



Guide des vaccinations

Édition 2008

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



Mise au point des vaccins, mise sur le marché et procédures conduisant au remboursement par l'assurance maladie

LE DÉVELOPPEMENT DES VACCINS

La réglementation européenne relative à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les médicaments à usage humain classe les vaccins dans les médicaments immunologiques selon la directive du Conseil 89/342/CEE du 3 mai 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE (*Journal officiel* n° L. 142 du 25 mai 1989). L'évaluation d'un vaccin est donc identique à celle d'un médicament. Le dossier comprend une documentation pharmaceutique incluant des informations relatives à la sécurité virale.

Des recommandations européennes sont élaborées, précisant les études à réaliser au cours du développement d'un vaccin.

Les études chez l'homme sont précédées d'une phase de développement préclinique comprenant des études pharmacologiques et toxicologiques. Ces études permettent de vérifier l'innocuité, le pouvoir immunogène et la tolérance du vaccin sur différentes espèces animales en utilisant la même voie d'administration que celle recommandée chez l'homme.

Comme pour toute spécialité pharmaceutique, le développement d'un vaccin s'appuie sur des études cliniques qui se déroulent en trois phases (phases I à III). Cependant, il n'existe pas toujours de différences nettes entre ces phases, notamment pour les phases II et III. Les études pharmacologiques (phases I et II) évaluent notamment les caractéristiques de la réponse immune, l'interaction avec d'autres vaccins, la relation dose/réponse, le schéma de vaccination. L'immunogénicité et la tolérance sont évaluées au cours des phases I à III, et

l'efficacité protectrice essentiellement au cours de la phase III. Les études de phase IV sont des études réalisées après la mise sur le marché du vaccin.

L'autorisation de mise sur le marché n'est délivrée qu'après une évaluation de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin, c'est-à-dire une appréciation du rapport bénéfice/risque.

L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

La procédure d'enregistrement du médicament peut être de trois types : centralisée, de reconnaissance mutuelle et décentralisée.

LA PROCÉDURE CENTRALISÉE

Coordonnée par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), cette procédure est obligatoire pour les médicaments issus de procédés biotechnologiques, les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active dont l'indication thérapeutique est le traitement d'une des affections suivantes : sida, cancer, maladies neurodégénératives, diabète et, à compter du 20 mai 2008, pour les maladies auto-immunes, les maladies virales, les médicaments désignés comme des médicaments orphelins... Le demandeur soumet un dossier à l'EMA, l'avis scientifique (opinion) est rendu par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). La décision administrative revient à la Commission européenne de Bruxelles après consultation officielle des États (Comité permanent). L'AMM octroyée de façon centralisée est contraignante pour l'ensemble des vingt-cinq États membres de l'Union européenne (plus la Norvège et l'Islande).

L'évaluation en procédure centralisée fait l'objet d'un rapport public, l'*European Public Assessment Report (EPAR)*.

LA PROCÉDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE

Cette procédure permet la reconnaissance, par un ou plusieurs États membres, de l'autorisation de mise sur le marché octroyée par un État membre.

L'enregistrement se fait d'abord dans un seul État membre (État membre de référence) ; l'AMM est ensuite reconnue par un ou plusieurs autres États membres concernés. Comme pour une procédure nationale, le dépôt du dossier est effectué dans chaque État membre concerné, l'avis scientifique est rendu par la Commission d'AMM et la décision administrative est sous la responsabilité de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). L'AMM est octroyée de façon nationale. Elle comprend la décision nationale, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et l'étiquetage harmonisés entre les États concernés à la fin de la procédure de reconnaissance mutuelle. Les agences sont tenues d'émettre un rapport public d'évaluation. Si les positions entre l'État membre de référence qui a octroyé l'AMM et les États membres concernés divergent et mettent en cause la santé publique,

un arbitrage peut être demandé par un État membre concerné. Une discussion par l'ensemble des membres du CHMP est menée à l'EMA, qui émet un avis pour la Commission européenne. Seule la Commission européenne prendra la décision finale.

LA PROCÉDURE DÉCENTRALISÉE

Un dossier de demande d'AMM est soumis par un laboratoire pharmaceutique pour un médicament pour lequel il n'existe pas d'AMM dans l'Union européenne. Un État membre (État membre de référence) émet un rapport avec proposition de RCP, notice et étiquetage. Ce rapport est commenté par les États membres dans lesquels le laboratoire pharmaceutique souhaite avoir une AMM. À l'issue de la procédure, les États membres octroient nationalement l'AMM. La notification comporte la décision, le RCP, la notice et l'étiquetage harmonisé par les États à la fin de la procédure.

Les agences sont tenues d'émettre un rapport public d'évaluation. En cas de divergence de position entre les États membres, les mêmes prérogatives que la procédure de reconnaissance mutuelle en matière d'arbitrage s'appliquent.

LA PUBLICITÉ POUR LES VACCINS

La publicité auprès du public pour un médicament n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'aucune de ses différentes présentations ne soit remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie et que l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ne comporte pas d'interdiction ou de restrictions en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique.

Toutefois, les campagnes publicitaires pour des vaccins peuvent s'adresser au public (article L. 5122-6 du code de la santé publique).

La publicité est soumise à une autorisation préalable de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), dénommée visa de publicité (article L. 5122-8 du code de la santé publique), après avis de la Commission du contrôle de la publicité et de la diffusion des recommandations sur le bon usage du médicament, placée auprès du directeur général de l'Afssaps.

LES PROCÉDURES CONDUISANT AU REMBOURSEMENT PAR L'ASSURANCE MALADIE

Deux procédures conjointes et complémentaires conduisent au remboursement des vaccins par l'assurance maladie :

■ **Un arrêté détermine les vaccinations prises en charge par l'assurance maladie** en vertu de l'article L. 321-1 6° du code de la Sécurité sociale. Il précise que « l'assurance maladie comporte la couverture des frais relatifs aux actes et traitements à visée préventive réalisés dans le cadre des programmes mentionnés

à l'article L. 1411-6 du code de la santé publique, et notamment des frais relatifs aux examens de dépistage et aux consultations de prévention effectués au titre des programmes prévus par l'article L. 1411-2 du même code, ainsi que des frais afférents aux examens prescrits en application de l'article L. 2121-1 du même code et aux vaccinations dont la liste est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la Sécurité sociale».

Cette liste, fixée par l'arrêté du 16 septembre 2004 modifiée notamment par l'arrêté du 5 juillet 2007, détermine la liste des vaccinations prises en charge par l'assurance maladie (par vaccins monovalents ou par vaccins associés) contre certaines affections limitativement énumérées. Cette prise en charge se fait dans le cadre des recommandations formulées par le Haut Conseil de la santé publique sur la base de l'avis du Comité technique des vaccinations, et inscrites dans le calendrier vaccinal. Cet arrêté doit être soumis pour avis à la Cnamts.

Tout vaccin concourant à protéger de ces affections a donc vocation à être remboursé, dans le cadre des recommandations du Comité technique des vaccinations.

■ **Le vaccin est inscrit sur la liste des spécialités remboursables** aux assurés sociaux (ville) en vertu du premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la Sécurité sociale **et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités** et divers services publics en vertu de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Après avis de la **Commission de la transparence**, cette inscription se fait par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la Sécurité sociale. Pour l'inscription en ville, le prix de vente au public est fixé par convention entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et l'entreprise qui exploite le médicament ou, à défaut, par décision du CEPS.

La Commission de la transparence, commission prévue à l'article L. 5123-3 du code de la santé publique, est une commission spécialisée de la Haute Autorité de santé, composée d'experts médicaux et scientifiques, dont la mission est d'évaluer les médicaments pour lesquels les laboratoires sollicitent l'inscription sur la liste des médicaments remboursables et leur éventuel agrément aux collectivités.

Cette commission donne un avis notamment sur :

- le bien-fondé au regard du service médical rendu (SMR) de l'inscription des médicaments sur les deux listes ou l'une des listes précitées ; le cas échéant, les indications thérapeutiques pour lesquelles la commission estime fondée l'inscription ;

- le SMR, qui prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux, l'intérêt de santé publique ;

- l'amélioration du SMR (ASMR) du médicament, par comparaison avec les médicaments de la classe pharmaco-thérapeutique de référence. Le niveau

de l'ASMR est attribué selon une échelle qui va de l'absence d'amélioration (niveau V) à progrès thérapeutique majeur (niveau I). L'ASMR est un des éléments pris en compte par le Comité économique des produits de santé pour la fixation du prix du médicament :

- le nombre de patients relevant des indications thérapeutiques retenues pour lesquelles la commission estime fondée l'inscription ;
- l'appréciation de l'adéquation du conditionnement du médicament au regard des indications thérapeutiques, de la posologie et de la durée de traitement ;
- l'appréciation sur les modalités d'utilisation du médicament.

Le taux de prise en charge du médicament par l'assurance maladie est fixé par décision de l'Uncam en fonction du SMR.

Le **Comité économique des produits de santé** est une instance interministérielle, instituée par l'article L. 162-17-3 du code de la Sécurité sociale, qui comprend, outre son président et deux vice-présidents, quatre représentants de l'État (Direction générale de la santé, Direction de la Sécurité sociale, Direction générale de l'industrie, des technologies de l'information et des postes et Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes), trois représentants des caisses nationales d'assurance maladie (deux représentants de la Cnamts, un représentant de la Canam-MSA) et un représentant de l'Union nationale des organismes d'assurance maladie complémentaire. Participent, avec voix consultative, le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) et un représentant du ministre chargé de la recherche.

La fixation du prix tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés, ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.

L'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux est assortie du prix de vente au public, du taux de remboursement et des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement du vaccin qui peuvent être, le cas échéant, plus restrictives que celles de l'AMM.

Par ailleurs, le risque professionnel relève de l'employeur, et non pas de l'assurance maladie. En effet, l'obligation faite à l'employeur de vacciner son personnel en cas de risque pour sa santé est prévue par le code du travail :

- le code du travail précise que « *le chef d'établissement prend les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé des travailleurs de l'établissement... il planifie la prévention...* » (article L. 230-2 du code du travail). Les établissements hospitaliers publics et privés sont visés par cet article (L. 231-1) ;
- l'article R. 231-62 oblige l'employeur à évaluer les risques notamment biologiques ;
- l'article R. 231-65-1 du code du travail encadre la prise en charge des vaccins : « *le chef d'établissement recommande, s'il y a lieu et sur proposition du médecin du travail, aux travailleurs non immunisés contre le ou les agents biologiques patho-*

gènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés, d'effectuer, à sa charge, les vaccinations appropriées».

Lorsqu'une vaccination a été recommandée par le CSHPF ou le HCSP pour les professionnels, les médecins du travail et les employeurs ont le devoir de vacciner leurs personnels. Il n'y a donc pas de risque que ces professionnels échappent à la vaccination.

LE CONTRÔLE DES VACCINS

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dispose de laboratoires de contrôle qui évaluent l'activité biologique, la qualité, l'innocuité des lots de vaccins en comparaison avec les données fournies par le dossier d'AMM. Pour la plupart des vaccins, les normes de contrôle et de fabrication sont celles de la pharmacopée européenne, qui permettent d'avoir des critères de qualité communs dans l'Union européenne, facilitant ainsi la libre circulation des vaccins en application des directives européennes.

Les contrôles spécifiques pratiqués pour les vaccins concernent l'identité, l'activité, la sécurité microbiologique et virale, la stabilité. Les contrôles d'activité, en fonction du type de vaccin, peuvent être réalisés soit par des dosages *in vitro* (teneur en antigène), soit par des essais *in vivo* chez l'animal (tests de challenge ou essais d'immunogénicité).

Récemment, des méthodes de biologie moléculaire appliquées aux contrôles de qualité et de sécurité virale des vaccins ont été introduites en supplément des contrôles de routine.

Les lots de vaccins font l'objet, avant leur commercialisation dans l'Union européenne, d'un contrôle par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou par une autre autorité de santé européenne, selon le principe de reconnaissance mutuelle des contrôles. Ces contrôles aboutissent à la délivrance, par l'autorité de santé retenue, d'un certificat de libération permettant la circulation du lot en Europe. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut aussi procéder au contrôle de vaccins destinés à d'autres pays ou dans le cadre des programmes des agences des Nations unies.

Références

■ Cadoz M.

Objectifs et finalité des essais cliniques.

In : *Les essais vaccinaux chez l'enfant sain : de l'éthique à la pratique*. Colloque Pasteur-Mérieux du 5 novembre 1992, Marnes-la-Coquette.

■ Fuchs F, Janot C.

Certification des vaccins en France : de l'évaluation au contrôle.

Virologie 1998 ; 2 (n° spécial) : 121-9.

■ Grassulo V.

Cheminement du vaccin : du laboratoire à la prescription.

Concours Med 1998 ; suppl. n° 38 : 6.