

Version post-réunion du Comité d'experts de la standardisation biologique

Lignes directrices de l'OMS sur la préparation réglementaire aux fins de surveillance des vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence dans les pays importateurs

Remplace l'annexe 7 du rapport N° 1004 de la Série de Rapports techniques de l'OMS

Adoptées par la soixante-dix-huitième réunion du Comité OMS d'experts de la standardisation biologique, qui s'est tenue du 16 au 19 octobre 2023. Le présent document constitue la version finale éditée, qui sera publiée dans la Série de Rapports techniques de l'OMS.

© Organisation mondiale de la Santé 2024

Tous droits réservés.

Les appellations employées dans le présent document et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans le présent document. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'OMS ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Le présent document ne reflète pas nécessairement les décisions de l'Organisation mondiale de la Santé ou sa politique. Les opinions exprimées dans le présent document n'engagent que les auteurs [ou les éditeurs, le cas échéant] cités nommément.

Annexe 2

Lignes directrices de l’OMS sur la préparation réglementaire aux fins de surveillance des vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d’autres situations d’urgence dans les pays importateurs

Remplace l’annexe 7 du rapport N° 1004 de la Série de Rapports techniques de l’OMS

1.	Introduction	6
2.	Objet et champ d’application	7
3.	Terminologie	7
4.	Considérations générales	10
4.1	Rôle de l’ANR dans le plan national de préparation aux pandémies et aux situations d’urgence	11
4.2	Éléments de la préparation réglementaire au niveau national	12
5.	Approche fondée sur les risques pour l’évaluation et l’autorisation réglementaires	15
5.1	Sélection d’une voie réglementaire adaptée	17
5.2	Documentation requise pour les différentes voies réglementaires	18
5.3	Prise de décisions	22
6.	Activités post-autorisation	23
6.1	Modifications post-autorisation	23
6.2	Surveillance et contrôle des importations et des marchés	25
6.3	Pharmacovigilance	26
6.4	Mise en circulation de lots	27
	Auteurs et remerciements	28
	Références bibliographiques	29

Les lignes directrices publiées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) se veulent scientifiques et ne présentent pas de caractère obligatoire. Chacune des sections suivantes contient des orientations à l'intention des autorités nationales de réglementation (ANR) et des fabricants de produits biologiques. Si une ANR le souhaite, ces lignes directrices de l'OMS peuvent être adoptées à titre d'exigences nationales effectives, ou des modifications peuvent être justifiées et effectuées par l'ANR.

Abréviations

ANR	autorité nationale de réglementation
BPF	bonnes pratiques de fabrication
COVID-19	maladie à coronavirus 2019
DTC	Document technique commun
GRelP	bonnes pratiques de confiance réglementaire
MAPI	manifestation postvaccinale indésirable
PGR	plan de gestion des risques
VIRAT	outil d'évaluation de l'état de préparation à l'introduction du vaccin
VRAF	cadre d'évaluation de la préparation au vaccin

1. Introduction

Les pandémies et autres épidémies à grande échelle causées par des pathogènes connus ou émergents, qui touchent de nombreuses personnes, peuvent entraîner une charge de morbidité importante et coûter la vie à des millions de personnes dans le monde. Les pandémies sont généralement causées par des virus respiratoires. Toutefois, elles pourraient à l'avenir être provoquées par d'autres types de pathogènes. C'est pourquoi l'OMS examine et actualise en permanence sa liste de pathogènes prioritaires en s'appuyant sur un consensus scientifique mondial (1).

Les virus de la grippe pandémique et les nouveaux coronavirus sont assez différents des virus saisonniers en circulation. Ils peuvent en effet résulter d'une évolution de virus qui circulaient uniquement chez l'animal auparavant (c'est le cas, par exemple du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère) ou de sous-types de virus circulant déjà chez l'humain (comme le virus de la grippe A(H1N1) de 2009, ou « grippe porcine »). La population humaine n'ayant jamais été exposée à ces virus, on considère qu'elle est immunologiquement naïve. Ainsi, en cas de pandémies ou d'épidémies à grande échelle (telles que les récentes épidémies de maladie à virus Ebola, de maladie à virus Zika et de choléra), il est nécessaire d'adopter d'urgence des contre-mesures médicales, notamment l'administration de vaccins, pour limiter la propagation des maladies.

Afin de garantir la sécurité sanitaire mondiale et de protéger la santé publique, l'une des priorités absolues est donc de recenser des stratégies réduisant les délais entre l'émergence d'un virus pandémique ou d'un autre agent pathogène pour l'humain et la mise à disposition de vaccins sûrs et efficaces. C'est pourquoi, en cas de pandémie ou d'autre urgence de santé publique, les autorités nationales de réglementation (ANR) des pays importateurs de vaccins sont vivement encouragées à appliquer des procédures qui s'appuient sur la reconnaissance des évaluations de produits et des décisions prises par des ANR de référence, notamment l'ANR du pays producteur du vaccin, et sur la confiance accordée à ces évaluations et décisions.

Les lignes directrices de l'OMS sur la préparation réglementaire pour les vaccins contre la grippe pandémique (2) ont été adoptées en 2007 sur recommandation du Comité d'experts de la standardisation biologique. Après la pandémie de grippe H1N1 de 2009, l'absence de préparation réglementaire a été identifiée comme l'un des facteurs ayant retardé, et parfois empêché, le déploiement de vaccins contre la grippe pandémique dans les pays importateurs. C'était tout particulièrement le cas pour des vaccins qui devaient être donnés ou déployés par des organismes des Nations Unies pour lutter contre la pandémie (3, 4). Les lignes directrices de l'OMS sur la préparation réglementaire à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché des vaccins contre la grippe pandémique humaine dans les pays non producteurs de vaccins (5) ont été élaborées pour fournir des orientations concernant les approches réglementaires adaptées pour l'autorisation de mise sur le marché de ces vaccins et pour la mise en circulation de lots lors d'une urgence de santé publique. Ces lignes directrices ont été élaborées dans le contexte du plan de mise en œuvre 2013–2016 du cadre de préparation à une pandémie de grippe (PIP), qui vise le renforcement des capacités réglementaires et le renforcement de la préparation et de la riposte aux pandémies (6).

Après l'épidémie de maladie à virus Ebola et la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ont suivi, il s'est avéré nécessaire d'actualiser les lignes directrices publiées et d'élargir leur champ d'application afin qu'elles concernent tous les vaccins utilisés lors de pandémies et d'autres urgences de santé publique et qu'elles s'appuient sur les enseignements tirés de ces situations d'urgence. En outre, les évaluations réalisées par l'outil mondial d'analyse comparative de l'OMS, qui permettent d'évaluer de manière objective les systèmes de réglementation nationaux, indiquent qu'il est nécessaire de renforcer la préparation réglementaire des pays afin de permettre une approbation rapide des produits

médicaux en cas d'urgence de santé publique (7). Les lignes directrices et autres documents d'orientation récemment publiés ou actualisés par l'OMS sont les suivants :

- Bonnes pratiques réglementaires dans la réglementation des produits médicaux (8) ;
- Bonnes pratiques de confiance dans la réglementation des produits médicaux : principes et considérations de haut niveau (9) ;
- Lignes directrices sur les procédures d'importation des produits médicaux (10) ; et
- Orientations pour l'élaboration et la mise en œuvre d'un plan national de déploiement et de vaccination pour les vaccins contre la grippe pandémique (11).

De nombreux principes figurant dans ces documents et dans d'autres documents d'orientation ont été intégrés aux présentes lignes directrices.

2. Objet et champ d'application

Le présent document fournit des orientations aux ANR des pays importateurs de vaccins (y compris les pays recevant des vaccins par l'intermédiaire des organismes, programmes et fonds des Nations Unies et/ou d'autres mécanismes internationaux/régionaux, les pays bénéficiant de dons de vaccins et les pays s'approvisionnant eux-mêmes en vaccins) concernant la surveillance réglementaire des vaccins utilisés lors de pandémies et d'autres urgences de santé publique. Toutefois, les principes énoncés peuvent également s'appliquer à d'autres produits médicaux dont les pays ont besoin rapidement lors d'une pandémie ou d'une autre urgence de santé publique.

L'objectif du présent document est d'aider ces pays à préparer et à mettre en place des processus permettant d'accélérer l'octroi d'une autorisation ou d'une approbation d'urgence pour l'utilisation de vaccins jusque-là non autorisés, et de gérer les procédures à la suite de cette autorisation.

Il est entendu que les pays disposent déjà de législations et de politiques nationales relatives à la réglementation des vaccins. Certains pays ont peut-être également adopté des réglementations concernant l'acceptation de dons de vaccins et de produits connexes. C'est pourquoi le présent document vise à fournir aux ANR (ou à d'autres organismes dotés des compétences législatives nécessaires) des pays importateurs de vaccins des orientations et des principes généraux pour l'évaluation des vaccins utilisés en particulier lors d'une pandémie ou d'une autre urgence de santé publique et pour l'élaboration de procédures d'autorisation pour l'utilisation de ces vaccins.

L'accent a avant tout été mis sur la nécessité de mettre en place des processus décisionnels fondés sur l'évaluation des risques, qui réduisent au minimum les redondances et permettent de mettre à disposition des vaccins vitaux sans retard inutile lors de pandémies ou d'autres urgences de santé publique.

Le présent document est destiné aux ANR, mais il intéressera également les groupes consultatifs techniques nationaux sur la vaccination ainsi que les fabricants et les autorités des secteurs privé et public chargées de l'importation des vaccins, de la planification et de la gestion des opérations de déploiement et de vaccination à tous les niveaux. Il doit être utilisé conjointement avec les autres lignes directrices de l'OMS applicables.

3. Terminologie

Les termes utilisés dans les présentes lignes directrices de l'OMS sont définis comme suit. Ils peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

ANR accordant sa confiance : ANR qui, pour prendre ses propres décisions réglementaires, accepte les décisions d'une ANR de référence, les recommandations d'une institution de confiance (telle que l'OMS) et/ou les évaluations réalisées par celles-ci, en tient compte et/ou leur accorde une importance significative.

ANR de référence : ANR dont les travaux ou les décisions sont pris en compte par l'ANR d'un pays importateur pour autoriser l'utilisation de vaccins ou gérer leur cycle de vie lors d'une pandémie ou d'une autre urgence de santé publique. Pour choisir une autorité de référence, un pays peut s'appuyer sur la liste des autorités reconnues par l'OMS (*WHO Listed Authorities*) (y compris la liste transitoire) (18), sur le niveau de maturité défini par l'OMS (niveau de maturité 3 ou 4), sur des consultations avec l'OMS ou sur d'autres critères acceptables pour l'ANR du pays importateur. La liste des autorités reconnues par l'OMS et la liste transitoire peuvent être consultées sur le site Web de l'OMS.¹

Autorisation d'importation : processus engagé par l'ANR ou l'institution désignée pour approuver ou autoriser l'importation d'un vaccin dans un pays.

Autorisation d'urgence : mécanisme d'accès rapide limité dans le temps utilisé par les autorités de réglementation pour accélérer la mise à disposition de vaccins expérimentaux/non autorisés pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique. En principe, une telle autorisation est accordée si on estime que les bénéfices connus et potentiels du vaccin sont supérieurs aux risques connus et potentiels, et si le vaccin répond à certains critères (par exemple, aucun autre produit n'a été approuvé ou n'est disponible). Dans certains pays, on parle d'« autorisation d'utilisation d'urgence » ou d'« approbation conditionnelle ».

Autorisation d'utilisation d'urgence (EUL) : protocole fondé sur l'évaluation des risques, utilisé par l'OMS pour évaluer des vaccins non homologués et autoriser leur utilisation, le but étant d'accélérer leur mise à disposition lors d'une pandémie ou d'une autre urgence de santé publique. Un fabricant demandant l'évaluation d'un vaccin au titre du protocole EUL doit terminer la mise au point du produit avant de déposer sa demande d'autorisation complète de mise sur le marché et de préqualification par l'OMS par la suite.

Autorisation de mise sur le marché : procédure menée par une ANR et visant à approuver la mise sur le marché et l'utilisation d'un vaccin dans le pays. Elle comporte un processus d'évaluation dont le but est de déterminer la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit, le rapport bénéfices/risques ainsi que la validité des informations sur le produit. Dans d'autres documents, il peut également être question d'« agrément » ou d'« homologation » (13).

Autorisation : terme générique désignant tous les types d'autorisations susceptibles d'être accordées par une ANR pour l'utilisation d'un vaccin lors d'une pandémie ou d'une autre urgence de santé publique. Le terme « autorisation » peut désigner une autorisation de mise sur le marché ou une autorisation d'urgence telles que définies ci-dessus.

Autorité reconnue par l'OMS (WHO Listed Authority) : autorité de réglementation reconnue à l'échelle mondiale comme affichant un niveau élevé de performances. Remplace le concept d'« autorité de réglementation rigoureuse » axé sur l'approvisionnement. L'OMS a également établi une liste transitoire (18). L'OMS reconnaît que ces ANR ont atteint les niveaux opérationnels nécessaires pour la réglementation des vaccins. La liste transitoire des autorités reconnues par l'OMS est valide pendant cinq ans à compter de la date de publication de la version finale des orientations opérationnelles relatives à la désignation des autorités reconnues par l'OMS. Au cours de cette période, les autorités seront évaluées au regard des critères de désignation. Lorsque le processus d'évaluation aura été suivi avec succès, l'autorité

¹ WHO-Listed Authority (WLA) [site Web]. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities>, consulté le 10 décembre 2023).

de réglementation passera de la liste transitoire à la liste des autorités reconnues par l'OMS de manière permanente.

Confiance : acte par lequel, pour prendre sa propre décision, une **ANR accordant sa confiance** tient compte des évaluations réalisées par une autre ANR (l'**ANR de référence**), des recommandations formulées par une institution de confiance (telle que l'OMS) ou de toute autre information officielle, et leur accorde une importance significative. L'ANR accordant sa confiance demeure indépendante et responsable des décisions prises, même lorsqu'elle s'appuie sur les décisions, recommandations, évaluations et informations de l'ANR de référence ou d'une autre institution de confiance.

Examen conjoint : forme de partage des tâches dans lequel un travail réglementaire tel que l'examen/l'évaluation d'un vaccin est effectué par deux ANR ou plus dans le cadre d'une collaboration.

Pays importateur : pays qui importe un vaccin produit dans un autre pays.

Période interpandémique : période entre deux pandémies (12).

Phase pandémique : période de propagation mondiale d'une maladie causée par un nouveau virus (ou une nouvelle souche virale) ou un autre agent pathogène. Le passage de la période interpandémique à la phase pandémique peut être rapide ou progressif, selon ce qu'indique l'évaluation mondiale des risques, fondée essentiellement sur les données virologiques, épidémiologiques et cliniques (12).

Plan de gestion des risques (PGR) : plan contenant des informations relatives au profil d'innocuité d'un vaccin et aux mesures à prendre pour prévenir ou atténuer les risques associés à son utilisation. Le PGR est soumis par le fabricant dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché évaluée par les autorités de réglementation avant l'octroi d'une autorisation pour l'utilisation d'un vaccin. Il est régulièrement actualisé par le fabricant lorsque de nouvelles informations sont disponibles.

Plan national de préparation aux pandémies : plan national visant à définir les priorités et mesures d'un pays, et à recenser les principales composantes à mettre en place (par exemple, coordination, identification et affectation des ressources, et renforcement des capacités) ainsi que les capacités devant être renforcées pour faire face à une pandémie (14).

Préqualification : procédure dans laquelle l'OMS applique des normes internationales lui permettant d'évaluer de manière exhaustive l'innocuité, l'efficacité et la qualité des vaccins, de manière à pouvoir indiquer aux organismes des Nations Unies et aux pays si les vaccins dont l'achat est envisagé sont adaptés et acceptables, en principe.

Reconnaissance : type précis et formalisé de confiance réglementaire par laquelle une ANR (l'**ANR accordant sa confiance**) accepte la décision réglementaire prise par une autre ANR (l'**ANR de référence**) ou la recommandation d'une institution de confiance (telle que l'OMS). Le mécanisme de reconnaissance doit s'appuyer sur des données indiquant que les exigences réglementaires de l'ANR de référence ou les recommandations formulées par l'institution de confiance sont suffisantes pour répondre aux exigences réglementaires de l'ANR accordant sa confiance. La reconnaissance entre ANR peut être unilatérale ou mutuelle, auquel cas elle peut faire l'objet d'un accord de reconnaissance mutuelle. L'ANR accordant sa confiance demeure responsable des décisions prises, même lorsqu'elle reconnaît les décisions réglementaires d'une ANR de référence ou les recommandations d'une institution de confiance.

Urgence de santé publique : événement extraordinaire dont il est déterminé, comme prévu dans le Règlement sanitaire international (17) a) qu'il constitue un risque pour la santé publique dans d'autres États en raison du risque de propagation internationale de maladies ; et b) qu'il peut requérir une action internationale coordonnée.

Vaccin contre une pandémie : vaccin conçu pour lutter contre un virus ou un autre agent pathogène identifié par l'OMS comme l'agent causal d'une pandémie.

Vaccin de préparation à une pandémie : vaccin développé et testé en prévision d'une pandémie, et fabriqué à partir d'une souche virale dont on estime qu'elle présente des caractéristiques semblables à une potentielle souche de virus pandémique (on parle également de « vaccin antipandémique fictif » ou de « vaccin contre un nouveau virus » dans d'autres documents) (2, 15, 16).

Variant : évolution d'un virus dont les informations génétiques (c'est-à-dire la séquence génomique) sont différentes de celles du virus initial.

4. Considérations générales

Les pays disposent normalement d'un cadre juridique exigeant une approbation pour l'utilisation des vaccins. Cependant, en situation d'urgence, il n'est pas toujours possible de délivrer une autorisation de mise sur le marché à ces produits. Les ANR doivent donc parfois autoriser l'utilisation de vaccins sur la base d'une évaluation accélérée et fondée sur les risques de leurs besoins en matière de santé publique. En période interpandémique, les pays doivent examiner, et si nécessaire, modifier, la législation existante de manière à ce que l'ANR bénéficie de souplesse pour choisir une méthode d'octroi d'autorisations répondant aux besoins en matière de santé publique. Le cadre juridique doit être suffisamment souple pour que l'ANR puisse appliquer un processus de reconnaissance ou de confiance vis-à-vis des décisions et des travaux des ANR de référence et/ou des recommandations de l'OMS concernant la préqualification et/ou l'autorisation d'utilisation d'urgence (EUL), ou pour qu'elle puisse réaliser un examen fondé sur les risques des données relatives à l'innocuité, à l'efficacité et à la qualité (voir section 5 pour en savoir plus sur chacune de ces approches).

Tous les pays doivent se préparer à des urgences de santé publique, notamment à des pandémies, qui peuvent entraîner un taux élevé de morbidité et de mortalité, et déstabiliser considérablement la société. En 2013, l'OMS a publié des lignes directrices actualisées sur la préparation aux pandémies, qui tenaient compte de l'expérience acquise et des enseignements tirés lors de la pandémie de grippe H1N1 de 2009, et qui appuyaient les efforts de préparation à venir au niveau national et infranational (12). Les présentes lignes directrices actualisées définissent une approche fondée sur les risques : a) qui permet de réagir avec plus de souplesse à différents scénarios ; b) qui met l'accent sur l'importance capitale d'une planification associant plusieurs secteurs et l'ensemble de la société ; et c) qui s'appuie sur une structure simplifiée des pandémies, qui comprend la période interpandémique et la phase pandémique.

Les préparatifs réglementaires à une pandémie ou à une autre urgence de santé publique doivent permettre de renforcer le cadre juridique et réglementaire et de garantir une certaine souplesse dans l'application des exigences relatives à l'importation et à l'approbation ou à l'autorisation de vaccins en situation d'urgence. Il s'agit notamment de définir clairement les voies réglementaires à emprunter pour accorder une autorisation d'urgence ou une autorisation de mise sur le marché à un nouveau vaccin en situation d'urgence (11). Dans le cadre d'un processus formel ou d'une autoévaluation, l'outil mondial d'analyse comparative de l'OMS peut être utilisé pour identifier les lacunes du système de réglementation, et pour faire en sorte que les pays offrent un niveau de surveillance adéquat et disposent de capacités suffisantes en matière de réglementation des vaccins. Cet outil peut être utilisé en complément d'autres mécanismes d'évaluation des capacités en situation d'urgence tels que l'outil d'évaluation de la préparation à l'introduction du vaccin contre la COVID-19 (voir section 4.1 ci-dessous).

Les ANR, en collaboration avec les programmes de vaccination nationaux, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et les autres parties prenantes, doivent mettre au point des stratégies visant l'amélioration de la surveillance post-autorisation afin de veiller à la sécurité des vaccins et de réduire les risques associés aux vaccins utilisés pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique. Ces stratégies doivent inclure une réflexion sur la

communication relative aux risques et les plans de gestion des risques (PGR), obligatoires dans le cadre du processus d'autorisation de mise sur le marché ou d'autorisation d'urgence, qui prévoient souvent des études post-autorisation permettant de mieux cerner les risques potentiels importants et d'évaluer l'innocuité des produits dans des populations particulières (par exemple, les enfants, les femmes enceintes, les femmes allaitantes, les individus immunodéprimés et les personnes souffrant de pathologies préexistantes). Les PGR citent généralement toutes les études en cours, y compris dans d'autres pays. C'est pourquoi, dans la période interpandémique, les pays importateurs de vaccins doivent évaluer les exigences législatives/réglementaires relatives aux études d'innocuité post-autorisation afin de limiter les redondances et de déterminer la validité des données d'autres pays en s'appuyant sur l'évaluation des risques pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique. Les documents suivants contiennent les lignes directrices détaillées de l'OMS sur les procédures relatives à la surveillance de l'innocuité et à la surveillance post-autorisation :

- Lignes directrices sur la préparation réglementaire des vaccins contre la grippe pandémique humaine (2) ;
- Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables (19) ;
- Vaccins COVID-19 : manuel de surveillance de la sécurité (20) ; et
- Évaluation du lien de causalité pour les manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) : manuel d'utilisation de la classification OMS révisée (21).

Les procédures d'urgence doivent également comprendre des processus permettant de garantir la gestion des informations, une communication efficace ainsi qu'une coopération entre les différents services de l'ANR et les parties prenantes telles que les autorités de santé publique, le programme de vaccination national, les programmes de prise en charge des maladies, et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, entre autres (11, 22). Il peut également s'avérer nécessaire de communiquer avec les autres ANR.

Il convient d'élaborer des plans pour répondre au besoin de communication officielle de l'ANR auprès de publics spécifiques, par exemple, le grand public, les agents de santé, les autorités nationales et infranationales, l'industrie et les collaborateurs internationaux, le cas échéant, et de les communiquer de manière transparente à toutes les parties prenantes. Les principes énoncés dans les lignes directrices pertinentes de l'OMS (23–25) doivent être respectés. Des systèmes de communication et d'échange d'informations doivent être créés et mis en œuvre pour toutes les parties prenantes (11). Avant une pandémie ou une autre urgence de santé publique, ces systèmes doivent être testés afin d'instaurer des relations de confiance avec la population et d'autres publics.

4.1 Rôle de l'ANR dans le plan national de préparation aux pandémies et aux situations d'urgence

Un plan national de préparation aux pandémies et aux situations d'urgence doit être élaboré et approuvé avant qu'un événement de ce type ne se produise. Ce plan doit énoncer les rôles et responsabilités de l'ANR dans la surveillance réglementaire des vaccins (11, 26).

La plupart des pays ont élaboré et publié leurs plans nationaux de préparation en cas de grippe pandémique en 2005 et 2006, et les ont actualisés après la pandémie de grippe H1N1 en 2009. Pendant la pandémie de COVID-19, les pays ont également eu recours à l'outil d'évaluation de la préparation à l'introduction du vaccin (VIRAT) pour mettre au point une feuille de route préparant l'introduction des vaccins et pour recenser les lacunes et les domaines

où une aide pouvait s'avérer nécessaire. Ils ont aussi utilisé le cadre d'évaluation de la préparation au vaccin (VRAF) pour obtenir des informations plus détaillées concernant les lacunes et les coûts associés, ce qui a permis la programmation des ressources financières pour le déploiement des vaccins. Le VIRAT et le VRAF ont été regroupés au sein d'un outil d'évaluation de l'état de préparation à l'introduction du vaccin contre la COVID-19 (VIRAT/VRAF 2.0) élaboré en 2020 (27).

Lorsque c'est nécessaire, les pays doivent élargir la portée de leurs plans nationaux de préparation aux pandémies et aux situations d'urgence afin que ceux-ci s'appliquent à toutes les activités réglementaires potentielles pendant un événement de ce type. Le plan national doit si possible être en phase avec tous les plans existants à l'échelle régionale ou continentale. Il doit comporter des stratégies permettant de faciliter la mise à disposition, la distribution et l'administration rapide des vaccins tout en garantissant leur qualité, leur innocuité et leur efficacité.

4.2 Éléments de la préparation réglementaire au niveau national

Avant la survenue d'une pandémie ou d'une urgence de santé publique, l'ANR est chargée d'élaborer et de mettre en œuvre les procédures suivantes à l'appui du plan national de préparation aux pandémies et aux situations d'urgence et du plan national de déploiement des vaccins (11).

4.2.1 Renforcement du système de réglementation

- Inventaire des capacités et des processus réglementaires existants en lien avec les normes internationales recommandées telles que l'outil mondial d'analyse comparative de l'OMS, et mise en œuvre d'interventions visant à combler les lacunes recensées et à renforcer le système de réglementation du pays importateur, en particulier pour ce qui concerne les sous-indicateurs associés à la préparation réglementaire.
- Élaboration d'un système de gestion de la qualité solide associant approche fondée sur les risques (28) et bonnes pratiques de confiance réglementaire (GRelp) et comportant notamment des procédures de partage de l'information, le cas échéant, entre l'ANR du pays importateur et les ANR de référence sélectionnées en cas de pandémie ou d'autres urgences de santé publique.
- Inventaire des cadres juridiques et réglementaires nationaux existants pour la recherche, notamment d'autres organisations collaborant avec l'ANR dans le cadre de l'approbation des essais cliniques (par exemple, un comité d'éthique), l'objectif étant de contribuer à la réalisation de ces essais pour les nouveaux vaccins, si nécessaire.
- Affectation de ressources lorsqu'une alerte à la pandémie ou une autre urgence de santé publique est déclarée par l'OMS et/ou l'autorité nationale compétente.

4.2.2 Accélération des examens et des autorisations

- Identification des ANR de référence/institutions de confiance éventuelles (par exemple, l'OMS) et instauration de partenariats et d'une collaboration avec celles-ci, dans la mesure du possible, par exemple dans le cadre de mémorandums d'accord.
- Élaboration d'un système permettant d'accélérer l'octroi d'une autorisation aux vaccins en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence, et de garantir l'optimisation des ressources disponibles pour remédier à ces situations, à savoir :

- définition de voies réglementaires pour l'examen et/ou l'approbation (voir section 5.1 ci-dessous) ;
- définition des éléments nécessaires au dossier ou des pièces justificatives nécessaires pour l'évaluation par l'ANR dans le cadre des différentes voies réglementaires (voir section 5.2 ci-dessous) ;
- processus permettant de reconnaître les décisions d'une ANR de référence ou de faire confiance à son expertise ;
- processus permettant l'octroi d'une autorisation d'urgence à des vaccins, notamment par le biais de la confiance accordée au protocole EUL de l'OMS, le cas échéant ;
- processus permettant d'accélérer l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché aux vaccins recommandés dans le cadre du système de préqualification de l'OMS, le cas échéant ;
- procédure permettant d'octroyer une autorisation de mise sur le marché ou une autorisation d'urgence aux vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence par le biais d'un examen indépendant réalisé par l'ANR du pays importateur, si les mécanismes de reconnaissance ou de confiance ne peuvent pas être mis en place ;
- préparation de modèles pour l'examen du rapport bénéfices/risques et l'établissement de rapports d'évaluation en situation d'urgence ; et
- procédure permettant d'octroyer une autorisation aux vaccins de préparation à une pandémie, le cas échéant.
- Élaboration de procédures pour la réalisation d'examens conjoints au sein de réseaux de collaboration établis ou dans le cadre d'une collaboration avec les ANR de référence et l'OMS.

4.2.3 Création d'un groupe/comité consultatif composé notamment d'experts externes

- Mise au point de procédures pour la désignation et la formation rapide d'une équipe spéciale d'évaluation d'urgence des vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence, équipe composée d'experts du pays (et, si possible, de la région et du continent) dans différents domaines (par exemple, des virologues, des immunologistes et des experts des maladies), issus du monde universitaire, du Ministère de la santé et/ou du secteur privé, leurs missions étant les suivantes :
 - apporter un appui à l'évaluation du ou des vaccins candidats ;
 - recommander l'autorisation réglementaire appropriée des vaccins adaptés et conseiller les décideurs ; et
 - permettre un réexamen régulier de la composition de l'équipe spéciale et des procédures suivies par celle-ci (par exemple, en période interpandémique).
- Élaboration d'une procédure permettant d'accélérer le processus d'approbation de la recommandation de l'ANR par d'autres autorités du pays (par exemple, le Ministère de la santé ou un comité consultatif national), si nécessaire.

4.2.4 Mise au point de procédures post-autorisation

- Élaboration de mécanismes d'approbation et de communication des modifications post-autorisation pour les vaccins autorisés en contexte pandémique, par exemple, un étiquetage indiquant le prolongement de la durée de conservation, les langues disponibles, des informations concernant l'innocuité, la posologie, l'âge, l'indication et d'autres renseignements (13).

- Mise au point d'un système et d'une procédure solides pour l'importation de vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence, qui prévoient notamment l'intégration de préavis d'importation de l'ANR aux importateurs lorsque c'est possible (par exemple, un délai cible proposé de cinq jours ouvrés au maximum).
- Définition de procédures et d'exigences pour la mise en circulation des lots de vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence par l'ANR, par adoption des mécanismes de reconnaissance (voir section 6.4 ci-dessous).
- Mise en place d'une procédure permettant de conserver une trace de la distribution des lots de produits, quel que soit leur mode d'acquisition, pour faciliter la traçabilité, par exemple par l'utilisation d'un code-barres 2D sur le conditionnement secondaire.
- Description des procédures de surveillance post-autorisation, qui doivent comporter des dispositions spéciales pour la surveillance post-autorisation des vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence, notamment des éventuelles MAPI, conformément au PGR.
- Actions visant à garantir la préparation du système à la mise en œuvre d'éléments potentiels du PGR et/ou au respect des conditions d'approbation des produits (par exemple, exigences concernant les essais post-autorisation sur des populations particulières, le cas échéant).

4.2.5 Communications externes

- Sélection d'un point de contact de l'ANR pour les communications avec l'OMS, d'autres autorités de réglementation et d'autres parties prenantes (notamment les programmes de vaccination nationaux et les titulaires d'autorisation de mise sur le marché) concernant les questions liées à la santé publique/à la réglementation.
- Élaboration d'un plan de communication auprès du public résumant les éléments sur lesquels repose la prise de décision.
- Mise au point de procédures pour les échanges avec les organismes de santé publique qui se procureront, déploieront et administreront les vaccins, notamment autour des différentes possibilités quant à leur achat.

Le plan national de préparation aux pandémies et aux situations d'urgence et le plan national de déploiement des vaccins doivent être régulièrement examinés et testés, le but étant de garantir qu'ils sont à jour.

4.2.6 Exigences en matière d'étiquetage

Bien que les obligations juridiques en matière d'étiquetage varient au niveau national, pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique, les ANR des pays importateurs de vaccins sont invitées à faire preuve de souplesse, par exemple en levant l'obligation d'inscriptions en langues locales, afin de permettre une distribution rapide des produits. Les ANR sont également encouragées à autoriser l'emploi d'étiquettes internationales communes pour les vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence, étiquettes portant au minimum les informations suivantes, conformément aux recommandations du modèle de conditionnement de l'OMS pour les vaccins contre la COVID-19 (29), le but étant de garantir l'utilisation sûre des vaccins :

- Nom du vaccin
- Type de vaccin

- Méthode/voie d'administration
- Dose/concentration
- Informations concernant le stockage
- Numéro de lot
- Nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/du fabricant
- Date de fabrication
- Date de péremption (à confirmer à l'aide d'un code QR)

Les ANR peuvent également envisager l'ajout sur les étiquettes de la mention « Pour utilisation en cas de pandémie ou de situation d'urgence uniquement » afin de différencier un vaccin approuvé dans le cadre d'une procédure d'autorisation d'urgence d'un vaccin disposant d'une autorisation de mise sur le marché ordinaire.

Si l'utilisation d'un code QR est recommandée pour confirmer la date de péremption pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique, il est établi que dans certaines régions, la législation impose l'inscription des dates de péremption sur l'étiquette (30). Pour éviter l'élimination et le gaspillage de vaccins pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique, l'ANR doit donc mettre en place un mécanisme (s'appuyant sur l'utilisation d'un code QR ou sur une autre méthode) permettant de communiquer en temps voulu des informations actualisées sur la date de péremption au programme de vaccination national, aux professionnels de santé et au grand public. En effet, la durée de conservation du vaccin peut être prolongée après l'autorisation initiale du produit, sur la base de données de stabilité en temps réel. D'autres orientations concernant l'utilisation des technologies pour automatiser la traçabilité des produits et communiquer des informations sont disponibles dans les lignes directrices de l'OMS applicables (30).

5. Approche fondée sur les risques pour l'évaluation et l'autorisation réglementaires

Pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique, les ANR des pays importateurs de vaccins sont vivement encouragées à faire preuve de souplesse et à adopter une approche fondée sur les risques pour permettre une évaluation et une autorisation rapides de vaccins dont la qualité est garantie. Une approche fondée sur les risques tient compte de facteurs tels que l'approbation d'un vaccin par une autorité de réglementation de référence ou sa recommandation par une autre institution de confiance (telle que l'OMS), la phase d'une pandémie (le cas échéant) et les risques pour la population sur la base de données d'innocuité, de sécurité et d'efficacité qui peuvent s'avérer limitées dans une situation d'urgence. Une telle approche favorise également l'optimisation des ressources, souvent réduites pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique.

L'ANR d'un pays importateur doit envisager de se fier à l'évaluation du produit réalisée par des ANR de référence (il peut s'agir de l'ANR du pays producteur du vaccin) et aux décisions prises par celles-ci, ou encore aux recommandations de l'OMS ou d'une autre institution de confiance. La similitude entre le produit soumis à l'autorité accordant sa confiance et le produit approuvé par l'autorité de réglementation de référence doit toujours être prise en compte dans le cadre du processus d'évaluation. À cet égard, tous les aspects pertinents doivent être examinés, notamment la composition qualitative et quantitative, le dosage, la forme pharmaceutique, l'utilisation prévue, le procédé de fabrication, les fournisseurs du principe actif pharmaceutique et la qualité des excipients. En outre, les résultats des études justificatives concernant la qualité, l'innocuité et l'efficacité du vaccin, ses indications et ses conditions d'utilisation doivent globalement correspondre aux résultats obtenus par l'ANR à laquelle l'autorité de réglementation du pays importateur accorde sa confiance (9). En fonction

du niveau de confiance, l'ANR peut également avoir besoin de données supplémentaires confirmant que les résultats des évaluations sont applicables à son contexte national ou peut réaliser une évaluation écourtée (9).

Pendant la période interpandémique, les pays importateurs doivent sélectionner des ANR de référence et d'autres institutions de confiance adaptées et, si possible, établir des liens avec celles-ci. L'ANR du pays importateur doit établir des mécanismes et des procédures lui permettant de faire confiance aux décisions relatives aux autorisations prises par l'ANR du pays producteur du vaccin ou par une autre ANR de référence, ou de se fier aux recommandations de l'OMS concernant la préqualification/l'autorisation d'utilisation d'urgence, le cas échéant, lorsqu'elle envisage d'approuver l'utilisation d'un vaccin pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique. Ces mécanismes et procédures de confiance peuvent passer par la signature d'un memorandum d'accord ou d'un accord de reconnaissance pendant la période interpandémique, et peuvent être associés à des procédures de partage de l'information entre l'ANR du pays importateur et les ANRs de référence sélectionnées. Les pays peuvent également s'appuyer sur les résultats de l'examen des vaccins évalués par l'OMS et recommandés dans le cadre des procédures de préqualification/autorisation d'utilisation d'urgence.²

Les rapports d'évaluation non expurgés, les rapports d'évaluation publics, les rapports d'inspection et les PGR des autres ANR peuvent contenir des informations précieuses, selon le niveau de confiance accordé, et peuvent guider les processus décisionnels des ANR des pays importateurs. Les fabricants et les ANR de référence sont invités à communiquer, dans le respect de leur législation nationale, les rapports d'évaluation et d'inspection non expurgés utiles ainsi que leur PGR aux ANR des pays importateurs afin de faciliter le recours aux mécanismes de confiance. Si ces rapports ne sont pas facilement accessibles, des échanges directs avec l'ANR concernée ou l'OMS (en cas de vaccins ayant fait l'objet d'une préqualification/autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS) sont vivement encouragés.

Autre approche fondée sur les risques susceptible d'être adoptée par les pays : le partage des tâches prenant la forme d'examen conjoints. Dans le cadre de la préparation réglementaire, il convient d'élaborer des procédures d'examen conjoint des dossiers concernant les vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence par les pays membres de réseaux de collaboration établis ou collaborant avec des ANR de référence. Il peut s'agir de prévoir l'utilisation d'une forme accélérée d'un modèle d'examen conjoint existant et/ou la signature d'accords préalables avec de nouveaux collaborateurs potentiels pendant la période interpandémique.

Même lorsqu'elles ont recours à un mécanisme de confiance, les ANR doivent avoir accès à toutes les données disponibles sur l'innocuité, la qualité et l'efficacité, aux PGR ainsi qu'aux rapports d'évaluation et d'inspection de référence, qui lui permettront de prendre des décisions éclairées et de renforcer la surveillance réglementaire du vaccin après son introduction. Lorsqu'il est impossible de mettre en œuvre un mécanisme de confiance, une réunion avec le fabricant avant le dépôt du dossier peut s'avérer utile pour accélérer la mise à disposition des vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence. Elle permet au fabricant d'obtenir des conseils techniques de l'ANR pour l'établissement de sa demande, ce qui réduit le délai d'examen du dossier. En outre, l'ANR doit réaliser un examen adéquat de la documentation présentée et consigner l'ensemble des données disponibles sur lesquelles elle s'est appuyée pour approuver ou rejeter la recommandation, y compris pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique. Cependant, tout doit être mis en œuvre pour que ce processus soit rapide.

² Pour plus d'informations sur le protocole d'autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS pour les vaccins, consultez la page : <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul/eul-vaccines>.

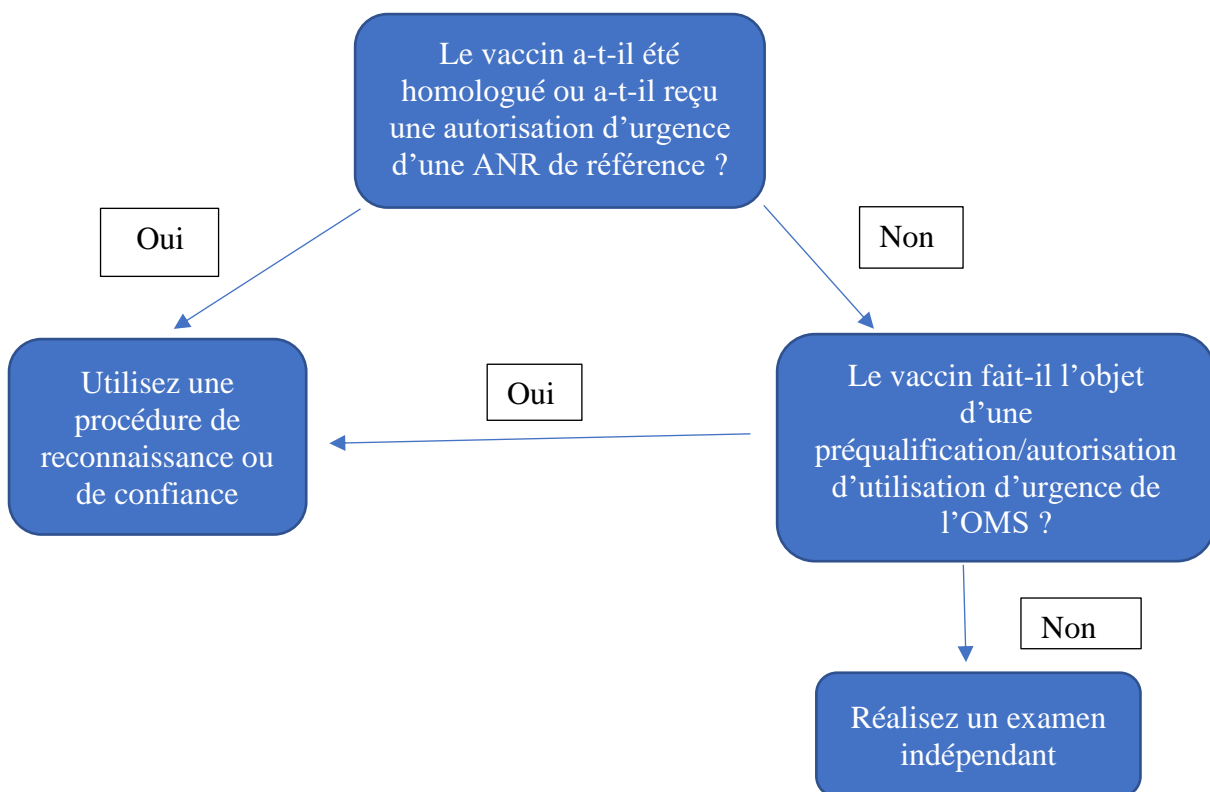
Comme on a pu le constater pendant la pandémie de COVID-19, il est parfois impossible pour les fabricants de déposer des demandes d'autorisation dans tous les pays lorsque ceux-ci sont confrontés à une urgence de santé publique. Ainsi, l'OMS a joué le rôle de « facilitateur » en fournissant aux ANR les données pertinentes sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité dans le cadre des accords de confidentialité applicables entre l'OMS et les fabricants et entre l'OMS et les ANR. Les PGR ainsi que les rapports d'évaluation et d'inspection ont été communiqués aux ANR pour faciliter leur prise de décision et la surveillance réglementaire future du vaccin. Un modèle semblable doit être envisagé lors de pandémies ou d'autres urgences de santé publique éventuelles à l'avenir.

5.1 Sélection d'une voie réglementaire adaptée

Comme le montre de manière synthétique la figure 1, il convient d'adopter une approche fondée sur les risques lors de la sélection d'une voie réglementaire adaptée pour l'autorisation des vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence. Dans certaines situations, une demande d'autorisation peut être déposée en parallèle auprès de l'ANR de référence ou de l'OMS et auprès de l'ANR du pays importateur/accordant sa confiance. Dans ce cas, lorsqu'elle réalise son propre examen, l'ANR du pays importateur est encouragée à prendre en compte les résultats de l'examen de l'ANR de référence ou de l'OMS.

Figure 1

Approche fondée sur les risques lors de la sélection d'une voie réglementaire adaptée pour l'autorisation des vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence dans les pays importateurs



5.2 Documentation requise pour les différentes voies réglementaires

Les procédures de confiance peuvent aller de la reconnaissance totale de la décision d'une ANR de référence ou de la recommandation d'une institution de confiance telle que l'OMS, fondée sur une documentation minimale, à l'utilisation des rapports d'évaluation complets, non expurgés et/ou de données ou informations supplémentaires permettant de prendre une décision de manière indépendante. L'étendue de la confiance accordée et de la documentation requise sera fixée par les pays, qui tiendront compte pour cela de leurs capacités réglementaires et de leurs cadres juridiques. Des orientations quant à la documentation à exiger en fonction des différentes voies possibles pour l'approbation des vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence sont fournies ci-dessous et résumées dans le tableau 1. Il se peut que toute la documentation relative à un vaccin ne soit pas disponible au moment du dépôt de la demande, et de nombreuses ANR autorisent les fabricants à présenter les données à mesure qu'elles sont disponibles, ces autorisations prenant la forme d'engagements écrits. Bien que les procédures de confiance ne concernent pas uniquement les autorisations de mise sur le marché et les inspections, la présente section est axée sur ces fonctions.

5.2.1 Reconnaissance

Il s'agit du processus consistant à reconnaître la décision d'une ANR de référence ou la recommandation concernant la préqualification/l'autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS en s'appuyant sur une vérification de la similitude des produits (9), mais sans effectuer d'évaluation technique supplémentaire. On parle également d'« examen de vérification ». Lorsqu'il a été convenu (dans les procédures de l'ANR relatives aux pandémies et aux autres urgences de santé publique) que la décision d'une ANR de référence ou la recommandation concernant la préqualification/l'autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS pouvait servir de fondement à une recommandation d'autorisation, cette approche suppose une acceptation fondée sur l'utilisation de l'évaluation et les conditions d'autorisation de l'ANR de référence ou de l'OMS. L'ANR accordant sa confiance conserve sa souveraineté quant à la décision finale et en assume la responsabilité. Ainsi, certaines différences (par exemple, concernant les informations sur le produit) sont possibles.

5.2.1.1 Documents requis

- certificat ou autre document attestant de la décision d'autorisation de l'ANR de référence ou de la recommandation de préqualification/d'autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS ;
- rapports d'évaluation (publics) et d'inspection (le cas échéant) ;
- rapports d'évaluation et d'inspection non expurgés de l'ANR de référence, dans la mesure du possible, et dans le respect de sa législation nationale ou de la préqualification/autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS (si requis par le cadre juridique du pays importateur) ; et
- tout autre document requis par le cadre juridique du pays importateur.

5.2.1.2 Applicabilité

Dans une situation d'urgence, ce processus s'applique à un vaccin utilisé en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence et ayant reçu l'autorisation d'une ANR de référence ou dont la préqualification/l'autorisation d'utilisation d'urgence a été recommandée par l'OMS. En phase pandémique, il peut également s'appliquer à un vaccin ayant reçu l'autorisation de l'ANR du pays producteur, quel que soit son niveau de maturité.

5.2.2 Confiance

Dans cette approche, il s'agit de se fier aux évaluations, aux inspections et/ou aux décisions d'autres ANR compétentes, ou encore aux recommandations de l'OMS concernant la préqualification/l'autorisation d'utilisation d'urgence, afin de réaliser des examens écourtés. Un mécanisme de confiance peut être appliqué vis-à-vis d'une ANR de référence ou d'une institution de confiance sur la base de rapports d'évaluation, par exemple. Lorsqu'il a été convenu (dans les procédures de l'ANR relatives aux pandémies et aux autres urgences de santé publique) que la décision, la recommandation ou les travaux d'une autre ANR ou d'une institution de confiance pouvaient être pris en compte ou servir de fondement à une recommandation d'autorisation par les pays importateurs, le processus suppose un examen écourté et l'utilisation des conditions d'autorisation de l'ANR de référence ou de la recommandation de l'OMS. Le vaccin fourni doit être le même que celui approuvé par l'ANR de référence (9). L'ANR accordant sa confiance conserve sa souveraineté quant à la décision finale et en assume la responsabilité. Ainsi, certaines différences sont possibles.

5.2.2.1 Documents requis

- certificat ou autre document attestant de la décision d'autorisation de l'ANR de référence ou de la recommandation de préqualification/d'autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS ;
- rapports d'évaluation (publics) et d'inspection (le cas échéant) ;
- rapports d'évaluation et d'inspection non expurgés de l'ANR de référence, dans la mesure du possible, et dans le respect de sa législation nationale ou de la préqualification/autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS ; et
- document technique commun (DTC) ou documents globalement similaires à ceux présentés à l'ANR de référence ou à l'OMS, comme indiqué dans les orientations sur les GrelP publiées par l'OMS (9).

5.2.2.2 Applicabilité

Ce mécanisme s'applique en période interpandémique et en phase pandémique à un vaccin ayant reçu l'autorisation d'une ANR de référence ou dont la préqualification/l'autorisation d'utilisation d'urgence a été recommandée par l'OMS. En phase pandémique, il peut également s'appliquer à un vaccin ayant reçu l'autorisation de l'ANR du pays producteur, quel que soit son niveau de maturité.

5.2.3 Autorisation d'urgence

L'autorisation d'urgence est un mécanisme d'accès rapide permettant d'accélérer la mise à disposition de vaccins expérimentaux/non autorisés en cas d'urgence de santé publique. Elle est accordée si l'on peut raisonnablement estimer que : a) le vaccin peut être efficace d'après l'ensemble des données scientifiques disponibles ; b) les bénéfices connus et potentiels sont supérieurs aux risques connus et potentiels ; et c) certains critères sont respectés – par exemple, l'absence d'autres produits approuvés ou disponibles.

L'autorisation d'urgence est un processus accéléré qui s'appuie sur l'examen des informations disponibles au moment considéré, ou sur la confiance accordée aux décisions d'une ANR de référence ou à la recommandation d'autorisation d'utilisation d'urgence par l'OMS. Si un examen accéléré est jugé nécessaire (dans les procédures de l'ANR relatives aux pandémies et aux autres urgences de santé publique), les documents figurant dans la liste ci-dessous doivent être examinés.

Le vaccin reçoit une autorisation d'urgence pour une durée limitée et sous certaines conditions, essentiellement liées à l'obtention de données post-autorisation, par exemple concernant les MAPI ou d'autres données relatives à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité, qui permettront éventuellement d'étendre la période d'autorisation (si nécessaire). Lorsque les données pertinentes ont été produites, le dossier complet de demande doit être présenté pour examen et autorisation.

5.2.3.1 Documents requis

En cas de recours aux mécanismes de reconnaissance ou de confiance :

- rapports d'évaluation et d'inspection non expurgés de l'ANR du pays producteur ou de l'ANR de référence, dans la mesure du possible, et dans le respect de la législation nationale, ou de la recommandation d'autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS ; et
- DTC ou documents globalement similaires à ceux présentés à l'ANR de référence ou à l'OMS, comme indiqué dans les orientations sur les GRelP publiées par l'OMS (9).

Si un examen indépendant accéléré doit être réalisé :

- données prouvant la qualité du vaccin (certificat d'analyse ou de libération des lots) et certificat de bonnes pratiques de fabrication (BPF) ; et
- documentation disponible ou modèle de dossier nécessaire pour démontrer que la qualité, l'innocuité et l'efficacité d'un vaccin sont acceptables dans le contexte d'une urgence de santé publique si le DTC n'est pas disponible.

5.2.3.2 Applicabilité

Ce mécanisme peut s'appliquer pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique à un vaccin ayant reçu une autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS ou une autorisation de l'ANR du pays producteur ou d'une ANR de référence.

5.2.4 Examen indépendant du dossier complet

Il s'agit du processus d'évaluation standard du dossier complet de demande d'autorisation de mise sur le marché pour les vaccins nouveaux ou précédemment autorisés par des ANR autres que les ANR de référence.

5.2.4.1 Documents requis

La documentation doit être complète et conforme aux exigences légales de chaque pays. Elle doit par exemple contenir les modules 1 à 5 du DTC.

5.2.4.2 Applicabilité

L'examen indépendant complet s'applique généralement aux vaccins recevant une autorisation en période interpandémique. Si un examen complet est réalisé en phase pandémique, des ressources suffisantes doivent être mises à disposition pour que l'examen soit effectué en temps voulu. Ce processus implique l'évaluation de la documentation relative à la qualité du produit ainsi que des résultats des études cliniques et non cliniques qui montrent l'innocuité et l'efficacité du vaccin dans la population cible. La documentation examinée doit être conforme

aux exigences légales du pays. Si toutes les conditions sont respectées, l'examen permet d'octroyer une autorisation de mise sur le marché.

Il se peut que toute la documentation relative à un vaccin ne soit pas disponible au moment du dépôt de la demande, et de nombreuses ANR autorisent les fabricants à présenter les données à mesure qu'elles sont disponibles. Cette approche est généralement qualifiée d'« évaluation en continu » (31) et vise à réduire les délais de mise sur le marché des nouveaux vaccins.

Le cas échéant, en période interpandémique, l'ANR d'un pays importateur peut examiner le dossier complet du vaccin de préparation à une pandémie afin de mieux connaître les caractéristiques de ce vaccin avant la prochaine phase pandémique.

Tableau 1
Synthèse des documents requis pour les différentes voies réglementaires permettant d'accorder une autorisation aux vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence

Mécanisme	Documents requis
Reconnaissance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Certificat ou autre document attestant de la décision d'autorisation de l'ANR de référence ou de la recommandation de préqualification/d'autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS. ▪ Rapports d'évaluation (publics) et d'inspection (le cas échéant). ▪ Rapports d'évaluation non expurgés de l'ANR de référence, dans le respect de sa législation nationale ou de la préqualification/autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS (si requis par le cadre juridique du pays importateur). ▪ Tout autre document requis par le cadre juridique du pays importateur.
Confiance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Certificat ou autre document attestant de la décision d'autorisation de l'ANR de référence ou de la recommandation de préqualification/d'autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS. ▪ Rapports d'évaluation (publics) et d'inspection (le cas échéant). ▪ Rapports d'évaluation et d'inspection non expurgés de l'ANR de référence, dans la mesure du possible, et dans le respect de sa législation nationale ou de la préqualification/autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS. ▪ DTC ou documents globalement similaires à ceux présentés à l'ANR de référence ou à l'OMS, comme indiqué dans les orientations sur les GRIP publiées par l'OMS (9).

Autorisation d'urgence	<p>En cas de recours aux mécanismes de reconnaissance ou de confiance :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rapports d'évaluation et d'inspection non expurgés de l'ANR du pays producteur ou de l'ANR de référence, dans la mesure du possible, et dans le respect de la législation nationale, ou de la recommandation d'autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS. ▪ DTC ou documents globalement similaires à ceux présentés à l'ANR de référence ou à l'OMS, comme indiqué dans les orientations sur les GRIP publiées par l'OMS (9). <p>Si un examen indépendant accéléré doit être réalisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Données prouvant la qualité du vaccin (certificat d'analyse ou de libération des lots) et certificat de bonnes pratiques de fabrication (BPF). ▪ Documentation disponible ou modèle de dossier nécessaire pour démontrer que la qualité, l'innocuité et l'efficacité d'un vaccin sont acceptables dans le contexte d'une urgence de santé publique si le DTC n'est pas disponible.
Examen indépendant du dossier complet	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modules 1 à 5 du DTC.

5.3 Prise de décisions

Avant de prendre une décision réglementaire recommandant l'autorisation d'un vaccin utilisé en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence, l'ANR doit veiller à ce que les conditions suivantes soient remplies :

- Le rapport bénéfices/risques est jugé favorable, c'est-à-dire que les bénéfices connus et potentiels sont supérieurs aux risques connus et potentiels d'après l'évaluation des données disponibles, et cela peut être communiqué de manière détaillée et transparente.
- Un ensemble de documents pertinents a été fourni, et le fabricant s'est engagé à fournir, après l'autorisation, toutes les informations manquantes liées à la qualité, à l'innocuité ou à l'efficacité du vaccin à mesure qu'elles sont disponibles.
- Le PGR a été examiné et approuvé.
- Le conditionnement, l'étiquetage et la notice répondent aux exigences nationales et sont conformes aux orientations fournies à la section 4.2.6 ci-dessus.

Il est possible que l'évaluation doive s'appuyer sur une documentation réduite et incomplète, auquel cas la recommandation doit le préciser. Quel que soit le mécanisme d'examen choisi, un rapport d'évaluation doit être produit par l'ANR, conformément aux orientations de l'OMS sur les bonnes pratiques de réglementation des produits médicaux (8).

Pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique, des procédures d'approbation d'urgence peuvent être appliquées. Il est possible que l'approbation s'appuie sur des données cliniques ou des données de qualité (par exemple, données de stabilité) limitées et sur une évaluation accélérée des données scientifiques disponibles. C'est pourquoi elle peut être assortie d'une ou plusieurs conditions particulières d'utilisation, à savoir :

- utilisation uniquement en période de pandémie ou pendant une autre urgence de santé publique ;
- utilisation uniquement chez certains groupes précis à haut risque ;
- conditions particulières de notification des incidents relatifs à la sécurité après l'autorisation ; et
- exigences en matière de production de données scientifiques permettant de combler les lacunes dans les connaissances.

Dans certains pays, l'ANR est compétente pour approuver l'utilisation d'un vaccin sans consulter d'autres autorités nationales, alors que dans d'autres pays, l'examen de l'ANR doit être complété par une approbation ou une directive finales (par exemple, de la part du Ministère de la santé ou d'un comité consultatif national).

6. Activités post-autorisation

6.1 Modifications post-autorisation

Après qu'un vaccin a reçu une autorisation, de nombreuses modifications sont généralement apportées pour différentes raisons, par exemple une meilleure connaissance du produit et du processus de fabrication, l'augmentation des quantités de lots, l'ajout de sites de fabrications et la disponibilité de données ou d'informations supplémentaires résultant de l'administration du produit à une population plus importante. L'une des modifications fréquemment apportées après l'autorisation est l'élargissement de l'utilisation du vaccin à d'autres groupes ou populations qui n'étaient pas inclus dans la première indication clinique.

Comme pour tous les nouveaux vaccins approuvés, des modifications seront soumises à l'ANR après l'autorisation initiale des vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence. Les ANR et les fabricants sont invités à suivre les orientations fournies par l'OMS dans les lignes directrices sur les procédures et les données exigées pour les modifications apportées aux vaccins approuvés (13). Pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique, le processus d'examen et d'approbation doit être prioritaire, les délais doivent être réduits, et les initiatives mondiales existantes doivent être mises à profit pour rationaliser les examens. Les fabricants doivent toujours être priés d'accompagner le vaccin de la version la plus récente des informations relatives au produit et de publier ces mêmes informations sur leur site Web afin que les utilisateurs finaux des pays importateurs aient accès à toutes les modifications ou variations apportées depuis l'autorisation initiale.

Pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique, les modifications revêtant une importance cruciale pour les pays importateurs sont notamment celles concernant l'innocuité et l'efficacité, et celles relatives à la durée de conservation et à la stabilité du vaccin en cours d'utilisation. L'évaluation continue du profil bénéfices/risques du vaccin doit se prolonger au-delà de la phase pandémique et s'appuyer sur les nouvelles données et informations disponibles.

De plus en plus de données en temps réel relatives à la stabilité du vaccin étant produites, l'ANR de référence ou l'OMS, les fabricants de vaccins et les pays importateurs doivent s'échanger des informations de manière efficace afin que les durées de conservation

actualisées soient rapidement communiquées, le but étant d'éviter la destruction inutile de vaccins.

La transparence doit être assurée par la publication et la communication d'informations réglementaires permettant de faciliter l'échange de données entre les ANR. Pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique, il est particulièrement important que les ANR de référence et l'OMS publient leurs décisions et recommandations relatives aux vaccins autorisés et mettent l'accent sur les alertes éventuelles.

6.1.1 Mécanismes d'examen des modifications post-autorisation

Dans la mesure du possible, les mécanismes de confiance mis en œuvre pour l'autorisation initiale doivent également être appliqués aux modifications post-autorisation. Ainsi, pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique, les ANR des pays importateurs sont encouragés à reconnaître les décisions des ANR de référence ou les recommandations de l'OMS relatives à la préqualification/l'autorisation d'utilisation d'urgence pour ce qui concerne les modifications post-autorisation, et à se fier à ces décisions ou recommandations. Les modifications importantes ou fondamentales du processus de fabrication qui ont des conséquences sur l'innocuité ou l'utilisation d'un vaccin doivent être notifiées aux ANR des pays importateurs.

Si l'autorisation initiale s'est appuyée sur la reconnaissance de l'autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS, l'ANR du pays importateur peut se référer aux conditions d'autorisation de l'OMS pour faciliter la modification de son autorisation d'utilisation d'urgence, si son cadre juridique le permet. Elle pourra ainsi réagir de manière rapide et adéquate à d'éventuelles mises à jour de l'autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS, par exemple concernant les sites de fabrication, les nouvelles indications, le prolongement de la durée de conservation, etc.

6.1.1.1 Documents requis

En cas de recours aux mécanismes de reconnaissance ou de confiance :

- document attestant de l'approbation de l'ANR de référence ou de la recommandation de préqualification/d'autorisation d'utilisation d'urgence concernant les modifications post-approbation ;
- rapports d'évaluation non expurgés de l'ANR de référence ou du processus de préqualification/d'autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS (dans la mesure du possible) ; et
- documents globalement similaires à ceux présentés à l'ANR de référence ou dans le cadre de la procédure de préqualification/d'utilisation d'urgence de l'OMS, comme indiqué dans les orientations sur les GRelP publiées par l'OMS (9).

Si un examen indépendant doit être réalisé :

- documentation complète à l'appui des modifications proposées, contenant les données relatives à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité pertinentes, conformément aux lignes directrices nationales.

Comme indiqué ci-dessus, les procédures de confiance peuvent aller de la reconnaissance totale de la décision d'une ANR de référence ou d'une institution de confiance telle que l'OMS (fondée sur une documentation minimale) à l'utilisation des rapports d'évaluation complets, non expurgés, permettant de prendre une décision de manière

indépendante. L'étendue de la confiance accordée et de la documentation requise sera fixée par les pays, qui tiendront compte pour cela de leurs cadres juridiques nationaux. En situation d'urgence, l'examen indépendant ne doit être envisagé que si les procédures de reconnaissance ou de confiance ne peuvent pas être appliquées.

6.2 Surveillance et contrôle des importations et des marchés

6.2.1 Autorisation d'importation

Lorsqu'une autorisation a été octroyée à un vaccin, les pays doivent disposer d'une procédure permettant d'approuver la demande d'autorisation d'importation dans les cinq jours ouvrés suivant sa réception. Les lignes directrices de l'OMS sur les procédures d'importation des produits médicaux (10) fournissent des orientations aux ANR, aux ministères du commerce, aux autorités douanières, aux autorités portuaires et aux importateurs concernant la simplification de la vérification et de la manipulation des vaccins pour l'importation. Lors de l'importation, la conformité du vaccin avec l'autorisation est vérifiée, par exemple en ce qui concerne l'étiquetage. Pour protéger les personnes recevant le vaccin et garantir qu'aucun produit médical de qualité inférieure ou falsifié ne soit importé, il est essentiel que la législation nationale relative aux importations couvre l'ensemble des vaccins, y compris les dons (32).

Les ANR sont encouragées à respecter les principes figurant dans les orientations opérationnelles de l'OMS concernant le cadre juridique et réglementaire facilitant le déploiement des vaccins (32).

Certaines ANR disposant de capacités nulles ou très limitées pour la conduite d'examens visant l'autorisation peuvent utiliser le permis d'importation comme une forme d'autorisation du vaccin. Les pays doivent veiller à ce que ces vaccins aient été approuvés par une ANR de référence ou une institution de confiance telle que l'OMS. Cette procédure doit être clairement définie par l'ANR du pays importateur pendant la période interpandémique, notamment pour ce qui est des délais, afin d'éviter un retard d'importation des vaccins.

6.2.1.1 Documents requis

Pour le passage des frontières et le dédouanement, l'organisme importateur doit pouvoir fournir aux autorités douanières les documents suivants pour chaque envoi :

- documents délivrés par l'ANR du pays importateur attestant que l'importateur est dûment autorisé à importer les vaccins et que la commercialisation ou l'importation des produits sont dûment autorisées dans le pays ;
- certificat de mise en circulation des lots délivré par le fabricant ;
- fiche de données de sécurité, le cas échéant ;
- facture ou bon de livraison pour le lot, sur lesquels figurent le nom du produit, le numéro de lot, la quantité, et la date de péremption ou de fabrication ;
- certificat de mise en circulation des lots délivré par l'ANR du pays/territoire d'origine ; et
- tout autre document exigé par la législation nationale ou régionale pour le dédouanement.

Pendant une pandémie ou une autre situation d'urgence, il est possible que des vaccins de qualité inférieure et falsifiés ou non approuvés circulent dans les canaux de distribution légaux et illégaux, en raison de la forte demande de vaccins, due à des pénuries ou à l'inaccessibilité des produits. Les ANR des pays importateurs sont particulièrement encouragées à s'assurer que leurs systèmes de contrôle des marchés peuvent repérer les vaccins

de qualité inférieure et falsifiés et prévenir leur apparition, et que les capacités d'intervention adaptées sont en place, notamment le partage d'informations et le signalement auprès du Système mondial OMS de surveillance et de suivi,³ qui fournit des informations aux pays concernant les produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés. En outre, il convient de respecter les principes décrits dans les orientations de l'OMS relatives aux bonnes pratiques de stockage et de distribution pour les produits médicaux (33) afin que l'intégrité des vaccins ne soit pas compromise. Quelle que soit la procédure de mise en circulation de lots appliquée, il est nécessaire de consigner tous les lots reçus dans le pays afin de faciliter leur traçabilité.

6.3 Pharmacovigilance

Les ANR sont encouragées à suivre les procédures de surveillance des événements indésirables post-autorisation telles que décrites dans le plan national de déploiement des vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence. Celles-ci doivent respecter les principes figurant dans les lignes directrices de l'OMS sur la préparation réglementaire pour les vaccins contre la grippe pandémique (2), dans le Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables (19) et dans les lignes directrices internationalement reconnues sur les bonnes pratiques de pharmacovigilance – voir par exemple (35). Le système de pharmacovigilance national doit permettre de garantir que toutes les parties prenantes (notamment les fabricants, les autorités de réglementation, les programmes de vaccination, les centres de pharmacovigilance et d'autres) coordonnent leurs actions de manière étroite et échangent les informations nécessaires à l'exercice de leurs responsabilités.

Un plan de gestion des crises et un PGR pour les vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d'autres situations d'urgence doivent être élaborés et suivis par le fabricant, avec la contribution de l'ANR et du programme de vaccination national (si nécessaire), l'objectif étant de permettre un suivi et une gestion continue du profil bénéfices/risques du vaccin lors de sa commercialisation et de son utilisation.

Au moment de l'autorisation initiale, il est possible que les essais (y compris les études d'innocuité) n'aient pas été réalisés sur des populations particulières telles que les enfants, les femmes enceintes, les femmes allaitantes, les individus immunodéprimés, les personnes souffrant de pathologies préexistantes, et d'autres groupes pertinents (qui peuvent être différents en fonction des pays). C'est pourquoi les fabricants devront peut-être prêter une attention particulière à l'intégration des études de phase 4 post-autorisation dans le PGR.

Les systèmes de surveillance post-autorisation nationaux, notamment la notification des MAPI et l'évaluation du lien de causalité pour les événements indésirables graves, ne doivent pas être compromis par la mise en œuvre d'une campagne de vaccination en cas de pandémie ou d'autre situation d'urgence. Les ANR sont vivement encouragées à repérer les MAPI pertinentes dès qu'elles surviennent et à utiliser des outils tels que *VigiFlow*⁴ et *VigiMobile*,⁵ qui facilitent la notification et la gestion des MAPI.

Les ANR doivent prendre des mesures réglementaires rapides face à d'éventuels problèmes d'innocuité repérés après l'autorisation, notamment des modifications de l'approbation accordée dans le pays de l'ANR de référence, dont certaines peuvent nécessiter la communication de risques importants au grand public et aux autres parties prenantes par le biais d'une modification des informations sur le produit. Les ANR doivent également échanger

³ Système mondial de surveillance et de suivi de l'OMS [site Web]. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://www.who.int/who-global-surveillance-and-monitoring-system>, consulté le 10 décembre 2023).

⁴ Pour en savoir plus, consultez la page : <https://who-umc.org/pv-products/vigiflow/vaccine-safety-surveillance-in-vigiflow/>.

⁵ Pour en savoir plus, consultez la page : <https://who-umc.org/pv-products/vigiflow/vigimobile/>.

activement avec les parties prenantes (par exemple, les associations professionnelles) pour veiller à la communication et à la réduction adaptées et efficaces des éventuels risques recensés.

Les ANR sont invitées à appliquer les mécanismes de confiance à la pharmacovigilance – par exemple, en adaptant les mises en garde et précautions publiées par l’ANR de référence au contexte local. Celles-ci peuvent apparaître dans les fiches d’information sur les produits, les PGR, les communications adressées directement aux professionnels de santé (lettres aux prescripteurs) et les fiches d’information destinées au patient. Les ANR doivent donc surveiller de près les informations diffusées par les ANR de référence et d’autres sources.

L’ANR, en collaboration avec le titulaire local de l’autorisation de mise sur le marché, doit également planifier et mettre en œuvre des études de surveillance active, notamment des registres des grossesses, si les ressources sont disponibles.

6.4 Mise en circulation de lots

Le cadre juridique des ANR doit être suffisamment souple pour permettre, en situation d’urgence, de lever les exigences relatives aux tests indépendants et de les remplacer par l’utilisation des mécanismes de reconnaissance/confiance. Pendant une pandémie ou une autre urgence de santé publique, la mise en circulation de lots et le contrôle de la qualité des vaccins par l’ANR ou les laboratoires nationaux de contrôle doivent suivre les orientations figurant dans les documents OMS pertinents (26, 35–39) et doivent être réalisés dans les délais les plus courts possibles.

Les vaccins reçus par les pays importateurs doivent être produits conformément aux BPF, et le fabricant doit vérifier leur qualité et leur innocuité. En général, ces vaccins sont également soumis à des tests de contrôle de la qualité indépendants et sont mis en circulation par l’ANR/le laboratoire national de contrôle du pays producteur conformément aux lignes directrices de l’OMS concernant la mise en circulation indépendante des lots de vaccins par les autorités réglementaires (26). L’OMS recommande vivement la reconnaissance du certificat de libération des lots délivré par l’ANR/le laboratoire national de contrôle du pays producteur, dans le respect de la législation nationale (26). Pour les vaccins fournis par les organismes des Nations Unies, il est recommandé de ne pas faire réaliser d’essais supplémentaires par l’ANR/le laboratoire national de contrôle pour la mise en circulation, car ces vaccins sont préqualifiés ou autorisés par l’OMS et sont mis en circulation par l’ANR/le laboratoire national de contrôle du pays producteur. Dans le cas des vaccins ayant fait l’objet d’une préqualification/autorisation d’utilisation d’urgence de l’OMS ou des vaccins approuvés par une ANR de référence, que les pays se procurent eux-mêmes, les analyses supplémentaires pour la mise en circulation par l’ANR/le laboratoire national de contrôle des pays bénéficiaires ne sont pas recommandés, car ces vaccins sont préqualifiés ou autorisés par l’OMS et sont mis en circulation par l’ANR/le laboratoire national de contrôle du pays producteur.

Pour les vaccins utilisés en cas de pandémie ou dans d’autres situations d’urgence, que les pays se procurent eux-mêmes, et qui ne font pas l’objet d’une préqualification/autorisation d’utilisation d’urgence de l’OMS et ne sont pas approuvés par une ANR de référence, l’ANR/le laboratoire national de contrôle du pays acheteur peut mettre en circulation les lots après avoir examiné les protocoles résumés concernant les lots. Sous réserve des résultats de l’évaluation des risques, d’autres analyses par l’ANR/le laboratoire national de contrôle du pays acheteur ne sont normalement pas nécessaires.

Les procédures adoptées doivent garantir le déploiement des vaccins sans retard excessif. Lorsqu’une ANR n’a pas effectué de contrôle des lots pour un vaccin utilisé en cas de pandémie ou dans d’autres situations d’urgence (par exemple, un vaccin approuvé dans le cadre d’une procédure d’autorisation d’urgence de l’ANR du pays producteur), les pays

importateurs disposant de capacités ou de ressources (y compris de temps) limitées pour réaliser des analyses en laboratoire peuvent se fier au certificat de libération des lots délivré par l'unité de contrôle de la qualité du fabricant. Certains pays ne délivrent pas de certificat de libération des lots même si le vaccin a reçu une autorisation de mise sur le marché. Dans ce cas, il peut être demandé à l'ANR/au laboratoire national de contrôle du pays producteur de produire un document certifiant la qualité du lot et de faciliter l'examen des protocoles résumés concernant les lots. Il se peut que, pour certains vaccins, le modèle de protocole résumé ne soit pas disponible sur le site Web de l'OMS. Dans ce cas, le modèle du fabricant doit être utilisé.

Pour tous les types de vaccins, des procédures relatives aux chaînes d'approvisionnement adaptées et adéquates doivent être suivies, notamment pour ce qui concerne la saisie des données concernant la distribution des lots et des informations essentielles sur les lots. La surveillance des produits revêt une importance accrue lorsque l'ANR du pays importateur ne réalise pas de tests de qualité par le biais de son laboratoire national de contrôle et se fie à la libération des lots d'une autre ANR.

Auteurs et remerciements

La première version des présentes lignes directrices a été préparée par un groupe de rédaction de l’OMS composé des personnes suivantes : D^{re} T. Sithole, consultante, Zimbabwe ; D^{re} H. Meyer, Paul-Ehrlich-Institut, Allemagne ; D^r O. Engelhardt, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Royaume-Uni ; D^r C. Young, Santé Canada, Canada ; D^r E. Nkansah, Food and Drugs Authority, Ghana ; D^r P. Huleatt, Therapeutic Goods Administration, Australie ; et D^{re} R. Ostad Ali Dehaghi, D^r A. Khadem Broojerdi et D^r D. Lei, Organisation mondiale de la Santé, Suisse. Le groupe de rédaction a tenu compte des résultats et des commentaires obtenus lors des ateliers de mise en œuvre relatifs aux lignes directrices de l’OMS sur la préparation réglementaire à l’octroi d’une autorisation de mise sur le marché des vaccins contre la grippe pandémique humaine dans les pays non producteurs de vaccins ainsi que de l’expérience acquise pendant la pandémie de COVID-19 en matière d’exigences et de défis réglementaires. Une réunion du groupe de rédaction de l’OMS, organisée virtuellement du 18 au 20 juillet 2022, a permis d’approfondir la discussion et de parvenir à un consensus.

La deuxième version des lignes directrices (WHO/BS/2023.2453) a été préparée par les personnes suivantes : D^{re} T. Sithole, D^{re} H. Meyer, D^r O. Engelhardt et D^r E. Nkansah ; et D^r R. Siggers, Santé Canada, Canada ; M. P. Akarapanon, Administration chargée des aliments et des médicaments, Thaïlande et O. Malik, Drug Regulatory Authority of Pakistan, Pakistan ; et D^{re} R. Ostad Ali Dehaghi, D^r A. Khadem Broojerdi et D^r D. Lei, Organisation mondiale de la Santé, Suisse. Elle fait suite à une consultation informelle de l’OMS organisée à Istanbul, en Turquie, du 17 au 19 avril 2023, à laquelle ont participé les personnes suivantes : M. P. Akarapanon, Administration chargée des aliments et des médicaments, Thaïlande ; M^{me} S. Choden, Autorité du Bhoutan chargée des aliments et des médicaments, Bhoutan ; D^r H. El Saeed Mohamed Metwally Attia, Autorité égyptienne des médicaments, Égypte ; D^r O. Engelhardt, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Royaume-Uni ; D^{re} S. Hababbeh, Administration jordanienne chargée des aliments et des médicaments, Jordanie ; D^r A. Hacker, Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies, Royaume-Uni ; M^{me} L. Lan, Administration vietnamienne chargée des médicaments, Viet Nam ; D^r O. Malik, Drug Regulatory Authority of Pakistan, Pakistan ; D^{re} H. Meyer, Paul-Ehrlich-Institut, Allemagne ; D^r N. Mirbek, Département des médicaments et des dispositifs médicaux du Kirghizistan, Kirghizistan ; D^{re} P. Nkambule, South African Health Products Regulatory Authority, Afrique du Sud ; D^r E. Nkansah, Ghana Food and Drugs Authority, Ghana ; D^{re} D. Pascual, Centre de Control Estatal de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba ; M^{me} V. Phanthavong, Département des aliments et des médicaments, République démocratique populaire lao ; D^{re} D. Puspitasari, Administration chargée des aliments et des médicaments, Indonésie ; D^r R. Siggers, Santé Canada, Canada ; D^{re} T. Sithole, Medicines Control Authority of Zimbabwe, Zimbabwe ; M^{me} U. Tandukarm, Ministère de la santé et de la population, Népal ; Mme R.M. Vicentino, Food and Drug Administration, Philippines ; et D^r M. Ismail, Bureau régional de l’OMS pour l’Afrique ; M^{me} A. Mata et M^{me} B. Segastuy, Bureau régional de l’OMS pour les Amériques, Organisation panaméricaine de la Santé ; D^r A. Inoubli, Bureau régional de l’OMS pour l’Asie du Sud-Est ; M^{me} D. Pirgari, Bureau régional de l’OMS pour l’Europe ; D^r A.M. Al-Nuseirat, Bureau régional de l’OMS pour la Méditerranée orientale ; et D^{re} G. Hill, Bureau régional de l’OMS pour le Pacifique occidental ; et D^r A. Khadem Broojerdi, D^{re} R. Ostad Ali Dehaghi, D^r D. Lei, Mme J. Barragan, Mme M. Valentin et Mme E. Kim, Organisation mondiale de la Santé, Suisse.

D’autres modifications ont été apportées au document WHO/BS/2023.2453 par le Comité OMS d’experts de la standardisation biologique. Un examen éditorial du document

ainsi obtenu a été réalisé par le D^r T. Waddell, Royaume-Uni, conformément aux exigences de l’OMS relatives à l’ensemble des documents de la Série de Rapports techniques de l’OMS.

Références bibliographiques

1. L’OMS prévoit de recenser les agents pathogènes susceptibles de provoquer de futures flambées et pandémies. Communiqué de presse. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022 (<https://www.who.int/fr/news/item/21-11-2022-who-to-identify-pathogens-that-could-cause-future-outbreaks-and-pandemics>, consulté le 11 novembre 2023).
2. Guidelines on regulatory preparedness for human pandemic influenza vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2008: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 963; <https://www.who.int/publications/m/item/human-pandemic-influenza-vaccines-annex-2-trs-963>, consulté le 11 novembre 2023).
3. Main operational lessons learnt from the WHO pandemic influenza A(H1N1) vaccine deployment initiative. Report of a WHO meeting held in Geneva, Switzerland, 13–15 December 2010. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44711/9789241564342_eng.pdf, consulté le 11 novembre 2023).
4. *Préparation et action en cas de grippe pandémique : document d’orientation de l’OMS*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (<https://iris.who.int/handle/10665/44143>, consulté le 11 novembre 2023).
5. WHO Guidelines on regulatory preparedness for provision of marketing authorization of human pandemic influenza vaccines in non-vaccine-producing countries. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2017: Annex 7 (WHO Technical Report Series, No. 1004; <https://www.who.int/publications/m/item/trs1004-annex7-pandemic-influenza-vaccine>, consulté le 18 novembre 2023).
6. Pandemic Influenza Preparedness Framework. Partnership contribution implementation plan 2013–2016. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/pip-framework/partnership-contribution/pc-implementation/pip_pcimpplan_17jan2014.pdf?sfvrsn=3f00c58b_6, consulté le 11 novembre 2023).
7. Khadem Broojerdi A, Alfonso C, Ostad Ali Dehaghi R, Refaat M, Sillo HB. Worldwide assessment of low- and middle-income countries’ regulatory preparedness to approve medical products during public health emergencies. *Frontiers in Medicine*. 2021;8: Article 722872 (<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.722872/full>, consulté le 18 novembre 2023).
8. Good regulatory practices in the regulation of medical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 2021: Annex 11 (WHO Technical Report Series, No. 1033; <https://iris.who.int/handle/10665/340323>, consulté le 11 novembre 2023).
9. Good reliance practices in the regulation of medical products: high level principles and considerations. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 2021: Annex 10 (WHO Technical Report Series, NO. 1033; <https://iris.who.int/handle/10665/340323>, consulté le 11 novembre 2023).
10. Guidelines on import procedures for medical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-third report. Geneva: World

- Health Organization; 2019: Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 1019; <https://iris.who.int/handle/10665/312316>, consulté le 11 novembre 2023).
11. Guidance on development and implementation of a national deployment and vaccination plan for pandemic influenza vaccines. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://iris.who.int/handle/10665/75246>, consulté le 11 novembre 2023).
 12. *Gestion des risques de pandémie de grippe. Guide de l’OMS pour prise de décisions éclairées et harmonisation, à l’échelle nationale et internationale, de la préparation et la réponse en cas de grippe pandémique.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2017 (<https://iris.who.int/handle/10665/272667>, consulté le 11 novembre 2023).
 13. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 2015: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 993; <https://www.who.int/publications/m/item/procedures-and-data-requirements-changes-to-approved-vaccines-annex-4-trs-no-993>, consulté le 18 novembre 2023).
 14. Guide to revision of national pandemic influenza preparedness plans – lessons learned from the 2009 A(H1N1) pandemic. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2017 (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guide-to-pandemic-preparedness-revised.pdf>, consulté le 11 novembre 2023).
 15. Pandemic influenza A(H1N1) vaccines authorised via the core dossier procedure. Explanatory note on scientific considerations regarding the licensing of pandemic A(H1N1)v vaccines. London: European Medicines Agency; 2009 (EMA/608259/2009 rev.; https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/explanatory-note-scientific-considerations-regarding-licensing-pandemic-ah1n1v-vaccines_en.pdf, consulté le 18 novembre 2023).
 16. Pandemic report and lessons learned. Outcome of the European Medicines Agency’s activities during the 2009 (H1N1) flu pandemic. London: European Medicines Agency; 2011 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/pandemic-report-lessons-learned-outcome-european-medicines-agencys-activities-during-2009-h1n1-flu_en.pdf, consulté le 18 novembre 2023).
 17. *Règlement sanitaire international (2005). Deuxième édition.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (<https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789241580410>, consulté le 17 novembre 2023).
 18. WHO-Listed Authority (WLA) [website]. Geneva: World Health Organization (<https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities>, consulté le 17 novembre 2023).
 19. *Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables,* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2016 (<https://iris.who.int/handle/10665/206477>, consulté le 18 novembre 2023).
 20. COVID-19 vaccines: safety surveillance manual. Second edition. Geneva : World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240032781>, consulté le 18 novembre 2023).
 21. *Évaluation du lien de causalité pour les manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) : manuel d’utilisation de la classification OMS révisée. Deuxième édition.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2019 (<https://www.who.int/fr/publications/i/item/causality-assessment-aeft-user-manual-2019>, consulté le 18 novembre 2023).

22. WHO checklist for influenza pandemic preparedness planning. Geneva: World Health Organization; 2005 (Document WHO/CDS/CSR/GIP/2005.4; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68980>, consulté le 18 novembre 2023).
23. *Lignes directrices de l'OMS sur la communication lors des flambées de maladies*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (Document WHO/CDS/2005.28 ; <https://www.who.int/publications/i/item/who-outbreak-communication-guidelines>, consulté le 18 novembre 2023).
24. *Guide de l'OMS sur la planification de la communication lors des flambées de maladies*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (<https://iris.who.int/handle/10665/44161>, consulté le 18 novembre 2023).
25. *Communication du risque pendant les urgences sanitaires : directives stratégiques et pratiques de l'OMS pour la communication sur les risques en situation d'urgence*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2017 (<https://iris.who.int/handle/10665/272269>, consulté le 18 novembre 2023).
26. Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 978; <https://www.who.int/publications/m/item/guidelines-for-independent-lot-release-of-vaccines-annex-2-trs-no-978>, consulté le 18 novembre 2023).
27. COVID-19 vaccine introduction readiness assessment tool (VIRAT/VRAF 2.0). Geneva : World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccine-introduction-RA-Tool-2020.1>, consulté le 18 novembre 2023).
28. *Mise en œuvre de systèmes de gestion de la qualité dans les autorités nationales de réglementation : exemples et pratiques*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021 (<https://iris.who.int/handle/10665/348379>, consulté le 18 novembre 2023).
29. Model packaging for COVID-19 vaccines – model packaging for carton and label for vials for COVID-19 vaccines. Geneva: World Health Organization; 4 November 2020 (<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul/covid-19/covid-19-model-packaging>, consulté le 18 novembre 2023).
30. Bar-codes, QR codes and vaccine vial monitors in the context of COVID-19 vaccines. Working version 2.1. Geneva: World Health Organization; 30 October 2020 (<https://www.who.int/publications/m/item/bar-codes-qr-codes-and-vaccine-vial-monitors-in-the-context-of-covid-19-vaccines>, consulté le 19 novembre 2023).
31. Considerations for evaluation of COVID19 vaccines. Points to consider for manufacturers of COVID19 vaccines. Version 25 November 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/in-vitro-diagnostics/covid19/considerations-who-evaluation-of-covid-vaccine_v25_11_2020.pdf, consulté le 10 décembre 2023).
32. Operational guidance: Legal and regulatory framework facilitating vaccine deployment. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/339391/WHO-EURO-2021-1940-41691-57047-eng.pdf>, consulté le 19 novembre 2023).
33. Bonnes pratiques de stockage et de distribution des produits médicaux. *Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques : cinquante-quatrième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2020, Annexe 7 (Série de Rapports techniques de l'OMS n° 1025 ; <https://www.who.int/fr/publications/m/item/trs-1025-annex-7>, consulté le 19 novembre 2023).

34. Collaborative procedure between the World Health Organization (WHO) Prequalification Team and national regulatory authorities in the assessment and accelerated national registration of WHO-prequalified pharmaceutical products and vaccines. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fiftieth report. Geneva: World Health Organization; 2016: Annex 8 (WHO Technical Report Series, No. 996; https://www.who.int/publications/i/item/WHO_TRS_996, consulté le 19 novembre 2023).
35. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 2). European Medicines Agency; 2017 (Document EMA/838713/2011 Rev 2; https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf, consulté le 19 novembre 2023).
36. Guidelines for medicine donations. Revised 2010. Third edition. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241501989>, consulté le 19 novembre 2023).
37. Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing regulatory authorities. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: forty-fifth report. Geneva: World Health Organization; 1995: Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 858; <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-TRS858-annex1>, consulté le 19 novembre 2023).
38. Réglementation des vaccins : s'appuyer sur les autorités de réglementation pharmaceutique existantes. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (<https://iris.who.int/handle/10665/66358>, consulté le 19 novembre 2023).
39. Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: forty-second report. Geneva: World Health Organization; 1992: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 822; <https://www.who.int/publications/m/item/annex2-who-trs-822>, consulté le 19 novembre 2023).