions supplémentaires à inclure dans la demande,
- Obtenir des informations plus détaillées sur la procédure,
- Poser des questions réglementaires qui n'entrent pas dans le cadre de la procédure,
- Etablir un contact avec le personnel de l'EMA impliqué dans la demande.

Les réunions permettent également à l'EMA de déterminer si une expertise supplémentaire est nécessaire à un stade antérieur de la procédure. Les informations fournies par le demandeur servent de base à la rencontre. Les opinions scientifiques exprimées par les participants de l'EMA représentent leur point de vue individuel et non l'opinion finale du SAWP ou du CHMP.

Une fois le document d'information transmis au SAWP, deux coordinateurs sont nommés pour gérer la procédure. Etant donné que le SAWP se réunit une fois par mois (sauf en août), le non-respect de la date limite de soumission retarde la procédure d'au moins un mois.

Bien que dénommée « brouillon » dans les lignes directrices de l'EMA, le document d'information soumis doit être considéré par le demandeur comme un document final ; cependant, des changements peuvent être effectués à la demande de l'EMA. Cette phase initiale s'achève avec la validation par le SAWP du document d'information et la soumission du dossier d'information final via Eudralink, le système de transfert sécurisé de dossier de l'EMA, par le demandeur.

La procédure d'avis scientifique proprement dite commence par un examen du dossier d'information par les coordinateurs du SAWP et la préparation des premiers rapports qui seront transmis au SAWP.

L'avis scientifique est une procédure de 40 jours ou de 70 jours et se termine toujours par une lettre écrite de réponses aux questions. Le SAWP discute du premier rapport des coordinateurs et décide si l'avis scientifique peut être adopté sans rencontre avec le demandeur (procédure en 40 jours) ou si le demandeur est invité à une rencontre pour discussion (procédure en 70 jours). Dans ce dernier cas, le demandeur est invité à clarifier la liste des questions soulevées par le SAWP, soit par écrit, ou soit lors d'une réunion de 90 minutes qui a lieu vers le 60^{ème} jour et qui se tient généralement en face à face, soit via une combinaison des deux (9). Par la suite, le SAWP envoie le rapport conjoint des deux coordinateurs au Secrétariat de l'EMA. Le contenu, la conformité et la cohérence du rapport feront l'objet d'une révision par les pairs du CHMP, du SAWP et de l'EMA.

La lettre d'avis final est ensuite adoptée par le CHMP, signée par le président du CHMP et envoyée au demandeur.

Il faut noter que, bien que confidentiel lors de la phase de pré-autorisation, l'avis scientifique sera inclus dans le rapport européen public d'évaluation au moment de l'autorisation de mise sur le marché, publié sur le site de l'EMA après suppression des informations commerciales confidentielles. (10)(11)

En fonction du champ d'application, les frais pour l'avis scientifique varient actuellement de 44 400€ à 89 000€, bien que des réductions allant jusqu'à 100% puissent être accordées pour

certain types de soumissions, par exemple si le demandeur est une PME et/ou le développeur détient une désignation de médicament orphelin pour le médicament concerné.

L'avis scientifique peut répondre aux questions relatives à :

- des aspects liés à la qualité (fabrication, tests chimiques, pharmaceutique et biologique du médicament),
- des aspects non cliniques (tests toxicologiques et pharmacologiques conçus pour montrer l'action du médicament en laboratoire),
- des aspects cliniques (adéquation des essais sur des patients ou sur des volontaires sains, sélection de critères d'efficacité, c'est-à-dire comment mesurer au mieux les effets dans une étude, activités post-autorisation, y compris plans de gestion des risques),
- des problèmes de méthodologie (tests statistiques à utiliser, analyse, modélisation et simulation des données).

Les autres champs couverts par les avis scientifiques comprennent le développement de biosimilaires, les plans de gestion des risques, le développement pédiatrique et gériatrique ou le développement de médicaments orphelins.

En 2020, la majorité des demandes d'avis scientifique étaient liées à des médicaments en phase III du développement et à des aspects cliniques. (12)

1.3. 1.2. Documentation requise

Pour le LoI et le document d'information, l'utilisation des modèles disponibles sur le site de l'EMA est vivement encouragée. Le document d'information est le cœur de la demande d'avis scientifique et est composé de 3 parties : I. Sommaire, II. Question(s) et position(s) du demandeur, III. Informations générales sur le produit.

Le sommaire (partie I), qui ne doit généralement pas dépasser 3 pages, contient des informations générales sur la pathologie à traiter et une courte description du produit incluant la qualité, le développement clinique et non-clinique, son statut réglementaire et une justification de la demande d'avis scientifique.

Les questions (partie II) sont regroupées selon les domaines d'expertise et numérotées de manière séquentielle. Les questions doivent être soigneusement rédigées et sans ambiguïté dans le but d'obtenir une réponse claire et précise, et leur champ d'application doit être ni trop large, ni trop restreint pour obtenir un avis pertinent.

Généralement, les questions sont formulées en commençant par « Le CHMP est-il d'accord que/avec » suivi de la proposition du demandeur, qui est détaillée et justifiée après chaque question. La position du demandeur comprend une justification exhaustive de l'approche choisie, incluant le contexte et la prise en compte des options alternatives avec une discussion critique des avantages et inconvénients relatifs à chaque approche.

Avec une longueur recommandée de 1 à 3 pages, chacune des positions du demandeur doit contenir suffisamment de détails pour servir d'argument autonome, étayée par des renvois aux parties pertinentes du document d'information ou aux annexes appuyant l'argument, si nécessaire.

Les informations générales (partie III) fournissent une vue globale du programme de développement du médicament et présentent les informations détaillées des aspects qualité,

non-clinique et clinique. Le demandeur doit prendre en compte le contenu et le niveau de détail pour que la longueur du document d'information reste raisonnable. Les résumés tabulés présentés dans cette rubrique sont particulièrement utiles pour garder des informations complètes mais concises.

Enfin, le dossier d'information final comprend généralement des annexes pertinentes, telles que la brochure de l'investigateur, les protocoles d'études cliniques, les rapports ou les synopsis, les avis scientifiques précédemment reçus par l'EMA ou d'autres agences réglementaires, des documents réglementaires tels que l'ODD ou les PIP accordés et les références bibliographiques. (13)

Si la procédure d'avis scientifique comprend une réunion de discussion, le demandeur doit préparer :

- par écrit : une réponse aux problématiques relevées par les coordinateurs, à traiter avant la réunion de discussion.
- des diapositives pour une présentation et la discussion des problématiques à traiter lors de la réunion en face à face.

2. Avis scientifique rapide

Les développeurs souhaitant demander des avis scientifiques rapides ont été encouragés à contacter l'EMA dès que possible, afin de discuter de leur stratégie pour générer des preuves solides.

Les laboratoires développeurs de médicament ont ainsi eu la possibilité d'engager un dialogue précoce avec la COVID-ETF et le CHMP. L'avis scientifique rapide est une procédure ad hoc qui suit les principes généraux de l'avis scientifique standard mais comporte des adaptations pour faciliter l'accélération de l'ensemble du procédé. L'avis est toujours adopté par le CHMP mais la COVID-ETF est également impliquée dans le procédé.

Comme les critères et normes d'évaluation de l'avis scientifique standard sont maintenus, la productivité d'avis scientifiques dépend du nombre et de la complexité des demandes ainsi que de la disponibilité des ressources humaines et matérielles dans la situation de crise sanitaire liée à la COVID-19. La procédure d'avis scientifique rapide n'est pas applicable à toutes les demandes d'avis scientifiques en lien avec une menace sanitaire émergente, et les procédures d'avis scientifique standards continuent également d'être appliquées en parallèle.

Les points clés de l'avis scientifique rapide sont les suivants :

- Absence de date limite de soumission pré-spécifiée pour les développeurs lors de la soumission de leur dossier,
- Flexibilité pouvant être convenue au cas par cas sur le type et l'étendue du dossier d'information soumis (caractéristiques du produit et mode d'utilisation),
- Gratuité de cet avis scientifique,
- Réduction du temps total d'examen à 20 jours, du début de la procédure au courrier d'avis final, par rapport au délai habituel de 40-70 jours. Cet objectif d'examen en 20 jours est atteint en accélérant l'ensemble des étapes importantes du processus à savoir la validation, la diffusion du rapport d'évaluation, l'examen par les pairs et l'adoption de l'avis. Selon la nature de la demande, les délais peuvent être davantage raccourcis.

Le champ et les principes généraux de l'avis scientifique rapide sont les mêmes que l'avis scientifique standard. Tout avis scientifique n'est pas une pré-évaluation des données, mais plutôt un soutien à la production de preuves solides. La robustesse scientifique des avis reste assurée grâce à l'implication du SAWP et du CHMP, enrichie d'une expertise supplémentaire via la COVID-ETF. L'avis final reste adopté par le CHMP.

Afin de planifier ces avis scientifiques rapides, les développeurs doivent établir un premier contact via la boîte mail 2019-ncov@ema.europa.eu et fournissent les informations sur :

- le candidat médicament,
- le statut de développement, en incluant les échéances des études clés,
- les données disponibles de fabrication, pré-cliniques et cliniques,
- les principales considérations liées aux questions d'avis scientifique proposées.

Un premier examen est effectué sur la pertinence et la maturité de la demande prévue pour la procédure d'avis scientifique rapide. Une fois la demande acceptée, un chef de projet est affecté au dossier et la demande est envoyée via le flux de travail standard des avis scientifiques de l'EMA.

Dans le cas de plans de développement préliminaires qui ne rentrent pas encore dans le cas d'un avis scientifique formel rapide, l'EMA et la COVID-ETF peuvent fournir des conseils précoces aux développeurs.

La liste des médicaments ayant reçu un avis scientifique est publiée et régulièrement mise à jour sur le site de l'EMA (Tableau 4). (14)

Tableau 4 - Médicaments COVID-19 ayant reçu un avis scientifique de l'EMA

Produit	Développeur	Stade de développement au moment de la demande d'avis scientifique
ABNCoV2	Bavarian Nordic AS	Phase clinique
Ad26.COVS.S	Janssen-Cilag International N.V.	Phase non clinique
Ad5-nCoV vaccine	Cansino Biotech	Phase clinique
Adjuvanted whole virion inactivated vaccine	Sinovac Biotech Ltd	Phase non clinique
ChAdOx1-SARS-CoV-2	Vaccitech/AstraZeneca	Phase clinique
Coronavirus-like particle (COVLP)	Medicago	Phase non clinique
CVnCoV, CV07050101 vaccine	Curevac	Phase non clinique
DNA Plasmid vaccine	Takis S.r.l., Rottapham Biotech	Phase non clinique
FINCoVac 2.0 vaccine	Rokote Laboratories Finland Oy	Phase non clinique
Gam-COVID-Vac	The Gamaleya National Centre of Epidemiology and Microbiology	Phase clinique
GBP510	Sk Bioscience Co. Ltd	Phase clinique
GRAd-COV2	Reithera S.r.l.	Phase clinique
GSK&CV SARS-COV-2 vaccine (2nd generation)	GSK	Phase clinique
Herpes simplex virus vector tetravalent SARS-CoV-2 vaccine	Krystal Bio	Phase non clinique
ISR52	ISR Vaccine AB	Phase non clinique
LNP-saRNA CoVid19	VacEquity Global Health/Imperial	Phase clinique

Produit	Développeur	Stade de développement au moment de la demande d'avis scientifique
vaccine	College London	
LUNAR-COV19 mRNA vaccine	Arcturus Therapeutics	Phase clinique
mRNA SARS-CoV-2 vaccine	Biontech	Phase non clinique
mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine	Moderna	Phase non clinique
MRT5500 mRNA vaccine	Sanofi / Translate Bio	Phase non clinique
MV-SARS-CoV-2 vaccine	Themis Bioscience GmbH/Merck Sharp & Dohme (MSD)	Phase non clinique
MVA-SARS-2-S and MVA-SARS-2-ST	IDT-Biologika / German Center for Infection Research (DZIF)	Phase clinique
NVX-CoV-2 rS	Novavax	Phase non clinique
PB-206	HIPRA	Phase non clinique
PHH-1V	Laboratorios HIPRA S.A.	Phase clinique
Prime-2-CoV	Speransa Therapeutics	Phase non clinique
Protein nanoparticle vaccine	Emergex Vaccines Holding Ltd	Phase non clinique
Protein vaccine adjuvanted	Kentucky Bioprocessing, Inc	Phase non clinique
rVSVΔG-SARS-CoV-2 live attenuated	Merck Sharp & Dohme (MSD)/IAVI	Phase non clinique
RVX-13	RocketVax AG	Phase non clinique
S-trimer subunit vaccine	Clover Biopharma	Phase clinique
SARS-CoV-2 DNA vaccine	Inovio	Phase non clinique
SARS-Cov-2 vaccine	Queensland University/Seqirus/CSL	Phase non clinique
SARS-CoV-2 vaccine recombinant, adjuvanted	Sanofi Pasteur	Phase non clinique
Subunit vaccine adjuvanted MVC-COV1901	Medigen	Phase non clinique
UB-612	Vaxxinity (Covaxx) / UBI (United Biomedical, Inc.)	Phase clinique
Vaxzevria-AZD-2816	AstraZeneca	Phase clinique
VB10.2210	Vaccibody AS	Phase clinique
VLA 2001 vaccine	Valneva	Phase non clinique

III - Accord rapide des plans d'investigation pédiatrique et évaluation accélérée de la concordance entre le PIP et l'AMM

Une autre procédure *fast-track* est proposée pour les plans d'investigation pédiatrique (PIP). Le calendrier d'une évaluation par l'EMA a été réduit de 120 jours à 20 jours. Les PIP décrivent la manière dont un médicament sera étudié chez les enfants et doivent être validés avec l'EMA avant toute demande d'autorisation de mise sur le marché.

1. PIP standard

Un plan d'investigation pédiatrique (PIP) ou un plan d'étude pédiatrique (PSP) est un plan de développement destiné à soutenir l'autorisation d'un médicament pour les enfants en

garantissant que les données sont obtenues par des études sur la population pédiatrique. Il a pour but de faciliter l'accessibilité des médicaments à la population pédiatrique tout en assurant des recherches éthiques et de haute qualité.

Les PIP sont décrits dans le règlement (CE) n° 1902/2006, entré en vigueur dans l'Union Européenne le 26 janvier 2007 (15). Ce règlement pédiatrique impose aux laboratoires pharmaceutiques de soumettre un PIP en vue de toute nouvelle demande d'AMM de molécules innovantes, ou lorsqu'une modification de l'AMM est proposée pour un produit déjà autorisé (extension d'indication thérapeutique, nouvelle forme pharmaceutique ou nouvelle voie d'administration). En contrepartie, certaines mesures de récompenses sont également prévues par le règlement.

L'industriel doit détailler le programme de développement (notamment les essais cliniques) envisagé pour fournir des données visant à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans les différentes catégories d'âge pédiatrique. La population pédiatrique est définie comme étant « la partie de la population à partir de la naissance jusqu'à 18 ans ». Il doit aussi spécifier les mesures envisagées pour adapter la formulation du produit en vue d'améliorer sa sécurité, efficacité, acceptabilité, ou son usage dans les différents sous-groupes d'âge (par exemple mise au point d'une nouvelle forme galénique utilisable chez les nouveau-nés). Il peut aussi mentionner le plan de suivi de pharmacovigilance ainsi que le plan de gestion des risques à prévoir en fonction des caractéristiques du produit.

Le plan d'investigation pédiatrique accompagné d'une demande d'approbation, est présenté, sauf pour les cas dûment justifiés, au plus tard à la date à laquelle sont achevées les études pharmacocinétiques humaines, effectuées sur des adultes.

La procédure PIP prend 9 à 10 mois, du moment de la soumission à celui de la décision. La procédure d'examen prend la forme d'une procédure de 120 jours, à la suite de laquelle le Plan d'Investigation Pédiatrique est approuvé, avec ou sans modifications.

La procédure de soumission de PIP à suivre est la suivante :

- Sur la base des dates de réunion du PDCO, l'EMA publie les dates d'échéances de soumission pendant lesquelles le demandeur doit fournir le dossier complet. (16)
- Après réception du dossier, l'EMA dispose d'un délai de 30 jours pour vérifier la validité de la demande et rédiger un rapport succinct à l'attention du PDCO. Si besoin, il peut être demandé au demandeur de présenter des renseignements et documents supplémentaires. Dans ce cas, le délai de 30 jours est suspendu jusqu'à ce que le demandeur ait fourni les informations requises. (17)
- Après réception d'une proposition de PIP valide, le PDCO nomme un Rapporteur et dispose d'un délai de 60 jours pour adopter un avis. Au cours de cette période, le PDCO peut demander la tenue d'une réunion ou inviter le demandeur à effectuer des modifications sur le plan proposé. Dans ces cas, le délai d'évaluation est suspendu jusqu'à ce que le demandeur ait fourni les informations requises et pendant un maximum de 3 mois. Le délai est ensuite prolongé de maximum 60 jours supplémentaires.
- A la fin de la procédure, le PDCO rend un avis favorable ou défavorable sur le contenu du PIP et le transmet à l'EMA. L'EMA a ensuite 10 jours pour le transmettre au demandeur. (17)
- Dans les 30 jours suivant la réception de l'avis du PDCO, le demandeur peut faire la requête auprès de l'EMA d'effectuer une nouvelle évaluation de son PIP. Cette demande doit alors être écrite et justifiée de manière détaillée. Dans les 30 jours après

réception de la demande de nouvel examen, le PDCO, après désignation d'un nouveau Rapporteur, rend alors un second avis dûment justifié et motivé.

Dans le cas où le demandeur ne sollicite pas de nouvelle évaluation dans la période de 30 jours après réception du premier avis du PDCO, celui-ci est considéré comme définitif.

L'EMA a alors 10 jours pour adopter une décision qui sera communiquée au demandeur par écrit accompagné en annexe de l'avis définitif du PDCO.

1.1. Reports et dérogations

Malgré l'obligation de soumettre un PIP au PDCO dans le but d'obtenir une AMM, il existe deux options permettant de ne pas mettre en place ces PIP : les reports et les dérogations.

1.1.1 Les reports (« deferrals »)

Le PDCO peut accorder des reports du commencement ou de l'achèvement du PIP après la demande d'AMM chez l'adulte pour certains médicaments. Les reports permettent au demandeur de reporter le développement du médicament chez les enfants jusqu'à, par exemple, avoir assez de données pour démontrer son efficacité et sa sécurité chez les adultes et ainsi éviter de retarder la demande d'AMM chez l'adulte. Dans ce cas, bien que les études soient reportées, le PIP doit néanmoins inclure les détails des études pédiatriques et les délais à respecter pour le commencement ou l'achèvement du développement de la molécule chez l'enfant.

Les demandes de reports suivent le même calendrier qu'un PIP standard.

1.1.2 Les dérogations (« waivers »)

Des dérogations peuvent également être accordées à la demande du développeur ou par le PDCO lui-même.

Elles permettent au développeur de s'exempter des obligations du PIP et sont accordées dans les cas suivants définis par le règlement européen 1901/2006 (17) :

- le médicament ou la classe de médicament spécifique n'est probablement ni efficace ni sûr pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique ;
- La maladie ou l'affection ciblée par le médicament ou la classe de médicament n'existe que chez les populations adultes ;
- Le médicament concerné ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques.

Dans le cas d'une demande de dérogation, la procédure est allégée et ne consiste qu'en l'adoption par l'EMA de l'avis du PDCO dans les 10 jours suivant la réception de ce dernier.

Dans les deux cas, reports ou dérogations, le demandeur doit explicitement les justifier dans le Plan.

1.2. Vérification de la conformité (« Checking compliance »)

Les demandeurs sont dans l'obligation de suivre strictement le PIP approuvé. Une fois le plan complété, l'EMA ou les autorités compétentes des États Membres vérifient que les compagnies ont respecté les mesures convenues listées dans chaque PIP.

L'évaluation de la conformité doit être réalisée en amont de la demande d'AMM ou de la demande de modification d'une AMM déjà existante.

Lors de l'évaluation d'une nouvelle demande d'AMM, la vérification de conformité ou *compliance check* est exigée. Il s'agit de vérifier la conformité entre les données pédiatriques fournies et celles initialement approuvées dans le cadre du Plan d'Investigation Pédiatrique.

La procédure dure environ 2-3 mois. Elle comprend l'envoi d'une lettre d'intention au moins 1 mois avant le dépôt de requête d'une évaluation de la conformité puis 30 à 60 jours d'évaluation par le PDCO et 10 jours supplémentaires pour rédiger le rapport de synthèse. Durant cette procédure, aucune négociation, ré-examen ni aucun arrêt d'horloge n'est permis. Par conséquent, toute demande de clarification doit être fournie par le demandeur dès que possible. La vérification de conformité ne consiste pas en l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des données d'études récoltées mais uniquement en une vérification administrative des éléments obligatoires.

Si cette conformité n'est pas validée, l'AMM pourra être accordée, mais le produit ne sera pas éligible pour l'attribution d'une prolongation de l'exclusivité du brevet. En cas de validation, les informations scientifiques concernant l'usage en pédiatrie seront indiquées dans les documents de l'AMM (exemple : indication thérapeutique, posologie chez l'enfant, précautions d'emploi particulières...).

2. PIP accéléré

Les demandes d'accord des plans d'investigation pédiatrique (PIP), reports ou dérogations pour les traitements et les vaccins contre la COVID-19 sont examinées de manière accélérée, en tenant compte des exigences législatives existantes. Les *compliance checks* ont également été accélérés. Sur la base du procédé standard, une approche plus rapide et flexible est appliquée pour chaque cas et permet de réduire les délais d'évaluation de 120 jours à 20 jours tout en préservant la robustesse du résultat final (Figure 1).

Le comité pédiatrique (PDCO) est responsable de l'évaluation scientifique de ces demandes et la COVID-ETF apporte un avis scientifique. Les demandes reçues pour les produits destinés à la prévention ou le traitement de la COVID-19 sont priorisées selon leur besoin d'accélération du procédé, en tenant compte dans chaque cas du progrès immédiat du développement (par exemple le lancement d'essais cliniques dans la population pédiatrique) ou la soumission prochaine d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. (18)

Les principales caractéristiques d'un PIP rapide et de contrôle de conformité sont les suivantes :

- Il n'y a pas de date limite de soumission pré-spécifiée pour que les développeurs soumettent leur dossier.
- Il est possible que le développeur fournisse une documentation scientifique ciblée. Cette documentation doit être discutée au cas par cas.
- La durée totale d'évaluation d'un plan d'investigation pédiatrique (y compris une dérogation ou un report) du début à l'adoption de l'avis PDCO est réduite à un minimum de 20 jours, en comparaison aux 120 jours habituels de temps d'examen actif. Ceci est réalisé en accélérant toutes les étapes importantes du processus (validation, préparation du rapport de synthèse, examen par les pairs, discussion en commission, adoption). Les délais exacts dépendent de la complexité du plan, de la capacité et du niveau de préparation du développeur à répondre aux questions du

PDCO pendant l'évaluation. De plus, la décision de l'EMA est ensuite adoptée dans un délai de 2 jours après l'avis final du PDCO, par rapport aux 10 jours standard.

- Comme le développement pédiatrique doit être envisagé pour une perspective d'application à l'échelle mondiale, il est prévu pendant l'évaluation de discuter du plan avec les agences réglementaires internationales. Les industriels sont invités à envisager la sensibilisation d'autres organismes de réglementation (par exemple la FDA) en parallèle pour faciliter un tel échange.
- Enfin, les délais de vérification de la conformité avant une demande d'autorisation de mise sur le marché sont définis en fonction de l'urgence et peuvent être ramenés à 4 jours si nécessaire. Cependant, en cas de non-respect du promoteur, ces délais peuvent ne pas être respectés. Il est fortement recommandé aux développeurs d'anticiper et de se préparer à une telle interaction.

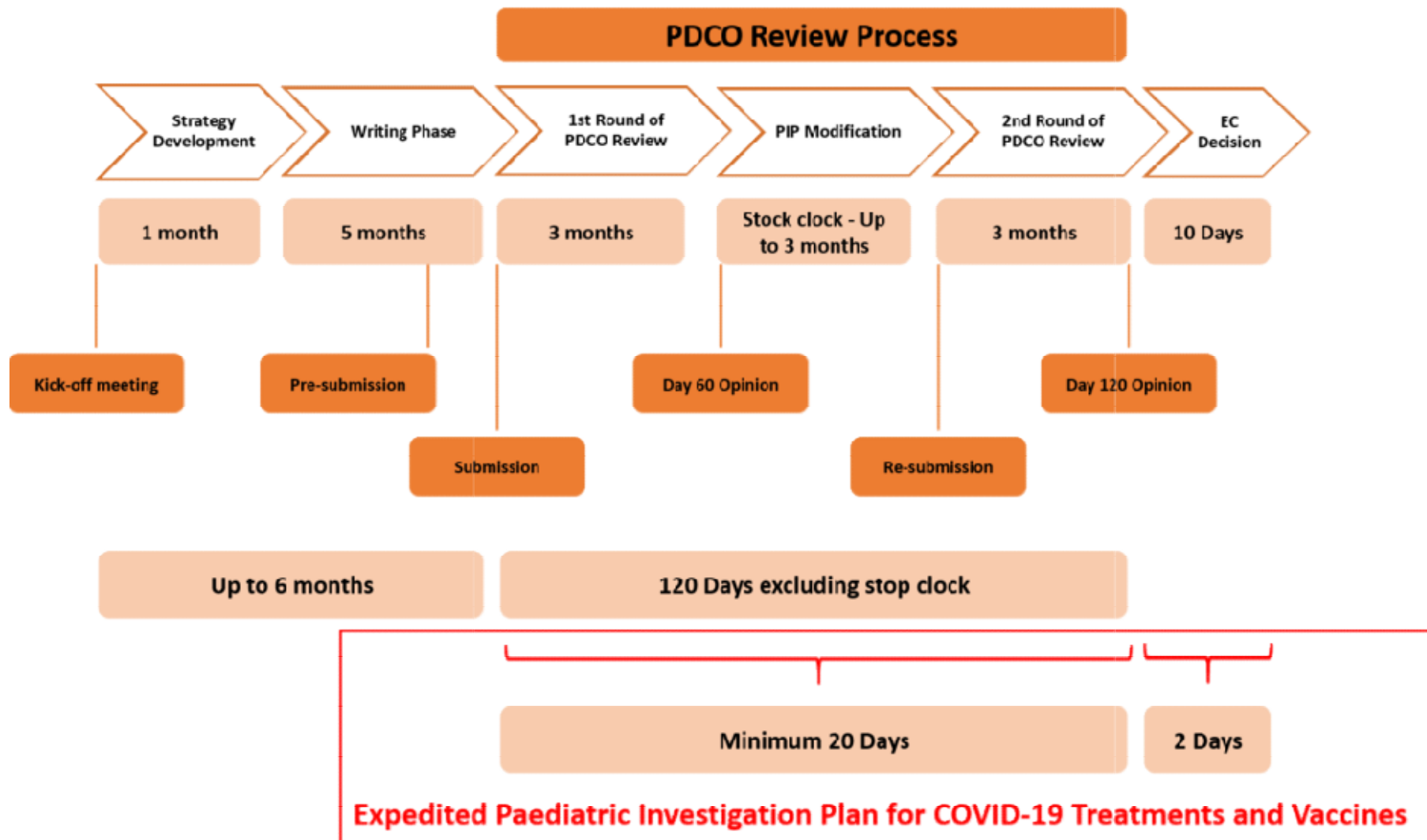
Pour permettre une telle accélération du procédé, il est très important que le développeur soit bien préparé et que le plan proposé soit mature. Plus précisément, même en période d'urgence sanitaire, il est fortement conseillé aux demandeurs de tenir compte des exigences pédiatriques dès le début du développement et de contacter l'EMA bien avant la soumission pour éviter tout retard éventuel de l'obtention de l'AMM.

L'EMA a mis à disposition et encourage les demandeurs à utiliser le modèle de lettre d'intention disponible sur son site, avant leur demande de PIP, fournissant à l'EMA des informations clés sur le médicament, son utilisation prévue dans la prévention ou le traitement de la COVID-19 et les délais. Cela permet de s'assurer que l'EMA est dûment préparée pour évaluer la demande lorsqu'elle arrive.

Les demandeurs peuvent utiliser cette lettre pour demander une réunion de pré-soumission avec l'EMA afin d'obtenir des conseils sur la procédure au travers d'une réunion virtuelle. Cette rencontre de pré-soumission est fortement recommandée par l'EMA.

La soumission des demandes suit les procédures standards, sauf indication contraire (par exemple concernant les délais de soumission).

Figure 1 – Evaluation d'un PIP standard versus PIP accéléré (19)



IV - Autorisations et gestion des essais cliniques

1. Autorisations des essais cliniques COVID-19 en France

En France, les essais cliniques sont autorisés par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en lien avec le Ministère de la Santé et avec l'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP).

Le CPP est un Comité indépendant qui réunit des professionnels de santé, des juristes, des épidémiologistes, des psychologues et des représentants d'associations d'usagers. Il est chargé de vérifier que l'essai clinique proposé est acceptable sur le plan scientifique et éthique et émet un avis dessus. Il veille à la protection des personnes et à la qualité de l'information.

Face à la pandémie et à l'état d'urgence sanitaire, l'ANSM donne les autorisations selon une procédure accélérée. Cette procédure permet de pouvoir mettre en place rapidement les essais dans les meilleures conditions.

1.1. Procédure dite « fast-track »

En 2018, l'une des priorités du gouvernement français, affichée lors du 8^{ème} Conseil Stratégique des Industries de Santé (CQIQ) était de rendre l'innovation en santé accessible plus rapidement pour les patients. L'ANSM a intégré cette priorité dans son programme de travail de 2018 et a mis en place deux circuits courts d'évaluation, appelés procédures *fast-track*. Ces circuits sont proposés aux promoteurs volontaires depuis le 15 octobre 2018, afin de permettre un accès plus rapide :

- aux traitements innovants pour les patients : « *Fast-Track 1* » (FT1) ou « Accès à l'innovation »,
- à la mise en place de nouveaux essais cliniques, évaluant une molécule connue : « *Fast-Track 2* » (FT2) ou « Soutien au développement ».

1.2. Début de la crise sanitaire COVID-19 et mise en place des procédures accélérées

Dès mars 2020, des procédures accélérées sont mises en place par l'ANSM, la DGS et l'ensemble des CPP pour l'évaluation initiale des demandes d'autorisation des essais cliniques en lien avec la prise en charge de l'infection par le SARS-CoV-2. Les demandes sont alors évaluées dans des délais moyens de 7 jours (contre 60 jours selon les délais réglementaires).

Afin de bénéficier de ce *fast-track*, les promoteurs doivent prendre contact avec l'ANSM et la DGS et indiquer dans leur demande la mention « COVID-19 » afin de prioriser l'essai clinique, d'orienter l'évaluation et d'établir si des informations additionnelles sont nécessaires.

Les modalités de soumission à l'ANSM sont identiques à celles de la procédure habituelle, à l'exception de la mention impérative « AEC-COVID-19 / Type d'essai / N° Phase d'essai / N° EudraCT / Domaine thérapeutique » dans l'objet du mail.

En parallèle, les promoteurs doivent également contacter la DGS pour priorisation auprès des CPP. Un contact avec la DGOS est également nécessaire avant finalisation de la procédure d'autorisation initiale afin d'anticiper l'ouverture des centres.

Le promoteur doit inclure dans son dossier un descriptif précis des lieux de recherche en France et à l'étranger, avec un rappel de la situation épidémique locale, afin de pouvoir évaluer pertinemment la capacité d'inclusion et de finalisation de la recherche.

Ainsi, entre les mois de mars et décembre 2020, 155 demandes d'autorisation d'essais cliniques ont été soumises à l'ANSM pour la prise en charge de l'infection à SARS-Cov2 ou de ses conséquences. Elles portaient sur des essais RIPH de type 1 sur les médicaments, les dispositifs médicaux et hors produits de santé. Ces essais proposaient des traitements antiviraux, impliquant des immunomodulateurs, ou évaluaient des stratégies de réanimation. Au total, 103 essais ont été autorisés et lancés, grâce, entre autres, à la réduction des délais d'autorisation. Certaines de ces études autorisées par l'ANSM sont réalisées uniquement en France mais d'autres essais autorisés par l'agence française impliquent des pays européens. (20)

A la demande des ministères chargés de la Santé et de la Recherche, un rapport a été remis le 7 juin 2020 par le Professeur Patrick Rossignol. Ce rapport met en avant les points d'amélioration notamment en termes de coordination nationale de la recherche clinique et de simplification de mise en œuvre en période de crise sanitaire pour mieux coordonner ces recherches et introduire un mécanisme de régulation permettant de prioriser les études à fort potentiel afin de les accélérer. Parmi les principales mesures retenues : la création du Comité *Ad-hoc* de Pilotage National des Essais Thérapeutiques et autres recherches sur la Covid-19 (CAPNET) et le principe de priorisation des essais.

En effet, à partir du 6 décembre 2020, l'examen prioritaire systématique des projets de recherches impliquant la personne humaine sur la COVID-19 par les CPP et l'ANSM a été supprimé. À partir de cette date, seuls les projets auxquels le CAPNET décerne le label de « priorité nationale de recherche » peuvent bénéficier de la procédure accélérée.

1.3. CAPNET et label de priorité nationale

Le Ministère de la Santé crée le CAPNET, une instance de concertation composée de différents acteurs de la recherche impliquant la personne humaine. Ce comité est chargé de réguler les études cliniques et précliniques portant sur la COVID-19 en attribuant le label de « priorité nationale de recherche » et d'exercer un suivi de la recherche clinique développée sur la COVID-19.

Le comité est piloté par la Cellule Interministérielle Recherche et le consortium REACTing en assurait le secrétariat jusqu'au 1^{er} janvier 2021. REACTing a fusionné le 1^{er} janvier 2021 avec l'ANRS pour devenir une nouvelle agence de recherche : « ANRS | Maladies infectieuses émergentes », agence autonome de l'Inserm. L'ANRS| Maladies infectieuses émergentes assure désormais le rôle d'animation, d'évaluation, de coordination et de financement de la recherche française sur la COVID-19.

CAPNET est composé de représentants des directions d'administration centrale de la Cellule Interministérielle Recherche, de représentants institutionnels de la recherche en santé et de promoteurs d'essais cliniques académiques (Conférence des Directeurs Généraux de CHU), de représentants des communautés de chercheurs-cliniciens et investigateurs (Conférence des Présidents de la Commission Médicale d'Etablissement), de représentants des UFRs de médecine (Conférence des Doyens de Faculté de Médecine) et de représentants des usagers.

Des représentants de l'ANRS, de l'ANSM et des CPP y participent également en tant que contributeurs mais n'ont pas de pouvoir décisionnaire, afin d'expliquer et clarifier certains points au CAPNET sur les essais en cours.

Bien que l'ANSM et les CPP puissent participer, leur présence au sein du comité n'influence en aucun cas l'avis qui sera rendu par ces instances dans leurs domaines de compétences respectifs.

Le CAPNET est opérationnel depuis le 3 novembre 2020 et s'appuie notamment sur les évaluations scientifiques et méthodologiques réalisées par le Conseil Scientifique COVID-19 de l'ANRS | MIE, pour délivrer un label de priorité en tenant compte du fort impact potentiel de l'essai clinique. Les futures recherches non interventionnelles peuvent aussi faire l'objet d'une évaluation par le CAPNET.

L'octroi du label de « Priorité nationale de recherche » permet ainsi, aux seules études concernées :

- de bénéficier d'une communication spécifique par les ministères envers les chercheurs, investigateurs et promoteurs incitant à concentrer le recrutement de leurs patients sur ces études,
- de déclencher une procédure accélérée de l'évaluation du dossier d'autorisation réglementaire par les CPP et l'ANSM,
- de déclencher une valorisation spécifique relative aux inclusions qui sont en cours de réalisation via le système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques (SIGREC),
- de recommander auprès des financeurs d'étudier prioritairement une éventuelle demande de financement.

Les études pouvant obtenir ce label sont :

- les essais cliniques en cours sur la COVID-19 déjà autorisés qui sont identifiés par le CAPNET,
- les nouveaux essais cliniques sur la COVID-19 dont le champ correspond à l'une des priorités définies par la suite et pour lequel le promoteur sollicite le label de priorité nationale,
- les autres projets de recherche clinique et préclinique sur la COVID-19 pour lesquels les promoteurs respectifs sollicitent le label de priorité nationale, particulièrement innovants et à fort impact potentiel, non redondants avec des études déjà lancées et dont le démarrage est urgent.

1.3.1. Les critères utilisés pour décerner à un projet le label de « Priorité nationale de recherche »

Les critères utilisés pour décerner à un projet le label de « Priorité nationale de recherche » sont catégorisés selon les niveaux de priorité suivants :

Priorité 1 : Traitement & Prophylaxie post-exposition

Recherches pré-cliniques et cliniques pour évaluer les stratégies thérapeutiques :

- chez les patients COVID-19 hospitalisés présentant une forme modérée ou sévère de la maladie

- chez les patients COVID-19 en ambulatoire avec une forme bénigne de la maladie mais présentant un risque d'aggravation
- chez les patients présentant des complications à moyen et long terme d'une infection à SARS-CoV-2
- chez les personnes exposées au virus (post-exposition)

Priorité 2 : Stratégies et programmes vaccinaux

- Durabilité de la réponse et de la protection vaccinale
- Efficacité des stratégies de vaccination
- Adhésion et défiance
- Pratiques sociales de la vaccination : organisation, accès et recours à la vaccination

Priorité 3 : Prévention et contrôle de l'épidémie par des interventions non médicamenteuses

- Évaluation de l'adhésion, l'efficacité et l'impact épidémiologique de ces interventions et leurs effets connexes

Priorité 4 : Transmission & Dynamique de l'infection par le SARS-CoV2

- Emergence, évolution, transmission, contagiosité du virus
- Impact des variants sur le diagnostic, la transmission, la sévérité de la maladie, les traitements et la protection vaccinale
- Evaluation de l'immunité en population (durabilité et adaptabilité / réinfection)

Priorité 5 : Comprendre les conséquences à moyen et long terme de la pandémie sur :

- L'état de santé des personnes infectées : rétablissement, Covid Long, fardeau de la maladie, dépendance, autonomie...
- La santé mentale
- La prévention et la prise en charge des pathologies non COVID-19
- Les autres virus respiratoires : épidémiologie et interactions
- Le système de soins et les soignants
- Les conditions socio-économiques
- Les situations professionnelles et organisation du travail

Priorité 6 : Analyse des politiques publiques (incluant les mesures de gestion de l'épidémie) françaises et internationales, y compris comparatives

De plus, si un projet n'entre pas dans ces axes mais aurait un impact immédiat dans l'amélioration de la connaissance ou dans la gestion de l'épidémie, il pourrait être classé prioritaire.

Les populations cibles pour ces axes de recherche seront en particulier : les personnes présentant des facteurs de risque de formes sévères, les populations en situation de précarité sociale ou économique et les professions exposées, dont les soignants. La prise en compte des inégalités sociales et territoriales, notamment dans les DROM, sera considérée comme prioritaire.

1.3.2. Les critères spécifiques aux projets testant des produits médicamenteux

Dans le cas des traitements médicamenteux, les molécules à évaluer doivent remplir les conditions ci-dessous :

a. Des données suggérant un effet thérapeutique doivent être disponibles, dont au minimum :

- Des résultats positifs dans des modèles in vitro OU des modèles animaux COVID (la pertinence du modèle sera examinée par le Conseil Scientifique (CS) ANRS-MIE COVID-19 en fonction de la molécule et du mécanisme invoqué) OU des séries de cas en faveur de l'efficacité des molécules évaluées. Le niveau de qualité des preuves sera pris en compte.

ET

- Une approche/hypothèse physiopathologique pertinente.

b. La recherche ne doit pas être redondante avec les essais déjà en cours sur ce traitement (sauf en cas de regroupement avec une recherche de priorité nationale).

Les données suggérant un effet thérapeutique pour les molécules sont hiérarchisées selon une méthodologie établie par le groupe de travail « Priorisation des traitements COVID-19 »

Toutes les données ne se valent pas, elles se classent selon la hiérarchie suivante, affichée du plus fort niveau au plus faible :

- données positives issues d'études cliniques de type étude pilote/étude comparative OU issues de modèles animaux validés COVID (la pertinence du modèle sera examinée par le Conseil Scientifique ANRS-MIE COVID-19 en fonction de la molécule et du mécanisme invoqué) ;
- données positives issues d'études cliniques limitées (études non comparatives ou de cohorte) ET approche/hypothèse physiopathologique pertinente ;
- données positives (de modèles in vitro OU modèles animaux non validés COVID OU séries de cas) ET approche/hypothèse physiopathologique pertinente.

Par ailleurs, la reproductibilité des connaissances existantes est également prise en compte.

Une liste des traitements et famille de traitement prioritaires a par ailleurs été mise en place par le groupe "Priorisation des traitements COVID-19" du Conseil Scientifique ANRS-MIE COVID-19, et est régulièrement actualisée (voir Tableau 5). (21)

Tableau 5 - Liste des traitements prioritaires et date de leur inscription sur cette liste

PRIORITAIRES - Candidats traitements à évaluer dans des essais de phase 3	
Interféron Beta 1b -nébulisation	11/02/2021
Molnupiravir	17/12/2020
Eculizumab	22/10/2020
IMPORTANTES - Candidats traitements à diriger dans des essais de phase 2 ou 3	
Baricitinib	04/11/2021
Niclosamide (solution aqueuse intra nasale)	22/04/2021
Telmisartan	14/01/2021
Tocilizumab + Dexaméthasone	22/10/2020
INTERESSANTS - Traitement à évaluer dans des essais pilotes et des études précliniques	
Bévacizumab	20/05/2021
Ténofovir/Emtricitabine	06/05/2021
Cellules souches mésenchymateuses de gelée de Wharton	25/03/2021
Anakinra IV + Ruxolitinib oral	11/02/2021
Ticagrelor	14/01/2021
Masitinib	14/01/2021
IFX-1 / Vilobelimab	17/12/2020
Nafamostat	03/12/2020
XAV-19 (Xenothera)	19/11/2020
Ruxolitinib	05/11/2020
Alisporivir	05/11/2020
Avdoralimab	22/10/2020
Ciclésone/Mométasone inhalés	22/10/2020
HBPM (Posologie prophylactique augmentée)	22/10/2020
Immunoglobulines polyvalentes	22/10/2020

1.3.3. L'évaluation scientifique par l'ANRS | MIE

Les pièces à fournir pour l'évaluation scientifiques par l'ANRS | MIE doivent comporter :

- Tout élément scientifique justifiant de l'intérêt de l'étude, incluant mais ne se limitant pas au protocole complet de l'étude ainsi qu'à son résumé,
- Si disponible, les résultats des études précliniques ou les résultats intermédiaires d'études cliniques,
- Pour les essais thérapeutiques, les données sur le ou les candidats thérapeutiques en amont du dépôt du dossier réglementaire,
- La liste des centres investigateurs,
- Les financements acquis, et une grille budgétaire dans le cadre d'une demande de financement.

La DGS transmet ces pièces à l'ANRS | MIE qui les soumet à l'évaluation du Conseil Scientifique ANRS-MIE COVID-19. Pour cela, deux experts choisis selon la thématique du projet évaluent le projet et formulent leurs conclusions.

L'expert fonde son évaluation sur les différents critères suivants :

- L'adéquation du projet dans le contexte actuel,
- L'évaluation scientifique du projet (faisabilité, méthodologie, objectifs, rédaction),
- La cohérence du projet avec le budget proposé.

Selon ces critères, des points forts et des points faibles identifiés, l'expert formule une conclusion.

L'avis des Rapporteurs est ensuite discuté en session plénière du Conseil Scientifique afin de formuler un avis final. Pour chaque avis formulé par le Conseil Scientifique, l'ANRS | MIE établit un procès-verbal qui précise l'analyse qui en a été faite.

1.4. Des nouvelles modalités de soumission suite à la création du label de priorité nationale

A la suite de la création du label de priorité nationale, les modalités de soumission des études cliniques ont été modifiées selon que le promoteur sollicite le label ou non.

Si le promoteur ne sollicite pas le label de priorité nationale :

Le promoteur dépose alors son dossier complet auprès de l'ANSM et sur le système d'information des recherches impliquant la personne humaine (SI RIPH), la plateforme sécurisée de dépôt des dossiers de demande d'avis au CPP de projet de RIPH, selon les procédures habituelles. Sur le SI RIPH, il doit déclencher la soumission de son dossier pour qu'un CPP soit tiré au sort automatiquement et prend en charge le dossier. Dans ce cas, il ne peut pas bénéficier de la procédure accélérée et le dossier est traité dans les délais habituels d'examen.

Si le promoteur souhaite obtenir le label de priorité nationale :

Le dossier composé à minima du protocole et de son résumé doit être adressé en amont de la soumission ANSM / CPP via le circuit désormais habituel des dossiers COVID-19 auprès de la DGS (ccs-pole-recherche@sante.gouv.fr) qui oriente le dossier vers l'ANRS | Maladies Infectieuses Emergentes pour examen scientifique et méthodologique par son Conseil Scientifique. A cette étape, il peut être proposé au promoteur un regroupement avec d'autres projets similaires, s'ils existent. Une fois le rapport d'expertise transmis, le projet est examiné par le CAPNET, qui délibère de son caractère prioritaire au plus tard 14 jours après la soumission du dossier complet.

S'il souhaite pouvoir bénéficier le cas échéant d'une procédure accélérée d'autorisation réglementaire (dans le cadre d'un label de priorité nationale), le promoteur doit attendre la décision du CAPNET.

- Si le label de priorité nationale de recherche est attribué au dossier, la DGS attribue le dossier (dans un délai compris entre 8 et 14 jours maximum suivant le dépôt du

dossier) vers un CPP disponible et ayant accepté d'examiner un projet de recherche en lien avec la COVID 19.

- Si le label de priorité nationale de recherche n'est pas attribué au dossier à l'issue de son examen par le CAPNET, un CPP désigné par tirage au sort examinera le projet dans les délais habituels d'examen.

Le dossier de la recherche devra être complet (pièces habituelles) sur le SIRPH avant transmission au CPP (que cet examen soit réalisé dans le cadre d'une instruction *fast-track* ou non).

Par la suite, le promoteur soumet sa demande à l'ANSM sur aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr selon le format habituel disponible dans l'avis aux promoteurs. Les essais ayant reçu le label de priorité nationale peuvent être soumis selon la procédure de FastTrack 2. Le courrier confirmant l'obtention du label doit être joint au dossier et il n'est alors pas nécessaire de compléter le document additionnel *FastTrack*. Pour tous essais en lien avec la COVID-19, il est impératif de nommer le mail avec la mention : « AEC-COVID-19 / Type d'essai / N° Phase d'essai / N° EudraCT / Domaine thérapeutique ».

1.5. Dérogation de demande d'autorisation pour les RIPH de suivi de cohortes de personnes vaccinées/traitées pour la COVID-19

Les autorités françaises ont constaté l'impossibilité pratique pour certaines recherches impliquant la personne humaine (RIPH) de type 1 (interventionnelles, « à risque ») portant sur la COVID-19 relevant d'une priorité nationale à pouvoir être mises en œuvre conformément aux dispositions législatives habituelles.

Habituellement, les RIPH 1 nécessitent une notice d'information et un consentement écrit des participants, l'accord de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, un avis favorable d'un CPP, une autorisation de l'ANSM, un enregistrement de l'étude sur le site clinicaltrials.gov, un enregistrement dans la liste des traitements tenue par le Délégué à la Protection des données ainsi qu'une analyse d'impact du risque et si elles ne rentrent pas dans une des méthodologies de référence de la CNIL, une autorisation recherche de la CNIL. Une RIPH doit être sous couvert de la responsabilité civile du promoteur vis-à-vis des personnes participant à la recherche qui a également une obligation d'assurance. (22)

Les RIPH 1 sont soumises à une vigilance spécifique des essais cliniques : tous les événements indésirables (EI graves et non graves) sont systématiquement recueillis et notifiés sans délai à compter du jour de leur connaissance et sans a priori sur un lien de causalité.

Aussi, l'arrêté du 17 mai 2021 instaure une dérogation pendant l'état d'urgence sanitaire à certaines obligations applicables aux RIPH relevant d'une priorité nationale. (23)

Plus précisément, pour les RIPH interventionnelles :

- consistant en un suivi de cohortes de personnes ayant bénéficié de traitements médicamenteux préventifs (vaccins), ou curatifs de la COVID-19 autorisés dans cette indication (par exemple : remdesivir) ou faisant l'objet d'une ATU,
- comportant le prélèvement d'un volume de sang (dans le respect des indications de l'arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches ne comportant que des risques ou des contraintes minimales (24)),

- ou la réalisation d'un test de détection du génome du SARS-CoV-2 par RT-PCR nasopharyngée, nasale, oropharyngée ou salivaire figurant sur la liste disponible du ministère des solidarités et de la santé. (19)

Ces suivis de cohorte :

- ne sont pas soumis à l'autorisation d'essai clinique de l'ANSM,
- ne sont pas soumis à l'obligation d'assurance de responsabilité civile,
- sont, en matière de vigilance, soumis aux dispositions applicables aux RIPH de types 2 et 3, c'est-à-dire qu'une vigilance du soin « classique » (pharmacovigilance via CRPV) s'applique.

2. Les recommandations européennes en matière d'essais cliniques COVID-19

Bien que les autorisations des essais cliniques soient effectuées au niveau national, l'EMA joue un rôle essentiel pour garantir que les normes relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques (GCP) sont appliquées à travers l'EEE, en coopération avec les États Membres.

Au début de la pandémie, plusieurs hôpitaux et institutions académiques prévoyaient de débiter localement des essais expérimentaux ou de traiter des patients de toute urgence sous des programmes d'usage compassionnel ou des programmes d'urgence similaire. Cependant, il était peu probable que ces études à échelle réduite et ces programmes planifiés à travers l'Europe génèrent le niveau de preuve exigé pour permettre de clarifier les recommandations. De telles études n'étaient pas dans le meilleur intérêt des patients.

Le CHMP a alors lancé un appel à la communauté scientifique de l'UE pour entreprendre des études cliniques de large envergure, contrôlées et randomisées car celles-ci sont plus susceptibles de générer des preuves robustes et interprétables nécessaires pour permettre le développement et l'approbation rapides de traitements potentiels contre la COVID-19. (25)

Des essais cliniques randomisés étudiant différents agents simultanément ont le potentiel de produire des résultats dans les plus brefs délais à travers un panel d'options thérapeutiques selon les mêmes critères d'évaluation. Ce concept a été développé pour la COVID-19 par des institutions européennes et par l'OMS, et est globalement soutenu. Il est également important d'inclure tous les pays de l'UE dans ces essais.(25)

Conformément à l'appel du CHMP, les comités scientifiques de l'EMA fournissent des recommandations sur des actions concrètes que devraient prendre les parties-prenantes impliquées dans les essais cliniques COVID-19 afin de permettre la conduite d'essais cliniques décisionnels. (26)

Ces actions impliquent : (27)

- Que la communauté de recherche scientifique et les entreprises examinent si leur essai planifié ou plan de développement peuvent faire partie d'un essai à plus grande échelle,
- Que les développeurs de traitements COVID-19 recherchent des interactions avec les régulateurs le plus tôt possible, notamment au travers de la COVID-ETF,
- D'aider les consortiums publics ou privés bien établis à intensifier leurs activités et à assumer un rôle plus large dans la gestion des essais,

- Une flexibilité réglementaire dans la gestion des essais cliniques pour relever les défis posés par la pandémie COVID-19, tout en garantissant un niveau élevé de qualité, d'efficacité et de sécurité des médicaments,
- Que des comités d'éthique s'assurent que les avantages d'une conduite d'un essai clinique autonome l'emportent sur les risques et les charges pour les participants ;
- De créer une infrastructure pour soutenir la conduite des essais cliniques,
- Que les organisations faîtières de patients et les sociétés savantes usent de leur influence pour encourager la coordination des essais cliniques.

La Commission Européenne, l'EMA et l'HMA (Heads of Medicines Agencies) ont également mis à disposition un guide sur la gestion des essais cliniques pendant la pandémie COVID-19 dans le but d'assurer la plus grande sécurité des participants aux essais dans toute l'UE tout en préservant la qualité des données. Il a été publié pour la première fois le 20 mars 2020. (28)

Ce guide fournit des informations concrètes sur les changements et les écarts de protocole pouvant être nécessaires dans la conduite des essais cliniques pour faire face à des situations exceptionnelles, par exemple si les participants à l'essai doivent s'isoler ou se mettre en quarantaine, si l'accès aux lieux publics (y compris les hôpitaux) est limité en raison du risque de propagation, et si les professionnels de santé sont réaffectés dans d'autres services ou hôpitaux. Il comprend un ensemble de recommandations harmonisées, afin d'assurer la plus grande sécurité des participants aux essais tout en préservant la qualité des données générées par ces essais. Il indique également la manière dont ces changements doivent être communiqués aux autorités.

Des conseils spécifiques sur le lancement de nouveaux essais cliniques pour les traitements de la COVID-19 y sont également renseignés, en particulier sur la nécessité de grands protocoles d'essais multinationaux conformément à l'appel lancé préalablement par le CHMP pour prioriser des essais cliniques contrôlés et randomisés à grande échelle, car ces derniers sont plus susceptibles de générer des preuves concluantes permettant le développement et l'approbation rapides de traitements ou vaccins potentiels contre la COVID-19.

3. Une dérogation temporaire pour les essais cliniques incluant des OGM

Le 17 juillet 2020, le Parlement européen et le Conseil de l'UE ont adopté un règlement relatif à la conduite d'essais cliniques avec des traitements et des vaccins contre la COVID-19 contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou consistant en de tels organismes, ainsi qu'à la fourniture de ces médicaments. (29)

Il prévoit une dérogation temporaire à la législation européenne sur les OGM. L'objectif est double :

- Soutenir la mise au point de produits sûrs et efficaces en permettant la réalisation, dans les plus brefs délais, des essais cliniques avec des médicaments ou vaccins contenant des OGM.
- Assurer la disponibilité rapide des traitements et vaccins contre la COVID-19 en cas d'urgence.

Pour les essais cliniques effectués avec des médicaments expérimentaux pour la COVID-19, contenant ou constituant en OGM, les dispositions suivantes entrent en application :

- Ces essais cliniques peuvent débuter dans l'UE en l'absence d'une évaluation des risques pour l'environnement ou d'une autorisation, selon la directive 2001/18/CE en

lien avec les OGM, (« dissémination volontaire ») et la directive 2009/41/CE (« utilisation confinée »), quand ces opérations portent sur la réalisation d'un essai clinique autorisé conformément à la directive 2001/20/CE. (30) (31)

- Les promoteurs implémentent des mesures appropriées afin de minimiser les conséquences négatives prévisibles sur l'environnement résultant de la dissémination du médicament expérimental dans l'environnement.
- Les sites dans lesquels la modification génétique des virus a lieu et les activités y afférant telle que la fabrication des médicaments, restent soumis aux dispositions de la directive 2009/41/CE.

Pour l'utilisation d'un vaccin ou un traitement COVID-19 contenant des OGM ou consistant en de tels organismes, en absence d'une AMM (pour répondre aux besoins spécifiques d'un patient individuel, en usage compassionnel ou compassionate use) ou en réponse à la propagation suspectée ou confirmée d'agents pathogènes, de toxines, d'agents chimiques ou de radiations nucléaires susceptibles de causer des dommages) les dispositions suivantes entrent en application :

- La législation sur les OGM (directive 2001/18/CE et directive 2009/41/CE) n'est pas applicable dans ces cas exceptionnels.
- Une évaluation des risques pour l'environnement sera toutefois requise avant la commercialisation des médicaments au sein de l'UE.

L'application de ce règlement est limitée dans le temps, c'est-à-dire tant que l'OMS qualifie le COVID-19 de pandémie ou qu'un acte d'exécution par lequel la Commission européenne reconnaît une situation d'urgence en matière de santé publique due au COVID-19 s'applique.

Partie III – COVID -19 - Une évaluation accélérée des procédures d'autorisation et post-autorisation

I- Les procédures rapides de l'EMA

L'EMA et l'HMA encouragent les développeurs de médicaments ou vaccins COVID-19 à soumettre leurs demandes d'AMM européenne via l'EMA, même dans le cas de vaccins qui ne rentrent pas dans le champ d'application de la procédure centralisée. Ceci, afin de permettre aux développeurs de bénéficier des procédures rapides et d'assurer que l'ensemble des États Membres de l'UE aient accès, en même temps, aux vaccins et médicaments COVID-19. La procédure centralisée rend des vaccins et médicaments disponibles à l'ensemble de l'UE à condition d'avoir d'abord été évalués par l'EMA puis qu'une AMM leur soit délivrée par la Commission Européenne.

L'EMA et la Commission Européenne tirent pleinement parti des dispositions prévues par la législation de l'UE en cas de situations d'urgence pour évaluer les demandes d'autorisation dans les plus brefs délais, tout en garantissant des avis scientifiques solides. En effet, selon la législation pharmaceutique de l'UE, le calendrier standard pour l'évaluation d'une demande d'AMM est de maximum 210 jours ouvrables. Pour les traitements et vaccins COVID-19, l'EMA a traité les demandes d'AMM de manière accélérée, réduisant les délais d'examen à moins de 150 jours ouvrables.

Les procédures rapides de l'EMA permettent d'accélérer chaque étape du parcours réglementaire d'un produit tout en garantissant que des preuves robustes sur l'efficacité, sécurité et qualité soient générées pour étayer les décisions scientifiques et réglementaires. Elles sont disponibles pour les demandes d'AMM initiale pour le traitement ou la prévention de la COVID-19, ainsi que pour les demandes de « modifications » de médicaments déjà autorisés pour d'autres indications, en étendant leurs indications afin d'inclure la COVID-19.

1. La procédure d'examen continu dit « rolling review »

Compte tenu de l'urgence due à la pandémie de COVID-19, l'un des outils proposé par l'EMA est la procédure de *rolling review* ou d'examen continu. Il s'agit d'un des outils réglementaires prévu dans le Plan de Gestion de Menace Sanitaire que l'EMA a mis en place afin d'accélérer l'évaluation de médicaments ou de vaccins prometteurs lors d'une urgence de santé publique.

1.1. Caractéristiques

Normalement, toutes les données sur l'efficacité, la sécurité et la qualité d'un médicament et tous les documents requis pour obtenir une AMM (ou d'extension d'indication dans le cas de médicaments déjà autorisés), doivent être soumis simultanément avant leur évaluation dans une demande officielle déposée par le laboratoire. Cependant dans le cas d'un examen continu, l'EMA peut commencer à analyser les données relatives à la qualité et les résultats des études de laboratoire développeur au fur et à mesure de leur collecte à partir des études en cours. Cela signifie que l'évaluation par l'EMA commence dès que les premières données sont disponibles, alors même que le produit est encore en cours de développement, et avant que le développeur du médicament ou vaccin ait soumis une demande d'AMM. L'EMA examine également les résultats concernant l'efficacité du vaccin et les premières données de

sécurité provenant des essais cliniques à grande échelle, au fur et à mesure de leur disponibilité.

Le démarrage d'un examen continu nécessite un accord spécifique de la COVID-ETF, qui agit également en soutien à l'EMA et à ses comités scientifiques (CHMP et PRAC) lors de l'évaluation continue des données. Comme pour les autres procédures, l'évaluation de l'examen continu est effectuée par les équipes du Rapporteur et Co-rapporteur et la conclusion est adoptée par le CHMP.

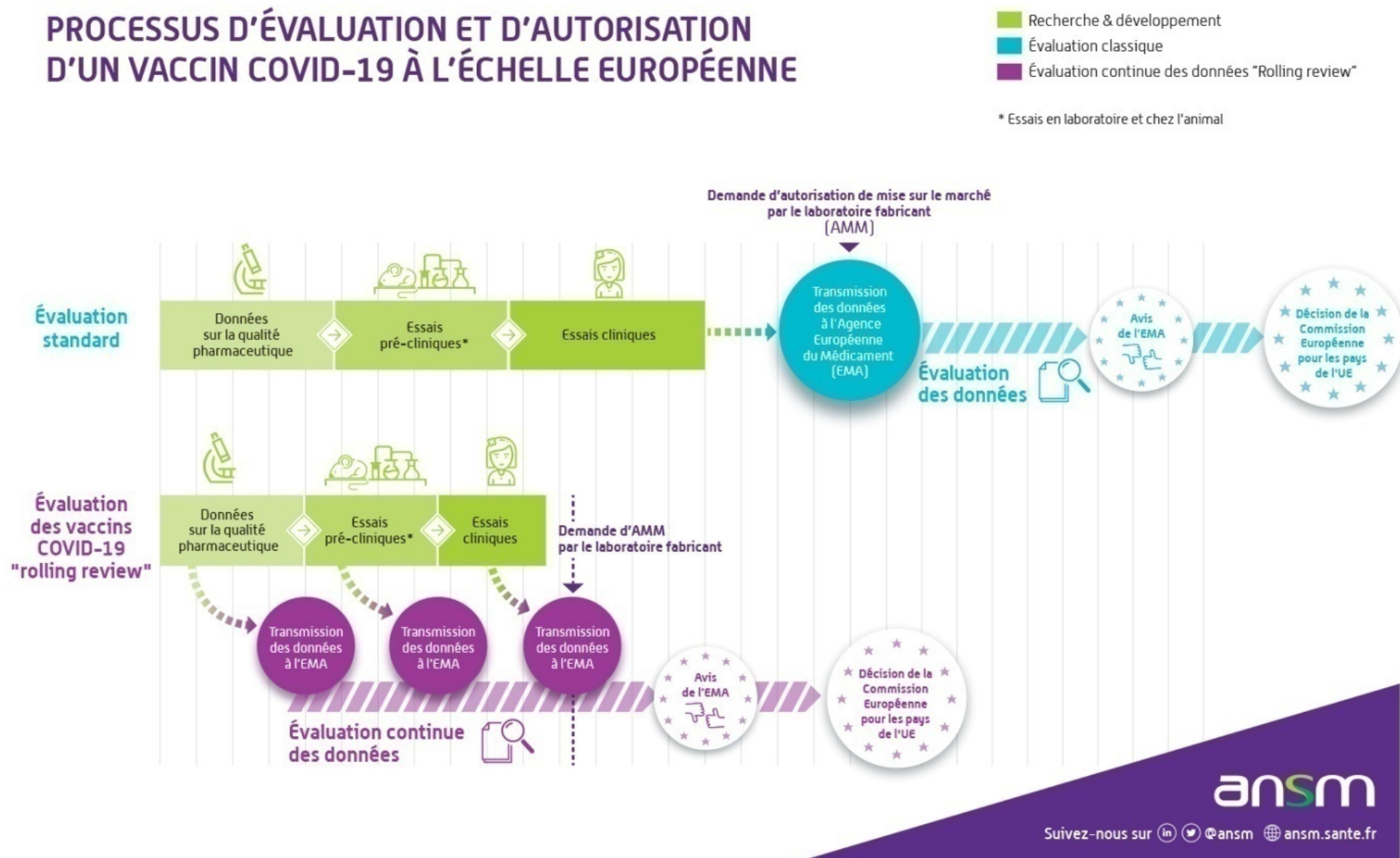
Lorsque le CHMP décide que suffisamment de données non cliniques et cliniques sont disponibles, la demande officielle d'AMM ou d'extension d'indication peut être introduite par le laboratoire et sera traitée selon un calendrier raccourci (Figure 2) (32). La durée de la procédure dépendra de la quantité de données qui reste encore à évaluer pendant les différents cycles d'examen continu.

A travers cette procédure d'examen continu, l'EMA est donc capable de finaliser l'évaluation d'un dossier de demande d'AMM plus rapidement tout en assurant une opinion scientifique robuste et en respectant les principes de qualité, de sécurité et d'efficacité.(18)(33)

Les principales caractéristiques de l'examen continu sont les suivants :

- Chaque soumission se fait au format eCTD (electronic Common Technical Document). En plus des données nouvellement disponibles, la soumission doit inclure un formulaire de demande, un ou plusieurs résumés du module 2 et des réponses à toutes les questions en suspens des cycles d'examen précédents.
- Plusieurs cycles d'examen continu peuvent être effectués pendant l'évaluation d'un médicament à mesure que les données continuent d'émerger, chaque cycle durant au moins deux semaines en fonction de la quantité de données à évaluer. Les cycles d'examen doivent être intégrés aux soumissions ultérieures d'examen continu. Par exemple, pour les quatre premiers vaccins COVID-19 approuvés (de Jonhson&Jonhson, AstraZeneca, Pfizer et Moderna), le nombre de cycle de révision varie de 1 à 3 et la longueur et la durée de chaque cycle individuel varient de 16 à 45 jours. (34)

Figure 2 - Processus d'évaluation et d'autorisation standard en comparaison avec un examen continu d'un vaccin COVID-19 à l'échelle européenne



1.2. Demande et évaluation d'examen continu

La demande d'examen continu se fait en trois étapes. (35)

➤ Etape 1 : initiation

Le demandeur doit d'abord envoyer un email à l'adresse 2019-ncov@ema.europa.eu en incluant :

- Une justification pour l'évaluation du produit via une procédure rapide,
- Les données étayant la fonction prévue du produit dans le cadre de la pandémie COVID-19,
- Un résumé de l'état de développement clinique du produit et projets d'études futures,
- L'état du PIP du produit. Les demandeurs doivent vérifier leur conformité (*checking compliance*) aux exigences relatives au PIP lors de la demande d'examen continu afin d'éviter les retards lors des demandes d'autorisation de mise sur le marché,
- Un plan de haut niveau avec un calendrier pour la soumission des différents ensembles de données de l'examen continu,
- Une description du procédé de fabrication et de la chaîne d'approvisionnement proposés.

Les demandeurs peuvent soumettre ces informations en parallèle ou à la suite de leur demande d'éligibilité à la procédure centralisée.

L'EMA passera à l'étape 2 en désignant une équipe produit si elle considère que le demandeur a correctement démontré :

- Une plausibilité pharmacologique,
- Des preuves suffisantes à l'appui pour démontrer la « preuve de concept », y compris des données cliniques,
- Un état de développement suffisamment mature,
- L'importance stratégique du produit dans le contexte pandémique.

➤ Etape 2 : Vérification préliminaire de la maturité et de l'exhaustivité de la demande planifiée

L'EMA désigne une équipe produit, incluant un Responsable Produit, qui sera chargée d'évaluer la maturité et l'exhaustivité du dossier dans le cadre des vérifications préliminaires.

À ce stade, l'EMA réclamera au demandeur de fournir des informations supplémentaires permettant à l'EMA de déterminer :

- La disponibilité d'un plan clair et crédible, y compris des échéanciers de calendrier, pour la soumission des dossiers d'examen continu puis de la demande d'AMM (conditionnelle) ;
- Les délais pour la disponibilité des données cliniques pivots, en fonction de l'état des essais cliniques pivots ;
- Le procédé de fabrication et la chaîne d'approvisionnement proposés ;
- Le site de libération des lots proposé en UE/EEE ;

- Si des inspections (GCP, GMP, GVP) préalables à l'autorisation sont requises.

L'EMA passera à l'étape 3 en désignant des rapporteurs une fois ces informations confirmées.

➤ Étape 3 : Décision de lancement d'un examen continu

La COVID-ETF décide si la demande est adaptée à un examen continu et convient d'une date de début.

La décision est basée sur l'évaluation des rapporteurs et sur la contribution de l'équipe produit de l'EMA. Le demandeur doit avoir fourni suffisamment d'informations pour que la COVID-ETF puisse conclure sur :

- Une confirmation de la preuve de concept ;
- L'importance stratégique du produit dans le contexte de pandémie ;
- La volonté attendue du demandeur de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché (conditionnelle) suffisamment mûre et complète dans un délai d'environ quatre mois ;
- Un processus de fabrication et une chaîne d'approvisionnement suffisamment établis ;
- La faisabilité de mener les inspections requises.

Le CHMP a débuté son premier examen continu pour un vaccin COVID-19 le 1^{er} octobre 2020 : il s'agissait du vaccin VAXZEVRIA développé par AstraZeneca en collaboration avec l'Université d'Oxford. (36)

En avril 2022, l'EMA a évalué un total de 11 vaccins et 8 traitements contre la COVID-19 en utilisant la procédure d'examen continu. Parmi ces 11 vaccins, 8 demandes ont conduit à une soumission pour une AMM conditionnelle pour laquelle 7 ont été approuvées. Des 8 traitements, 2 demandes ont conduit à une soumission pour une AMM conditionnelle pour laquelle toutes ont été approuvées, 6 demandes à une soumission pour une AMM standard pour laquelle 5 ont été approuvées et 1 est en cours d'évaluation (Tableau 6). (37) (38)

Les dates de fin d'examen continu sont mentionnées par la suite dans le tableau 8.

Tableau 6 - Vaccins et traitements COVID-19 ayant bénéficié de l'examen continu et statut en date (mai 2022)

Spécialité	Laboratoire TMM	Type de médicament COVID-19	Début de la rolling review (RR)	Statut
Veklury	Gilead	Traitement	30/04/2020	AMM conditionnelle obtenue
Vaxzevria	AstraZeneca	Vaccin	01/10/2020	AMM conditionnelle obtenue
Comirnaty	Pfizer & BioNTech	Vaccin	06/10/2020	AMM conditionnelle obtenue
Spikevax	Moderna	Vaccin	16/11/2020	AMM conditionnelle obtenue
COVID-19 Vaccine Janssen	Janssen	Vaccin	01/12/2020	AMM conditionnelle obtenue

Spécialité	Laboratoire TAMM	Type de médicament COVID-19	Début de la rolling review (RR)	Statut
Ronapreve	Roche	Traitement	01/02/2021	AMM obtenue
Nuvaxovid	Novavax	Vaccin	03/02/2021	AMM conditionnelle obtenue
CVnCoV	CureVac	Vaccin	12/02/2021	Rétractation de la RR
Regkirona	Celltrion	Traitement	24/02/2021	AMM obtenue
Sputnik V	Gamaleya Institute	Vaccin	04/03/2021	RR en cours
Bamlanivimab et etesevimab	Eli Lilly	Traitement	11/03/2021	Rétractation de la RR
Vero Cell	Sinovac Life Sciences	Vaccin	04/05/2021	RR en cours
Xevudy	GlaxoSmithKline	Traitement	07/05/2021	AMM obtenue
Vidprevtyn	Sanofi Pasteur	Vaccin	20/07/2021	AMM en cours d'évaluation
Evusheld	AstraZeneca	Traitement	14/10/2021	AMM obtenue
Lagevrio	Merck	Traitement	25/10/2021	AMM en cours d'évaluation
VLA2001	Valneva	Vaccin	02/12/2021	RR en cours
Paxlovid	Pfizer	Traitement	13/12/2021	AMM conditionnelle obtenue
PHH-1V	HIPRA Human Health	Vaccin	29/03/2022	RR en cours

2. La procédure d'évaluation accélérée

Si le demandeur ne souhaite pas effectuer de demande d'examen continu ou si la demande n'a pas été acceptée, il peut demander une évaluation accélérée. Dans ce cas, il est obligatoire qu'une demande complète soit disponible au moment de la soumission (contrairement à un examen continu).

La procédure d'évaluation accélérée est prévue au considérant 33 et à l'Article 14(9) du Règlement (CE) No 726/2004 (8). Ce dispositif permet de réduire les délais d'examen d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments d'intérêt majeur pour la santé publique et particulièrement du point de vue de l'innovation thérapeutique. L'évaluation d'une demande d'AMM dans le cadre d'une procédure centralisée peut prendre jusqu'à 210 jours, sans compter les « arrêts d'horloge » lorsque les demandeurs doivent fournir des informations supplémentaires. Sur demande, le CHMP peut réduire le délai à 150 jours voir moins en pratique, si le demandeur fournit les justifications nécessaires pour bénéficier d'une évaluation accélérée, à savoir si le médicament est prévu pour être d'intérêt majeur pour la santé publique.

2.1. Délai et justification

2.1.1. Délai d'évaluation

Toutes les demandes d'évaluation accélérée doivent être effectuées le plus tôt possible, au moins 2-3 mois avant la soumission de la demande d'AMM.

Avant de soumettre une demande d'évaluation accélérée, les demandeurs doivent d'abord chercher conseil auprès du Responsable Produit de l'EMA pour assurer la transmission de leur demande en temps voulu.

L'EMA recommande vivement aux demandeurs de solliciter une réunion de pré-soumission six à sept mois avant leur dépôt, pour se préparer à l'évaluation dans le cadre de ce dispositif. Durant cette réunion, ils peuvent discuter de leur proposition avec les rapporteurs du CHMP, le PRAC (ou CAT) et l'EMA et présenter l'ensemble de leurs données et du plan de gestion des risques qu'ils prévoient d'inclure dans leur demande. La requête pour une réunion de pré-soumission doit être envoyée par voie électronique à l'EMA. (39)

Pour soumettre une demande d'évaluation accélérée, les demandeurs doivent fournir les informations suivantes par voie électronique à l'EMA :

- Un formulaire de demande de pré-soumission,
- Les justifications du demandeur afin de bénéficier de cette procédure,
- Des informations sur différents aspects des GMP et GCP afin d'anticiper et intégrer les inspections GCP de routine et les inspections GMP de pré-autorisation dans la procédure d'évaluation accélérée.

Au moment du dépôt de la demande d'AMM, le dossier doit être mature en incluant l'ensemble des données nécessaires pour soutenir la demande. Ceci est particulièrement important pour permettre une évaluation accélérée sous 150 jours au lieu de 210 jours. Ce prérequis prend en compte le fait que le niveau de preuve peut être moins exhaustif que ce qui est normalement exigé dans les demandes d'AMM conditionnelles ou sous circonstances exceptionnelles.

2.1.2. Justifications du demandeur

Les demandeurs doivent justifier leur allégation selon laquelle le médicament présente un intérêt majeur pour la santé publique, en particulier du point de vue de l'innovation thérapeutique. Sur la base de la législation, un médicament présentant un intérêt majeur pour la santé publique peut être examiné dans le cadre d'une procédure d'évaluation accélérée. Néanmoins, il n'existe pas de définition unique sur ce qui constitue un intérêt majeur pour la santé publique. Ceci doit être justifié par le demandeur et évalué au cas par cas par le CHMP.

En règle générale, la justification doit présenter des arguments pour prouver que le médicament répond, dans une large mesure, aux besoins médicaux non satisfaits pour le maintien et l'amélioration de la santé publique, par exemple, en introduisant des nouvelles méthodes thérapeutiques ou en améliorant celles déjà existantes. Il est à noter qu'un nouveau mécanisme d'action ou une innovation technique en tant que tels peuvent ne pas représenter un argument valable pour justifier un intérêt majeur du point de vue de la santé publique. (40)

Les éléments à décrire dans la justification et le niveau approprié de détail seront évalués au cas par cas. La demande doit être présentée sous la forme d'un document court mais complet (idéalement de 5 à 10 pages). Les aspects suivants peuvent être considérés, le cas échéant, dans la justification :

- Le besoin médical non satisfait et les méthodes disponibles de prévention, diagnostic ou de traitement. En général, la justification peut être plus convaincante si elle est basée autant que possible sur des données épidémiologiques de la maladie (par ex. espérance de vie, symptômes et durée, qualité de vie ...). Les arguments peuvent être étayés par exemple par des publications ou registres publiés. Le cas échéant, le besoin

médical non satisfait pourrait être décrit séparément pour les différentes indications ou sous-populations. De plus, une description des options thérapeutiques/normes de soins disponibles, y compris toutes les modalités de traitements pertinentes, par exemple, les médicaments utilisés en pratique clinique (qu'ils soient autorisés ou non), les dispositifs, la chirurgie, la radiothérapie peuvent être inclus. L'effet des traitements disponibles peut également être décrit avec une description de la manière dont le besoin médical non satisfait n'est pas rempli par les traitements disponibles.

- Dans quelle mesure le médicament est censé répondre au besoin médical non satisfait. Il peut s'agir d'une description des effets du médicament, de leur importance, de la valeur ajoutée du médicament et de ses impacts sur la pratique médicale. Cela peut inclure les bénéfices et risques fondés sur les critères traditionnels d'efficacité et de sécurité ou d'autres résultats sur la santé (par exemple, les résultats déclarés par les patients ou le nombre d'hospitalisation).
- La solidité des preuves à l'appui pour justifier l'intérêt majeur d'un point de vue de la santé publique, par exemple, les preuves disponibles pour établir que le produit répond à un besoin médical non satisfait, en tenant compte des exigences réglementaires applicables à la demande envisagée. Il est reconnu que dans un certain nombre de situations (par exemple, dans le contexte d'une AMM conditionnelle) les données cliniques détaillées peuvent ne pas être disponibles. La description de la solidité des preuves peut inclure un bref aperçu des principales preuves disponibles (par exemple, le nombre et les types d'essais cliniques, la taille de l'échantillon, la conception et les principaux résultats) sur lesquelles le demandeur fonde ses revendications d'intérêt majeur pour la santé publique.

2.1.3. *Evaluation du besoin d'inspections de pré-autorisation*

L'EMA a l'obligation légale de vérifier que les fabricants postulant pour une AMM ainsi que les études qu'ils soumettent sont conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrications européennes (GMP) et aux Bonnes Pratiques Cliniques européennes (GCP).

Les demandeurs doivent fournir les informations au sujet des aspects GMP et GCP afin que les inspections de routine relatives aux GCP et de pré-autorisations relatives aux GMP puissent être intégrées à la procédure d'évaluation accélérée.

Si un besoin est identifié pour une inspection, il doit être demandé aussi tôt que possible durant la procédure d'évaluation.

2.2. *Procédure d'évaluation*

Après réception de la demande, les Rapporteurs présentent une note d'information incluant leurs recommandations sur la pertinence d'une évaluation accélérée. Afin de conclure sur l'acceptabilité ou non de la demande, le CHMP base sa décision sur :

- la demande soumise par le demandeur
- les justifications présentées,
- les recommandations des Rapporteurs et le point de vue des autres membres du CHMP.

Le cas échéant, le CHMP peut demander des clarifications de la demande au demandeur.

Les conclusions du CHMP seront transmises au demandeur et les raisons de l'acceptation ou du rejet seront résumées dans le rapport d'évaluation du CHMP.

Une décision sur l'évaluation accélérée sera prise sans préjudice de l'avis du CHMP (positif ou négatif) lors de l'octroi d'une AMM. L'évaluation sous procédure accélérée est soumise aux mêmes exigences en matière de preuves qu'une AMM évaluée sous calendrier classique. Si la demande d'évaluation accélérée est accordée, le CHMP prendra compte du calendrier standard convenu pour la procédure d'évaluation accélérée.

II- L'Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

1. Principe

Dans le contexte de la pandémie et de l'urgence de santé publique et conformément à la législation de l'UE, la procédure d'AMM conditionnelle est utilisée comme procédure accélérée pour accélérer l'approbation de traitements et vaccins sûrs et efficaces contre la COVID-19 et sauver des vies. Il s'agit de l'outil le plus approprié pour accorder l'accès simultané aux vaccins COVID-19 à tous les citoyens de l'UE et pour soutenir les campagnes de vaccination de masse.

En effet, une AMM conditionnelle permet d'autoriser des médicaments répondant à un besoin médical non satisfait, préalablement à ce que les données à long terme sur l'efficacité et la sécurité soient disponibles. Cela est possible uniquement si les bénéfices de la disponibilité immédiate du médicament l'emportent sur le risque inhérent au fait que l'intégralité des données n'est pas encore disponible. Elle garantit également que le médicament est fabriqué et contrôlé selon les hauts standards pharmaceutiques compatibles avec une commercialisation à grande échelle.

Dans le cadre d'une urgence de santé publique, elle peut également être combinée à l'examen continu des données pendant le développement d'un médicament prometteur, ce qui permettra d'accélérer davantage l'évaluation.

2. Conditions pour les demandeurs

Une AMM conditionnelle est accordée pour un an et son renouvellement est réévalué chaque année. Une fois accordée, les entreprises doivent fournir des données supplémentaires provenant d'études nouvelles ou en cours dans des délais prédéfinis par l'EMA pour confirmer que les bénéfices continuent de l'emporter sur les risques. En outre, des obligations spécifiques peuvent être imposées en lien avec la collecte de données de pharmacovigilance. (41)

Par exemple, Spikevax (vaccin COVID-19mRNA) a obtenu une AMM conditionnelle le 06/01/2021 et est soumis à des obligations spécifiques détaillées dans le tableau 7. (42)

**Tableau 7 - Activités complémentaires de pharmacovigilance imposées qui sont des Obligations
Spécifiques dans le cadre de l'AMM conditionnelle sous circonstances exceptionnelles de Spikevax**

Numéro d'étude, titre et catégories	Résumé des objectifs	Préoccupation sur la sécurité adressée	Etapes	Echéance
Etude mRNA-1273-P301 Phase 3, randomisée, à simple issue, contrôlée avec placebo pour évaluer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du vaccin mRNA-1273 SARS-CoV-2 chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Statut de l'étude : en cours	Evaluation des données de sécurité au long terme et de la durabilité de l'efficacité du vaccin	Exacerbation de maladie associée au vaccin (<i>vaccine-associated enhanced disease</i> ou VAED) dont les exacerbations de maladie respiratoire associée au vaccin (<i>vaccine-associated enhanced respiratory disease</i> ou VEARD) Anaphylaxie Myocardite Péricardite Sécurité au long-terme	Rapport intermédiaire d'étude clinique	15/10/2021
			Rapport final d'étude clinique	31/12/2022
Etude mRNA-1273-P203 A Phase 2/3, randomisée, à simple issue, contrôlée avec placebo pour évaluer la sécurité, réactogénicité et l'efficacité du vaccin mRNA-1273 SARS-CoV-2 chez des adolescents en bonne santé âgés entre 12 et < 18 ans. Statut de l'étude : en cours	Evaluation de la sécurité, réactogénicité et l'efficacité du vaccin	Anaphylaxie Myocardite Péricardite Sécurité au long terme	Rapport final d'étude clinique	30/09/2022
Etude mRNA-1273-P204 Phase 2/3, en 2 parties, en ouvert, à dose croissante, âge croissant et ultérieurement randomisée, à simple issue, contrôlée, contrôlée avec placebo pour évaluer la sécurité, la tolérance, la réactogénicité et l'efficacité du vaccin mRNA-1273 chez des	Sécurité, tolérance, réactogénicité et efficacité jusqu'à 3 doses de mRNA-1273 administrées en 2 doses séparées de 28 jours chez des enfants	Anaphylaxie Myocardite Péricardite Exacerbation de maladie associée au vaccin (<i>vaccine-associated enhanced disease</i> ou VAED) dont les exacerbations de maladie respiratoire associée	Rapport intermédiaire d'étude clinique	15/03/2021
			Rapport final d'étude clinique	31/02/2024

enfants en bonne santé âgés de 6 mois à moins de 12 ans. Statut de l'étude : en cours	en bonne santé âgés de 6 mois à moins de 12 ans.	au vaccin (VEARD) Sécurité au long- terme		
---	--	--	--	--

Les obligations spécifiques sont examinées annuellement lors de la procédure de renouvellement. Si le Tamm ne s'est pas conformé aux obligations spécifiques, des actions réglementaires appropriées sont prises en concordance avec l'Article 20 du Règlement (EC) No 726/2004 (par exemple suspension ou révocation de l'AMM). (8)

Lorsque les autorités européennes ont reçu et évalué l'ensemble des données complémentaires exigées, l'AMM conditionnelle peut être convertie en une AMM standard. Elle suit alors le schéma classique du renouvellement après 5 ans puis AMM illimitée par la suite.

Les médicaments à usage humain sont admissibles à l'AMM conditionnelle s'ils appartiennent à au moins l'une de ces catégories (43) (41) :

- Médicaments destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de maladies invalidantes graves ou de maladies potentiellement mortelles ;
- Médicaments destinés à être utilisés dans des situations d'urgence ;
- Médicaments désignés comme médicaments orphelins.

Une AMM conditionnelle peut être accordée lorsque le CHMP constate que l'ensemble des exigences suivantes est satisfait (41) :

- Le rapport bénéfice/risque du médicament est positif : les données détaillées non-cliniques et pharmaceutiques doivent être disponibles et seule la partie clinique du dossier de demande peut ne pas entièrement être achevée. Cependant, les produits utilisés en situation d'urgence, en réponse à une menace sanitaire, peuvent fournir des bénéfices particulièrement importants et, par conséquent, un risque plus élevé lié à l'absence de certaines données peut être acceptable. Dans de tels cas uniquement, une AMM conditionnelle peut être accordée même si les données non cliniques et/ou qualité sont incomplètes. De telles demandes seront évaluées au cas par cas.
- Il est probable que le demandeur pourra fournir par la suite les données cliniques détaillées : les obligations spécifiques ont pour objectif de confirmer la balance bénéfice/risque positive et obtenir un dossier détaillé du produit. Le demandeur doit expliquer la manière dont les données détaillées peuvent être fournies selon le calendrier convenu.
- Le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits : le demandeur doit fournir :
 - o une évaluation critique des méthodes disponibles de prévention, diagnostic ou de traitement, en mettant en avant le besoin médical non satisfait ;
 - o la quantification du besoin médical non satisfait qui nécessite la prise en compte d'argumentation technique (par exemple, données quantifiables médicales ou épidémiologiques) ;
 - o une justification dans quelle mesure le produit répondra à un besoin médical non satisfait.

- Les bénéfices pour la santé publique découlant de la disponibilité immédiate du médicament concerné sur le marché l'emportent sur le risque inhérent au fait que des données supplémentaires sont encore requises.

3. Demande d'AMM conditionnelle et évaluation par le CHMP

6 à 7 mois avant leur demande d'AMM conditionnelle, les demandeurs doivent informer l'EMA de leur intention de présenter cette demande. (44)

Pour les produits jugés éligibles à une AMM conditionnelle, l'EMA encourage les demandeurs à également considérer la demande d'évaluation accélérée si, entre autres, leur produit est jugé répondre à un besoin médical non satisfait.

L'AMM conditionnelle peut être demandée (44) :

- en même temps que la demande d'AMM par le demandeur. Le CHMP évaluera les 2 demandes conjointement. Par la suite, le Rapporteur, le Co-rapporteur et les autres membres du CHMP évalueront la justification/les données soumises pour une AMM conditionnelle dans le cadre de l'évaluation globale de la demande d'AMM. L'évaluation de la justification sera incluse dans le rapport d'évaluation final du CHMP ;
- ou suggéré par le CHMP (après consultation du demandeur) pendant l'évaluation de la demande d'AMM. Habituellement, la proposition du CHMP est faite le plus tôt possible au Jour 120 de la procédure dite « Liste de Questions », ou, exceptionnellement, plus tard, au jour 150 des rapports d'évaluation conjoint et Jour 180 de la Liste des questions pendantes.

Néanmoins, afin de discuter de la pertinence d'une AMM conditionnelle et des obligations spécifiques proposées, et afin de ne pas retarder l'évaluation, les discussions sur une éventuelle AMM conditionnelle doivent débuter le plus tôt possible. L'EMA encourage donc fortement les demandeurs à engager un dialogue précoce afin de planifier les AMM conditionnelles en temps voulu et en faire la demande lors de la soumission initiale de la demande d'AMM, le cas échéant.

En cas d'approbation de l'AMM conditionnelle, les obligations spécifiques et les délais pour les remplir sont précisés dans l'AMM (en annexe de la décision de la Commission). Ils sont également consultables sur le site de l'EMA dans le cadre du rapport public d'évaluation européen (EPAR).

Lorsque les obligations spécifiques définies ont été remplies, le CHMP peut adopter à tout moment un avis en faveur de l'octroi d'une AMM standard.

Cette procédure a ainsi permis l'autorisation et le déploiement du premier traitement (Veklury) en 4 mois et du premier vaccin (Comirnaty) 9 mois seulement après la déclaration de la pandémie (Tableau 8). (45) (46)

Tableau 8 - Vaccins et traitements COVID-19 ayant obtenu une AMM conditionnelle (avril 2022)

Spécialité	Laboratoire TAMM	Type de médicament COVID-19	Début de la rolling review	Début de l'évaluation	Date d'octroi de l'AMM conditionnelle
Veklury	Gilead	Traitement	30/04/2020	08/06/2020	03/07/2020
Comirnaty adulte à diluer	Pfizer & BioNTech	Vaccin	06/10/2020	01/12/2020	21/12/2020
Comirnaty prêt à l'emploi	Pfizer & BioNTech	Vaccin	06/10/2020	01/12/2020	21/12/2020
Spikevax	Moderna	Vaccin	16/11/2020	01/12/2020	06/01/2021
Vaxzevria	AstraZeneca	Vaccin	01/10/2020	12/01/2021	29/01/2021
COVID-19 Vaccine Janssen	Janssen	Vaccin	01/12/2020	16/02/2021	11/03/2021
Nuvaxovid	Novavax	Vaccin	03/02/2021	17/11/2021	20/12/2021
Paxlovid	Pfizer	Traitement	13/12/2021	10/01/2022	28/01/2022

Les délais d'évaluation des AMMs conditionnelles qui suivent une procédure d'examen continu sont d'environ 24 jours, avec une valeur aberrante à 36 jours pour Spikevax.

III- Flexibilités accordées pour l'étiquetage

Les flexibilités des requis étiquetage développées par la suite concernent uniquement les médicaments et vaccins enregistrés en procédure centralisée. A l'heure actuelle, l'ensemble des nouveaux médicaments et vaccins autorisés pour la COVID-19 ont obtenu une AMM à travers une procédure centralisée.

La notice et l'étiquetage d'un médicament font partie de l'AMM. À cette fin, le CHMP, conformément à l'article 7(a) et (9)(4)(d) du règlement (EC) No726/2004, fournit un avis à la Commission Européenne sur la conformité de la notice et de l'étiquetage au titre V de la directive 2001/83/CE.

La conformité de l'étiquetage primaire, secondaire et de la notice proposés sera examinée selon les exigences prévues dans la directive, lors de l'évaluation scientifique et de l'examen linguistique de la demande. En outre, l'EMA effectuera un contrôle général des maquettes et des échantillons de l'emballage du point de vue de la lisibilité afin de contribuer à la sécurité d'utilisation des médicaments (par exemple, mise en page et conception, tailles de police, différenciation entre les dosages, etc.).

En cas d'avis favorable, le texte de la notice et de l'étiquetage est joint à l'avis du CHMP, et est annexé à la décision d'AMM de la Commission Européenne. (47)

Dans le cadre de la pandémie COVID-19, la Commission Européenne a publié le 16 octobre 2020 un Memorandum d'entente (*Memorandum of Understanding - MoU*) avec les États Membres sur la flexibilité réglementaire pour les vaccins contre la COVID-19.

Le MoU, adopté dans le cadre du contexte de la Stratégie de l'UE sur les Vaccins, a pour but de faciliter le déploiement accéléré à grande échelle des vaccins COVID-19 pour les citoyens de l'UE dans le cadre juridique existant tout en allégeant les requis des étiquetages et des conditionnements.

Concernant les autorisations des vaccins, le MoU prévoit que la Commission entend, entre autre, de temporairement :

- Rationaliser certaines exigences en matière d'information sur la langue et l'emballage prévues par la législation UE sur les médicaments, et notamment en limitant les informations sur l'emballage à une seule langue officielle de l'UE, de préférence l'anglais ;
- Accepter les présentations multi-doses (par exemple, 5 ou 10 doses d'ampoules) pour les vaccins afin d'éviter tout gaspillage.

La flexibilité des exigences permet de faciliter le déploiement rapide du vaccin en augmentant la capacité de production, en réduisant les coûts de transport et l'espace de stockage, en améliorant la répartition des doses entre les États Membres et en limitant l'impact éventuel sur la production d'autres vaccins de routine.

Un guide spécifique sous forme de Questions/Réponses sur les flexibilités pour les exigences d'étiquetage et d'emballage des vaccins a été développé par l'EMA, en collaboration avec les États Membres, dans le cadre du groupe QRD (Quality Review of Documents). (48)

Il est important de noter que toute exemption décrite dans ce guide, qui est conforme à la disposition légale de la directive 2001/83/CE, titre V, est de nature temporaire.

Les TMM devront à terme se conformer à toutes les exigences d'étiquetage. Ils devront fournir des informations sur la durée durant laquelle ces exemptions seront nécessaires, y compris une fin indicative de toutes les dérogations accordées pour les exigences d'étiquetage. La durée des dérogations peut être limitée à une certaine période ou à un nombre de lots dans le contexte de la pandémie, et sera déterminée au cas par cas.

Toutes les exemptions d'étiquetage seront mentionnées dans le rapport d'évaluation du comité des médicaments humains (CHMP) et seront publiées sur le site web de l'EMA.

Les candidats qui ont identifié un problème autre que ceux déjà énumérés ou qui ont des difficultés à appliquer les orientations, doivent contacter l'EMA (qrd@ema.europa.eu) à un stade précoce afin de trouver une solution au cas par cas.

1. Exemptions accordées aux vaccins COVID-19

Le tableau 9 présente les requis d'étiquetage conformément à la législation européenne (directive 2001/83/CE) et les dérogations à ces requis prévues dans le guide de l'EMA. (48) (49)

Tableau 9 - Requis européens d'étiquetage et dérogations prévues dans le cadre de la pandémie COVID-19

	Requis selon la Directive 2001/83/EC (49)	Dérogations (48)
Exigences Linguistiques	Article 63 <i>« Les mentions prévues aux articles 54, 59 et 62 pour l'étiquetage sont rédigées dans une ou plusieurs langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché, telles qu'elles sont désignées, aux fins de la présente directive, par ledit État membre.</i> <i>La disposition du premier alinéa ne fait pas obstacle à ce que ces mentions soient rédigées en plusieurs langues, à condition que les mêmes mentions figurent dans toutes les langues utilisées. »</i>	Les États Membres de l'UE, y compris la Norvège et l'Irlande, ont convenu d'une dérogation temporaire selon l'article 63(3) de la Directive 2001/83/EC : <i>« Lorsque le médicament n'est pas destiné à être délivré directement au patient, ou lorsqu'il y a de graves problèmes de disponibilité du médicament, les autorités compétentes peuvent, sous réserve des mesures qu'elles jugent nécessaires pour protéger la santé humaine, dispenser de l'obligation de faire figurer certaines mentions sur l'étiquetage et dans la notice. Elles peuvent également dispenser totalement ou partiellement de l'obligation de rédiger l'étiquetage et la notice dans une ou plusieurs langues officielles de l'État membre où le médicament est mis sur le marché, telles qu'elles sont désignées, aux fins de la présente directive, par ledit État membre. »</i> à l'obligation de fournir les matériaux d'emballage imprimés dans leur langue nationale. Les emballages primaires et secondaires peuvent être imprimés en anglais uniquement. Il n'est pas nécessaire de contacter les autorités compétentes nationales respectives pour demander une telle dérogation. Les demandeurs informent directement l'EMA via l'adresse mail qrd@ema.europa.eu. Néanmoins, l'obligation de fournir les traductions les versions électroniques des annexes de l'information produit dans toutes les langues de l'EEE, conformément à la procédure habituelle post-avis, n'est pas supprimée. Les traductions nationales de la notice peuvent également être fournies via un QR code.
Emplacement et	Article 58	Il est possible de ne pas inclure la notice dans l'emballage extérieur. Les

nombre de notice	« <i>L'inclusion d'une notice dans l'emballage de tout médicament est obligatoire, sauf si toute l'information exigée aux articles 59 et 62 figure directement sur l'emballage extérieur ou sur le conditionnement primaire.</i> »	difficultés d'inclure la notice imprimée dans l'emballage d'un vaccin COVID-19 sont reconnues en raison des défis logistiques associés au lancement précoce des activités d'impression pour faciliter le déploiement rapide et à grande échelle du vaccin. Néanmoins, les demandeurs qui ne sont pas en mesure de se conformer à l'exigence d'inclure la notice dans la boîte du vaccin doivent distribuer la notice imprimée contenant l'intégralité des informations autorisées avec les fournitures de vaccin. Le MoU permet la possibilité d'une distribution séparée des notices imprimées pour tenir compte d'une notice patient par dose et pour la disponibilité accélérée du vaccin. Cependant, pour des raisons logistiques (capacité de stockage des centres de vaccination potentiellement limitée) et environnemental, il n'est pas nécessaire que le nombre de notice imprimée corresponde au nombre de doses. En premier lieu, cette flexibilité ne s'appliquait pas à en France et en Grèce, la France n'exige depuis plus une notice par dose. L'ensemble des TMM doivent cependant mettre en place des mécanismes assurant que tous les vaccinés peuvent obtenir une notice dans leur langue s'ils la demandent, soit sous forme d'une version imprimée, soit d'une version électronique de cette dernière (par ex. via un QR code).
GTIN	Un GTIN dans l'identifiant unique par état membre/langue. (50)	L'utilisation d'un seul GTIN dans l'identifiant unique pour tous les États Membres afin de faciliter l'approvisionnement en vaccin COVID-19.
Information de la blue box*	Article 57 « <i>Par dérogation à l'article 60, les États Membres peuvent exiger le recours à certaines modalités d'étiquetage du médicament permettant :</i> - <i>l'indication du prix du médicament,</i> <i>l'indication des conditions de</i>	L'ensemble des États Membres ont temporairement accepté l'omission des informations de la blue box. Les informations de la blue box peuvent néanmoins être fournies via un QR code. Dans le cas où la blue-box est incluse, la majorité des États Membres (à l'exception de la Roumanie, Espagne et Pays-Bas) ont accepté l'utilisation d'un stickers pour fournir la blue box.

	<i>remboursement par les organismes de sécurité sociale,</i> - <i>l'indication du statut légal de délivrance au patient, conformément au titre VI. »</i> Ces informations états-membres dépendants sont incluses au sein d'une « Blue box ».	
Mentions obligatoires	L'emballage extérieur ou, à défaut d'emballage extérieur, le conditionnement primaire de tout médicament doit porter les mentions évoquées à l'article 54 : - le nom du médicament, son dosage, sa forme pharmaceutique et, le cas échéant, de la mention du destinataire (nourrissons, enfants ou adultes) ; - la composition qualitative et quantitative en substances actives par unités de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes ; - la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prises ; - une liste des excipients qui ont une action ou un effet notoire. Toutefois, s'il s'agit d'un produit injectable, d'une préparation topique ou d'un collyre, tous les excipients doivent être mentionnés ; - le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration ; - une mise en garde spéciale selon laquelle le médicament doit être maintenu hors de portée et de la vue des enfants, - une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament ; - la date de péremption en clair ; - les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu ;	Il est possible d'omettre certaines mentions obligatoires du conditionnement extérieur. En raison du développement accéléré, il est compréhensible que certaines mentions (par exemple, les spécifications du produit) puissent ne pas être définitives au début de l'impression des matériaux d'emballage. Dans un tel cas, il pourrait, en principe, être acceptable d'omettre certaines mentions (par exemple, la mention de la substance active conformément à la section 2 du RCP « Composition qualitative et quantitative » de l'emballage extérieur (section 2 de l'annexe IIIA)). Les demandeurs devront informer l'EMA à l'avance en envoyant une demande de justification à qrd@ema.europa.eu. Le groupe QRD confirmera la recevabilité d'une telle demande au cas par cas. Néanmoins les mentions restent obligatoires : - le numéro EU doit être imprimé sur l'emballage ; - la date de péremption doit être clairement mentionnée sur les composants de l'étiquetage du vaccin et ne peut pas être fournie par l'intermédiaire d'un QR code.

	- les précautions particulières relatives à l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de médicaments, le cas échéant, ainsi qu'une référence à tout système de collecte approprié mis en place ; - le nom et l'adresse du TAMM et, le cas échéant, le nom du représentant du TAMM désigné par ce dernier ; - le numéro d'AMM ; - le numéro du lot de fabrication ; - un dispositif anti-effraction.	
--	---	--

** Les médicaments autorisés en procédure centralisée comportent un étiquetage strictement identique dans tous les États Membres de l'UE, traduits dans chaque langue nationale. La blue-box est un cadre bleu sur le conditionnement extérieur, dans laquelle sont apposées les mentions d'étiquetage propre à la réglementation nationale de chaque États Membres.*

Exemple de dérogation d'étiquetage – Vaccin Comirnaty (46)

Comirnaty a obtenu une AMM le 21/12/2020, faisant de lui le premier vaccin COVID-19 autorisé en Europe. Le titulaire de cette AMM est Pfizer BioNTech.

Des dérogations ont été accordées sur l'étiquetage et sur l'obligation de sérialisation. Leur durée a été définie sur 2 périodes distinctes.

Pour les dérogations d'étiquetage :

- De décembre 2020 à janvier 2021

Les États Membres ont convenu d'accorder une exemption temporaire permettant l'utilisation de l'emballage américain (emballage US) sur le marché de l'UE, sous certaines conditions :

- La validité de cette dérogation est temporaire et le titulaire devra passer à l'emballage européen avant février 2021,
- L'emballage US devra inclure un QR code que le bénéficiaire du vaccin pourra scanner et avoir accès à la notice dans sa langue nationale,
- Le titulaire devra fournir une notice imprimée séparée dans le(s) langue(s) nationale(s) des États Membres la demandant, à savoir la Belgique, la Bulgarie, la Croatie, la République Tchèque, la France et la Grèce. Les autres États Membres ayant autorisé l'exemption temporaire d'une notice uniquement en anglais, recevront 5 copies imprimées de la notice en anglais à chaque envoi de vaccin.

- A partir de février 2021

L'emballage (primaire et secondaire) sera fourni en anglais uniquement. Cette exemption est justifiée par les exigences de stockage et de transports en matière de congélation et le besoin d'étiqueter les lots à l'avance. La production de différents conditionnements de vaccins dans différentes langues réduirait significativement l'efficacité des chaînes d'approvisionnement.

Les multiples changements sur les lignes de conditionnements entraîneraient une perte de temps et de capacité et ralentiraient le déploiement rapide des vaccins contre la COVID-19. En outre, un étiquetage uniquement en anglais permettra de mieux gérer une situation de pénurie dans un pays en utilisant immédiatement l'approvisionnement d'un autre pays.

Une notice imprimée sera fournie dans le(s) langue(s) nationale(s) pour les États Membres le demandant, à savoir la Belgique, la Bulgarie, la Croatie, la République Tchèque, la France et la Grèce. Les autres États Membres ayant autorisés l'exemption temporaire d'une notice uniquement en anglais, recevront 5 copies imprimées de la notice en anglais à chaque envoi de vaccin. De plus, un QR code sera imprimé sur l'emballage extérieur et la notice et permettra l'accès à la notice dans la langue nationale. Le titulaire devra cependant fournir un emballage primaire et secondaire, ainsi qu'une notice dans toutes les langues de l'UE avant le 2nd trimestre 2022. Le titulaire devra échanger avec les autorités nationales compétentes et accélérer l'approvisionnement des notices dans les langues nationales respectives des États Membres concernés. Le titulaire devra également directement contacter les États Membres pour convenir d'un nombre exact de notices à distribuer, conformément au document de Questions/Réponses sur les flexibilités d'étiquetage.

La blue-box sera omise des premiers lots. Le titulaire devra fournir la blue-box via un QR code à un stade plus avancé, après qu'il se soit accordé sur le calendrier exact d'implémentation avec l'autorité nationale compétente de chaque État Membre.

L'inclusion du numéro de l'AMM européenne sur l'étiquetage sera implémentée avec le remplacement du conditionnement américain aux conditionnements européens en février 2021.

Pour les dérogations à l'obligation de sérialisation :

- De décembre 2020 à janvier 2021

Une exemption à l'obligation de sérialisation a également été accordée pour les emballages US. Il a été accepté que l'emballage US soit placé sur le marché européen sans sérialisation selon les requis de la directive UE sur les médicaments falsifiés. Seul le GTIN sera commun aux US et à l'UE, et sera imprimé sur les emballages américains.

- De février 2021 à mars 2021

Pour les conditionnements UE, l'ensemble des États Membres ont accepté la dérogation temporaire de sérialisation sur les emballages UE.

Le titulaire devra fournir deux rapports d'avancement sur la sérialisation : un premier avant le 1^{er} février 2021 et un second au 1^{er} mars 2021 avec des détails sur les progrès réalisés en termes de garantie de la conformité, par exemple la preuve d'acquisition des équipements pertinents, la date de validation, la preuve de contrats de connexion à l'Organisation Européenne de Vérification des Médicaments.

Le titulaire devra fournir des mesures additionnelles de prévention, par exemple le signalement immédiat de tout produit volé pendant la période d'exemption, signaler toute contrefaçon ou vaccin falsifié dans l'UE ou un pays tiers sous un approvisionnement légal ou via internet, le rapprochement des produits distribués et utilisés dans les territoires respectifs.

2. Exemptions accordées aux traitements COVID-19

Les exemptions accordées aux traitements COVID-19 sont accordées sur la base de l'article 63(3) de la Directive 2001/83/EC, afin de faciliter le travail de préparation des traitements COVID-19 des développeurs et la logistique associée des activités d'impression des emballages. L'objectif étant, comme pour les vaccins, de faciliter le déploiement rapide et à grande échelle des traitements contre la COVID-19 pour les citoyens de l'UE au sein du cadre juridique existant.

Les traitements COVID-19 peuvent ainsi bénéficier des mêmes dérogations temporaires d'étiquetage que les vaccins COVID-19 s'ils remplissent une série de critères qualitatifs. (51)

Ces critères, cumulatifs, sont les suivants :

- L'indication proposée (et éventuellement approuvée) doit être pour le traitement de la COVID-19 ou les complications engendrées par la COVID-19.
- Le candidat médicament doit être soumis à prescription médicale et manipulé et administré par un professionnel de santé uniquement. Les médicaments « auto-administrés » ne peuvent pas bénéficier de ces flexibilités additionnelles, plus particulièrement des dérogations linguistiques (Cf. Exemple de Paxlovid ci-dessous).
- Le candidat médicament doit être une nouvelle AMM. Toute extension d'indication d'une AMM déjà existante doit, en principe, être exclue de cette flexibilité, sauf si pleinement justifiée. Il est en effet prévu que le titulaire d'une AMM centralisée ait déjà en place des systèmes et installations pour résoudre les difficultés logistiques résultant de l'impression, y compris les requis linguistiques, et également en cas de besoin d'augmenter la capacité de production. Une extension d'indication d'un médicament COVID-19 déjà autorisé revendant l'introduction d'une indication non liée à la COVID-19, ne bénéficiera pas de telles dérogations.
- Ces flexibilités d'étiquetage et de conditionnement sont réservées aux médicaments ayant un rôle important dans la lutte contre la pandémie en prenant en compte l'absolue nécessité de santé publique de mettre en œuvre un approvisionnement rapide et régulier et les contraintes de temps associées. Les médicaments candidats acceptés pour l'examen continu sont considérés qualifiés comme tels.

Les médicaments pour le traitement de la COVID-19 qui remplissent tous les critères précédents peuvent, en principe, bénéficier de ces flexibilités actuellement prévus par le Memorandum d'entente. Cependant, la vérification finale de la pertinence sera examinée selon les soumissions individuelles des compagnies et pourra être adaptée si nécessaire.

Exemple de dérogations d'étiquetage – Paxlovid

Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) est un nouvel antiviral anti-SARS-CoV-2 administré par voie orale. Il a obtenu une AMM le 28/01/2022, il est le 2^{ème} nouveau traitement autorisé en Europe pour traiter la COVID-19. Le titulaire de cette AMM est Pfizer.

Le médicament étant auto-administré, il est nécessaire que les informations soient facilement accessibles et compris par les utilisateurs dans leur langue nationale. Le groupe QRD en charge de l'examen de l'information produit a accepté à une durée maximale de dérogation de 2 mois pour les demandes suivantes : (52)

- Accord pour commercialiser un conditionnement primaire et secondaire en anglais, uniquement pour l'ensemble des marchés de l'UE pour une période maximale de 2 mois suivant la décision de la Commission Européenne ;
- Une notice en anglais n'a pas été acceptée. Le demandeur devra prendre contact avec les autorités compétentes nationales et discuter de la mise à disposition d'une notice papier dans la langue nationale à côté de la boîte. Ceci est particulièrement important au vu du contexte d'auto-administration, l'utilisateur doit avoir l'information dans sa langue nationale dès le départ ;
- Accord pour fournir les traductions nationales de la notice via un QR code mais uniquement en complément de la notice papier ;
- Accord pour utiliser un seul GTIN global au sein de l'identifiant unique pour tous les marchés de l'UE ;
- Accord pour omettre NHRN (code national) dans la datamatrix pour certains pays ;
- Accord pour omettre les informations de la blue-box et de les fournir, à la place, via un QR code.

IV- Les AMM étendue à d'autres Etats Membres et extension d'indication

1. Procédure de reconnaissance mutuelle et *repeat-use* en zéro jours

Lorsqu'un médicament a déjà obtenu une AMM à travers une procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), le laboratoire titulaire peut utiliser à plusieurs reprises une MRP afin d'obtenir de nouvelles AMM pour le même médicament dans d'autres États Membres. Il s'agit d'une procédure dite de « *Repeat-use* » (« nouvelle vague d'enregistrement »), identique à la procédure initiale de MRP et dont le calendrier suit celui d'une MRP standard, à savoir 60-90 jours sans arrêt d'horloge pour la finaliser puis l'octroi par les CMS de l'AMM via la phase nationale de notification de l'AMM dans les 30 jours. Le titulaire doit néanmoins finaliser toutes les procédures en cours avant le démarrage d'une *repeat-use* (variation, renouvellement, etc.).

Dans un contexte d'urgence, le Comité des spécialités pharmaceutiques (CMDh), chargé d'examiner toute question relative à l'AMM d'un médicament dans plusieurs États Membres conformément à la MRP ou à la procédure d'enregistrement décentralisée, a accepté de mener des MRP accélérées via un calendrier raccourci ou via une procédure en zéro-jour afin d'étendre les AMM nationales (obtenues par MRP) à de nouveaux États Membres. Le choix de la procédure dépend de la criticité de la spécialité ainsi que de la décision du RMS et du nouveau CMS proposé. (53)

La procédure de MRP en zéro-jour consiste à la finalisation de la procédure à jour 0 du calendrier.

Dans un premier temps, le titulaire de l'AMM doit se concerter avec le CMS proposé et obtenir son approbation pour une procédure accélérée sous la condition que le médicament soit prêt à être immédiatement commercialisé après réception de l'AMM.

Après accord du CMS, le titulaire doit contacter le RMS et faire sa demande pour une MRP via un calendrier raccourci ou via une procédure en zéro-jour. Dans les 2 cas, le CMS convient d'un calendrier en fonction des données disponibles.

Afin d'assurer un approvisionnement suffisant en médicaments, il est exceptionnellement acceptable de renoncer aux mises-à-jour de l'AMM nécessaires ou la finalisation des

procédures en cours avant la MRP en s'engageant à les soumettre via modification dans les 3 mois suivant la fin de la procédure de *repeat-use*. Les détails doivent être discutés au cas par cas avec le RMS et le CMS. Toutes les demandes de procédures accélérées doivent être notifiées au RMS et au CMS par e-mail avec l'objet " COVID-19 expedited MRP/RUP " précédé du numéro de procédure. En outre, tous les accords préalables entre titulaire et États Membres doivent être clairement résumés dans la lettre d'accompagnement de la demande.(54)

2. Procédure d'extension d'indication : indication COVID-19

Les mesures de soutien précédemment expliquées sont également applicables aux médicaments déjà autorisés pour d'autres indications et qui sont développés pour le traitement ou la prévention de la COVID-19, tels que l'avis scientifique rapide, l'accord rapide des PIPs ou de ses modifications. Les Tamm sont encouragés à partager les informations disponibles sur le développement prévu contre la COVID-19 avec le Responsable Produit nommé de l'EMA et les Rapporteurs.

Si les données sur le nouveau développement deviennent progressivement disponibles (plutôt qu'à partir de l'achèvement d'une seule étude pivot), les Tamm peuvent également envisager la demande d'un examen continu.

Alternativement, les Tamm sont encouragés à contacter leur Responsable Produit de l'EMA et à fournir une description sur la manière dont un calendrier d'examen plus court pour la procédure concernée aurait un impact important sur la santé publique et aiderait à faire face à la pandémie de COVID-19. Un tel raccourcissement éventuel des délais de procédure sera examiné par l'EMA et la COVID-ETF, le cas échéant.

En général, une demande d'extension d'indication suit un calendrier d'évaluation de 90 jours (hors arrêt d'horloge).(55) Pour les procédures liées à la COVID-19, l'EMA accélère également considérablement le processus de révision linguistique et travaille en étroite collaboration avec la Commission européenne en la tenant informée de ces demandes afin de faciliter l'accélération du processus décisionnel.

Habituellement, l'implication des Co-rapporteurs dans l'évaluation des procédures post-autorisations pour les extensions d'indications ou d'application dépend de la complexité du dossier. En période de pandémie, l'approche de ces procédures est temporairement amendée pour les médicaments et vaccins COVID-19. Le Co-rapporteur sera systématiquement impliqué dans ces procédures. Cependant, la nécessité de deux rapports d'évaluation distincts ou d'une critique détaillée du rapport d'évaluation du Rapporteur dépendra de la complexité de la demande.

Exemple de procédure d'extension d'indication : cas du RoActemra (tocilizumab)

Le RoActemra, contenant le tocilizumab, est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé. Il a obtenu une AMM initiale en 2009 via une procédure centralisée pour des indications telles que la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite juvénile idiopathique systémique active.

Le 27 juillet 2021, Roche Registration GmbH a soumis une demande d'extension d'indication à l'EMA pour l'indication « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique ».

Dans le cadre de l'extension d'indication pour une indication COVID-19, ce médicament a bénéficié d'une évaluation accélérée. (56)

La procédure a suivi un calendrier de 60 jours au lieu du calendrier de 90 jours habituellement suivi pour les extensions d'indications. (55) Le 6 décembre 2021, le CHMP a émis une opinion favorable à l'utilisation du RoActemra chez l'adulte dans les COVID-19 sévères. (57)

3. Cas particulier de la Dexaméthasone – Extension d'indication via l'article 5(3)

3.1. Article 5(3)

L'article 5(3) du règlement (CE) 726/2004 stipule qu'à la demande du Directeur Exécutif de l'EMA ou du représentant de la Commission, le CHMP peut formuler un avis sur toute question scientifique concernant l'évaluation des médicaments à usage humain. Le comité tient dûment compte de toutes les demandes d'avis formulées par les États Membres. L'avis du comité et les propositions de conditions d'utilisation sont ensuite mis à la disposition du public sur le site internet de l'EMA. (8)

Les examens du médicament potentiel contre la COVID-19 ont été lancés à la demande du directeur exécutif de l'EMA en vertu de l'article 5(3) du règlement 726/2004 suite aux discussions préliminaires avec la COVID-ETF. L'avis du CHMP peut fournir un avis scientifique harmonisé au niveau de l'UE et être pris en compte par les États Membres de l'UE et l'EMA lors de l'évaluation de médicaments pour le traitement de la COVID-19. Il permet ainsi de soutenir la prise de décision nationale sur l'utilisation éventuelle de médicament avant qu'une autorisation formelle ne soit délivrée dans l'indication COVID-19.

Sous l'article 5(3) du règlement 726/2004, le CHMP a fourni son avis concernant l'utilisation dans l'UE des médicaments suivants pour traiter la COVID-19 (Tableau 10) : (58)

Tableau 10 - Substances actives pour lesquelles une évaluation par l'EMA a été déclenchée sous l'article 5(3)

Substance active évaluée	Date de déclenchement de l'évaluation par le directeur exécutif	Date de l'avis du CHMP	Statut
Dexamethasone	17/07/2020	18/09/2020	Extension d'indication approuvée
Casirivimab / imdevimab	02/02/2021	25/02/2021	AMM pour le Ronapreve accordée : 12/11/2021 Accès précoce autorisé en France : 08/03/2021
Bamlanivimab / etesevimab	08/02/2021	16/03/2021	Début d'une rolling review : 11/03/2021. Demande retirée par le laboratoire : 29/10/2021 Accès précoce autorisé en France : 08/03/2021 Suspendue depuis le 31/12/2021
Regdanvimab	26/02/2021	25/03/2021	AMM pour le Regkirona accordée : 12/11/2021

Substance active évaluée	Date de déclenchement de l'évaluation par le directeur exécutif	Date de l'avis du CHMP	Statut
Sotrovimab	04/04/2021	20/05/2021	AMM pour le Xevudy accordée : 17/12/2021 Accès précoce autorisé en France le 06/01/2022
Lagevrio (molnupiravir)	05/11/2021	19/11/2021	Demande d'AMM en cours d'évaluation par le CHMP. Accès précoce refusé en France le 09/12/2021
Paxlovid (PF-07321332 / ritonavir)	19/11/2021	16/12/2021	AMM conditionnelle accordée : 28/01/2022 Accès précoce autorisé en France le 21/01/2022

3.2.Recommandation de l'utilisation de la dexaméthasone dans la COVID-19

La dexaméthasone est un glucocorticoïde à action prolongée principalement utilisée comme agent anti-inflammatoire ou immunosuppresseur. En France elle dispose depuis de nombreuses années d'une AMM (obtenu via procédure nationale et DCP) dans des indications multiples et anciennes, telles que les affections rhumatologiques, les maladies cutanées, les allergies graves, l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique. La dexaméthasone est, à l'heure actuelle, la seule molécule pour laquelle, bien que certaines spécialités contenant cette molécule disposent d'une AMM centralisée, la majorité dispose d'AMM obtenue via DCP ou procédure nationale. Les vaccins et traitements actuellement autorisés en Europe contre la COVID-19 sont enregistrés en procédure européenne centralisée.

Le 17 juillet 2020, le Directeur Exécutif de l'EMA a déclenché une procédure en vertu de l'article 5(3) du règlement (CE) 726/2004 et a demandé au CHMP d'évaluer l'impact et de donner un avis scientifique sur l'utilisation clinique potentielle de la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19, pour les médicaments par voie orale et intraveineuse, en s'appuyant sur les données d'une étude en cours, RECOVERY. (59)

L'examen par le CHMP des résultats intermédiaires du groupe de l'étude a pris fin 2 mois plus tard, le 18 septembre 2020. Le comité avait conclu que la dexaméthasone pouvait être considérée comme une option de traitement pour les patients atteints de COVID-19 sous oxygène ou ventilation mécanique.

L'EMA avait donc invité les industriels qui commercialisaient des médicaments à base de dexaméthasone à déposer une demande d'AMM dans cette nouvelle indication pour leur spécialité auprès des autorités sanitaires nationales ou à l'EMA.

Suite à cette invitation, les spécialités DEXAMETHASONE MYLAN et DEXAMETHASONE KRKA ont été les premiers médicaments à obtenir une extension d'AMM dans la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans et pesant

plus de 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie, le 8 et le 16 décembre 2020, respectivement.

La procédure prévue à l'article 5(3) du règlement a ainsi permis de recommander l'extension d'indication de la dexaméthasone, médicament déjà autorisé sur le marché. Il s'agissait de la première fois qu'une nouvelle indication était approuvée via cette procédure. Auparavant, l'examen du profil risques-avantages conduisait à la recommandation d'utilisation et de dosage dans des populations particulières, par exemple pour les médicaments antiviraux et antituberculeux. (60) (61)

V- Usage compassionnel

Certains produits médicamenteux ne bénéficiant pas d'une AMM peuvent être rendus disponibles au niveau national via les programmes d'usage compassionnel, d'autant plus dans un contexte d'urgence, afin de faciliter la disponibilité aux patients de nouvelles options de traitements en cours de développement.

Cet outil réglementaire est prévu au niveau européen par le Règlement No 726/2004 du 31 mars 2004. Ce règlement prévoit que, par dérogation à l'obligation de disposer d'une AMM, les États Membres peuvent rendre disponible un médicament en vue d'un usage compassionnel. Cet usage est défini comme « la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament [...] à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé. ». (8)

Ce programme est toutefois réservé aux médicaments contenant une nouvelle substance active ou présentant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou présentant un intérêt pour les patients au niveau communautaire. De plus, le médicament concerné doit soit avoir fait l'objet d'une demande d'AMM, soit être en cours d'essais cliniques.

1. Rôle de l'EMA dans les programmes d'usage compassionnel

La coordination et l'implémentation de programmes d'usage compassionnel relèvent de la compétence de l'État Membre. Néanmoins pour les médicaments éligibles à la procédure centralisée, l'EMA à travers le CHMP peut fournir des recommandations pour un groupe de patient qui pourraient tirer avantage d'un traitement pour une maladie spécifique, ceci afin de favoriser une approche commune à travers les États Membres. (62)

Les demandeurs ne peuvent pas soumettre directement une demande d'avis du CHMP à l'EMA sur un usage compassionnel. Ils doivent contacter l'autorité nationale compétente pour toutes propositions de programme d'usage compassionnel. L'avis du CHMP sur un usage compassionnel peut uniquement être initié par le CHMP si la requête provient d'une autorité compétente nationale.

Les développeurs de produits pour le traitement ou la prévention de la COVID-19 sont néanmoins encouragés à contacter l'EMA via l'adresse mail 2019-ncov@ema.europa.eu et fournir des informations sur les demandes d'usage compassionnel en cours au niveau national (ou de tout autre utilisation d'un produit médicamenteux non autorisés pour le traitement ou la prévention de la COVID-19 sous dérogation à l'échelle nationale). Les autorités compétentes

nationales, elles, doivent informer l'EMA si elles mettent un produit médicamenteux à disposition pour un groupe de patients sous un usage compassionnel.

Lorsqu'une telle procédure est initiée, les demandeurs doivent être prêts à soumettre leurs données disponibles. Le CHMP peut accélérer la procédure et émettre un avis dans des délais réduits, selon l'urgence de la situation et la quantité de données disponibles.

L'avis du CHMP sur l'usage compassionnel sera régulièrement mis-à-jour au fur et à mesure que les données deviendront disponibles (par exemple de nouvelles données de sécurité).

2. L'usage compassionnel en France

En France, l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique a d'abord été conditionnée à l'obtention préalable d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Cette procédure d'ATU a été développée depuis le début des années 1990, en amont des programmes d'usage compassionnel européens.

L'utilisation en dehors du cadre de l'AMM de médicaments bénéficiant déjà d'une AMM et commercialisé en France est, elle, encadrée par des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) introduites par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. (63)

Ces dispositifs ont évolué au fil du temps, la dernière réforme a vu le jour en juillet 2021. Le nouveau dispositif a pour objectif de simplifier le système des ATU. Il existe donc aujourd'hui deux dispositifs, l'accès précoce et l'accès compassionnel. Les autorisations sont octroyées par la Haute Autorité de Santé (HAS) ou l'ANSM.

L'ancien dispositif et le nouveau sont décrits ci-dessous.

2.1. Description de l'ancien dispositif

Jusqu'en juillet 2021, le Code de la santé publique prévoyait la possibilité, à titre exceptionnel, l'utilisation de certains médicaments en l'absence d'AMM, dans des indications thérapeutiques précises, destinés à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et que l'une des conditions suivantes est remplie :

- L'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM qui a été déposée ou va l'être dans un délai déterminé,
- Ces médicaments sont prescrits, sous la responsabilité d'un médecin, à un patient nommément désigné et ne pouvant participer à un essai clinique dès lors qu'ils sont susceptibles de présenter une efficacité cliniquement pertinente et un effet important pour lui, que des conséquences graves pour ce patient sont fortement probables en l'état des thérapeutiques disponibles et que leur efficacité et leur sécurité sont fortement présumées en l'état des connaissances scientifiques. (64)

Ces utilisations exceptionnelles sont soumises à autorisation de l'ANSM sous 2 types d'ATU : ATU de cohorte pour la première condition et ATU nominatives pour la seconde, soumise à d'autres conditions restrictives.

Il existait également un autre système d'encadrement du hors AMM, pour les prescriptions non conformes à l'AMM, sous réserve qu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance. L'ANSM avait élaboré à cette fin les RTU.

En résumé, le dispositif d'accès précoce comprenait :

- Des Mécanismes d'accès pré- ou hors AMM : ATU nominative, ATU de cohorte, RTU.
- Des Mécanismes de financement pré-remboursement : post-ATU, ATU en extension d'indication, accès direct post-AMM.

Ces dispositifs sont devenus complexes à la suite de nombreuses modifications incrémentales, tels que l'ATU en extension d'indication et l'accès direct post-AMM créés en 2019 pour la LFSS. Pas moins de six dispositifs d'accès dérogatoire coexistaient, ayant chacun des critères d'accès et de prise en charge spécifiques. Le périmètre du dispositif des RTU rejoignait ceux des ATU ce qui rendait la procédure longue et dépendante des laboratoires.

2.2. Description du nouveau dispositif

L'article 78 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2021 a réformé le système dérogatoire d'accès et de prise en charge des médicaments faisant l'objet d'ATU et de RTU tout en garantissant la continuité d'accès pour les patients. (65)

Les objectifs sont de simplifier et harmoniser les procédures et de garantir un accès et une prise en charge immédiats des patients tout en assurant la soutenabilité financière du dispositif. Les principaux changements de ce dispositif concernent :

- les délais d'instruction des dossiers de demande raccourcis,
- le suivi en vie réelle renforcé au travers du recueil obligatoire de données observationnelles et dont le laboratoire est le financeur,
- des critères d'éligibilité plus clairs.

Deux nouveaux dispositifs d'accès et de prise en charge par l'assurance maladie mis en place se différencient du point de vue des médicaments concernés et des conditions d'application (Tableau 11) :

- D'une part, un « accès précoce » qui vise les médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, susceptibles d'être innovants et pour lesquels le laboratoire s'engage à déposer une AMM (AAP1) ou une demande de remboursement de droit commun (AAP2) (ex-ATUc, post-ATU, ATU d'extension d'indication et accès direct post-ATU),
- D'autre part, un « accès compassionnel » qui vise les médicaments non nécessairement innovants, qui ne sont initialement pas destinés à obtenir une AMM mais qui répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert, que ce soit pour un patient donné (AAC, ex-ATUn) ou pour tous les patients (cadre de prescription compassionnelle – CPC) (ex-RTU).

Tableau 11 - Cadre législatif et condition d'accès précoce et d'accès compassionnel

Accès précoce	Accès compassionnel
L. 5121-12 CSP (64)	L. 5121-12-1 CSP (66)
Médicaments <u>susceptibles d'être innovants</u> pour lesquels le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AMM ou d'inscription sur liste remboursement rapidement	Médicament non nécessairement innovants, initialement non destinés à obtenir une AMM mais <u>répondant de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique</u>
Utilisation, à titre exceptionnel, de certains médicaments, dans des indications thérapeutiques précises, destinés à traiter des maladies graves, rares ou invalidantes	Utilisation exceptionnelle de certains médicaments, dans des indications thérapeutiques précises
CONDITIONS	
1° Il n'existe pas de traitement approprié ; 2° Le médicament est indiquée dans une maladie grave, rare ou invalidante ; 3° La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ; 4° <u>L'efficacité</u> et la <u>sécurité</u> de ces médicaments sont <u>fortement présumées</u> au vu des résultats d'essais thérapeutiques ; 5° Ces médicaments sont <u>présumés innovants</u>, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.	1° Le médicament ne fait pas l'objet d'une RIPH à des fins commerciales dans l'indication considérée; 2° Il n'existe dans l'indication concernée aucun traitement approprié ; 3° <u>L'efficacité</u> et la <u>sécurité</u> du médicament sont <u>présumées</u> au regard des données cliniques disponibles ainsi que, lorsque l'indication concerne une maladie rare, des travaux et des données collectées par les professionnels de santé dans des conditions définies par DCE.
Sur demande du laboratoire auprès de la HAS.	Sur initiative de l'ANSM, à la demande de professionnels de santé, du ministre ou sur signalements.

2.2.1. Autorisation d'accès précoce

Il existe deux modalités d'Autorisation d'accès précoce (AAP) :

- **AAP pré-AMM** : pour les médicaments ne disposant pas d'une AMM dans l'indication considérée et pour lesquels le laboratoire a déposé, ou s'engage à déposer dans un délai déterminé par la HAS qui ne peut pas excéder 2 ans (à compter de la date d'octroi de l'AAP), une demande d'AMM et à commercialiser le médicament. L'évaluation et la décision est alors prise par la HAS sur avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans chaque indication considérée.
- **AAP post-AMM** : pour les médicaments qui disposent d'une AMM dans l'indication considérée sans être inscrits pour cette indication sur l'une des listes de remboursement (Ville/Coll.) et pour lesquels le laboratoire a déposé, ou s'engage à déposer dans le mois suivant l'obtention de son AMM, une demande d'inscription sur une de ces listes. Les médicaments concernés doivent être présumés innovants et les données cliniques doivent être disponibles ou en cours de recueil. L'évaluation est réalisée par la HAS.

Les demandes d'AAP sont réalisées par le laboratoire exploitant auprès de la HAS, uniquement via la plateforme Sésame. L'évaluation doit se faire en 3 mois maximum à partir de la demande complète, hors suspension et prorogation. L'utilisation du médicament, au titre de l'accès précoce, est autorisée pour chaque indication considérée par la HAS pour une durée d'un an renouvelable.

Le laboratoire s'engage à mettre à disposition le médicament dans les 2 mois suivant la date d'autorisation de la HAS et à financer et assurer le recueil de données du protocole d'utilisation thérapeutique (PUT). (67)

L'APP est donc subordonnée au respect, par le laboratoire exploitant, de ce PUT et du recueil des données, défini par la HAS et annexé à la décision d'autorisation. Le protocole est élaboré en lien avec l'ANSM lorsque l'autorisation est délivrée au titre de l'AAP pré-AMM.

Le PUT-RD contient :

- la description du médicament, les conditions d'utilisation et de prescription (Résumé des Caractéristiques du Produit, calendrier de visite, schéma du circuit, rappel sur l'accès précoce et l'engagement du prescripteur) ;
- des documents d'information à fournir au patient avant le début de son traitement (rôle des différents acteurs, modalités de recueils de données, modalités de pharmacovigilance) ;
- des fiches de suivi de traitement (recueil des effets indésirables, données d'utilisation du médicament, les conditions réelles d'utilisation et caractéristiques de la population bénéficiant du médicament). L'entreprise qui assure l'exploitation du médicament assure à sa charge le recueil de ces données. Les prescripteurs transmettent à cette fin les données de suivi des patients traités, dans le respect du secret médical.

Dans le cadre de l'AAP pré-AMM, le prescripteur doit informer le patient, représentant légal si mineur, personne chargée de la mesure de protection juridique si majeur sous mesure de protection juridique ou personne de confiance :

- que la prescription de la spécialité pharmaceutique ne s'effectue pas dans le cadre d'une AMM mais d'une AAP ;
- des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
- des conditions de prise en charge, par l'assurance maladie, du médicament prescrit dans l'indication ;
- et porte sur l'ordonnance la mention « Prescription hors autorisation de mise sur le marché au titre d'une autorisation d'accès précoce ».

Dans le cadre de l'AAP post-AMM, le prescripteur informe le patient des conditions de prise en charge, par l'Assurance Maladie, du médicament prescrit dans l'indication et porte sur l'ordonnance la mention « Prescription au titre d'une autorisation d'accès précoce ».

Les listes des médicaments contre la COVID-19 en accès précoce (AAP) sont disponibles sur le site du ministère (Annexe I). (68)

2.2.2. Autorisation d'accès compassionnel

Il existe deux modalités d'accès compassionnel qui s'applique soit à une autorisation soit à un cadre de prescription compassionnelle :

- L'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) pour les médicaments sans AMM en France, quelle que soit l'indication thérapeutique, ou d'un médicament en arrêt de commercialisation et dont AMM ne porte pas sur l'indication thérapeutique sollicitée. L'AAC est sous l'autorisation de l'ANSM, en réponse à la demande d'un médecin prescripteur, en vue du traitement d'une maladie grave, rare ou invalidante et pour un patient donné. Les demandes d'AAC s'effectuent via la plateforme e-Saturne de l'ANSM. Le médicament est mis à disposition par l'exploitant et importé par les PUI. La durée est de 1 an renouvelable.
- Le Cadre de prescription compassionnelle (CPC) est un cadre de prescription relatif à un médicament avec AMM pour d'autres indications ; afin de sécuriser une prescription non conforme à l'AMM. Elle est établie par l'ANSM ; sur demande du Ministère de la santé et de la sécurité sociale ou à l'initiative de l'ANSM à partir de signalement provenant de l'Institut Nationale du Cancer, des conseils nationaux professionnels, de filières de santé maladies rares ou d'associations de patients. La durée CPC est de 3 ans renouvelable.

Un cas particulier dérogatoire d'AAC, l'AAC dite « pré-précoce » ou « très précoce » est destinée aux patients pour lesquels la mise en œuvre du traitement ne doit pas être retardée et qui ne peuvent pas participer à la recherche. Dans ces cas, l'ANSM peut octroyer, sur demande d'un médecin, une AAC à des médicaments faisant l'objet de recherche clinique dans une indication considérée à un stade très précoce. Les médicaments bénéficiant de cette dérogation sont ceux :

- faisant l'objet de recherche clinique dans une indication considérée à un stade très précoce ;
- tendant vers une intention d'obtenir une AMM, des essais cliniques étant en cours ;
- dont le laboratoire exploitant s'engage à déposer une demande d'AP dans un délai de 12 mois dans le cas général, 18 mois s'il s'agit d'une maladie rare. Le délai peut être raccourci à 6 mois en fonction du contexte ;

Ce cas dérogatoire est une situation transitoire entre le système de l'accès compassionnel et celui du précoce.

Les autorisations et cadres de prescription au titre de l'accès compassionnel sont accompagnés d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) et de suivi des patients. Le PUT contient les informations sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation et les caractéristiques de la population bénéficiaire.

Des dérogations au PUT et au suivi des patients sont possibles s'il existe suffisamment de recul sur les conditions d'utilisation ou s'il existe un médicament comparable avec une AMM dans la même indication.

Les prescripteurs assurent le recueil et la transmission des données de suivi des patients traités requises par l'ANSM et prévu dans le PUT.

Dans le cadre de l'accès compassionnel, le prescripteur doit informer le patient, représentant légal si mineur, personne chargée de la mesure de protection juridique si majeur sous mesure de protection juridique ou personne de confiance :

- que la prescription de la spécialité pharmaceutique ne s'effectue pas dans le cadre d'une AMM mais de l'accès compassionnel (AAC ou CPC) ;
- le cas échéant de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus, et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
- des conditions de prise en charge, par l'assurance maladie, du médicament prescrit dans l'indication considérée ;
- et porte sur l'ordonnance la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché ».

Le prescripteur doit également inscrire la procédure et la motivation de la prescription dans le dossier médical du patient.

Les listes des médicaments contre la COVID-19 en accès compassionnel (AAC) sont disponibles sur le site du ministère (Tableau 13). (68)

Tableau 12 - AAC en cours ou terminées dans l'indication COVID-19

Laboratoire	Nom, dosage, forme pharmaceutique de la spécialité DCI	Statut de l'AAC	Statut antérieur	Prise en charge au titre des continuités de traitement post-AAC ou post-ATUn	Date de fin de prise en charge au titre des continuités de traitement	Date d'octroi de la première AAC	Indication thérapeutique
CLINIGEN HEALTHCARE France	SNG001 interféron bêta la	AAC très précoce	ATUn	-	-	01/07/2021	Covid-19 - Hospitalised patients not requiring oxygen

Partie IV - Mise à disposition, déploiement et suivi des traitements utiles à la gestion de la crise sanitaire COVID-19

Grâce notamment aux différents outils et procédures réglementaires précédemment décrits, des vaccins et des traitements sûrs et efficaces ont été développés et autorisés dans l'année qui a suivi la déclaration de la pandémie.

Cependant afin de répondre à la demande mondiale, il est nécessaire de mettre en œuvre des approches flexibles qui permettent aux régulateurs et aux fabricants d'augmenter rapidement la capacité de production de thérapies et de vaccins contre la COVID-19. Ces flexibilités permettent également d'éviter ou d'atténuer les pénuries de médicaments pour les produits non liés à la COVID-19, sans compromettre la sécurité des patients ou la qualité des produits.

I- Flexibilités mises en place pour les GMP, GDP et les importations

Les entreprises ont dû augmenter leur capacité de fabrication et leur production à grande échelle pour faciliter le déploiement des vaccins sans délai une fois approuvés. Dans l'UE, la Commission européenne a fourni un soutien pour faciliter le développement et le déploiement de vaccins aussi rapidement que possible.

Certains développeurs de vaccins ont commencé à fabriquer leur vaccin COVID-19 avant d'avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché de l'UE. Cela leur a permis d'être prêts à distribuer des doses assez rapidement pour répondre à la demande une fois qu'elles ont été autorisées.

Les développeurs doivent néanmoins toujours respecter les mêmes normes de Bonnes Pratiques de Fabrication européennes (GMP) qui s'appliquent dans l'UE à tous les médicaments.

Le réseau européen de réglementation des médicaments a accéléré l'approbation de nouvelles lignes de fabrication et de nouveaux sites de fabrication pour les vaccins COVID-19. Les exigences de l'UE en matière d'étiquetage et d'emballage sont également plus flexibles pour les vaccins COVID-19 afin de permettre un déploiement rapide.

1. Définitions

1.1. Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication européennes (GMP) décrivent un standard minimal que les procédés de fabrication d'un fabricant de médicaments doivent satisfaire. En France, les textes réglementaires nationaux relatifs aux bonnes pratiques de fabrication (69) transposent en droit interne différentes directives européennes dont la Directive 2003/94/CE (70). Elles exigent des médicaments d'être d'une qualité optimale constante, aux normes appropriées pour l'usage prévu et respectant les exigences de l'AMM. Tous les fabricants de produits pharmaceutiques ont besoin d'un certificat de fabrication délivré par l'autorité nationale compétente où ils opèrent. (71)

Les inspections permettent de vérifier le respect de ces standards. Dans l'UE, les autorités compétentes nationales sont responsables des inspections GMP des sites de fabrications situés sur leur propre territoire. Elles vérifient que les fabricants respectent les normes de l'UE, les conditions de leur licence et l'AMM si elle est obtenue.

Si un produit est importé d'un site de fabrication en dehors de l'UE directement vers plus d'un État Membre, il peut avoir plus d'une autorité compétente nationale responsable de l'inspection. L'EMA a pour rôle de faciliter la coopération entre les autorités concernées dans la supervision du site. Elle joue un rôle clé dans l'harmonisation des activités GMP au niveau de l'UE.

1.2. Bonnes Pratiques de Distribution

Les Bonnes Pratiques de Distribution européennes (GDP) décrivent les standards minimaux qu'un distributeur en gros doit respecter pour s'assurer que la qualité et l'intégrité des médicaments sont maintenues tout au long de la chaîne d'approvisionnement. (72) (73)

La conformité aux GDP garantit que :

- les médicaments de la chaîne d'approvisionnement sont autorisés conformément à la législation de l'Union européenne (UE) ;
- les médicaments sont stockés dans de bonnes conditions à tout moment, y compris pendant le transport ;
- la contamination par ou d'autres produits est évitée ;
- une rotation adéquate des médicaments stockés a lieu ;
- les bons produits parviennent au bon destinataire dans un délai satisfaisant.

Le distributeur doit également mettre en place un système de traçabilité permettant de retrouver les produits défectueux et une procédure de rappel efficace.

1.3. Libération de lot

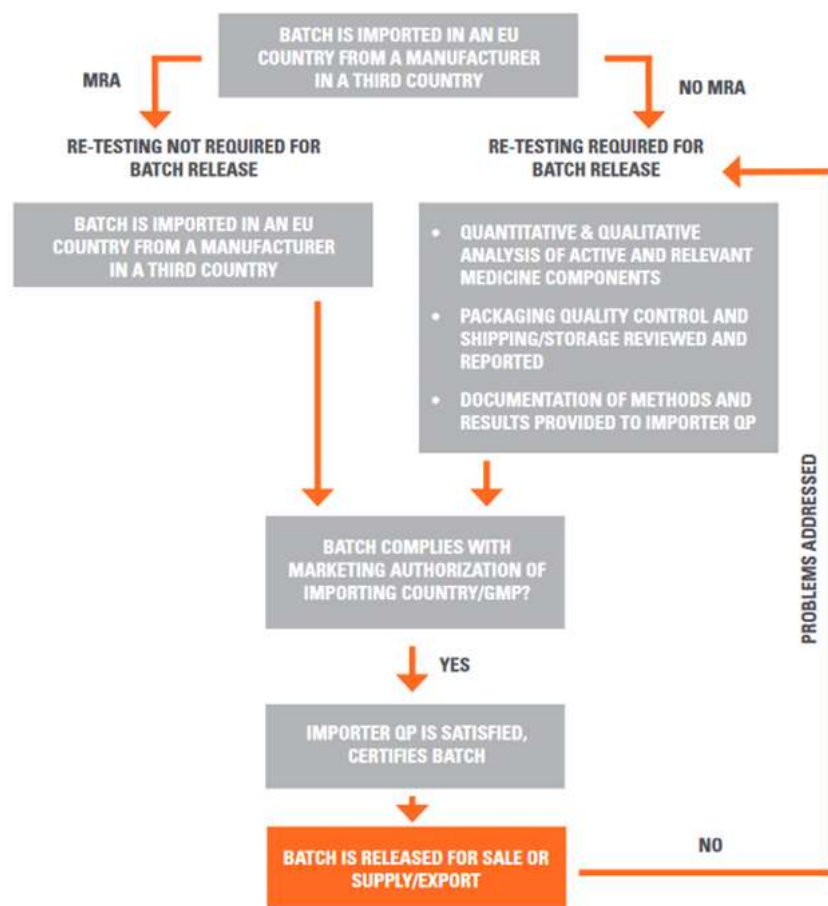
La Directive Européens 2001/83/CE détermine les bases légales requérant qu'un lot de produit médicamenteux subisse une analyse complète quantitative et qualitative dans un Etat Membre. Elle établit spécifiquement cet essai pour les lots de médicaments à usage humain.

Cette directive exige qu'une Personne Qualifiée (QP) doit certifier la libération de chaque lot de médicament en s'assurant le respect des GMP. De plus, les États Membres de l'UE doivent s'assurer que la Personne Qualifiée accomplit son travail de manière adéquate en assurant une surveillance administrative appropriée.

L'Annexe 16 du Guide UE des GMP exige légalement que la QP de l'importateur certifie tout produit fini médicamenteux avant que le lot ne soit libéré pour vente dans les pays de l'UE/EEE. L'annexe exige que les médicaments provenant de pays hors CE/EEE subissent des essais par lots, à l'exception des pays qui ont un Accord de Reconnaissance Mutuelle (ARM) avec l'UE. (74) Les ARM sont des accords commerciaux qui visent à faciliter l'accès au marché et à encourager une meilleure harmonisation des normes de conformité au niveau internationale tout en assurant la sécurité des patients.

Les fabricants de pays exportateurs n'ayant pas d'ARM avec l'UE ont l'obligation d'effectuer de nouveaux tests par lot pour obtenir une certification (Figure 3). La QP certifie le lot lorsqu'elle approuve les résultats de la nouvelle analyse du lot, ce qui augmente ainsi considérablement les coûts pour le fabricant, y compris les coûts associés aux nouveaux tests ainsi que ceux dus à une entrée tardive sur le marché du pays importateur.

Figure 3 - Procédé de libération de lot (75)



2. Certificats et inspections GMP/GDP

En 2020, l'IWG (groupe de travail des inspections) a adopté des mesures temporaires pour faciliter la vérification continue de la conformité GMP et GDP grâce à l'utilisation d'une évaluation à distance, et a accepté la prolongation automatique des dates de validité des certificats de l'UE. Néanmoins cette prolongation automatique ne couvre pas les changements entrant dans le champ des autorisations/enregistrement de nouveaux sites ou nouveaux produits médicamenteux. Ces mesures ont été intégrées dans les questions et réponses sur les attentes réglementaires pour les médicaments à usage humain qui ont été publiées par la Commission européenne et l'EMA afin d'éviter toute perturbation de la disponibilité des médicaments. (53)

En 2021, l'IWG a convenu de prolonger ces mesures temporaires jusqu'à fin 2022 et de surveiller l'impact de la menace de santé publique sur la conduite des inspections et sur les chaînes d'approvisionnement pharmaceutiques.

En effet, les inspections GMP et GDP nécessitent beaucoup de temps et de ressources humaines (temps de déplacement, logistique...) qui ont manqué lors de la pandémie COVID. De plus, les restrictions de voyage étaient, et sont encore actuellement en vigueur dans certains pays.

Les inspections GMP des sites situés en dehors de l'EEE peuvent ainsi être facilitées via un Accord de Reconnaissance Mutuelle (ARM) des inspections GMP réalisées préalablement par une autorité réglementaire rigoureuse. Il existe déjà un certain nombre d'ARM qui peuvent être exploités (US, Canada, Japon, Israël notamment). Les ARM permettent aux autorités de l'UE et leurs homologues de compter sur le système d'inspection GMP de l'un et de l'autre, partager des informations sur les inspections et les défauts qualité, et de s'exonérer des essais par lot de produits pour l'importation sur leur territoire.

Pour les nouveaux sites et installations à l'intérieur et à l'extérieur de l'EEE qui n'ont pas été inspectés, ou lorsqu'une inspection est requise et qu'aucun ARM n'est opérationnel ou que le champ n'est pas couvert par l'ARM, une inspection à distance peut être effectuée afin d'évaluer si le site peut être autorisé sans inspection de pré-approbation. Dans ces cas, il sera indiqué que le certificat a été accordé sur la base d'une évaluation à distance. Néanmoins, une inspection sur site doit être conduite lorsque les circonstances le permettent. Si la conclusion de l'inspection à distance ne permet pas l'octroi du certificat GMP, un arrêt d'horloge sera déclenché jusqu'à qu'une inspection sur site soit possible.

3. Qualification et validation des locaux, équipements et procédés de fabrication

3.1. Validation simultanée des procédés de fabrication

La validation d'un procédé de fabrication fournit une preuve écrite que le procédé (dans des paramètres de conception indiqués) est capable, avec répétabilité, d'assurer la production d'un médicament de la qualité requise. Il est admis que la validation de procédé doit être achevée avant la commercialisation du produit fini (validation prospective). Les procédés qui ont déjà été utilisés pendant un certain temps sans modification significative, peuvent également être validés selon un protocole approuvé (validation rétrospective). Qu'un médicament soit développé selon une approche traditionnelle ou une approche améliorée, le procédé de fabrication doit être validé avant que le produit ne soit mis sur le marché. Cependant, dans des circonstances exceptionnelles, la validation simultanée, c'est-à-dire la validation d'un procédé pendant la production de routine, peut être acceptée lorsqu'il existe un avantage significatif pour le patient. (76)

Ainsi, pour les médicaments essentiels pour le traitement de la COVID-19 et lorsque les retards d'approvisionnement peuvent affecter ces traitements, il est acceptable de mener la méthode de validation de manière simultanée plutôt que prospectivement.(53)

L'utilisation d'une approche de validation simultanée conformément aux dispositions de l'annexe 15 des GMP doit être documentée dans le système de qualité pharmaceutique et approuvée par le personnel autorisé, y compris la QP. Elle doit également être appuyée par l'application des principes de gestion des risques liés à la qualité à l'aide d'une approche adéquate telle que décrite dans ICH Q9 dans la partie III du Guide des GMP. (77)

Lorsqu'une approche de validation de processus simultanée est utilisée, il doit y avoir suffisamment de données pour conclure à l'homogénéité et à la validité des critères d'acceptation définis d'un lot donné de produit.

Tous les équipements et méthodes d'essai apparentés doivent être qualifiés et validés de manière adéquate avant de débiter la validation simultanée des procédés.

Pour les médicaments stériles, les procédés qui garantissent la stérilité doivent être validés prospectivement. Cela inclut tout processus de stérilisation d'un produit stérilisé en phase terminale, la stérilisation d'équipement utilisé dans les procédés aseptiques et la réalisation de simulations de procédés aseptiques pour un médicament produit de manière aseptique.

Le procédé de fabrication et les exigences de contrôle de la qualité du médicament doivent refléter les informations approuvées dans l'AMM. Sans préjudice des flexibilités disponibles via le processus de gestion des modifications exceptionnelles (décrit par la suite), toute modification du processus de fabrication en lui-même ou des exigences de qualité doit être approuvée à l'avance via le processus de modification existant en vertu du règlement de la Commission (CE) n° 1234/2008.

3.2. Qualification et validation prospectives limitées en cas de relocalisation ou ajout de nouvelles lignes de production ou de stockage

Lorsque la relocalisation ou l'ajout de nouvelles lignes de production est jugée nécessaire pour assurer la disponibilité continue de médicaments cruciaux contre la COVID-19 (par exemple à travers un « Exceptional Change Management Process » ou ECMP), il est possible que les locaux et/ou l'équipement puissent être mis en service après une qualification prospective limitée, dans les conditions suivantes : (53)

- L'application de la gestion des risques qualité est utilisée pour déterminer le champ d'application et la portée requis de la qualification prospective limitée afin de passer au niveau suivant de qualification/validation.
- Des mesures additionnelles de minimisation des risques sont adoptées, au besoin, pour vérifier une performance continue satisfaisante et garantir la qualité du produit.
- Toutes les décisions sont documentées dans le Système de Qualité Pharmaceutique (PQS) et approuvées par le personnel autorisé, y compris la QP.
- Les tâches de qualification régulières reprennent dès que les restrictions COVID-19 sont levées.
- Les résultats de la qualification prospective limitée avec l'expérience de l'utilisation des locaux/équipements sont examinés en prenant en compte les attentes de qualification de routine et un programme est mis en place pour éliminer les éventuels écarts identifiés.

Il est également possible d'utiliser de nouveaux équipements ou des locaux nouvellement autorisés pour le stockage et la distribution de médicaments avec une qualification prospective limitée. Lorsque la délocalisation des médicaments est nécessaire pour répondre à la demande dans les délais imposés par la pandémie, de nouveaux équipements ou des équipements réaffectés peuvent être utilisés avec une qualification prospective limitée dans le temps, dont les justifications sont basées sur les risques, pour permettre dès que possible leur utilisation.

La validation prospective est, elle, limitée aux locaux et aux équipements utilisés pour le stockage et la distribution de médicaments. Il doit alors être nécessaire de contrebalancer par une surveillance continue appropriée de sorte qu'il existe des preuves que les médicaments sont stockés et transportés dans les conditions requises. Les principes de la gestion des risques liés à la qualité, conformément au chapitre 1.5 des lignes directrices de l'UE sur les GDP, doivent être utilisés pour déterminer l'étendue de la surveillance continue requise et l'approche doit être approuvée par la Personne Responsable (78).

Une attention particulière doit être accordée aux équipements et locaux utilisés pour le stockage et la distribution de produits avec des instructions de manipulation ou des conditions de stockage particuliers.

L'accord de l'autorité nationale compétente doit être obtenu avant d'utiliser tous nouveaux locaux pour des activités de vente en gros.

La qualification et la validation complètes devront être achevées sans délai après cette période.

4. Importation

4.1. Dispensation des essais avant/après expédition des produits importés

En raison des circonstances extraordinaires découlant de la pandémie de COVID-19, les exigences concernant les tests sur lots avant/après expédition des produits importés ont été assouplies.

Suppression des tests réalisés localement dans le pays tiers

Pour les médicaments importés de pays tiers et afin d'accélérer la disponibilité de ces traitements essentiels contre la COVID-19, il est ainsi justifié que la QP reporte ou, si nécessaire, exonère des tests dans le pays tiers et importe les produits sans certificat d'analyse. Les produits seront alors reçus en quarantaine en UE et cela devra alors être enregistré en tant que déviation de la procédure habituelle. Le lot devra être entièrement testé dans l'EEE conformément aux exigences de l'AMM, avant certification des lots par la QP.

Suppression de certains tests UE

Il peut être nécessaire, dans certains cas justifiés, de s'écarter de l'exigence des essais d'importation dans l'EEE, avant certification par la QP afin d'éviter une pénurie immédiate de médicaments essentiels. En cas de rupture de stock imminente, la QP peut envisager la certification d'un ou plusieurs lots spécifiés de médicaments essentiels en se basant sur les tests du pays tiers où il a été établi que :

- le produit a été jugé crucial pour le traitement des patients atteints de COVID-19 et est en pénurie sur le(s) marché(s) de l'EEE. La pénurie d'approvisionnement doit être déclarée/confirmée par l'autorité compétente nationale du marché concerné ;
- tous les tests de libération des lots spécifiés dans l'AMM ont été effectués sur le site du pays tiers et les résultats obtenus sont conformes aux spécifications du produit fini ;
- tous les essais dans le pays tiers ont été effectués dans des installations qui ont été certifiées GMP par une autorité de surveillance de l'EEE ou un partenaire ARM ;
- l'examen de l'historique des tests dans le laboratoire du pays tiers montre des résultats cohérents avec les résultats des essais de l'UE ;
- des tests d'identification de toutes les substances actives pour chaque lot, tels que décrits dans l'AMM, ont été effectués dans l'EEE ;
- pour les produits biologiques, les analyses spécifiques, notamment les tests d'inactivation des vaccins, continuent d'être réalisées dans l'EEE avant la certification des lots ;
- la décision de certifier le lot avant de terminer les tests d'importation complets dans l'EEE a été enregistrée comme une déviation dans le système de qualité pharmaceutique et toutes les justifications à l'appui de la décision ont été incluses.

Tous les tests décrits dans l'AMM qui avaient été reportés devront être effectués dans l'UE après la certification. L'autorité de contrôle compétente doit être immédiatement informée si des résultats d'essais obtenus par la suite dans l'EEE pour un lot libéré s'avèrent non conformes aux spécifications.

Toute décision de reporter les tests d'importation dans l'EEE doit être notifiée à l'avance à l'autorité de contrôle compétente, afin de permettre à l'autorité de prendre des mesures de contrôle, le cas échéant.

4.2. Importation en France

Face à l'épidémie de coronavirus CODIV-19, la gestion des tensions d'approvisionnement de médicaments cruciaux est indispensable, notamment du fait de l'augmentation des hospitalisations dans les services de réanimation.

Dans ce cadre, l'ANSM a mené plusieurs actions auprès des industriels afin que les soignants disposent des médicaments nécessaires à la prise en charge des patients. Les industriels se sont engagés à procéder à des importations de médicaments. L'efficacité, la qualité et la sécurité de chacun de ces médicaments ont été évaluées par l'ANSM en vue de leur utilisation en remplacement des médicaments habituels.

Cependant, pour répondre à l'urgence, les médicaments importés de l'étranger ne sont pas étiquetés en langue française. Cette absence d'étiquetage pouvant présenter un risque d'erreurs médicamenteuses, des fiches explicatives standardisées et validées par l'ANSM doivent accompagner les boîtes mises à disposition des hôpitaux. Ces fiches mettent en avant les principales différences entre le médicament français autorisé et celui importé, afin de couvrir les risques les plus graves d'erreurs médicamenteuses (Annexe 2). Elles doivent être transmises dans les services de réanimation et être disponibles pour le personnel soignant qui utilise ces médicaments.

Le 19 avril 2020, un décret a été publié au Journal Officiel autorisant l'Agence nationale de santé publique (ANSP ou Santé Publique France) à importer des médicaments faisant l'objet d'une autorisation d'importation délivrée par l'ANSM. (79)

L'ANSP est un établissement public à caractère administratif français, placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Elle a notamment pour rôle l'observation épidémiologique et la surveillance de l'état de santé des populations, la veille sur les risques sanitaires menaçant les populations, le lancement de l'alerte sanitaire, la préparation et la réponse aux menaces, alertes et crises sanitaires.

Ce décret complète le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 qui prescrivait les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de COVID-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

Les importations peuvent être réalisées en cas de difficultés d'approvisionnement en médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché. Les médicaments importés figurent sur une liste établie par l'ANSM et publiée sur son site internet. (80)

Les achats de Santé publique France sont destinés à approvisionner:

- les établissements de santé ;
- les hôpitaux des armées ;
- l'Institution nationale des Invalides ;

- les services départementaux d'incendie et de secours ;
- le bataillon de marins-pompiers de Marseille ;
- la brigade de sapeurs-pompiers de Paris ;
- l'établissement de ravitaillement sanitaire du service de santé des armées (SSA) lorsqu'il approvisionne les moyens de transport et les structures médicales opérationnelles relevant du ministre de la défense déployées dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

Pour les médicaments qui sont sur sa liste, l'ANSM :

- établit un document d'information relatif à leur utilisation à l'attention des professionnels de santé et des patients ;
- désigne un Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) en vue du recueil des données de sécurité,
- met en œuvre un suivi de pharmacovigilance renforcé. Les professionnels de santé sont chargés du recueil d'informations des effets indésirables et de leur transmission au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) qui transmettra ces informations à l'ANSM.

II- Flexibilités des activités CMC post-AMM et pharmacovigilance

1. Modifications postérieures à l'approbation

1.1. Exceptional Change Management Process (ECMP)

L'implémentation d'un nombre significatif de changements post-approbation est nécessaire pour les vaccins et médicaments COVID-19, pour soutenir le maintien des chaînes de production impactées par le besoin de fabriquer une quantité suffisante de médicaments essentiels au traitement/prévention de la COVID-19. Ainsi, des facilités réglementaires ont été mises en place afin de garantir l'approvisionnement du marché et réduire le risque de rupture, en particulier à travers une procédure dérogatoire appelée « ECMP » (*Exceptional Change Management Process*). (53)

Sous certaines conditions destinées à assurer la qualité du médicament tout en permettant le report de l'évaluation complète du changement, l'ECMP peut être utilisé par les TAMM pour :

- s'approvisionner en matières premières, réactifs, intermédiaires ou substances actives auprès de fournisseurs non mentionnés dans le dossier d'AMM ;
- recourir à des sites de fabrication ou de contrôle qualité non mentionnés dans le dossier d'AMM.

Ainsi l'ECMP permet d'implémenter rapidement ces changements sans avoir à soumettre une variation avant implémentation.

1.1.1. Champ d'application

Cette procédure est disponible uniquement pour les médicaments essentiels pour les patients COVID-19 et pour les changements suivants :

- Changement de sites de fabrication et/ou de contrôle qui sont nécessaires pour prévenir/limiter les ruptures d'approvisionnement dans l'UE.

- Changement de fournisseurs de matières premières, réactifs, intermédiaires ou substances actives qui sont nécessaires pour prévenir/limiter les ruptures d'approvisionnement dans l'UE.

L'ECMP ne couvre pas les changements classés en extension d'AMM, les déviations des requis de l'AMM ou des GMP/GDP et des changements du dossier d'AMM autres que les changements de fournisseurs ou sites de fabrication/contrôle.

1.1.2. Procédure

La procédure pour effectuer un ECMP se fait en 4 étapes.

Etape 1 :

Le titulaire doit notifier l'autorité nationale compétente ou l'EMA (en cas de produits en procédure centralisée) du projet d'utiliser cette procédure.

Le titulaire doit, dans sa notification :

- Spécifier l'intention d'utiliser l'ECMP pour le médicament donné,
- Déclarer le médicament concerné,
- Fournir une brève description des changements qui seront implémentés. Une notification doit être soumise pour chaque fournisseur et/ou sites fabricant/contrôle implémenté sous ECMP,
- S'engager à assurer que la qualité du produit fini ne sera pas compromise. A cette fin, le titulaire doit assurer que les nouveaux fournisseurs/sites respectent les normes de qualité applicables en UE (GMP) et, en particulier, que les spécifications (à la fois de(s) substance(s) active(s) et du produit fini) du dossier d'AMM sont respectés. Lorsque la législation de l'UE l'exige, le site de fabrication/contrôle utilisé sous ECMP doit avoir un certificat GMP de l'UE ou doit avoir été certifié par les autorités du pays avec qui l'UE a conclu un ARM. Si ces conditions ne sont pas remplies, le titulaire devra soumettre une modification conformément au règlement (CE) n° 1234/2008.
- S'engager à notifier à l'autorité compétente concernée ou à l'EMA de l'implémentation du changement dans les 48 heures après sa mise en place.
- S'engager à déposer la demande correspondante de modification de l'AMM au plus tard dans les 6 mois suivant la mise en œuvre du changement.

Les demandes sont envoyées :

- Pour les procédures centralisées : covid-ecmp@ema.europa.eu
- Pour les procédures nationales en France : e-recevabilite@ansm.sante.fr, objet « COVID-ECMP – name of medicine – CIS/NL identification No » ;
- Pour les procédures DCP/MRP : ueurop@ansm.sante.fr, COVID-19, ECMP – procedure number (par exemple FR/H/nnnn/001) – name of medicine ».

Etape 2 :

L'autorité compétente concernée évalue la notification, en particulier si la demande concerne un médicament essentiel contre la COVID-19. Dans le cas d'AMM sous MRP ou DCP, le RMS consultera, au besoin, les CMS. L'autorité compétente informera le titulaire si sa demande a été acceptée, sous 2 jours ouvrés. En l'absence d'objection de l'autorité dans les 2 jours suivant la soumission, la demande d'ECMP est considérée acceptée.

Etape 3 :

Dans les 48 heures suivant la mise en place du changement par le titulaire, une notification doit être soumise aux autorités compétentes ou à l'EMA. La notification doit indiquer le médicament concerné ainsi qu'une brève description du changement effectué.

Etape 4 :

Dans les 6 mois suivant la mise en œuvre des changements respectifs, une variation doit être déposée. La soumission de la variation doit se conformer à l'ensemble des exigences en matière de données prévues dans les Lignes Directrices du règlement (CE) no 1234/2008. (81)

L'ECMP approuvé peut cesser d'être valide si un ou plusieurs des engagements susmentionnés ne sont pas remplis (y compris, par exemple, lorsque des observations critiques concernant la qualité du produit sont identifiées).

Il n'est pas possible d'utiliser l'ECMP pour implémenter un nouveau fabricant si les spécifications de la substance active ou du produit fini doivent être modifiées pour être applicable à la substance active ou au produit fini fabriqué sur le nouveau site. Dans ce cas, si des modifications des spécifications de la substance active ou du produit fini ou d'autres contrôles/exigences de qualité enregistrés dans l'AMM sont nécessaires, le Tamm doit soumettre une modification conformément au règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission et bénéficier d'une évaluation accélérée. (54)

1.2. Modifications post-approbation

Certains changements ayant un impact modéré ou majeur sur la qualité doivent être évalués et approuvés par les autorités compétentes avant leur implémentation.

En raison du développement accéléré des vaccins COVID-19, il est prévu que de nombreuses informations sur la CMC devront être soumises après l'approbation pour compléter l'AMM, et qu'un nombre important de modifications post-approbation (PAC) ne rentrant pas dans le champs des ECMP seront nécessaires pour maintenir et optimiser les processus de fabrication, ainsi que pour augmenter les capacités de fabrication et de contrôle.

En effet, selon le règlement 1234/2008/CE et le guide des bonnes pratiques CMDh, il est généralement possible d'accélérer l'évaluation des variations si nécessaire. Le Tamm doit contacter le RMS en cas de telles demandes en envoyant une notification par e-mail avec l'objet "COVID-19 - variation raccourcie TT" à côté du numéro de la procédure de modification. Dans cette notification, il doit être décrit les raisons d'un calendrier raccourci.(81) (82)

La demande sera évaluée au plus vite par le RMS en consultation avec les CMS, au plus tard dans les 4 jours ouvrables. S'il existe un accord avant la soumission de la modification, celui-ci doit être résumé dans la lettre d'accompagnement et également indiqué dans la section "contexte/portée" comme "calendrier accéléré". Un raccourcissement du calendrier n'est possible que pour les modifications de type IB et de type II car les modifications de type IA sont de toute façon mises en œuvre avant d'être notifiées. Le calendrier sera convenu par le RMS et les CMS au cas par cas en fonction de l'urgence de la question (par exemple pour les variations de type II, cela peut également être plus court que le calendrier de 30 jours).

2. Plan de pharmacovigilance

L'utilisation en masse des vaccins COVID-19 une fois autorisés était anticipée, entraînant un volume élevé de rapports sur les effets indésirables suspectés et d'autres données sur l'innocuité. Compte tenu de l'urgence de santé publique et des vastes campagnes de vaccination prévues dans le monde, l'EMA et les autorités nationales compétentes des États Membres de l'UE se sont préparées au volume élevé de données attendu en mettant en place un plan de pharmacovigilance spécifique pour les vaccins COVID-19. Ceci, afin de s'assurer que toute nouvelle information recueillie après la commercialisation des vaccins soit rapidement examinée et que toute nouvelle information émergente soit publiquement partagée en temps opportun. (83)

Comme pour tous médicaments, la sécurité des vaccins COVID-19 est surveillée conformément aux orientations définies par l'EMA et les EM dans les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (GVP). En France, les BPPV s'appuie notamment sur la Directive 2001/83/CE et sur des lois nationales (84).

Certaines activités de surveillance du plan s'appliquent habituellement à tous les vaccins, mais elles se déroulent à plus grande échelle pendant cette pandémie :

- collecte de données d'exposition aux vaccins COVID-19 ;
- adoption des mesures spécifiques de détection et de gestion des signaux de sécurité ;
- mise en place d'une infrastructure européenne de suivi des traitements et vaccins COVID-19 ;
- utilisation de données du monde réel issues de la pratique clinique.

Grâce à la mise en œuvre de ces activités, le réseau européen de réglementation des médicaments évalue toutes les données de sécurité provenant de diverses sources (notifications spontanées, études observationnelles, etc.). Tout problème de sécurité potentiel identifié est traité en prenant les actions réglementaires appropriées pour protéger la santé individuelle et publique.

En vue des circonstances exceptionnelles liées à la pandémie, les autorités de l'UE ont toutefois prévu dans ce plan de pharmacovigilance plusieurs activités s'appliquant spécifiquement aux vaccins COVID-19. Le plan comprend ainsi de nouvelles obligations de déclaration décrites par la suite, par exemple les entreprises doivent soumettre des résumés mensuels des rapports de sécurité en plus des mises à jour régulières prévues par la législation. En outre, le plan détaille les études scientifiques déjà en place pour surveiller la sécurité, l'efficacité et la couverture des vaccins COVID-19 après leur autorisation.

2.1. Plan de gestion des risques

Comme pour tout médicament, les laboratoires demandeurs d'AMM pour les vaccins COVID-19 doivent soumettre des Plans de Gestion des Risques (PGR). Le PGR explique la manière dont le laboratoire doit surveiller et établir des rapports sur la sécurité du vaccin une fois autorisé, et quelles mesures doivent être mises en place pour mieux caractériser et gérer les risques. Les PGR sont mis à jour au fur et à mesure que de nouvelles informations deviennent disponibles.

Les GVP comprennent des exigences détaillées et des orientations sur les principes de gestion des risques ainsi que les exigences de pharmacovigilance pour les vaccins. Les orientations de l'EMA sur le PGR pour les vaccins COVID-19 complètent les lignes directrices déjà

existantes sur le format du PGR dans l'UE et les orientations sur les GVP, qui s'appliquent aux médicaments. Ce guide « coreRMP19 » mentionne les principales exigences du PGR pour les vaccins COVID-19 pour faciliter et harmoniser la préparation des PGR par les entreprises et leur évaluation par les évaluateurs. Il aborde également la planification du suivi de la sécurité post-autorisation des vaccins COVID-19 par les titulaires, tout en reconnaissant les incertitudes liées au contexte de pandémie et en recommandant différents moyens de se préparer aux activités de pharmacovigilance. (85) (86)

Des considérations spécifiques supplémentaires sont adressées dans ce guide, par exemple :

- des informations supplémentaires sur la sécurité des vaccins qui pourraient être générées après l'AMM dans des populations particulières, telles que les personnes âgées, les enfants ou les patients présentant des comorbidités ;
- les exigences de base pour les listes d'événements indésirables d'intérêt particulier (AESI), les méthodes utilisées pour la détection des signaux et le suivi de tout signal d'innocuité identifié dans les essais cliniques ;
- la soumission à l'EMA de rapports de sécurité mensuels récapitulatifs par les TAMM en plus des rapports périodiques actualisés de sécurité habituels.

2.2. Rapports périodique de sécurité

Les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) contiennent des résumés des informations en rapport avec les bénéfices/risques du médicament, une évaluation scientifique de ce rapport et toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament, ainsi que toute information sur le volume des prescriptions, y compris une estimation de la population exposée au médicament. Les PSUR sont soumis par les TAMM pour évaluation par les autorités réglementaires à 6 mois d'intervalles les premières années de l'AMM de tout médicament, puis moins fréquemment par la suite. (87)

L'évaluation d'un PSUR peut déterminer si des investigations supplémentaires sur un enjeu particulier sont requises, ou si un plan d'actions est nécessaire pour protéger la santé publique (par exemple, une mise à jour des informations fournies aux professionnels de santé et aux patients).

Pour les vaccins COVID-19, les titulaires ont l'obligation de soumettre des résumés mensuels des rapports de sécurité en plus des mises à jour régulières prévues par la législation. Ces résumés comprennent, entre autres, des informations sur les effets indésirables suspectés, y compris les événements indésirables d'intérêt particulier (AESI) et les données sur les ventes. Les éléments minimaux à traiter dans ces rapports sont énumérés dans le guide coreRMP19 de l'EMA (données d'exposition basées sur les doses administrées plutôt que sur les doses distribuées dans la mesure du possible, stratifiées par région, par groupes d'âge, sexe et nombre de doses, rapports par pays UE, etc.). (86)

2.3. Mesures spécifiques de détection et de gestion des signaux de sécurité

2.3.1. Notification spontanée des effets indésirables suspectés

Les vaccins et nouveaux traitements COVID-19 autorisés font l'objet d'une surveillance renforcée qui vise à améliorer la notification spontanée des effets indésirables suspectés. Ces médicaments portent un triangle noir inversé imprimé sur leur notice, accompagné de la phrase «Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.», permettant aux

patients et professionnels de santé de les identifier plus facilement pour reporter d'éventuels effets indésirables.

Les exigences réglementaires relatives à la collecte, à la gestion des données et à la soumission par les titulaires des rapports individuels d'effets indésirables (ICSR) suspectés associés à des médicaments sont traitées dans le module VI des GVP. (88) En ce qui concerne les vaccins, il existe également des recommandations spécifiques. (89)

L'ICSR se réfère au format et au contenu de la déclaration d'un ou de plusieurs effets indésirables suspectés, en rapport avec un médicament, qui surviennent chez un seul patient à un moment précis. Un ICSR valide doit inclure au moins un déclarant identifiable, un seul patient identifiable, au moins un effet indésirable suspecté et au moins un médicament suspecté (88). La qualité et l'exhaustivité des informations contenues dans les ICSR sont importantes pour toute évaluation significative de la causalité et sont cruciales dans un contexte de vaccination de masse. Au-delà des critères minimaux requis pour la validation de l'ICSR, les rapports liés aux médicaments COVID-19 doivent contenir des informations précises sur la démographie, la marque du vaccin, le numéro de lot, les dates de vaccination et de réaction, les résultats, les médicaments concomitants, etc.

Dans le contexte de la COVID-19, l'EMA a également publié des orientations détaillées sur les recommandations relatives au traitement et à la soumission des ICSR associés aux médicaments utilisés pour le traitement ou la prévention de l'infection au COVID-19. Ce document intitulé « *Detailed guidance on ICSRs in the context of COVID-19 – Validity and coding of ICSRs* » tient notamment compte des orientations concernant les termes associés à la COVID-19 publiées par l'Organisme de Maintenance et de Diffusion du Dictionnaire Médical pour les Activités Règlementées (MedDRA MSSO) (90). En avril 2020, le comité de gestion ICH MedDRA avait annoncé la mise à jour et la republication de la version 23.0 de MedDRA pour la compléter avec des termes harmonisés pour coder les ICSR associés à la COVID-19. Cette mise à jour accélérée, publiée le 19 avril et implémentée dans EudraVigilance en mai 2020, représentait une modification exceptionnelle du calendrier standard de diffusion des mises-à-jour, pour garantir que toute information scientifique et médicale liée à l'épidémie de COVID-19 pouvait être identifiée, partagée et analysée pertinemment le plus rapidement possible.

Les TAMM/Exploitants doivent faire leur possible pour respecter les délais réglementaires habituels (15 jours pour déclarer les effets indésirables graves, et 90 jours pour les effets indésirables non graves). Les effets indésirables détectés lors d'une utilisation hors AMM sont également concernés. (53)

Ils sont incités à appliquer la priorisation suivante :

- déclarer en premier les effets indésirables graves liés aux traitements de la COVID-19,
- Puis les autres effets indésirables graves
- Puis les effets indésirables non graves liés aux traitements de la COVID-19, >
- Puis les autres effets indésirables non graves.

La soumission d'ICSR avec des AESI ou des réactions mortelles ou potentiellement mortelles dans un délai inférieur à 15 jours doit être envisagée lorsque cela est possible.

Si cette priorisation est adoptée, cela doit être mentionné au niveau du dossier permanent du système de pharmacovigilance (PSMF, dossier regroupant l'ensemble des informations décrivant avec précision le système de pharmacovigilance mis en place par le TAMM).

L'EMA reprend plus précisément ces dispositions transitoires dans le document « Detailed guidance on ICSRs in the context of COVID-19 – Validity and coding of ICSRs » : (90)

- les cas PV survenant suite à l'utilisation de produits autres que médicaments (ex : chloroquine pour piscine) ne sont pas à déclarer,
- les usages hors AMM sans effet indésirable, incluant les cas d'effet bénéfique inattendu, ne sont pas à notifier (mais à analyser dans le prochain PSUR et/ou dans le plan de gestion des risques),
- un manque d'efficacité sans effet indésirable associé en cas de COVID-19 lors d'un usage conforme à l'AMM est à déclarer sous 15 jours car la COVID-19 est une maladie mettant en jeu le pronostic vital des patients.
- un manque d'efficacité sans effet indésirable associé en cas de COVID-19 lors d'un usage hors AMM n'est pas à déclarer (mais à analyser dans le prochain PSUR),
- les médicaments utilisés lors d'un usage compassionnel font l'objet d'une pharmacovigilance prévue au niveau local par chaque État Membre, et les cas sont traités en tant que *solicited reports* ou *spontaneous reports* selon la situation,
- à l'occasion de leur surveillance de la littérature, les TMM ne doivent pas créer de doublons dans EudraVigilance en analysant la littérature scientifique associée au COVID-19,
- les TMM surveillent les sites internet dont ils sont responsables. Si un TMM a connaissance d'un cas d'effet indésirable émanant d'un site/digital media qu'il ne gère pas, il doit néanmoins évaluer ce cas pour déterminer sa déclarabilité.

2.3.2. Gestion des signaux

Les délais doivent être accélérés autant que possible tout au long de la gestion des signaux potentiels, bien que cela ne doive pas se faire au détriment d'une évaluation rigoureuse. Par exemple, le délai de 30 jours pour la confirmation d'un signal validé par l'EMA ou l'agence compétente de l'EM peut être raccourci pour permettre une discussion du signal lors de la prochaine réunion du PRAC. De même, des délais plus courts que la normale pour l'évaluation par le PRAC (par exemple 30 jours) peuvent être justifiés pour certains signaux. La COVID-ETF soutient le PRAC en fournissant des avis rapides sur les nouvelles problématiques de sécurité liées aux vaccins COVID-19.

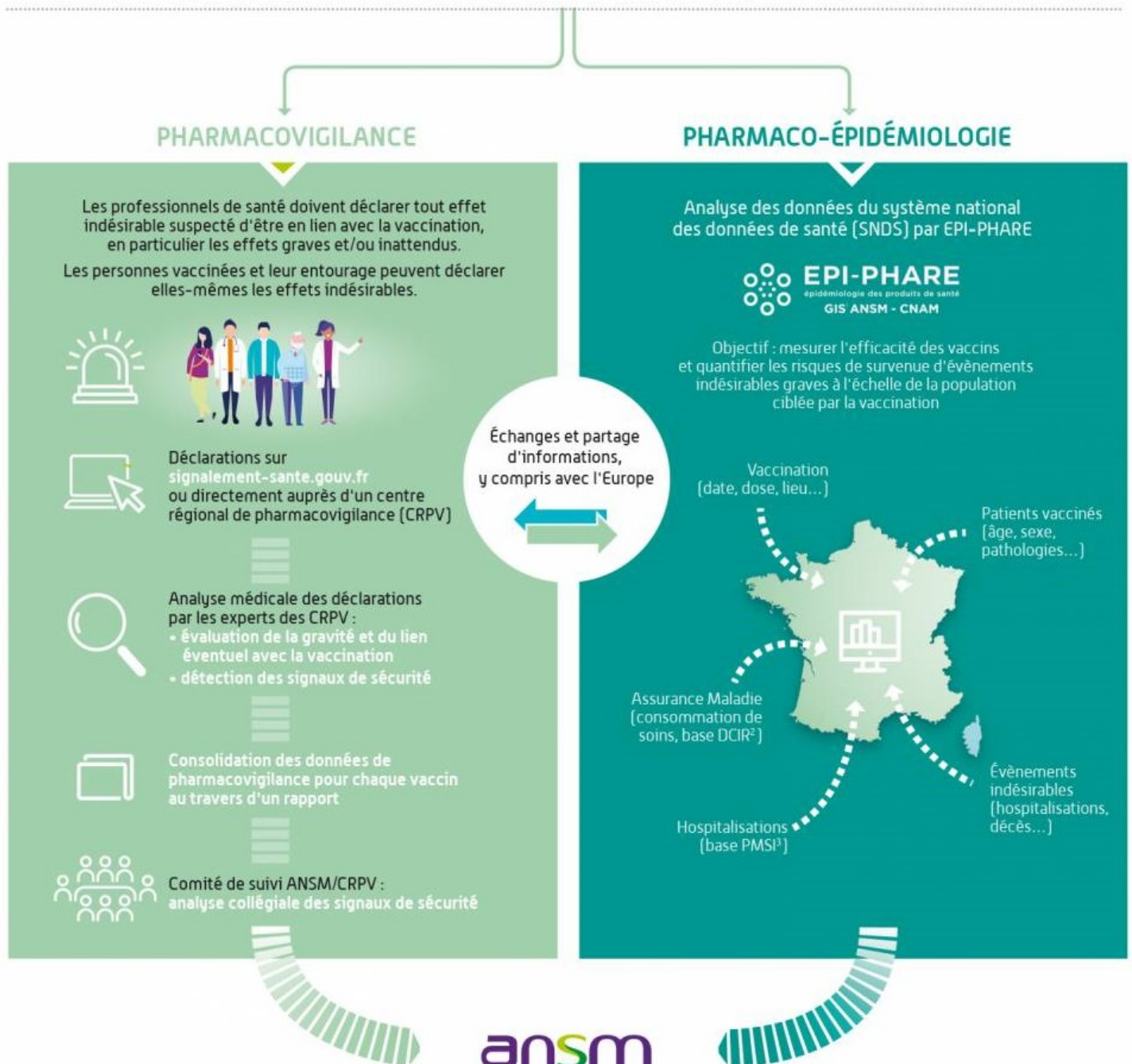
2.3.3. Détection, gestion et traitement des signaux en France

Conformément au plan de gestion des risques coordonné par l'EMA, l'ANSM a mis en place un double dispositif spécifique de surveillance renforcée des effets indésirables des vaccins COVID-19 sur le territoire français (voir Figure 4).

Figure 4 - Surveillance des vaccins COVID-19 en France (91)

LA SURVEILLANCE DES VACCINS COVID-19

L'ANSM a mis en place un double dispositif renforcé des vaccins contre la Covid-19 afin de garantir leur efficacité dans la population et d'assurer le suivi et la gestion des effets indésirables.



Si le signal de sécurité est confirmé par l'un ou l'autre de ces dispositifs, l'ANSM met en place des mesures adaptées (contre-indication pour certaines populations, information, retrait de l'autorisation...)

1. GIS : Groupement d'intérêt scientifique
2. DCIR : Datamart de consommation interrégime
3. PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

Dans ce contexte de surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19 qui nécessite l'analyse rapide d'un volume important de déclarations d'effets indésirables non graves, les méthodes habituelles de détection de signal peuvent être insuffisantes pour détecter de manière efficace et efficiente.

En France, afin de rendre plus rapide le traitement par les CRPV des déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la vaccination, un module fondé sur l'intelligence artificielle (IA) intégrant les techniques de *Machine Learning* (apprentissage statistique) a été mis en place. Il a d'abord été expérimenté au niveau régional, avec succès, puis généralisé à l'ensemble des CRPV français début 2021. (91)

Ce module s'appuie sur les informations saisies dans le portail de signalement et permet une analyse automatisée préalable des déclarations d'effets indésirables afin de les catégoriser plus rapidement, notamment en fonction du type d'effet indésirable et de sa gravité. Cependant, le module ne réalise pas d'analyse médicale qui est toujours effectuée par le CRPV avant l'enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). (91)

2.3.4. Une très forte hausse des ICSR, conséquence des vaccins COVID-19 (92)

Il est important de mentionner que plus de 700 millions de doses de vaccin ont été administrées en 2021 en Europe. 3,5 millions d'ICSR liés à des effets indésirables suspectés survenant après autorisation ont été collectés et gérés dans EudraVigilance (une augmentation de 93 % par rapport à 2020 et le total annuel le plus élevé enregistré). Cette augmentation s'explique en grande partie par les signalements liés aux vaccins COVID-19 (1,68 million), qui représentent 48% des ICSR annuels. Environ 50 % de l'ensemble des signalements provenaient de l'EEE (augmentation de 114 %). Le nombre de déclarations directement soumises par les patients européens par l'intermédiaire des autorités nationales compétentes et des titulaires d'AMM a considérablement augmenté (781 000, soit une augmentation de 443 %), à nouveau en raison des déclarations de vaccins COVID-19.

En 2021, l'équipe de gestion des signaux de l'EMA a examiné en détail 2 477 signaux potentiels (une augmentation globale de 31 % par rapport à 2020, dont 992 provenant de la surveillance renforcée des vaccins COVID-19) pour 796 produits autorisés de manière centralisée à partir du criblage de la base de données EudraVigilance et d'autres sources.

Tous les signaux détectés, validés et confirmés par le rapporteur du PRAC ou l'Etat Membre sont portés à l'attention du PRAC pour une analyse initiale, une priorisation et une évaluation. En 2021, le PRAC a priorisé et évalué 86 signaux confirmés (une augmentation de 6 % par rapport à 2020). 85% d'entre eux incluaient des données d'EudraVigilance. Sur les 86 signaux confirmés, 55 ont été validés par l'EMA et 31 ont été validés par les Etats Membres ; 63 étaient pour des procédures centralisées, 17 pour des procédures nationales et 6 pour les deux. 25 % des signaux évalués par le PRAC concernaient les vaccins COVID-19 et nombre d'entre eux ont nécessité la convocation de réunions extraordinaires du PRAC pour des évaluations accélérées.

2.5. Utilisation de données du monde réel issues de la pratique clinique

Des études de sécurité post-autorisation (PASS) sont menées volontairement par les TAMM ou à la demande des autorités réglementaires. (93) (94)

Pour les vaccins COVID-19, la nécessité d'effectuer des études observationnelles PASS est attentivement examinée, les activités de routine et les études cliniques en cours ou planifiées

pouvant ne pas être suffisantes pour fournir assez de données permettant de mieux caractériser les risques potentiels et enquêter sur des informations manquantes.

L'EMA a conclu des contrats avec des partenaires universitaires et privés pour encourager les réseaux de recherche à effectuer des recherches observationnelles, y compris sur les traitements et les vaccins contre la COVID-19.

En mai 2020, l'EMA a établi le projet ACCESS (« *vACcine Covid-19 monitoring readinESS* ») pour une recherche préparatoire sur les sources de données et les méthodes épidémiologiques pouvant être utilisées pour surveiller la sécurité, l'efficacité et la couverture des vaccins COVID-19 dans la pratique clinique, une fois les vaccins autorisés. Le projet implique 22 centres de recherche en Europe, ses principaux objectifs sont :

- d'identifier et caractériser un réseau européen de sources de données qui pourrait fournir une surveillance continue de la couverture, de la sécurité et de l'efficacité des vaccins COVID-19 et être utilisé pour étudier des questions spécifiques de recherche sur les vaccins COVID-19 ;
- de fournir les historiques du taux d'AESI et d'autres conditions pertinentes ;
- de mettre en place un réseau pour surveiller efficacement la couverture, la sécurité et l'efficacité des vaccins COVID-19 et d'étudier des questions spécifiques de recherche y compris les analyses de faisabilité.

Le projet ACCESS est soutenu par un groupe consultatif de l'EMA composé de membres de l'ECDC, du PRAC et du CHMP. Les protocoles communs pour les études de sécurité et le réseau de sources de données développé par ACCESS sont mis à la disposition des titulaires d'AMM et des autres parties prenantes pour des études PASS conjointes. Les protocoles spécifiques aux vaccins soumis par les demandeurs/titulaires doivent être approuvés par le PRAC et le CHMP.

Mi-juillet 2020, l'EMA a établi un contrat avec l'Université d'Utrecht et le Centre médical universitaire d'Utrecht en tant que coordinateurs du projet CONSIGN (« *COVID-19 infection and medicineS In preGNancy* »). Le projet collecte des données sur l'impact de la COVID-19 sur la grossesse afin d'orienter la prise de décision concernant les indications vaccinales, les politiques de vaccination et les options de traitement de la COVID-19 chez les femmes enceintes. CONSIGN analyse les sources de données existantes (par exemple, les dossiers de santé électroniques ou les données hospitalières) et les cohortes de femmes enceintes pour fournir des informations sur l'effet de l'infection et de ses traitements au cours des différents trimestres de la grossesse et sur les nouveau-nés.

Le projet est mené en collaboration avec le consortium ConcePTION, qui a été créé dans le cadre de l'initiative européenne sur les médicaments innovants, le projet de registre international COVID-19 et de la grossesse (COVI-PREG) et le réseau international des systèmes d'enquête obstétricale (INOSS).

En plus de ces initiatives, le Réseau européen des centres de pharmacoépidémiologie et de pharmacovigilance (ENCePP), coordonné par l'EMA, soutient le développement et la diffusion de bonnes pratiques méthodologiques pour les études COVID-19. Le Guide ENCePP sur les normes méthodologiques en pharmacoépidémiologie met en évidence les aspects pertinents pour les études observationnelles COVID-19. L'EMA et l'ENCePP encouragent les chercheurs à enregistrer leurs études pharmacoépidémiologiques et rendre publics les protocoles et les rapports d'études dans le registre électronique des études post-

autorisation de l'UE (*EU PAS Register*), afin d'assurer la transparence des divers efforts de recherche.

Plusieurs Etats Membres mènent au niveau national des études pharmacoépidémiologiques sur les vaccins COVID-19 et les enregistrent dans le registre EU PAS.

III - Flexibilités pour faciliter l'accès aux traitements et la gestion des pénuries

Au début de la pandémie de COVID-19, de nombreux pays du monde se sont confinés, fermant ou réduisant les transports sur leurs territoires et entre les pays. Cela a affecté la fabrication, l'approvisionnement et la distribution des médicaments, entraînant des contraintes dans la chaîne d'approvisionnement mondiale des médicaments.

La demande a également augmenté pour certains médicaments utilisés chez les patients atteints de COVID-19, contribuant aux ruptures de stock, notamment des anesthésiques, des antibiotiques et relaxants musculaires, ainsi que certains médicaments utilisés hors AMM.

Bien que la plupart des pénuries de médicaments soient normalement traitées au niveau national, l'EMA a agi en tant que coordinateur central tout au long de la pandémie, soutenant les activités de prévention et de réduction des ruptures d'approvisionnement des États Membres.

D'autre part, la Commission Européenne a communiqué des « Orientations pour un approvisionnement optimal et rationnel en médicaments afin d'éviter toute pénurie au cours de la pandémie de COVID-19 » qui listent les mesures exceptionnelles anti-rupture que peuvent mettre en œuvre les États Membres (95).

En France, la plupart de ces mesures ont déjà été prises à travers la loi d'urgence du 23 mars 2020 qui a introduit dans le code de la santé publique, la possibilité d'instaurer un état d'urgence sanitaire en cas de catastrophe sanitaire (96). L'état d'urgence sanitaire est une mesure exceptionnelle pouvant être décidée en conseil des ministres en cas de catastrophe sanitaire, notamment d'épidémie, mettant en péril la santé de la population. Les dispositions du code de la santé publique qui organisent l'état d'urgence sanitaire ont été adoptées à titre provisoire. Elles devaient devenir caduques le 1er avril 2021 mais ont été prolongées une première fois jusqu'au 31 décembre 2021. La loi du 10 novembre 2021 portant diverses mesures de vigilance sanitaire les maintient en vigueur jusqu'au 31 juillet 2022. L'état d'urgence sanitaire a lui pris fin le 1^{er} juin 2021 en France métropolitaine. Il est à noter que les décrets et arrêtés établis pour faciliter l'accès aux traitements et la gestion des pénuries décrits par la suite ont, entre-temps, été abrogés.

1. Actions de l'EMA

En mars 2020, l'EMA a annoncé des mesures pour gérer les différentes ruptures de médicaments dues à la COVID-19.

L'Agence travaille en partenariat avec le système européen de réglementation des médicaments afin de suivre de près l'impact potentiel de la pandémie sur les chaînes d'approvisionnement pharmaceutiques dans l'UE.

Un groupe de pilotage exécutif de l'UE sur les pénuries de médicaments causées par des événements majeurs a été organisé pour discuter des mesures visant à faire face à l'impact de la pandémie COVID-19 sur l'approvisionnement des médicaments. (97)

Ce groupe fournit des orientations stratégiques pour une action urgente et coordonnée au sein de l'UE en cas de crise provoquée par des événements majeurs tels que la COVID-19, afin de prévenir et atténuer les ruptures d'approvisionnement pendant la pandémie.

La Commission européenne préside ce groupe de pilotage. Il est composé entre autres de représentants de l'EMA, de la Commission européenne, de l'HMA, du CMDh et du CMDv.

Les principales priorités du groupe de pilotage sont les suivantes :

- développer des méthodes de collecte et de partage de données sur la demande de médicaments dans l'UE/EEE ;
- améliorer les prévisions de la demande de médicaments.

2. Mesures proposées par la Commission Européennes et leurs mises en place en France

2.1. L'importance d'une solidarité entre États Membres européens

Levées des interdictions et restrictions à l'exportation

Les interdictions et les restrictions à l'exportation devraient être levées sur le marché intérieur. En effet, les mesures conduisant à la réquisition de médicaments, de produits intermédiaires ou de principes actifs ou celles qui empêchent leur production, ne devraient pas être considérées comme une solution. Elles mettent en péril l'approvisionnement car entraînent un ralentissement de la production industrielle. En France, de telles mesures ont été prises notamment pour les masques.

Eviter la constitution de stocks nationaux ou non nécessaires

La constitution de stocks nationaux de médicaments devrait être évitée. Les États Membres devraient veiller à ce que la constitution de stocks par les grossistes et les pharmacies (y compris les pharmacies hospitalières) soit évitée. En France, il s'agit pourtant d'une mesure qui a été appliquée à la suite de la LFSS pour 2020. En effet, depuis le 1er septembre 2021, les laboratoires commercialisant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) doivent constituer un stock de sécurité minimal de 2 mois destiné aux patients traités sur le territoire français (98). Pour 422 médicaments ayant fait l'objet de ruptures ou de risques de ruptures de stock réguliers dans les deux dernières années, l'ANSM a décidé d'augmenter les stocks de sécurité à 4 mois. (99)

La désinformation étant très présente, des mesures devaient être prises pour éviter qu'elle ne conduise à une utilisation inappropriée et à la constitution de stocks non nécessaires. En France, afin d'empêcher chez les citoyens, les achats sous l'effet de la panique ou la consommation irrationnelle et, chez les grossistes et les pharmaciens, les achats excessifs, la dispensation de certains médicaments a été restreinte par l'arrêté du 23 mars 2020, jusqu'au 11 mai 2020.

Cet arrêté avait limité :

- La dispensation par les pharmacies d'officine de paracétamol oral, en l'absence d'ordonnance, à deux boîtes (500 mg ou 1 g) pour les patients déclarant présenter des symptômes de type fièvre ou douleurs et à une boîte (500 mg ou 1 g) dans les autres cas. Les délivrances de paracétamol sans ordonnance sont inscrites dans le dossier pharmaceutique pour tracer le nombre de boîtes délivrées lorsque le patient en dispose et s'il présente sa carte vitale.
- La dispensation par les pharmacies d'officine de spécialités contenant de la nicotine et utilisées dans le traitement de la dépendance tabagique avait été limitée au nombre de boîtes nécessaires pour un traitement d'une durée de 1 mois. Le nombre de boîtes dispensées était inscrit au dossier pharmaceutique, que le patient ait ou non présenté une ordonnance médicale. (100)

2.2. Garantir l'approvisionnement

Augmentation de la production

Afin de garantir l'approvisionnement en médicaments utiles à la gestion de la pandémie, la Commission se dit prête à fournir des orientations et une sécurité juridique quant au respect des règles de concurrence de l'UE aux entreprises pharmaceutiques qui décident de prendre de telles mesures temporaires, nécessitant une coopération ou une coordination avec d'autres entreprises en vue de garantir la continuité des soins aux patients atteints de la COVID-19.

En France, les laboratoires ont été sollicités pour augmenter leur capacité de production.

Flexibilité réglementaire

Il est également recommandé aux États Membres d'accorder à l'industrie pharmaceutique une souplesse réglementaire dans le cadre des modifications d'autorisations de mise sur le marché. L'EMA et le réseau européen ont ainsi mis en place des mesures d'atténuation telles que des mesures réglementaires pour soutenir l'augmentation des capacités de fabrication, en accélérant l'approbation d'une nouvelle ligne ou d'un nouveau site de fabrication (cf. « 1. Modifications postérieures à l'approbation (PAC, ECMP...) »).

Contrôle des stocks au niveau national

Les États Membres devraient partager avec les TAMM, les grossistes et les pharmacies hospitalières des informations telles que les prévisions épidémiologiques permettant ainsi de contrôler les stocks disponibles au niveau national. La CE devrait être directement informée de tout problème d'approvisionnement imputable à des interdictions d'exportation ordonnées par des pays tiers, et nécessitant une action politique. Quant aux TAMM, ils devraient veiller à ce que toute pénurie éventuelle ou prévisible et toute autre information utile soient rapidement signalées aux autorités des États Membres.

En avril 2020, certains États Membres ont constaté un début de pénurie pour certains médicaments utilisés en soins intensifs chez les patients atteints de COVID-19 nécessitant une intubation. Cela concernait principalement les thérapies concomitantes à base d'anesthésiques, d'antibiotiques, de relaxants musculaires, de médicaments de réanimation et de diurétiques. La pénurie s'était d'autant plus aggravée avec la mise en place de mesures visant à réduire la propagation de la pandémie avec la fermeture d'usines, les fermetures des frontières ou encore les interdictions d'exportation.

En avril 2020, l'EMA a lancé un système de surveillance accéléré amélioré mettant l'accent sur ces médicaments utilisés chez les patients COVID-19 dans les unités de soins intensifs. (101)

Le système de surveillance permet aux régulateurs de :

- détecter et suivre les problèmes communs dans les États Membres ;
- suivre les schémas ponctuels de l'approvisionnement en médicaments ;
- anticiper les futures ruptures d'approvisionnement ;
- identifier des mesures à l'échelle de l'UE/EEE pour résoudre les problèmes de perturbation.

A travers ce système i-SPOC (*industry Single Point Of Contact*), chaque laboratoire pharmaceutique rend compte directement à l'EMA, pour les médicaments autorisés au niveau centralisé ou au niveau national, des pénuries prévues ou actuelles de médicaments essentiels utilisés dans le contexte de la COVID-19. En France, ce système se superpose aux procédures habituelles de déclaration des risques de ruptures pour les MITM.

2.3. Utilisation optimale des médicaments dans les hôpitaux

Assurer une distribution équitable

Les autorités nationales devraient être en mesure de redistribuer les stocks entre les hôpitaux en fonction des besoins afin d'assurer une distribution équitable des médicaments disponibles.

En France, des décrets ont complété le décret 2020-293 du 23 mars 2020 pour encadrer l'achat de lots de « médicaments prioritaires » aux hôpitaux pour la prise en charge des patients atteints de COVID-19. (102) L'achat de certains curares (atracurium, cisatracurium, rocuronium, vécuronium), d'hypnotiques injectables (midazolam, propofol, gammaOH, étomidate) et d'autres substances (noradrénaline, tocilizumab) est assuré par l'Etat ou, pour son compte, par l'ANSP. L'Etat est substitué aux établissements de santé pour les contrats d'achats qui n'ont pas encore donné lieu à une livraison.

La répartition de l'ensemble des stocks entre les établissements de santé est assurée par le Ministre chargé de la santé sur proposition de l'ANSM. Elle tient compte, pour chaque établissement, de l'état de ses stocks, du niveau d'activité, notamment en réanimation, ainsi que des propositions d'allocation des Agences Régionales de Santé (ARS).

Utilisation de protocoles hospitaliers de traitements

L'utilisation des médicaments en milieu hospitalier devrait respecter des protocoles validés qui optimisent la quantité de médicaments dispensés lors du traitement des patients. Dans le contexte de la COVID-19, la Commission a établi un réseau permettant aux cliniciens de discuter, échanger et partager leur expertise et des informations sur le diagnostic et le traitement des cas. Les hôpitaux peuvent recourir à ce réseau afin d'adapter leurs protocoles en vue d'obtenir de meilleurs résultats cliniques et pour optimiser leur utilisation de médicaments. En cas de pénurie avérée, les hôpitaux doivent adapter leurs protocoles, ou établir de nouveaux protocoles validés identifiant les solutions de médicaments de substitution optimales.

Utilisation de médicaments vétérinaires

En France et dans un contexte de tensions d'approvisionnement mondiales de plusieurs médicaments utilisés en réanimation, le décret 2020-393 du 2 avril 2020 (103) prévoit qu'en cas d'impossibilité d'approvisionnement en spécialités pharmaceutiques à usage humain, des médicaments à usage vétérinaire à même visée thérapeutique, peuvent être prescrits, préparés, dispensés et administrés en milieu hospitalier, dans les conditions suivantes :

- la spécialité à usage vétérinaire dispose d'une AMM,
- elle contient la même substance active, au même dosage et pour la même voie d'administration.

La liste de ces médicaments et leurs principes actifs désignés par leur dénomination commune internationale, et leurs conditions de préparation et d'emploi sont fixées par l'ANSM (voir tableau 13). Ces médicaments sont utilisés suivant ces conditions particulières d'emploi pour un patient, au vu de son état clinique. Leur utilisation doit être inscrite dans le dossier médical du patient.

L'ANSM avait autorisé en avril 2020 l'utilisation de deux produits vétérinaires à base de propofol, des anesthésiants, pour la réanimation de malades humains.

Tableau 13 - Spécialités vétérinaires pouvant être utilisées chez l'Homme dans le cadre de l'urgence sanitaire pour faire face à la pandémie de COVID-19 (104)

Nom des spécialités à usage vétérinaire	DCI de la substance active	Précautions particulières d'emploi et mises en garde	Numéros des lots autorisés	Nom des spécialités à usage humain comparables
PROPOSURE 10 MG/ML EMULSION INJECTABLE POUR CHIENS ET CHATS	PROPOFOL	-	19D322B 20D017A	Spécialités destinées à un usage humain à base de propofol dosées à 1% (10mg/ml) telles que :
PROPOVET MULTIDOSE 10 MG/ML EMULSION INJECTABLE POUR CHIENS ET CHATS	PROPOFOL	1. Compte-tenu de la présence d'alcool benzylique (excipient à effet notoire), l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez : - les femmes enceintes, - les nouveau-nés (jusqu'à 1 mois), - les prématurés, - les populations à risques telles que les insuffisants hépatiques et rénaux. 2. S'agissant d'une présentation multidoses, les règles d'asepsie usuelles doivent être strictement respectées	10NI2201 10PA709	- DIPRIVAN 10mg/ml - PROPOFOL PANPHARMA 10mg/ml - PROPOFOL LIPURO 1 % (10 mg/ml), émulsion injectable ou pour perfusion - PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml

Les médicaments figurant sur cette liste peuvent être fournis et achetés par les collectivités publiques auprès des fabricants et distributeurs. Ils peuvent être utilisés et pris en charge dans les établissements de santé, dans les mêmes conditions que les médicaments agréés aux collectivités, sans qu'ils figurent sur cette dernière liste, sous réserve du respect par les professionnels de santé des conditions d'emploi.

Le recueil d'informations concernant les effets indésirables et leur transmission à l'ANSM et au CRPV territorialement compétent sont assurés par le professionnel de santé prenant en charge le patient dans le cadre des dispositions réglementaires en vigueur pour les médicaments à usage humain.

Pour l'application du présent article, les hôpitaux des armées, l'Institution Nationale des Invalides et les structures médicales opérationnelles relevant du Ministre de la Défense déployées dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire sont également considérés comme des établissements de santé.

Utilisation de médicaments hors AMM

Concernant l'utilisation réglementée de médicament hors AMM, en France celle-ci renvoie notamment aux dispositifs d'accès précoce et compassionnel (Cf « III – 2. L'usage compassionnel en France »).

En outre, le 23 mars 2020, le Ministre des Solidarités et de la Santé a annoncé la publication d'un arrêté visant à encadrer l'utilisation hors AMM de l'hydroxychloroquine et la restreindre aux patients hospitalisés pour une forme sévère de COVID-19, sur la base d'une décision collégiale des médecins.

Cette mesure visait à interdire la prescription de ce traitement en ville et donc à restreindre les possibilités de prescription de cette spécialité en dehors de l'AMM.

Certains médicaments peuvent être prescrits et délivrés de manière restreinte et notamment être réservés à l'usage hospitalier. Toutefois, le CSP prévoit que cette restriction doit figurer dans l'autorisation du médicament, qui peut être modifiée par l'ANSM à cet effet.

Finalement, la mesure annoncée a été prise par décret 2020-314 du 25 mars 2020 sur le fondement l'article L. 3131-15 du CSP relatif à l'état d'urgence sanitaire. (105)

Ce décret restreint la prescription, la dispensation et l'administration des spécialités concernées par l'usage hors AMM dans le cadre du traitement de la COVID-19 (l'hydroxychloroquine et l'association lopinavir/ritonavir) aux patients atteints de COVID-19, sous la responsabilité d'un médecin, dans les établissements de santé qui les prennent en charge, ainsi que, pour la poursuite de leur traitement si leur état le permet et avec l'autorisation du prescripteur initial, à domicile. Dans ce cadre, le médicament est pris en charge par l'assurance maladie.

Cet encadrement a été immédiatement relayé par l'ANSM, qui demandait aux pharmaciens d'officine de ne délivrer ces médicaments que sur prescription médicale dans leurs indications habituelles. (106)

2.4. Optimisation des ventes en pharmacie d'officine pour éviter la constitution de réserves

Des mesures ont été prises pour rassurer les personnes dépendantes d'un traitement médicamenteux, via par exemple la mise en place de services de distribution à domicile instaurés par les officines locales. Cela est prévu en France notamment pour les médicaments expérimentaux non auto-administrables et les AAC/AAP (ex-ATU). (107)

Les ventes des pharmacies d'officine devaient être restreintes : en France, les achats de paracétamol ont été restreints (Cf. « III 2.1 L'importance d'une solidarité entre États Membres européens »). (100)

De même, la limitation des ventes en ligne de produits à risque, tels que des spécialités composées exclusivement de paracétamol, d'ibuprofène, d'acide acétylsalicylique (aspirine) et de spécialités contenant de la nicotine (utilisées dans le traitement de la dépendance tabagique) ont été suspendue via l'arrêté du 17 mars 2020, jusqu'à la fin de l'état d'urgence sanitaire au 10 juillet 2020. (108)

A l'époque, une rupture de stocks de paracétamol était à craindre et des propriétés supposées protectrices de la nicotine contre la COVID-19 étaient véhiculées par les médias. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène ou l'aspirine étaient suspectés d'aggraver l'infection au SARS-CoV-2, alors même que les symptômes de la maladie étaient au nombre de ceux qu'ils sont réputés traiter.

Conclusion

La pandémie COVID-19 a pesé de manière intense et soutenue sur les ressources du système européen de réglementation des médicaments, de par la multitude de médicaments soumis à une évaluation accélérée et à une surveillance renforcée de leur sécurité. La coopération avec les experts des États Membres, les évaluations des traitements potentiels et des vaccins ont été intensifiées à travers l'adoption de mesures temporaires et exceptionnelles, afin de permettre une réponse adaptée à l'ampleur du défi. Dans ces circonstances, le fonctionnement du système s'appuie sur le plan de gestion des menaces sanitaires existant, la mobilisation d'experts du système de l'UE au sein de la COVID-ETF mise en place dès que la pandémie a été annoncée, et sur une étroite collaboration avec les régulateurs internationaux. Les activités de base ont pu être maintenues tout en faisant face à l'urgence sanitaire.

Le dialogue précoce avec les développeurs a permis à l'EMA et aux experts du réseau de l'UE de se tenir au courant des nouvelles technologies développées et de se préparer à leurs arrivées. La COVID-ETF a soutenu ce travail scientifique tout au long du processus, de la fourniture de conseils aux développeurs en début de développement à l'orientation des discussions et avis scientifiques aux étapes clés. Le groupe a joué un rôle majeur en rassemblant de manière proactive la meilleure et la plus pertinente expertise du réseau de l'UE, et a permis des actions réglementaires rapides et coordonnées, basées sur une évaluation scientifique solide. Le rôle essentiel de la COVID-ETF dans le soutien aux États Membres de l'UE et à la Commission Européenne pour l'autorisation rapide des médicaments et des vaccins a été pleinement reconnu.

La procédure d'examen continu a également été largement utilisée en tant qu'outil systématique pour accélérer l'évaluation des données et se préparer à des autorisations plus rapides. En permettant aux experts de l'UE d'examiner les preuves émergentes et d'interroger les développeurs le plus tôt possible, elle s'est avérée être un catalyseur clé de l'évaluation accélérée. En outre, le mécanisme d'avis scientifique rapide sur le développement et l'évaluation des médicaments COVID-19 en vue d'une AMM a été également bénéfique. Combinée à l'AMM conditionnelle, ces approches ont permis aux experts de parvenir à une opinion consensuelle solide et scientifique dans les plus brefs délais tout en garantissant que le médicament ou le vaccin répond aux normes rigoureuses de l'UE en matière de sécurité, d'efficacité et de qualité, et que des données complètes seront toujours générées après l'AMM. L'ensemble de ces outils a permis l'autorisation et le déploiement du premier traitement (Veklury) en 4 mois et du premier vaccin (Comirnaty) seulement 9 mois après la déclaration de la pandémie.

Concernant les flexibilités en lien avec la qualité et l'approvisionnement, elles ont été en majorité considérées bénéfiques pour soutenir et accélérer la mise à disposition de traitements COVID-19, en particulier l'ECMP, les variations qualités, les certifications GMP, les tests d'importations et les flexibilités et lignes directrices encourageant l'utilisation de technologies numériques (inspections en distanciel, e-étiquetage, etc). Cependant le manque d'harmonisation entre les États Membres a freiné l'utilisation optimale de ces flexibilités.

Les leçons de la crise

Le système européen de réglementation des médicaments a répondu rapidement à la crise, toutefois, étant donné l'existence de différents systèmes de santé nationaux à travers l'Europe, la future réglementation européenne des médicaments devrait intégrer les leçons tirées de

cette crise en termes de collaboration et d'harmonisation des actions mises en place en cas d'évènement majeur.

En effet, le manque d'harmonisation entre les États Membres de l'UE concernant l'interprétation et la mise en œuvre des flexibilités et des orientations au niveau national a été un problème commun empêchant de maximiser la portée de nombreuses flexibilités. En outre, il est important de noter dans ce contexte, les activités de la Coalition internationale des autorités de réglementation des médicaments (ICMRA) pour soutenir l'échange d'expériences et de meilleures pratiques relatives à l'utilisation des flexibilités réglementaires pendant la pandémie de COVID. L'ICMRA a commencé à publier ces discussions pour un débat plus large sur le sujet. L'occasion demeure de rassembler les idées des régulateurs, de l'industrie ainsi que d'autres parties prenantes, pour examiner et discuter des compromis entre les avantages et les risques (et les coûts) des flexibilités réglementaires à partir de ces différentes perspectives. (110)

Une des autres leçons clé est la nécessité d'une rétroaction rapide et coordonnée des développeurs de médicaments via l'ETF et la poursuite du dialogue avec les industriels sur les questions d'intérêt, telles que les exigences cliniques ou la résolution des problèmes liés à l'augmentation de la production. L'engagement de l'EMA avec les associations professionnelles de l'industrie a été essentiel pour clarifier les attentes réglementaires et garantir que les adaptations aux exigences réglementaires dans un contexte de pandémie sont réalisables pour l'industrie, pour fournir dans des délais courts de nouveaux vaccins et thérapeutiques qui répondent à des normes réglementaires strictes. Il est donc important d'assurer la pérennité du cadre de l'ETF, permettant la préparation et la coordination en cas de menaces futures pour la santé publique.

Les ruptures de médicament constituaient déjà une problématique majeure avant la pandémie COVID-19. Celle-ci a accéléré cette tendance due à l'augmentation du nombre de patients hospitalisés gravement malades requérant simultanément une grande quantité de médicaments critiques. Compte tenu du besoin urgent de coordination et à la demande de la CE et des États Membres, l'EMA a agi dans cette crise en tant que coordinateur central soutenant les activités des États Membres dans la prévention et la minimisation des ruptures d'approvisionnement en médicaments critiques (par exemple, les médicaments de soins intensifs), sous la direction nouvellement établie du groupe de pilotage exécutif de l'UE sur les pénuries, assurant une action urgente et coordonnée.

Quel futur : une UE de la santé plus forte et un mandat étendu de l'EMA

La pandémie de COVID-19 a montré qu'une action coordonnée à l'échelle de l'Union Européenne était nécessaire pour faire face aux urgences sanitaires. Elle a mis en évidence des lacunes en matière de prévoyance, notamment en ce qui concerne les dimensions de l'offre et de la demande et les outils de préparation et de réaction.

En novembre 2020, la Commission Européenne a donc proposé des mesures ambitieuses, incluant une révision de la réglementation concernant les menaces transfrontalières graves pour la santé, des propositions d'extension du mandat de l'EMA dans les urgences de santé publiques, ainsi que l'intention de créer une autorité européenne d'intervention en cas d'urgence sanitaire (HERA). (111)

Le règlement (UE) 2022/123 du 25 janvier 2022 (112) renforçant le rôle de l'EMA est devenu applicable le 1^{er} mars 2022. Il confère une place plus pérenne à certaines des structures (par exemple l'ETF) et processus établis par l'Agence pendant la pandémie de COVID-19, tout en

lui confiant de nouvelles activités. S'appuyant sur l'expérience de la pandémie actuelle, le règlement proposé permet à l'EMA de :

- surveiller en permanence les événements qui pourraient conduire à des pénuries de médicaments lors de futures crises ;
- surveiller et signaler le risque de pénurie de médicaments et de dispositifs médicaux pendant une crise ;
- activer une structure dédiée à la gestion de crise ;
- jouer un rôle clé dans le développement et l'approbation plus rapide de médicaments pour traiter ou prévenir une maladie provoquant une crise de santé publique ;
- accélérer les avis scientifiques sur les protocoles d'essais cliniques et procéder à des examens continus des preuves issues d'essais cliniques et d'autres études ;
- animer en permanence des panels d'experts des dispositifs médicaux.

La *task force* pour les situations d'urgence (ETF) au sein de l'Agence a commencé à fonctionner selon les nouvelles règles depuis mi-avril 2022. Ses responsabilités comprennent la fourniture de conseils scientifiques sur le développement de produits destinés à être utilisés lors d'une urgence de santé publique, l'examen des données scientifiques, la formulation de recommandations sur l'utilisation de médicaments non autorisés et la coordination d'études indépendantes de surveillance de l'efficacité et de l'innocuité des vaccins.

En outre, afin d'assurer une réponse robuste aux événements majeurs liés aux pénuries, le règlement (UE) 2022/123, relatif à un rôle renforcé de l'EMA dans la préparation aux crises et la gestion de celles-ci en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux, vise à rendre l'Agence plus efficace dans la lutte contre les pénuries de médicaments. La législation établit un groupe de pilotage exécutif sur les pénuries et la sécurité des médicaments (MSSG). Il est chargé de coordonner la surveillance en cas de crise sanitaire et de la rédaction d'une liste des médicaments critiques. Les titulaires d'AMM de ces produits seront sollicités pour faire remonter des informations quant à leurs capacités d'approvisionnement. (112)

En octobre 2020, la CE avait également prévu la création d'une nouvelle autorité européenne chargée de prévenir les futures crises sanitaires (113). La « Health Emergency Response Authority » (HERA), lancée le 16 septembre 2021 et opérationnelle depuis début 2022, est calquée sur le modèle américain de la BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority). Cette nouvelle autorité joue un rôle central dans le renforcement de l'UE de la santé : elle améliorera la préparation et la réaction de l'Union Européenne face aux menaces transfrontalières graves pour la santé en favorisant la mise à disposition et la diffusion rapides des contre-mesures nécessaires, ainsi qu'un accès rapide à celles-ci.

Le mandat élargi est pleinement aligné sur les priorités stratégiques du système européen de réglementation des médicaments (114). L'étroite collaboration entre l'HERA, l'EMA et les autres agences constituera la pierre angulaire de la préparation et de la gestion des crises en cas de futures menaces sanitaires.

En effet, un rapport publié le 29 octobre 2021 de la Plateforme intergouvernementale scientifique et politique sur la biodiversité et les services écosystémiques (IPBES) (115) a établi un lien entre les pandémies sanitaires mondiales et la crise de la biodiversité et climatique que nous connaissons. La perte de biodiversité due à l'activité humaine (changements d'affectation des terres, expansion et intensification de l'agriculture, commerce et consommation d'espèces sauvages) serait liée à l'augmentation des facteurs de risque de

pandémie (perturbation de l'écosystème, proximité entre humains et animaux sauvages favorisée, bétail et hommes et par conséquent avec les agents pathogènes qu'ils transportent). Les experts de ce rapport s'accordent à dire que les pandémies risquent d'augmenter en fréquence et en gravité si aucune mesure n'est prise pour ralentir et limiter l'érosion de la biodiversité.

Ainsi, la crise provoquée par la COVID-19 permettra, à terme, aux régulateurs européens des médicaments de ressortir mieux préparés pour les défis de santé publique à venir.

Bibliographie

1. Data on the daily number of new reported COVID-19 cases and deaths by EU/EEA country [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2022 [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/data-daily-new-cases-covid-19-eueea-country>
2. Le développement d'un vaccin en temps normal et dans le contexte d'une pandémie [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/media/le-developpement-dun-vaccin-en-temps-normal-et-dans-le-contexte-dune-pandemie>
3. ihr_faq_2009_fr.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/ihr/about/ihr_faq_2009_fr.pdf
4. Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Afrique - 2021 - Centre d'opérations d'urgence de santé publique .pdf [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43982/9789242580419_fre.pdf;jsessionid=BD5A06D30540C943342B5DB0203AB1FE?sequence=1
5. Wilder-Smith A, Osman S. Public health emergencies of international concern: a historic overview. J Travel Med. 8 déc 2020;27(8):taaa227.
6. Décision n ° 1082/2013/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 octobre 2013 relative aux menaces transfrontières graves sur la santé et abrogeant la décision n ° 2119/98/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L oct 22, 2013. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dec/2013/1082/oj/fra>
7. ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf
8. Règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. janv 28, 2022. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/2022-01-28/fra>
9. PM217-92-99-DALLMANN.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://static1.squarespace.com/static/57d16156414fb5307d454a1d/t/59b0e99003596ea2c fb9ace4/1504766359114/PM217-92-99-DALLMANN.pdf>
10. mandate-objectives-rules-procedure-scientific-advice-working-party-sawp_en.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-scientific-advice-working-party-sawp_en.pdf
11. european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance_en.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european->

medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance_en.pdf

12. 2020-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2020-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf
13. EMA. Scientific Advice Working Party [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/scientific-advice-working-party>
14. EMA. COVID-19 vaccines: research and development [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 24 avr 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-research-development>
15. Regulation (EC) No 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L déc 20, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1902/oj/eng>
16. EMA. Paediatric investigation plans: questions and answers [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans/paediatric-investigation-plans-questions-answers>
17. EUR-Lex - 32004R0726 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0001 - 0033; OPOCE; [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32004R0726&from=EN>
18. ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf
19. Vaccine Development in Paediatric Populations – How to Proceed for SARS-CoV-2 Vaccines? [Internet]. Biopharma Excellence. 2020 [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.biopharma-excellence.com/2020-11-5-vaccine-development-in-paediatric-populations-how-to-proceed-for-sars-cov-2-vaccines/>
20. part-covid-accompagner-la-recherche-et-l-innovation.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/01/part-covid-accompagner-la-recherche-et-l-innovation.pdf>
21. Molécules prioritaires_2022_01_06.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: https://www.anrs.fr/sites/default/files/2022-01/Mol%C3%A9cules%20prioris%C3%A9es_2022_01_06.pdf
22. CHU - Centre Hospitalier Universitaire Saint-Étienne - Professionnels - Recherche clinique [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: https://www.chu-st-etienne.fr/Professionnels/Recherche/Professionnel/Pro_Etudes_RIPH.asp

23. Arrêté du 17 mai 2021 portant dérogation pendant l'état d'urgence sanitaire à certaines obligations applicables aux recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, portant sur la covid-19 et qualifiées de recherches relevant d'une priorité nationale conformément à l'article 17 de l'ordonnance n° 2020-1553 du 22 avril 2020 modifiée - Légifrance [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043507013>
24. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.
25. call-pool-eu-research-resources-large-scale-multi-centre-multi-arm-clinical-trials-against-covid-19_en.pdf [Internet]. [cité 30 janv 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
26. 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.
27. 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.
28. guidanceclinicaltrials_covid19_en_0.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-02/guidanceclinicaltrials_covid19_en_0.pdf
29. Règlement (UE) 2020/1043 du Parlement Européen et du Conseil du 15 juillet 2020 relatif à la conduite d'essais cliniques avec des médicaments à usage humain contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes et destinés à traiter ou prévenir la maladie à coronavirus (COVID-19), ainsi qu'à la fourniture de ces médicaments [Internet]. OJ L juill 15, 2020. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2020/1043/oj/fra>
30. Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC [Internet]. mars 27, 2021. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/2021-03-27/eng>
31. Directive 2009/41/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés (refonte) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L mai 6, 2009. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/41/oj/fra>
32. Dossier thématique - COVID-19 - Evaluation des demandes de mise - ANSM [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-evaluation-des-demandes-de-mise-sur-le-marche-des-vaccins>
33. Questions-réponses: Autorisation de mise sur le marché conditionnelle de vaccins contre la COVID-19 [Internet]. European Commission - European Commission. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/QANDA_20_2390

34. Rolling Reviews During COVID-19: The European Union Experience in a Global Context | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0149291822000054?token=C8C5067B42F830AF44DE1AED6423E76D45D6BBC58EFF9CD1EE36540BE934EC4776EB7176BFC0D5321A9C7007EB48BFCC&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220204182636>
35. EMA. COVID-19 guidance: evaluation and marketing authorisation [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 18 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-evaluation-marketing-authorisation>
36. EMA. EMA starts first rolling review of a COVID-19 vaccine in the EU [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-covid-19-vaccine-eu>
37. EMA. COVID-19: latest updates [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates>
38. EMA. COVID-19 treatments [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments>
39. EMA. Accelerated assessment [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
40. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004. (726):8.
41. 2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf
42. spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf
43. EUR-Lex - 32006R0507 - FR - EUR-Lex [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/507/oj?locale=fr>
44. European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure. :135.

45. veklury-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veklury-epar-public-assessment-report_en.pdf
46. comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf
47. 2018_packaging_guidelines_en_0.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-04/2018_packaging_guidelines_en_0.pdf
48. questions-answers-labelling-flexibilities-covid-19-vaccines_en.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-labelling-flexibilities-covid-19-vaccines_en.pdf
49. TEXTE consolidé: 32001L0083 — FR — 26.05.2021 [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:02001L0083-20210526&from=EN>
50. product-management-services-pms-implementation-international-organization-standardization-iso_en-0.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/product-management-services-pms-implementation-international-organization-standardization-iso_en-0.pdf
51. labelling-flexibilities-covid-19-therapeutics_en.pdf [Internet]. [cité 19 févr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/labelling-flexibilities-covid-19-therapeutics_en.pdf
52. paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf
53. guidance_regulatory_covid19_en_0.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-09/guidance_regulatory_covid19_en_0.pdf
54. CMDh_418_220_Rev1_05_2020_clean_-_PG_on_COVID-19_crisis.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/COVID-19/CMDh_418_220_Rev1_05_2020_clean_-_PG_on_COVID-19_crisis.pdf
55. EMA. Type-II variations: questions and answers [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/variations/type-ii-variations-questions-answers>
56. EMA. EMA starts evaluating use of RoActemra in hospitalised adults with severe COVID-19 [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-evaluating-use-roactemra-hospitalised-adults-severe-covid-19>

57. roactemra-h-c-955-ii-0101-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/roactemra-h-c-955-ii-0101-epar-assessment-report-variation_en.pdf
58. EMA. Article 5(3) opinions [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions>
59. dexamethasone-covid19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/dexamethasone-covid19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf
60. OPINION OF THE COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FO.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/opinion-chmp-pursuant-article-53-regulation-ec-no-726/2004-novel-influenza-h1n1-outbreak-tamiflu-oseltamivir-relenza-zanamivir_en.pdf
61. assessment-report-article-53-procedure-anti-tuberculosis-medicinal-products-containing-isoniazid_en.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-article-53-procedure-anti-tuberculosis-medicinal-products-containing-isoniazid_en.pdf
62. 2007 - Guideline on Compassionate use of Medicinal Produc.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-726/2004_en.pdf
63. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011-2012 déc 29, 2011.
64. Article L5121-12 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685762/2020-03-30/
65. LOI n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 (1). 2020-1576 déc 14, 2020.
66. Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628309
67. Section 7 : Autorisations d'accès précoce (Articles R5121-68 à R5121-73-1) - Légifrance [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA00006190666/
68. ATU - Autorisations temporaires d'utilisation - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/atu-autorisations-temporaires-d-utilisation>

69. 20210111-guide-bpf.pdf [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/08/20210111-guide-bpf.pdf>
70. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L oct 8, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/94/oj/eng>
71. EMA. Good manufacturing practice [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>
72. EMA. Good distribution practice [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/compliance/good-distribution-practice>
73. sts-20140009-0001-p000.pdf [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/11/23/sts-20140009-0001-p000.pdf>
74. v4_an16_201510_en.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/v4_an16_201510_en.pdf
75. Schumacher - Batch Testing and Product Release of Medicines Imp.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sgsgroup.us.com/-/media/global/documents/technical-documents/sgs-lab-batch-retest-en-11.pdf>
76. 2015-10_annex15.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2015-10_annex15.pdf
77. ICH guideline Q9 on quality risk management.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf
78. Lignes directrices du 5 novembre 2013 concernant les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A52013XC1123%2801%29>
79. Décret n° 2020-447 du 18 avril 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041808417>
80. Dossier thématique - Médicaments importés : attention au risque - ANSM [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-medicaments-et-dispositifs-medicaux/medicaments-importes-attention-au-risque-erreurs-medicamenteuses>
81. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant

l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures [Internet]. 2013. Disponible sur: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/TXT/?uri=CELEX%3A52013XC0802\(04\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/TXT/?uri=CELEX%3A52013XC0802(04))

82. CMDh_295_2013_Rev23_2020_11_xclean_-_Chapter_5_BPG_on_variations.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_295_2013_Rev23_2020_11_xclean_-_Chapter_5_BPG_on_variations.pdf
83. Kelly P. Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines. :8.
84. 20220602-bppv-mai-2022-2.pdf [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/02/20220602-bppv-mai-2022-2.pdf>
85. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP).pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf
86. consideration-core-requirements-rmps-covid-19-vaccines_en.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/consideration-core-requirements-rmps-covid-19-vaccines_en.pdf
87. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). :68.
88. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP).pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf
89. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP).pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-p-i-vaccines-prophylaxis-against-infectious_en.pdf
90. detailed-guidance-icsrs-context-covid-19-validity-coding-icsrs_en.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/detailed-guidance-icsrs-context-covid-19-validity-coding-icsrs_en.pdf
91. Dossier thématique - COVID-19 - Dispositif de surveillance renf - ANSM [Internet]. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-dispositif-de-surveillance-renforcee-des-vaccins>
92. 2021-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission_en.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2021-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission_en.pdf

93. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2). :36.
94. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3). :28.
95. Communication de la Commission Orientations pour un approvisionnement optimal et rationnel en médicaments afin d’éviter toute pénurie au cours de la pandémie de COVID-19 2020/C 116 I/01 [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.CI.2020.116.01.0001.01.FRA&toc=OJ%3AC%3A2020%3A116I%3ATOC>
96. LOI n° 2020-290 du 23 mars 2020 d’urgence pour faire face à l’épidémie de covid-19 (1). 2020-290 mars 23, 2020.
97. EMA. Addressing the potential impact of novel coronavirus disease (COVID-19) on medicines supply in EU [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/addressing-potential-impact-novel-coronavirus-disease-covid-19-medicines-supply-eu>
98. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national. 2021-349 mars 30, 2021.
99. Médicaments dont le stock minimal de sécurité doit être de 4 mois - ANSM [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/medicaments-dont-le-stock-minimal-de-securite-doit-etre-de-4-mois>
100. Arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d’organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l’épidémie de covid-19 dans le cadre de l’état d’urgence sanitaire.
101. EMA. Launch of enhanced monitoring system for availability medicines used treating COVID-19 [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/launch-enhanced-monitoring-system-availability-medicines-used-treating-covid-19>
102. Décret n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l’épidémie de covid-19 dans le cadre de l’état d’urgence sanitaire. 2020-1310 oct 29, 2020.
103. Décret n° 2020-393 du 2 avril 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l’épidémie de covid-19 dans le cadre de l’état d’urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041780609>
104. 20200403_Liste-medicaments_veterinaires.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/afssaps/content/download/175713/2299347/version/2/file/20200403_Liste-medicaments_veterinaires.pdf
105. Décret n° 2020-314 du 25 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l’épidémie de covid-

- 19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041755775/>
106. Actualité - L'ANSM sécurise l'accès aux traitements Plaquenil et Kaletra pour les patients atteints de maladie chronique - ANSM [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-securise-laces-aux-traitements-plaquenil-et-kaletra-pour-les-patients-atteints-de-maladie-chronique>
107. Dossier thématique - Renouvellement des spécialités en AAC et A - ANSM [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/renouvellement-des-specialites-en-aac-et-aap-et-mise-a-disposition-en-officine-de-ville-dans-le-contexte-du-covid-19>
108. Arrêté du 17 mars 2020 complétant l'arrêté du 14 mars 2020 portant diverses mesures relatives à la lutte contre la propagation du virus covid-19.
109. Klein K, Stolk P, Tellner P, Acha V, Montagne S, Stöckert I. Regulatory Flexibilities and Guidances for Addressing the Challenges of COVID-19 in the EU: What Can We Learn from Company Experiences? *Ther Innov Regul Sci.* mars 2022;56(2):366-77.
110. COVID-19 | International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.icmra.info/drupal/en/covid-19>
111. PDF.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020PC0725&from=EN>
112. Règlement (UE) 2022/123 du Parlement européen et du Conseil du 25 janvier 2022 relatif à un rôle renforcé de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et la gestion de celles-ci en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L janv 25, 2022. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/123/oj/fra>
113. Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire (HERA) [Internet]. Have your say. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12870-Autorite-europeenne-de-preparation-et-de-reaction-en-cas-durgence-sanitaire-HERA-_fr
114. 2025 - European medicines agencies network strategy to 2025.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf
115. Intergovernmental Science-Policy Platform On Biodiversity And Ecosystem Services (IPBES). Workshop Report on Biodiversity and Pandemics of the Intergovernmental Platform on Biodiversity and Ecosystem Services (IPBES) [Internet]. Zenodo; 2020 oct [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://zenodo.org/record/4147317>

Annexe I

Tableau des indications des spécialités prises en charge au titre de l'accès précoce (en cours et terminée) dans l'indication COVID-19

Laboratoire titulaire	Nom, dosage, forme pharmaceutique de la spécialité DCI	Statut	Statut antérieur	Indication thérapeutique concernée	Accès et prise en charge au titre de l'AP	Date d'octroi de l'AAP et/ou début de la PEC AP associée	Date d'échéance de l'AAP et de la PEC associée	Date d'octroi de l'AMM
ROCHE	Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion casirivimab et imdevimab	AAP Pré-AMM	ATUc	<u>La prophylaxie post-exposition</u> de la COVID-19 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations en vigueur (patients non-répondeurs ou faiblement répondeurs) et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes : - receveurs de greffes d'organes solides, - receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, - hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (chimeric antigen receptor T cell) ou d'anticorps thérapeutiques biphénotypiques, - patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (Bruton Tyrosine Kinase) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil, - Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif; <u>OU</u> chez les patients séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression	OUI	03/08/2021	02/01/2022	-

				sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19. Dans le cadre d'une administration en prophylaxie post-exposition, les sujets cas-contact doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant l'administration. Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément dès que possible après l'exposition confirmée au SARS-CoV-2. En contexte d'urgence, les patients tels que définis ci-dessus n'ayant pas reçu un schéma vaccinal complet ou avec une exposition à un patient COVID-19 dans les 7 jours après la dernière dose, peuvent également bénéficier de la prophylaxie post-exposition sans attendre le résultat de la sérologie.				
ROCHE	Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion casirivimab et imdevimab	AAP Pré-AMM	ATUc	prophylaxie préexposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, <u>non répondeurs à la vaccination</u> après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ET appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes : - receveurs de greffes d'organes solides, - receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, - patients souffrant d'une hémopathie lymphoïde (leucémies lymphomes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (chimeric antigen receptor T cell) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques), - patients recevant un traitement par anticorps anti-	OUI	03/08/2021	02/01/2022	-

			CD20 ou inhibiteurs de BTK (Bruton tyrosine kinase) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil, - sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif, OU les patients³ séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19. Dans le cadre d'une administration en prophylaxie pré-exposition, le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément et de façon répétée toutes les 4 semaines dès lors qu'il existe un risque d'être exposé au SARS-CoV-2. Les patients doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant chaque administration. Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique				
--	--	--	---	--	--	--	--

ROCHE	Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion casirivimab et imdevimab	AAP Pré-AMM	ATUc	En <u>prophylaxie pré-exposition</u> de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, <u>faiblement répondeurs à la vaccination</u> après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur <u>ET</u> appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes : - receveurs de greffes d'organes solides, - receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, - patients souffrant d'une hémopathie lymphoïde (leucémies lymphomes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (chimeric antigen receptor T cell) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques), - patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (Bruton tyrosine kinase) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil, - sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif».	NON	-	-	-
ASTRAZEN ECA	EVUSHELD 150 mg/150 mg Solution injectable Tixagévimab/cilgavimab	AAP Pré-AMM	-	L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus : → Faiblement ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes : • Receveurs de greffes d'organes solides, • Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, • Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes	OUI	09/12/2021	09/12/2022	-

				chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques, • Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil, • Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif ; → OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID19. L'association de tixagévimab et de cilgavimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2. Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique.				
ASTRAZEN ECA	EVUSHELD 150 mg/150 mg Solution injectable Tixagévimab/cilgavimab	AAP Pré-AMM	-	L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus : → Faiblement ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes : • Receveurs de greffes d'organes solides, • Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, • Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques, • Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou	OUI	17/03/2022	17/03/2023	-

				azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil, • Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif ; → OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID19. L'association de tixagévimab et de cilgavimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2. Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique				
Pfizer	PAXLOVID 150 mg/ 100 mg Comprimés pelliculés PF-07321332/ritonavir	AAP Pré-AMM	-	Traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-20	OUI	20/01/2022	20/01/2023	-
ROCHE	RONAPREVE 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée casirivimab et imdevimab	AAP Pré-AMM	-	prophylaxie préexposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, <u>non répondeurs à la vaccination</u> après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur <u>ET</u> appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes : - receveurs de greffes d'organes solides, - receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, - patients souffrant d'une hémopathie lymphoïde (leucémies lymphomes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (chimeric antigen receptor T cell) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques), - patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (Bruton tyrosine kinase) ou azathioprine, cyclophosphamide et	OUI	03/08/2021	02/01/2022	-

				mycophénolate mofétil, - sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif, OU les patients³ séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19. Dans le cadre d'une administration en prophylaxie pré-exposition, le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément et de façon répétée toutes les 4 semaines dès lors qu'il existe un risque d'être exposé au SARS-CoV-2. Les patients doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant chaque administration. Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique				
ROCHE	RONAPREVE 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée casirivimab et imdevimab	AAP Pré-AMM	-	<u>La prophylaxie post-exposition</u> de la COVID-19 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations en vigueur (patients non-répondeurs ou faiblement répondeurs) et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes : - receveurs de greffes d'organes solides, - receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, - hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (chimeric antigen receptor T cell) ou d'anticorps thérapeutiques biphénotypiques, - patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (Bruton Tyrosine Kinase)	OUI	03/08/2021	02/01/2022	-

			ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil, - Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif; <u>OU</u> chez les patients séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19. Dans le cadre d'une administration en prophylaxie post-exposition, les sujets cas-contact doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant l'administration. Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément dès que possible après l'exposition confirmée au SARS-CoV-2. En contexte d'urgence, les patients tels que définis ci-dessus n'ayant pas reçu un schéma vaccinal complet ou avec une exposition à un patient COVID-19 dans les 7 jours après la dernière dose, peuvent également bénéficier de la prophylaxie post-exposition sans attendre le résultat de la sérologie.				
--	--	--	--	--	--	--	--

ROCHE	RONAPREVE 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée casirivimab et imdevimab	AAP Pré-AMM	-	En <u>prophylaxie pré-exposition</u> de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, <u>faiblement répondeurs à la vaccination</u> après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur <u>ET</u> appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes : - receveurs de greffes d'organes solides, - receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, - patients souffrant d'une hémopathie lymphoïde (leucémies lymphomes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (chimeric antigen receptor T cell) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques), - patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (Bruton tyrosine kinase) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil, - sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif».	NON	-	-	-
ROCHE	RONAPREVE 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée casirivimab et imdevimab	AAP Post-AMM	ATUC	traitement de la COVID19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de RONAPREVE	OUI	17/02/2022	17/02/2023	12/11/2021

GlaxoSmithKline	XEVUDY 500 mg solution à diluer pour perfusion sotrovimab	AAP Post-AMM	-	Le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes : → Les patients de 80 ans et plus ; → Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements : • Chimiothérapie en cours, • Transplantation d'organe solide, • Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, • Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur, • Traitement par corticoïde > 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines, • Traitement immunosuppresseur incluant rituximab ; → Les patients à risque de complications : • Obèse (IMC > 30 kg/m²), • BPCO et insuffisance respiratoire chronique, • Hypertension artérielle compliquée, • Insuffisance cardiaque, • Diabète (de type 1 et de type 2), • Insuffisance rénale chronique, • Autres pathologies chroniques. Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique,	OUI	06/01/2022	06/01/2023	17/12/2021
-----------------	---	--------------	---	---	-----	------------	------------	------------

Annexe 2

Exemple de fiche explicative de l'ANSM accompagnant les boîtes importées mises à disposition des hôpitaux



COVID-19 : importation du médicament SOMSANIT® Injektionslösung

Attention aux erreurs médicamenteuses

A l'attention des pharmaciens hospitaliers

Madame, Monsieur,

En accord avec l'ANSM, dans le cadre de la pandémie de COVID-19, les laboratoires SERB mettent à disposition à titre exceptionnel et transitoire, la spécialité **SOMSANIT® Injektionslösung** en provenance d'Allemagne, spécialité similaire à la spécialité Gamma OH 200 mg/mL, solution injectable

ATTENTION : la spécialité importée ne fait pas l'objet d'un contre étiquetage en français.

Pour prévenir un risque d'erreurs médicamenteuses, vous trouverez ci-dessous des informations sur cette spécialité

Nous vous demandons de les mettre à disposition IMPÉRATIVEMENT des professionnels de santé qui vont administrer le médicament aux patients

Photo du médicament français GAMMA OH®		Photo du médicament importé SOMSANIT®	
Photo d'étiquette	Photo d'ampoule	Photo d'étiquette	Photo d'ampoule
Face principale de la boîte		Face principale de la boîte	



**INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS**

	Médicament français	Médicament importé
Dénomination commerciale	GAMMA-OH® 200 mg/ml, solution injectable	SOMSANIT® Injektionslösung
DCI	acide hydroxy-4 butyrique	acide hydroxy-4 butyrique
Concentration	200 mg/mL (242 mg d'acide hydroxy 4 butyrique, sel de sodium dans 1 mL d'eau PPI)	200 mg/ml (242,3 mg d'acide hydroxy 4 butyrique, sel de sodium dans 1 mL d'eau PPI)
Volume du flacon	Ampoule de 10 mL	Ampoule de 10 mL
Quantité totale de principe actif par flacon	2 g par flacon de 10 mL 10 ml de solution injectable contiennent 420 mg de sodium	2g par flacon de 10 mL 10 ml de solution injectable contiennent 441,71 mg de sodium

Nous vous précisons que SERB prend en charge la responsabilité de l'exploitation de ces unités SOMSANIT® Injektionslösung, en ce qui concerne notamment l'information, la pharmacovigilance et les réclamations éventuelles.

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire, SERB est disponible 24h/24 au 01 73 03 20 00 ou par email à l'adresse infomed@serb.eu.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Sandrine VERNA

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21301879

N° Thèse : 33

Nom et Prénom : VERNA Sandrine

Sujet : Outils et flexibilités réglementaires permettant l'accès aux traitements
nécessaire : la gestion de la pandémie COVID-19 en Europe

Tours, le : 04/02/2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

Christelle Petit



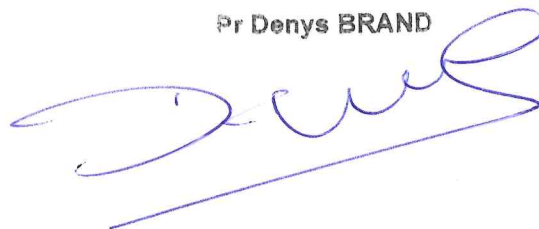
S. VERGOTE



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



VERNA SANDRINE

N° 33

TITRE DE LA THÈSE

Outils et flexibilités réglementaires permettant l'accès aux traitements nécessaires à la gestion de la pandémie COVID-19 en Europe

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Au 29 mai 2022, 143 150 277 cas et 1 092 512 morts de la COVID-19 ont été dénombrés en Europe. En raison de l'ampleur et de l'impact de la pandémie de COVID-19, il est rapidement apparu que les vaccins et des traitements sûrs et efficaces seraient nécessaires pour limiter cette menace mondiale de santé publique. L'Agence européenne des médicaments, les autorités de réglementation des médicaments des États membres et la Commission européenne, opère dans une crise complexe qui a placé les régulateurs sur le devant de la scène en raison de leur rôle clé dans le développement, l'approbation et la distribution urgentes de vaccins et de traitements contre la COVID-19 ainsi que dans la surveillance de la sécurité de ces produits. En effet, en temps normal un vaccin nécessite en moyenne sept à dix années de développement. Au cours de cette crise sanitaire, le premier traitement a été autorisé et déployé en 4 mois et le premier vaccin en seulement 9 mois après la déclaration de la pandémie.

Cette thèse porte sur les différents outils et flexibilités réglementaires utilisés pendant la pandémie, qui ont permis de faciliter et d'accélérer l'accès aux vaccins et aux traitements nécessaires à la gestion de la pandémie COVID-19 en Europe, sans compromettre la sécurité du patient ou la qualité des produits.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

COVID-19, Pandémie, Accès aux traitements, Réglementation pharmaceutique, Autorisation de mise sur le marché (AMM), Procédure accélérée, Usage compassionnel

JURY

PRÉSIDENT: Mme Laurence DOUZIECH-EYROLLES, Pharmacien et Maître de Conférence, Faculté de Pharmacie de Tours

MEMBRES:

Mme Christelle PETIT, Pharmacien, Directrice et Consultante Affaires Pharmaceutiques chez ATESSIA, Life Science Advisors – Paris

Mme Jackie VERGOTE, Pharmacien et Maître de Conférence, Faculté de Pharmacie de Tours

Mme Clémentine PIGNOL, Pharmacien Affaires Réglementaire chez AstraZeneca - Courbevoie

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 24 JUIN 2022, Université de Tours, UFR Pharmacie