



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION TECHNIQUE DES VACCINATIONS

Procédures d'élaboration

Date de validation par le collège : mai 2017

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Introduction	5
1. Saisine de la HAS et choix de la procédure d'instruction.....	7
1.1 Modalités de saisine de la HAS.....	7
1.2 Choix de la procédure d'instruction.....	7
2. Étapes d'élaboration d'une recommandation selon la procédure RECOVAC	9
2.1 Phase préliminaire.....	10
2.2 Phase 0 : Dépôt du dossier type CTV.....	11
2.3 Phase 1 : Élaboration d'un avant-projet par le GT.....	11
2.4 Phase 2 : Adoption du projet de recommandation par la CTV	12
2.5 Phase 3 : Consultation publique.....	12
2.6 Phase 4 : Adoption du projet de recommandation par la CTV	12
2.7 Phase 5 : Adoption de la recommandation par le Collège.....	12
3. Étapes d'élaboration d'une recommandation selon la procédure AVIVAC	13
4. Étapes d'élaboration d'une recommandation en cas de saisine en situation d'urgence	14

Abréviations et acronymes

AMM Autorisation de mise sur le marché

ANSM ... Agence Nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

ASMR ... Amélioration du service médical rendu

AVIVAC Avis vaccin

CEESP.. Commission évaluation économique et de santé publique

CEPS Comité économique des produits de santé

CT Commission de la Transparence

CTV..... Commission Technique des vaccinations

EMA European Medicine Agency - Agence européenne du médicament

HAS Haute Autorité de santé

ISP Intérêt de santé publique

MMO Mentions Minimales Obligatoires

RECOVAC Recommandation vaccinale

SD Service Documentation

SEESP.. Service Évaluation économique et de santé publique

SEM Service d'évaluation des médicaments

SMR Service médical rendu

Introduction

L'article 4 de la loi n° 2017-220 du 23 février 2017 confie à la HAS la mission de « participer à l'élaboration de la politique de vaccination et émettre des recommandations vaccinales, y compris, dans des situations d'urgence, à la demande du ministre chargé de la santé, en fonction des données épidémiologiques, d'études sur les bénéfices et risques de la vaccination et de l'absence de vaccination aux niveaux individuel et collectif et d'études médico-économiques ».

La Commission Technique des Vaccinations (CTV) a pour missions, dans le cadre de la participation de la HAS à l'élaboration de la politique de vaccination, de préparer les délibérations du Collège relatives :

- aux recommandations vaccinales, y compris en urgence à la demande du ministre chargé de la santé (article L. 161-37 du CSS) ;
- au calendrier vaccinal arrêté par le ministre chargé de la santé (article L. 3111-1 du CSP) ;
- aux mentions minimales obligatoires (MMO) des campagnes publicitaires portant sur des vaccins (articles L. 5122-6 et L. 5122-9 du CSP) ;
- aux décrets ou arrêtés mentionnés aux articles L. 3111-3, L. 3111-4, L. 3112-1 et L. 4311-1 du CSP.

La CTV collabore également à la préparation des avis de la CT et de la CEESP portant sur des vaccins préventifs.

Conformément à l'article R. 1411-55-2 issu du décret n° 2017-323 du 13 mars 2017 relatif au Haut Conseil de la santé publique (HCSP), dans le cadre de travaux relevant en partie des compétences de commissions spécialisées du HCSP tels que l'évaluation de vaccins s'adressant aux voyageurs, la CTV collabore avec les Commissions concernées du HCSP.

Par ailleurs, conformément à l'article R.163-4 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence (CT) est chargée de l'évaluation du SMR, de l'ASMR et de l'ISP des vaccins, au même titre que l'ensemble des médicaments. La Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) est chargée de rendre un avis médico-économique sur les vaccins, au même titre que d'autres produits de santé, conformément à l'article R.161-71-1 du code de la sécurité sociale.

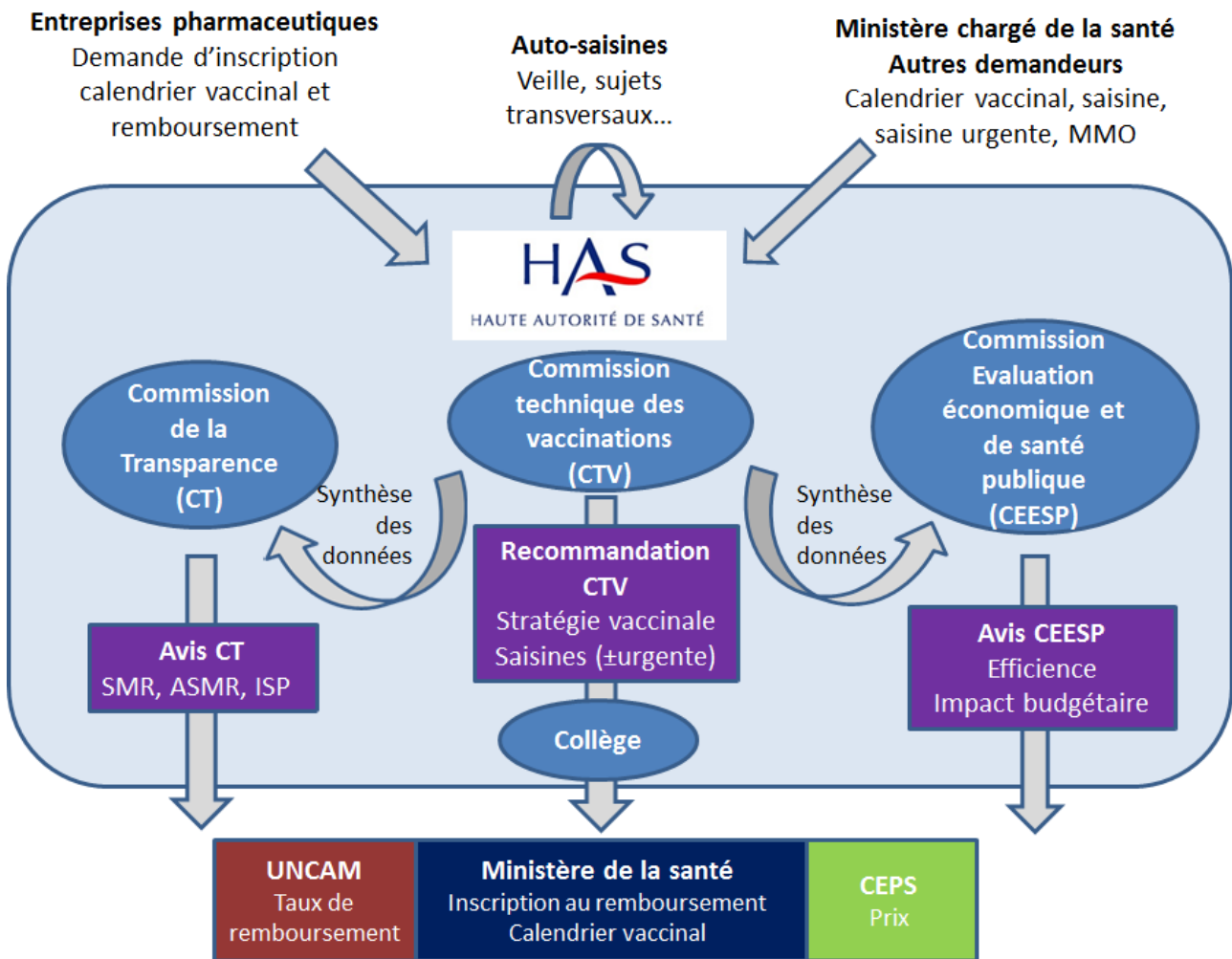
La présente procédure s'inscrit dans les délais prévus à l'article R. 163-9 du code de la sécurité sociale. Ces délais correspondent à la durée cumulée de la procédure de demande d'inscription du vaccin sur les listes des médicaments remboursables d'une part et de la procédure de fixation du prix d'autre part.

Ce document détaille les procédures d'instruction mises en œuvre lors de l'élaboration d'une recommandation en vue de :

- établir ou modifier une stratégie vaccinale (procédure appelée RECOVAC),
- définir les conditions d'intégration d'un vaccin à une stratégie vaccinale établie (procédure appelée AVIVAC).

D'autres documents portent respectivement sur les modalités de dépôt à la HAS (notamment le bordereau, la notice de dépôt, le dossier type CTV).

Figure 1. Évaluation des recommandations vaccinales et des vaccins à la HAS



1. Saisine de la HAS et choix de la procédure d'instruction

1.1 Modalités de saisine de la HAS

Le Ministère chargé de la Santé peut saisir le Collège de la HAS de toute demande relative à l'élaboration des recommandations vaccinales. Les associations agréées de patients ainsi que les Collèges nationaux de professionnels ou sociétés savantes peuvent également lui suggérer des travaux en matière de vaccination. Certaines saisines peuvent être intégrées au programme de travail de la HAS. Le Collège délègue ses instructions à la CTV.

Toute **demande** d'élaboration d'une recommandation doit être motivée et doit comporter un [argumentaire précis pour la justifier et en préciser la finalité.](#)

Une **entreprise pharmaceutique** commercialisant un vaccin qui souhaite solliciter son inscription au calendrier vaccinal ou la modification du calendrier vaccinal doit en faire la demande au Ministère chargé de la santé et simultanément à la HAS. Pour l'instruction de sa demande, l'entreprise doit soumettre en complément à la HAS un bordereau CTV et, le cas échéant, un dossier type CTV conforme à la notice de dépôt. L'entreprise y précise ses revendications en termes de stratégie vaccinale (élaboration d'une nouvelle stratégie vaccinale, révision ou intégration à une recommandation existante).

- Si l'entreprise anticipe la nécessité d'établir une **recommandation en vue d'élaborer ou de modifier une stratégie vaccinale**, elle en informe la HAS dès le pré-dépôt de son dossier auprès de l'agence d'enregistrement (EMA ou ANSM) ou à défaut lors du dépôt de sa demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de modifications majeures de l'AMM (variation de type 2 telle qu'une extension d'indication). L'entreprise transmet à la HAS une copie de la synthèse relative au produit et à son programme de développement clinique ainsi que de la version préliminaire du RCP telles que déposées à l'agence d'enregistrement.
- Si l'entreprise anticipe une **recommandation en vue de définir les conditions d'intégration d'un vaccin à une stratégie vaccinale établie**, elle soumet à la HAS lors de l'avis positif de l'agence d'enregistrement ou à défaut lors de l'obtention de l'AMM ou de la modification d'AMM, un dossier type CTV.

En cas de demande d'inscription ou de renouvellement d'inscription d'un vaccin sur les listes des spécialités remboursables et/ou agréées aux collectivités, l'entreprise pharmaceutique soumet également les dossiers types de transparence (CT) et d'efficience (CEESP) à la HAS conformément aux procédures de dépôt de ces Commissions.

1.2 Choix de la procédure d'instruction

Le Bureau de la CTV procède à un examen préalable des saisines (bien-fondé, périmètre, faisabilité et délais de réponse) et décide du type de procédure à mettre en œuvre. Il peut demander des informations complémentaires au demandeur. Le cas échéant, il propose de redéfinir le périmètre de la demande et/ou les délais de réponse.

Si la recommandation vise à élaborer ou modifier une stratégie vaccinale, l'instruction est réalisée selon une procédure RECOVAC.

Si la recommandation vise à définir les conditions d'intégration d'un vaccin à une stratégie vaccinale déjà établie, l'instruction est réalisée selon une procédure AVIVAC.

L'entreprise pharmaceutique est informée si la finalité de la recommandation définie par le Bureau n'est pas conforme à celle anticipée lors de sa demande.

L'évaluation d'un dossier peut être suspendue à l'initiative du Bureau de la CTV à tout moment de la procédure d'instruction pour l'un des motifs suivants : dossier incomplet, demandes de précisions ou données nouvelles.

En cas de retrait de sa demande d'AMM, l'entreprise pharmaceutique en informe le Bureau de la CTV.

Les procédures d'élaboration des recommandations de la CTV sont les suivantes :

► **Procédure RECOVAC en vue d'élaborer ou de modifier une stratégie vaccinale :**

La procédure RECOVAC est mise en œuvre dès lors qu'il est nécessaire :

- d'établir des recommandations vaccinales en France (recommandation en population générale ou population particulière, nécessité d'un programme de rattrapage...) pour un nouveau vaccin sur la base de critères médicaux et/ou économiques ;
- ou de proposer une évolution de la stratégie vaccinale existante dès lors que de nouvelles études ou données épidémiologiques et économiques le justifient.

La procédure RECOVAC s'applique à toute demande susceptible de conduire à l'établissement ou à la modification d'une recommandation vaccinale faisant suite à :

- la disponibilité d'un nouveau vaccin ou à un changement de valences vaccinales ;
- l'éligibilité d'une nouvelle population ou un changement de la population cible d'un vaccin donné.

► **Procédure AVIVAC relative à un vaccin ne modifiant pas la stratégie vaccinale établie :**

La procédure AVIVAC est mise en œuvre dès lors qu'il n'est pas nécessaire de modifier les recommandations vaccinales établies et dès lors qu'aucune nouvelle étude ou donnée épidémiologique ne les remettent en question.

Elle vise à définir les conditions dans lesquelles un vaccin s'intègre à la stratégie vaccinale déjà établie.

Elle s'applique à toute demande non susceptible de modifier la stratégie vaccinale déjà établie faisant suite à :

- la disponibilité d'un nouveau vaccin ;
- une extension d'indication ou à une modification majeure d'AMM.

► **Procédure en cas de saisine en situation d'urgence :**

Une procédure de réponse aux saisines en situation d'urgence est mise en œuvre dans les situations définies au chapitre 5.

Le dépôt de dossier auprès de la CTV ne dispense pas l'entreprise pharmaceutique de déposer un dossier auprès de la CT et, le cas échéant, auprès de la CEESP en vue de l'inscription ou du renouvellement d'inscription d'un vaccin sur les listes des spécialités remboursables et/ou agréées aux collectivités.

2. Étapes d'élaboration d'une recommandation selon la procédure RECOVAC

Les principales étapes d'élaboration d'une recommandation vaccinale selon la procédure RECOVAC sont les suivantes :

- ▶ Phase préliminaire :
 - Constitution d'un groupe thématique (GT) de la CTV,
 - Cadrage,
 - Réunion précoce avec l'entreprise pharmaceutique le cas échéant.
- ▶ Phase 0 : Dépôt d'un dossier type CTV par l'entreprise pharmaceutique.
- ▶ Phase 1 : Élaboration d'un avant-projet de recommandation vaccinale par le GT.
- ▶ Phase 2 : validation du projet de recommandation vaccinale par la CTV.
- ▶ Phase 3 : Consultation publique.
- ▶ Phase 4 : validation du projet de recommandation vaccinale par la CTV avec restitution de la consultation publique.
- ▶ Phase 5 : Adoption définitive de la recommandation vaccinale par le Collège.

Figure 2. Différentes phases de la procédure RECOVAC

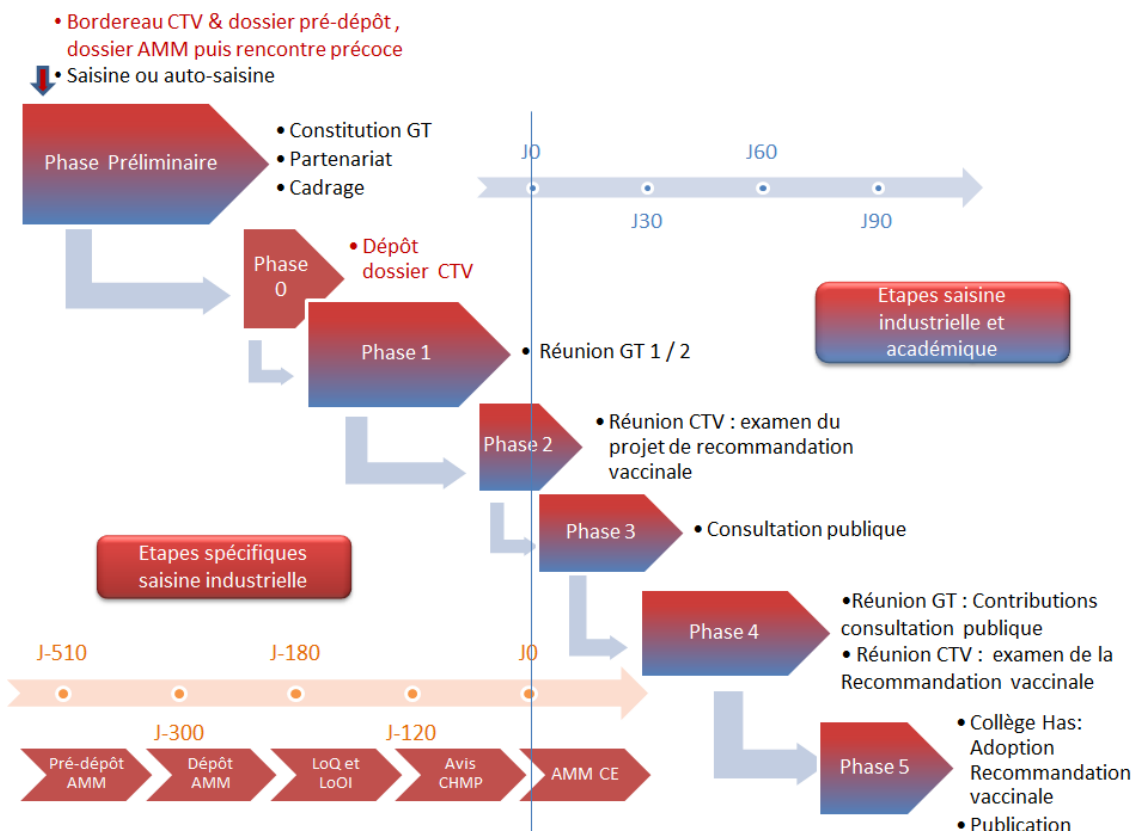


Tableau 1. Synthèse des étapes de la procédure RECOVAC faisant suite à la demande d'une entreprise pharmaceutique

Phases	Délais	Action entreprise pharmaceutique	Action HAS
Préliminaire	À partir de J - 510	<ul style="list-style-type: none"> • Soumission d'un bordereau CTV • Soumission du dossier de pré-dépôt de demande d'AMM (tel qu'adressé à l'agence d'enregistrement) 	<ul style="list-style-type: none"> • Constitution d'un GT • Le cas échéant, sélection d'une équipe de recherche en vue de la modélisation médico-économique • Réunion du GT : cadrage de la recherche documentaire et définition des choix structurants de la modélisation médico-économique • Réunion de la CTV puis du Collège : adoption de la note de cadrage par la CTV et présentation au Collège
	< J - 300	<ul style="list-style-type: none"> • Le cas échéant, réunion précoce 	
	J - 300	Soumission du dossier de demande d'AMM (modules 1, 2 et 5 ¹ tel que déposés à l'agence d'enregistrement)	
0	J-181	<ul style="list-style-type: none"> • Soumission du dossier type CTV 	
1			<ul style="list-style-type: none"> • Réunion(s) du GT : élaboration et rédaction d'un avant-projet de recommandation vaccinale
2	J 0 (= AMM)		<ul style="list-style-type: none"> • Réunion de la CTV : examen du projet de recommandation vaccinale
3	Avant J 30	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse à la consultation publique • Soumission d'un dossier type à la CT et à la CEESP le cas échéant 	<ul style="list-style-type: none"> • Consultation publique • Recueil des contributions (parties prenantes, sociétés savantes, patients et usagers)
4	J 60		<ul style="list-style-type: none"> • Réunion de la CTV et le cas échéant, du GT : examen de la recommandation vaccinale avec restitution de la consultation publique
5	J 90		<ul style="list-style-type: none"> • Réunion du Collège : adoption de la recommandation vaccinale et publication

Pour les entreprises pharmaceutiques, les délais en fonction de l'octroi de l'AMM (J0) sont mentionnés à titre indicatif dans le Tableau 1 (ci-dessus) et dans la

► Phase préliminaire :

- Constitution d'un groupe thématique (GT) de la CTV,
- Cadrage,
- Réunion précoce avec l'entreprise pharmaceutique le cas échéant.

¹ Le module 1 correspond aux données administratives et aux propositions relatives à l'information sur le produit (RCP). Le module 2 correspond à la synthèse des données qualités, précliniques et cliniques. Le module 5 correspond aux données cliniques d'efficacité et de sécurité.

- ▶ Phase 0 : Dépôt d'un dossier type CTV par l'entreprise pharmaceutique.
- ▶ Phase 1 : Élaboration d'un avant-projet de recommandation vaccinale par le GT.
- ▶ Phase 2 : validation du projet de recommandation vaccinale par la CTV.
- ▶ Phase 3 : Consultation publique.
- ▶ Phase 4 : validation du projet de recommandation vaccinale par la CTV avec restitution de la consultation publique.
- ▶ Phase 5 : Adoption définitive de la recommandation vaccinale par le Collège.

Figure 2 (page 9).

2.1 Phase préliminaire

▶ Constitution d'un GT et cadrage

Après réception de la saisine ou du **bordereau de dépôt** CTV (± accompagné du dossier de pré-dépôt), la mise en œuvre de la procédure RECOVAC est décidée par le Bureau de la CTV.

Le bureau décide de la composition d'un GT de la CTV.

Les services de la HAS (SEESP, SEM, SD) sont chargés de définir le cadrage de la recherche documentaire et les choix méthodologiques qui permettront de réaliser la modélisation médico-économique avec l'appui du GT de la CTV. Ces choix méthodologiques, qualifiés de structurants par la HAS, déterminent notamment les objectifs de l'évaluation, la méthode et le(s) critère(s) de résultat, les populations d'analyse, les interventions à comparer, l'horizon temporel, la perspective et le taux d'actualisation.

Une note de cadrage est discutée en GT, elle est ensuite adoptée par la CTV puis présentée par le Président de la Commission au Collège de la HAS à l'occasion d'une réunion d'orientation et d'information.

Les choix structurants de la modélisation médico-économique sont adressés à l'entreprise pharmaceutique pour l'informer des choix opérés par la HAS.

La HAS peut conclure un contrat, une convention ou un marché avec des équipes de recherche pour conduire la modélisation médico-économique. La sélection de l'équipe de recherche est réalisée par le Bureau de la CTV avec l'appui des services de la HAS. Les membres de l'équipe de recherche peuvent être entendus lors des réunions du GT.

▶ Réunion précoce (uniquement pour les entreprises pharmaceutiques)

En amont du dépôt des dossiers, une réunion précoce peut être demandée par l'entreprise à la HAS (SEM et SEESP). Cette réunion a pour objet de préciser la structuration des dossiers CTV, de transparence et d'efficacité qui seront soumis par l'entreprise pharmaceutique.

Cette réunion est l'occasion de discuter des choix structurants relatifs aux modèles médico-économiques mis en œuvre par la HAS et par l'entreprise pharmaceutique.

▶ Transmission de la copie du dossier d'enregistrement d'AMM

À la date de soumission de la demande d'AMM, l'entreprise pharmaceutique adresse à la HAS une copie des modules 1, 2 et 5 du dossier de demande d'AMM ou du dossier de modification d'AMM déposés auprès de l'agence d'enregistrement.

2.2 Phase 0 : Dépôt du dossier type CTV

Dans le cadre d'une instruction faisant suite à la demande d'une entreprise pharmaceutique, l'entreprise dépose le **dossier type CTV** à la date de soumission des réponses à la liste des questions de l'agence d'enregistrement. Ce dossier inclut les revendications de l'entreprise pharmaceutique relatives à la place dans la stratégie vaccinale et la population cible, il comprend également une synthèse des données épidémiologiques françaises, des données cliniques (efficacité et tolérance), des données médico-économiques et des recommandations internationales.

Pour tout autre demandeur, la réception de l'argumentaire justifiant la saisine tient lieu de dépôt de dossier auprès de la CTV.

2.3 Phase 1 : Élaboration d'un avant-projet par le GT

Les services de la HAS réalisent une synthèse de l'ensemble des données disponibles, en particulier des données bibliographiques issues de la revue systématique de la littérature, en complément de celles présentées dans le dossier type CTV déposé par l'entreprise pharmaceutique ou présentées dans l'argumentaire déposé par les autres demandeurs.

Sur le fondement de la synthèse présentée par les services de la HAS, le GT de la CTV établit un avant-projet de recommandation vaccinale. Le GT se réunit autant de fois que nécessaire.

Le GT peut décider d'auditionner des experts présentant un conflit d'intérêts si leur expertise présente un intérêt scientifique indispensable et qu'il n'a pas été trouvé d'expert de compétence équivalente qui n'ait pas de conflit d'intérêt, conformément à la Charte de l'expertise sanitaire.

2.4 Phase 2 : Adoption du projet de recommandation par la CTV

La Commission peut se réunir en séance dès la notification de l'AMM.

Elle adopte le projet de recommandation, le cas échéant, après y avoir apporté des modifications.

2.5 Phase 3 : Consultation publique

La HAS diffuse sur son site internet le projet de recommandation vaccinale dans le cadre d'une consultation publique.

Une synthèse mettant en évidence les principaux points soulevés par les contributions peut-être rédigée par les services de la HAS.

2.6 Phase 4 : Adoption du projet de recommandation par la CTV

Les résultats de la consultation publique donnent lieu à discussion en séance de la Commission et, éventuellement, en séance du groupe thématique sur décision du Bureau.

Le projet de recommandation vaccinale est enrichi des résultats de cette consultation soit par des éléments ou éclairages nouveaux soit par la documentation des divergences relatives aux pratiques ou à sa mise en œuvre.

Les conclusions de la recommandation peuvent faire l'objet de reformulations notamment si celles figurant au projet mis en consultation ont entraîné des interprétations différentes ou ont été considérées comme ambiguës.

La Commission adopte la recommandation, le cas échéant, après y avoir apporté des modifications.

2.7 Phase 5 : Adoption de la recommandation par le Collège

La recommandation est présentée par le Président de la Commission à la délibération du Collège de la HAS pour adoption. Elle est ensuite publiée sur le site internet de la HAS.

3. Étapes d'élaboration d'une recommandation selon la procédure AVIVAC

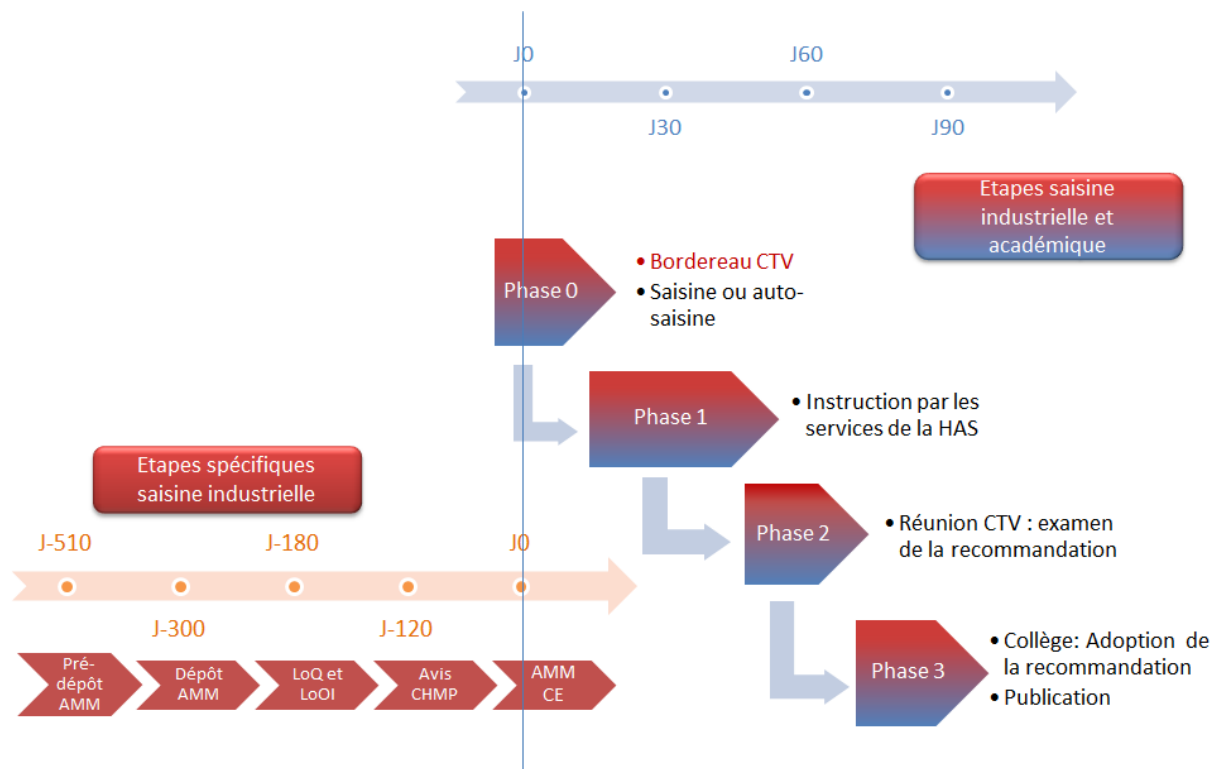
Le choix de la procédure AVIVAC est validé par le Bureau de la CTV après réception du bordereau CTV et d'un dossier type CTV conforme à la notice de dépôt. Ces éléments doivent être déposés lors de l'avis positif de l'agence d'enregistrement ou, à défaut, lors de l'obtention de l'AMM ou de la modification d'AMM.

Les principales étapes d'instruction sont les suivantes :

- ▶ Phase 0 : Dépôt du dossier type CTV
- ▶ Phase 1 : Instruction du dossier par les services de la HAS
- ▶ Les services de la HAS effectuent la synthèse et l'analyse scientifique des données disponibles nécessaires pour préparer le projet de recommandation de la CTV.
- ▶ Phase 2 : Adoption du projet de recommandation par la CTV
- ▶ Sur le fondement de la synthèse des services de la HAS, la CTV adopte le projet de recommandation relative aux conditions d'intégration du vaccin dans la stratégie vaccinale
- ▶ Phase 3 : Adoption de la recommandation par le Collège

La recommandation est ensuite présentée par le Président de la Commission à la délibération du collège de la HAS pour adoption. Elle est ensuite publiée sur le site internet de la HAS.

Figure 3. Différentes phases de la procédure AVIVAC



4. Étapes d'élaboration d'une recommandation en cas de saisine en situation d'urgence

Les situations d'urgence concernent :

- Les tensions, ruptures d'approvisionnement ou arrêts de commercialisation de vaccin nécessitant d'établir des recommandations sur les personnes à vacciner préférentiellement et les modalités de vaccination ;
- Les alertes de pharmacovigilance susceptibles de remettre en cause la stratégie vaccinale ;
- Toute situation épidémique inhabituelle nécessitant des adaptations des recommandations existantes.

Les services de la HAS et le Bureau de la CTV sont en charge d'organiser la réponse à ces saisines.

Lorsque la Commission est dans l'impossibilité de se réunir avant la date à laquelle une réponse de la HAS est attendue, le Bureau, avec l'appui des services, élabore un projet de recommandation. Le projet est ensuite présenté au collège par le Président de la Commission pour adoption.

La Commission peut proposer au Collège d'élaborer des recommandations faisant suite à la réponse apportée en situation d'urgence lorsqu'elle le juge nécessaire.

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr