

## 2 Accompagner la recherche et l'innovation

L'ANSM est intervenue dès le début de la pandémie pour accompagner la recherche et ainsi faciliter la mise à disposition le plus rapidement possible de traitements et de vaccins sûrs et efficaces contre la COVID-19.

### Autoriser l'accès précoce aux traitements (hors essais cliniques)

#### Permettre le recours exceptionnel au plasma

Au mois d'avril 2020, afin d'augmenter les chances de survie des patients présentant une forme sévère de la COVID-19, l'ANSM publiait une décision encadrant l'utilisation, à titre exceptionnel et temporaire, du plasma de personnes convalescentes en dehors des essais cliniques alors en cours, lorsque l'inclusion d'un patient dans un essai n'était pas (ou plus) possible.

Certaines données issues d'essais cliniques avaient en effet montré que le plasma de personnes ayant été malades de la COVID-19 contenait des anticorps actifs contre le virus, pouvant permettre d'améliorer le taux de survie des patients atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

L'utilisation du plasma hors essais cliniques fut autorisée dans les mêmes indications que celles définies par les essais cliniques conduits en France et dans un nombre limité de situations particulières, devant faire l'objet d'une décision médicale collégiale dans l'unité de soins où le patient était pris en charge.

La publication de cette décision fut accompagnée de la mise à disposition pour les équipes soignantes d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT), élaboré en lien avec l'avis du HCSP du 27 avril 2020, fixant notamment les critères d'éligibilité pour les patients et rappelant les conditions de sécurité relatives à l'administration de

produits sanguins labiles chez un patient, en particulier le respect de la compatibilité ABO plasmatique.

#### Accorder une ATU pour le remdesivir

Pour permettre la continuité de l'accès au médicament antiviral remdesivir sur le territoire national, l'ANSM lui a octroyé, au mois de juillet 2020, une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc). Ainsi, sur la base d'une décision collégiale au niveau hospitalier, des patients atteints de la maladie COVID-19 ont pu recevoir ce traitement.

Cette décision a fait suite à l'avis favorable de l'Agence européenne des médicaments (EMA) qui a conduit le 3 juillet 2020 à une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle en Europe. L'AMM conditionnelle permet à un médicament d'obtenir une autorisation de mise sur le marché avec des données moins complètes que ce qui est normalement prévu, si le bénéfice estimé est supérieur aux risques connus.

Entre janvier et juillet 2020, 130 patients atteints de la maladie COVID-19 avaient été traités à l'hôpital par ce médicament dans le cadre d'un usage compassionnel international (dont en France), en dehors des essais cliniques.

Cette ATUc a pris fin le 24 octobre 2020.

### Autoriser et surveiller les essais cliniques

L'ANSM est l'autorité compétente en France pour évaluer et autoriser un essai clinique<sup>[3]</sup>.

Dès le mois de mars, l'Agence a proposé à l'ensemble des promoteurs d'essais cliniques (industriels ou académiques) des solutions pour permettre la conduite optimale de la recherche clinique en situation pandémique, à la fois pour l'initiation d'essais COVID-19 et pour la poursuite ou le lancement d'autres essais.

#### Mettre en place des procédures accélérées pour les essais cliniques liés à la COVID-19

Afin de permettre la mise en place rapide d'essai sur des traitements prometteurs tout en s'assurant de la qualité du produit et de la sécurité des participants, l'ANSM, la DGS (Direction générale de la santé) et les CPP (Comité de protection des personnes), en concertation avec les autorités sanitaires européennes, ont mis en place des procédures dites accélérées, pour l'évaluation des demandes d'essais cliniques.

[3] Pour en savoir plus sur les essais cliniques et le rôle de l'ANSM, consulter le chapitre "Les essais cliniques", page 129.

Pour cela, les autorités ont échangé très régulièrement avec les promoteurs d'essais cliniques, en amont du dépôt des dossiers pour l'évaluation initiale des demandes d'autorisation : le principe était de permettre une meilleure préparation des dossiers pour une meilleure correspondance aux exigences de qualité et de sécurité pour les patients.

Afin de répondre à l'urgence de la situation, outre la facilitation en amont du dépôt des dossiers, l'ANSM a évalué les demandes dans des délais moyens de 7 jours contre 60 selon les délais réglementaires.

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 RIPH1<sup>(4)</sup> 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. Si certaines de ces études sont réalisées uniquement en France, l'Agence a également autorisé des essais impliquant d'autres pays européens.

L'enjeu était de taille : il s'agissait pour l'Agence d'assurer une évaluation optimale pour garantir la sécurité des patients tout en délivrant des avis le plus rapidement possible.

## FOCUS

# Recherches cliniques sur la COVID-19 : coopération des autorités sanitaires nationales

## Les points "Essais cliniques COVID-19"

Dans le contexte de mobilisation collective contre la COVID-19, l'ANSM a mis en place un espace régulier de collégialité à travers une réunion hebdomadaire "Essais cliniques COVID-19", dont l'animation fut confiée au conseiller médical de la Direction des politiques d'autorisation et d'innovation (DPAI)<sup>(5)</sup>, avec l'aide du Centre d'appui aux situations d'urgences, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques [CASAR].

Au travers de ces échanges, l'ANSM a su assurer un suivi spécifique des enjeux relatifs à la recherche clinique COVID-19, harmoniser les approches et anticiper les problématiques à venir.

C'est notamment grâce à ce partage régulier d'informations que l'ANSM a pu, dès la première vague, identifier les limites liées à la multiplication des essais cliniques sans coordination nationale. Le risque était en effet de mettre en place trop de programmes de recherche, ne permettant pas d'inclure chacun un nombre suffisant de volontaires pour répondre aux questions posées.

Ces réflexions, initiées au printemps 2020 puis confortées par le retour d'expérience de l'ensemble des acteurs de la recherche clinique, ont conduit à la mise en place d'un comité national sous l'égide du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche afin de favoriser la coordination des essais cliniques COVID-19.

## Le Capnet

Ce "Comité *ad hoc* de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches sur la COVID-19" a été pensé comme un nouvel espace commun pour assurer un meilleur partage d'information et une meilleure cohérence scientifique globale. Instance de priorisation de la recherche clinique sur la COVID-19, le Capnet est composé de représentants de REACTing<sup>(6)</sup>, de comités de protection des personnes [CPP] et de l'ANSM, en qualité de contributeurs, sans pouvoir décisionnaire mais avec, pour l'Agence, une participation active dans la sélection d'études à fort potentiel.

Le pilotage du Capnet est assuré par la Cellule interministérielle recherche, groupe de travail entre le ministère de la Recherche, de l'Enseignement supérieur et de l'Innovation [MESRI] et du ministère des Solidarités et de la Santé [MSS] comportant cinq représentants de trois administrations centrales : la direction générale de la recherche et de l'innovation [MESRI], la direction générale de la santé [MSS] et la direction générale de l'offre de soins [MSS].

## Covireivac

Le 1<sup>er</sup> octobre 2020, l'Inserm, en lien avec l'ANSM et l'ensemble des autorités de santé françaises, lançait la plateforme Covireivac, destinée à la recherche clinique vaccinale COVID-19. Objectif : recruter 25 000 volontaires pour participer aux essais cliniques sur les vaccins en France.

[4] Recherche impliquant la personne humaine.

[5] Une nouvelle organisation a été mise en place à l'ANSM en février 2021. La DPAI est devenue la direction Europe et innovation [DEI]. Voir l'organigramme page 18.

[6] REsearch and ACTION targeting emerging infectious diseases, consortium multidisciplinaire mis en place par l'Inserm.



## Surveiller les essais cliniques liés à la COVID-19

Une fois autorisés, l'ANSM a surveillé le déroulement des essais cliniques afin de veiller à leur sécurité, leur qualité et leur efficacité et a transmis des consignes aux promoteurs et investigateurs d'essais cliniques. Elle a veillé à ce que la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 dans les essais cliniques soit conforme aux recommandations nationales.

L'ANSM a exercé, en lien avec les promoteurs des essais cliniques, une surveillance à l'échelle nationale de toutes les déclarations d'effets indésirables graves survenus lors des essais. L'Agence a pris des mesures quand la sécurité des volontaires était menacée, a réévalué le rapport bénéfice-risque attendu pour les participants, voire a suspendu des essais cliniques. À l'échelle européenne, l'ANSM s'est mobilisée pour surveiller les signaux pouvant survenir dans d'autres pays où étaient évalués les traitements contre la COVID. À partir de cette observation, l'ANSM pouvait prendre des mesures, en concertation avec ses homologues européens.

L'ANSM a reçu 2 585 déclarations d'effets indésirables graves inattendus au cours des essais cliniques (SUSAR<sup>(7)</sup>) : 833 concernaient des effets survenus en France, les autres des effets survenus hors territoire national mais relatifs à un produit également étudié au sein d'un essai clinique en France.

Sur les 833 déclarations, 485 correspondaient à des nouveaux cas, les autres à des informations complémentaires de suivi.

Les déclarations ont été évaluées en continu et les cas marquants ont été présentés au comité de suivi ANSM/CRPV des médicaments qui s'est réuni régulièrement au cours de l'année 2020<sup>(8)</sup>. Ces évaluations ont conduit à demander des compléments d'information aux promoteurs, à mettre en place des mesures de réduction des risques et à suivre les signaux potentiels. Les analyses ont porté sur plusieurs médicaments, en particulier l'hydroxychloroquine, l'anakinra, l'azithromycine et le remdesivir.

## Essais cliniques sur la COVID-19 : les mesures de sécurité prises par l'ANSM

◆ Le 26 mai 2020, l'Agence suspendait par précaution les essais cliniques évaluant l'hydroxychloroquine dans la prise en charge des patients atteints de la COVID-19, suite notamment à la décision du comité scientifique de l'essai international *Solidarity* de suspendre les inclusions de nouveaux patients qui auraient dû être traités avec cette molécule.

L'ANSM a également rappelé à cette occasion que seuls les résultats d'essais solides sur l'hydroxychloroquine, associé ou non à l'azithromycine, permettraient d'apporter la preuve de son efficacité et de sa sécurité.

◆ Le 29 octobre 2020, l'ANSM suspendait en France les inclusions dans les essais cliniques évaluant l'anakinra dans la prise en charge des patients atteints de la COVID-19. Pour prendre cette décision, l'ANSM s'est appuyée sur la revue intermédiaire des données de l'essai clinique ANACONDA-COVID-19, qui a révélé une surmortalité plus importante chez les patients traités par anakinra, probablement en lien avec une toxicité. Fin décembre 2020, en l'absence de données sur le risque délétère supposé de l'anakinra, l'ANSM a décidé de lever la suspension, rendant possible la soumission de nouvelles investigations pour évaluer la place et la pertinence de cette molécule dans le traitement de la COVID-19.

<sup>(7)</sup> Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

<sup>(8)</sup> Lire aussi "Surveiller les médicaments utilisés dans la prise en charge de la COVID-19 et les cas d'abus", page 186.



## Établir des recommandations pour la mise en place ou la poursuite des essais cliniques non liés à la COVID-19

L'ANSM s'est mobilisée auprès des équipes de recherche afin que les essais cliniques en cours se poursuivent dans les meilleures conditions, tout en continuant d'assurer la sécurité des patients. En effet, du fait de la mobilisation des équipes médicales et des risques potentiels liés à la pandémie, la poursuite des essais cliniques dans les hôpitaux a été perturbée.

Aussi, l'Agence a demandé aux promoteurs de réévaluer la pertinence de l'initiation ou de la poursuite d'un essai clinique, la priorité étant donnée aux études dans la prise en charge des patients infectés par le coronavirus et, le cas échéant, d'en adapter les modalités de mise en place.

Afin de les accompagner, l'ANSM a proposé, en lien avec la Direction générale de santé (DGS) et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), un guide des modifications envisageables dans la conduite de la recherche pour répondre aux contraintes inédites induites par la pandémie.

Concernant la poursuite des essais en cours, il convenait d'évaluer les risques associés d'une part à une interruption des traitements et, d'autre part, à leur poursuite dans ce contexte où les équipes des lieux de recherche étaient fortement sollicitées. La priorité devait être donnée aux patients présentant des pathologies évolutives menaçant leur pronostic vital. Ainsi, la poursuite des inclusions dans un essai clinique pouvait être envisagée dans les situations de besoin médical non couvert et sous réserve de prendre en compte les risques potentiels associés au risque d'infection concomitante par le SARS-CoV-2.

Le 20 mars, une "foire aux questions" (FAQ) était publiée sur le site internet de l'ANSM pour aider les promoteurs d'essais cliniques dans leur décision de poursuivre ou non les essais, et leur permettre de mettre en place les modifications envisageables pour faciliter la recherche tout en veillant à la sécurité des patients. Les actions à mener pour la mise en œuvre de ces adaptations y étaient précisées. Cette FAQ fut l'objet de plusieurs mises à jour tout au long de l'année 2020, jusqu'au 17 novembre, avant d'être à nouveau actualisée en 2021.

## Autoriser la mise sur le marché des vaccins contre la COVID-19

### Évaluer les demandes de mise sur le marché des vaccins contre la COVID-19

À partir de l'automne 2020, l'ANSM a participé à l'évaluation européenne des demandes de mise sur le marché des vaccins contre la COVID-19 : toutes ces demandes font en effet l'objet d'une procédure européenne centralisée<sup>[9]</sup>. Les vaccins ne sont rendus disponibles qu'à condition d'avoir été évalués par l'EMA et qu'ils aient obtenu une AMM délivrée par la Commission européenne.

Dans le cadre de cette évaluation, l'EMA a mis en place un examen continu des demandes d'AMM, appelé *rolling review*. Habituellement, les données sur l'efficacité, la sécurité et la qualité du médicament, ainsi que tous les

documents requis pour obtenir une AMM, sont soumis simultanément au moment de leur évaluation, dans une demande officielle déposée par le fabricant. Dans le cas de la *rolling review*, les agences européennes examinent les données au fur et à mesure de leur collecte à partir des études en cours.

Cela signifie que l'évaluation commence dès que les premières données sur le vaccin sont disponibles. L'évaluation est ainsi réalisée sur une période plus courte tout en garantissant les mêmes critères de sécurité pour les personnes.

En France, une *task force* au sein de l'ANSM contribue à l'examen de ces données.

[9] Pour en savoir plus sur les différentes procédures d'AMM, lire aussi "Les demandes d'AMM et d'enregistrements des médicaments", page 132.



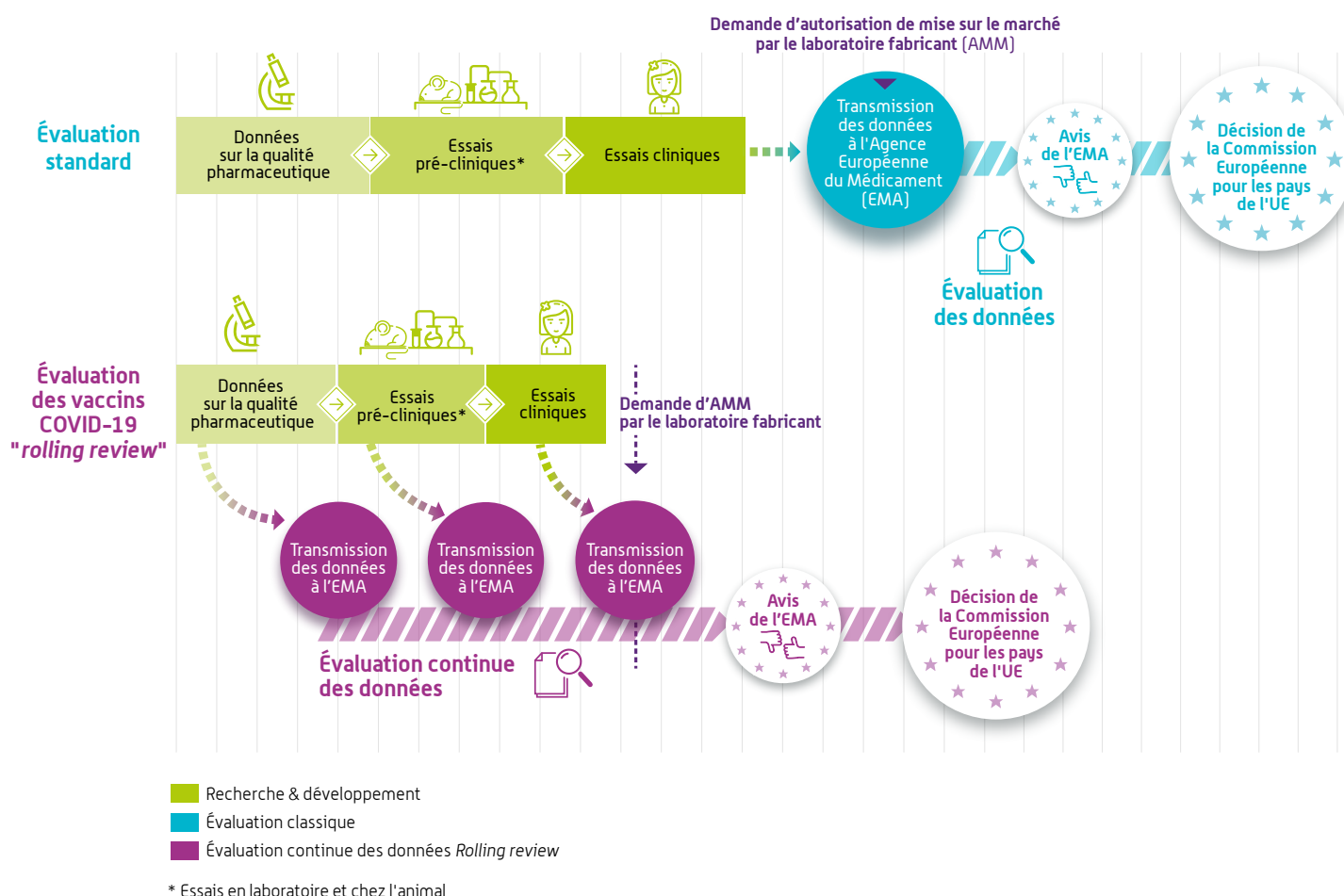
## L'ANSM dans la course aux vaccins

Afin de préparer l'arrivée sur le marché des vaccins COVID-19 en cours de développement, l'ANSM a mis en place une *task force* interne. Elle assure à la fois l'instruction des essais cliniques (phase III principalement) en articulation avec les CPP et la plateforme Covirevac et l'évaluation en *rolling review* des dossiers d'AMM déposés en procédure européenne centralisée. La *task force* a débuté en 2020 l'instruction des trois premiers candidats vaccins :

- ◆ le dossier de BioNTech-Pfizer pour lequel la France est co-rapporteur,
- ◆ le dossier de Moderna pour lequel la France est destinataire,
- ◆ celui d'AstraZeneca pour lequel la France est destinataire.

Fin 2020, deux vaccins sont en attente de leur autorisation, ceux des laboratoires Moderna et Astrazeneca. Le 21 décembre, le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech obtient une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.

### PROCESSUS D'ÉVALUATION ET D'AUTORISATION D'UN VACCIN COVID-19 À L'ÉCHELLE EUROPÉENNE



## INTERVIEW

# Le rôle de l'ANSM dans l'évaluation d'un vaccin COVID-19



Alexandre Moreau



Jean-Michel Race

représentants de la France au CHMP

**Il existe au niveau européen 3 procédures d'autorisation des médicaments. Pouvez-vous nous les présenter brièvement et nous expliquer de façon plus approfondie la procédure centralisée ?**

**Alexandre Moreau :** Trois procédures européennes d'autorisation des médicaments sont disponibles: (i) la procédure de reconnaissance mutuelle qui permet d'étendre à d'autres États une autorisation de mise sur le marché nationale déjà accordée par un État, (ii) la procédure décentralisée qui permet aux demandeurs de sélectionner les États entrant dans la procédure, et enfin (iii) la procédure centralisée qui permet au demandeur de déposer une demande unique pour l'ensemble des membres de l'Union européenne. Cette dernière procédure coordonnée par l'EMA n'est ouverte qu'aux médicaments innovants ou aux génériques/biosimilaires de médicaments innovants.

Deux pays sont sélectionnés pour l'évaluation approfondie du dossier de demande d'autorisation. Ces pays dits rapporteurs doivent présenter dans un délai fixé leurs recommandations qui seront soumises aux autres pays membres du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) pour commentaire.

Une fois que l'ensemble du dossier a été revu, critiqué, et que le demandeur a répondu aux questions posées, le CHMP émet un avis, éventuellement positif, et propose un RCP (Résumé des caractéristiques du produit), une notice et un étiquetage. Le CHMP a au maximum 210 jours pour évaluer les nouvelles demandes d'AMM. L'EMA adresse ensuite cet avis à la Commission européenne (CE) qui va décider ou non d'octroyer une AMM permettant la mise sur le marché du médicament dans les 27 États membres. Un délai de deux mois environ est attendu entre la recommandation de l'EMA et la décision finale de la CE.

**Quel est le rôle du CHMP ?**

**Jean-Michel Race :** Au sein de l'EMA, le CHMP statue sur le rapport bénéfice-risque des médicaments à partir des évaluations effectuées par les agences nationales dans le cadre des demandes d'autorisations de mise sur le marché déposées selon la procédure centralisée. Il se réunit une fois par mois et plus si nécessaire, comme c'est le cas pour les dossiers de la COVID-19. Tous les médicaments porteurs d'innovation, ainsi que ceux concernant certaines maladies (cancérologie, diabète, neurologie...), passent de façon obligatoire par l'Europe.

**A. M. :** L'évaluation repose sur les autorités nationales des 27 États membres, dont l'ANSM pour la France. L'Agence européenne des médicaments coordonne, mais n'évalue pas. Pour cela, elle mobilise le rapporteur et le co-rapporteur, chargés d'émettre un rapport d'évaluation, mais aussi l'ensemble des autorités nationales, qui sont destinataires du rapport et peuvent le commenter. Le rapport est présenté en séance par le rapporteur et le co-rapporteur, il est discuté et adopté s'il emporte une majorité de 17 membres. Les débats sont très riches, intenses le plus souvent. Chaque État membre a la possibilité de présenter des objections majeures ou de demander des études complémentaires ; certains points plus mineurs sont éclaircis directement en séance.

**J.-M. R. :** Il faut tenir compte des divergences et des sensibilités propres à chaque État membre car il y a des spécificités nationales tenant aux systèmes de santé respectifs. Ce jeu d'échanges est fondamental dans l'élaboration de la décision d'AMM et il est indispensable de prendre en considération les différents arguments présentés sur chaque partie du dossier par l'ensemble des États membres pour prendre la bonne décision.

### Comment les États sont-ils choisis pour mener les évaluations ?

**A. M. :** Les rapporteurs et co-rapporteurs sont sélectionnés en fonction de leurs compétences intrinsèques. La France par exemple, et donc l'ANSM, se positionne spécifiquement sur les médicaments en hématologie, oncologie, en neurologie et sur les anti-infectieux. Tous les mois, nous recevons la liste des dossiers que les industriels déposent sous 3 à 4 mois. Nous candidapons alors en tant que rapporteur, co-rapporteur ou peer-reviewer.

**J.-M. R. :** Le peer-reviewer joue un rôle important. Il est en quelque sorte le relecteur du rapport et à ce titre le garant de sa qualité.

**A. M. :** Nous devons démontrer notre robustesse et motiver nos candidatures avec les CV des équipes d'évaluateurs. C'est ensuite le secrétariat du CHMP, notamment composé du président et du vice-président, qui sélectionne les équipes et c'est la meilleure qui l'emporte. L'ANSM obtient environ 15 % des dossiers en tant que rapporteur ou co-rapporteur. Ce qui nous place parmi les premières agences en Europe. C'est très naturellement, compte tenu de notre expertise dans le domaine des vaccins, que nous nous sommes portés candidats pour évaluer le dossier du vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech.

### Lorsqu'un État est choisi comme rapporteur pour une évaluation, à quoi s'engage-t-il ?

**A. M. :** On s'engage à publier un rapport de bonne qualité et à respecter les calendriers.

**J.-M. R. :** Quand elle se positionne, une autorité nationale s'engage aussi pour toute la durée de vie du médicament, c'est-à-dire son suivi une fois qu'il est mis sur le marché mais aussi lorsqu'il y a extension d'indication ou extension pédiatrique ou toute autre variation.

**A. M. :** Être rapporteur sur un dossier exige beaucoup de préparation et de savoir-faire en termes de communication et de diplomatie pour présenter le dossier de manière claire, convaincante et argumentée. Nous devons bien évidemment connaître le dossier dans le détail. Par principe, en tant que rapporteur, nous défendons l'évaluation et les conclusions de nos équipes d'évaluateurs. Mais les débats nous font parfois changer d'avis en cours de séance et il nous faut alors savoir l'expliquer aux équipes en interne.

**J.-M. R. :** La décision d'AMM est l'aboutissement d'un long processus d'évaluation et d'échanges construit selon des sensibilités et des positions différentes. Dans la plupart des cas, il y a construction d'un consensus, mais il peut aussi y avoir arbitrage sur tout ou partie du dossier (efficacité/sécurité/qualité) et s'il y a opinion divergente d'un ou de plusieurs États membres, elle figure dans le rapport de façon très transparente.

**A. M. :** Nous sommes de véritables "couteaux suisses" ; nous devons être polyvalents et réactifs.

**J.-M. R. :** C'est un exercice d'équilibre où il faut arriver à faire valoir ses points de vue et être en capacité de tenir compte des points de vue des autres.

### Quel a été le rôle de la France pour le vaccin Comirnaty ?

**J.-M. R. :** Pour ce premier vaccin, la France a été co-rapporteur aux côtés de la Suède selon la procédure de rolling review. Nous avons évalué conjointement toutes les parties du dossier (non clinique/ qualité pharmaceutique/ clinique/ essais cliniques de phase III). L'évaluation a commencé le 6 octobre, le dépôt d'AMM est intervenu le 30 novembre avec une décision d'AMM conditionnelle donnée le 21 décembre. Les équipes de l'ANSM sont intervenues sur l'ensemble du dossier et se sont investies 7 jours sur 7 jusqu'à l'obtention de l'AMM conditionnelle.

### Un mot sur la procédure de rolling review ?

**J.-M. R. :** La procédure de rolling review présente l'avantage pour un exploitant de déposer les résultats des différentes phases de son médicament au fur et à mesure, contrairement à un dépôt classique d'AMM où le laboratoire doit attendre d'avoir l'ensemble des résultats pour déposer son dossier. Dans ce dernier cas, les autorités ont 210 jours pour évaluer le dossier. Cette procédure de rolling review apporte les mêmes garanties de qualité, d'efficacité et de sécurité.

**A. M. :** La procédure a été accélérée mais les équipes ont été triplées. Dans le cas d'une rolling review, l'AMM est toujours conditionnelle et le rapport bénéfice-risque est révoquant à tout moment. Cette procédure ne peut être utilisée que dans des situations d'urgence sanitaire.

**J.-M. R. :** D'une manière générale, c'est extraordinaire de participer à l'autorisation de médicaments innovants. En revanche, il est toujours délicat d'évaluer des vaccins, car les patients traités sont en bonne santé et la notion de bénéfice-risque prend une toute autre dimension. Cela l'a été d'autant plus dans une telle situation. Cette expérience a été très intense et l'évaluation a demandé un travail colossal, mais à l'arrivée ce travail était de grande qualité.

**A. M. :** C'était beaucoup de responsabilité en effet, et le premier vaccin basé sur une telle technologie. Il y a eu une extrême mobilisation des équipes de l'ANSM pour répondre à l'urgence de la situation. Au total, une vingtaine de personnes ont été mobilisées 24h/24 pour évaluer ce dossier. L'enjeu était énorme et la situation inédite. C'était une expérience extraordinaire, enrichissante et exaltante !



## Libérer les lots de vaccins contre la COVID-19

S'ils répondent aux mêmes exigences que les autres médicaments en matière d'autorisation, de sécurité d'emploi et de surveillance, les vaccins ont des conditions de mise sur le marché français et européen renforcées *via* un processus de "libération des lots"<sup>[10]</sup>.

Il s'agit d'un double contrôle de la qualité pharmaceutique : par l'industriel, puis par un laboratoire de contrôle officiel indépendant de la Direction européenne pour la qualité des médicaments et soins en santé (EDQM) pour l'ensemble de l'Union européenne. Les laboratoires de l'ANSM, en qualité de laboratoire de contrôle officiel, assurent une partie importante de ce contrôle.

Ce double contrôle est une garantie supplémentaire de la qualité pharmaceutique des vaccins. Lorsque le contrôle est conforme, un certificat de libération de lot est délivré. Ce certificat permet de faire circuler le lot sur l'ensemble du marché européen. Lorsque le lot est non-conforme, celui-ci est détruit.

Cette libération des lots se traduit par des contrôles en laboratoire sur des échantillons de produits finis, mais également sur des matières premières, associés à la revue critique des données de production et de contrôle fournies par le fabricant.

Comme pour l'ensemble des vaccins, les lots des vaccins contre la COVID-19 sont soumis à cette exigence.

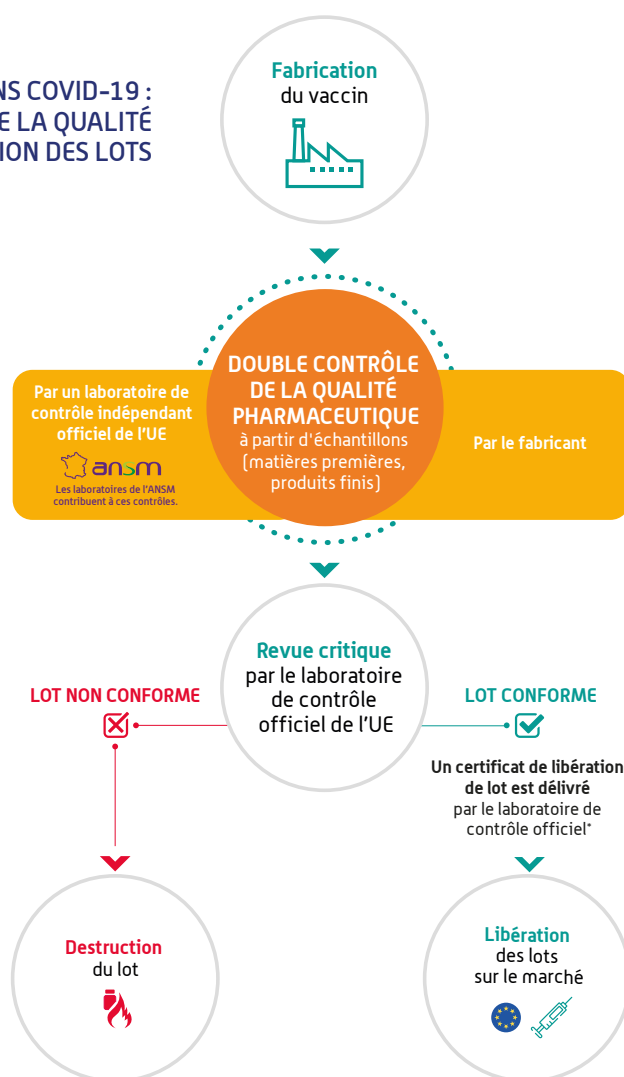
Pour les vaccins ARNm (Pfizer et Moderna), qui reposent sur une technologie récente, des contrôles supplémentaires ont été demandés, notamment un contrôle de la pureté.

Dans le contexte de la COVID-19, l'EDQM a anticipé la mise en œuvre effective du contrôle des lots des candidats vaccins. Pour cela, plusieurs laboratoires de contrôle officiel de l'UE ont été sélectionnés pour assurer la libération des lots. Afin d'assurer une libération plus rapide des lots, un système de *parallel testing* a été mis en place, c'est-à-dire que les contrôles réalisés par les laboratoires de contrôles, habituellement effectués après ceux du fabricant, sont réalisés simultanément à celui-ci.

Compte tenu de son expertise et de sa position de leader en termes de libération de lots de vaccins, l'ANSM s'est naturellement mobilisée pour participer à la libération des futurs candidats vaccins.

L'Agence a été contactée par différents fabricants dont AstraZeneca, Janssen, Moderna et Sanofi Pasteur. Les transferts de méthode relatifs à la libération des vaccins AstraZeneca et Janssen ont ainsi pu être initiés en 2020.

### VACCINS COVID-19 : UN DOUBLE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ AVANT LA LIBÉRATION DES LOTS



[10] Lire aussi "La libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang", page 142.