

**NOTE DE CADRAGE****Stratégie vaccinale contre la Covid-19****Stratégie de déploiement des vaccins disponibles**

Validée par le Collège le 23 juillet 2020

**Date de la saisine** : 13 juillet 2020**Demandeur** : auto-saisine et saisine DGS**Service(s)** : Service évaluation économique et santé publique**Personne(s) chargée(s) du projet** : Clément Piel, Sophie Tchakamian, Laura Zanetti (pilotage) en binôme avec certains experts pilotes de la Commission Technique des Vaccinations : Dominique Abiteboul, Jean Du Breuillac, Daniel Floret, Olivier Epaulard, Jean Daniel Lelièvre

## 1. Présentation et périmètre

### 1.1. Demande

La HAS a été mobilisée par le Ministère de la recherche, le Ministère de la santé et des solidarités pour piloter le « *work package* » 3 relatif à la politique vaccinale de la task force interministérielle Vaccins COVID-19 dont la finalité est de définir une stratégie globale de préparation au déploiement de la vaccination de la population française contre la Covid-19.

Cette sollicitation s'inscrit dans le cadre des missions de la HAS qui, conformément à l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale, est chargée de participer à l'élaboration de la politique de vaccination et d'émettre des recommandations vaccinales, y compris en situation d'urgence à la demande du ministre chargé de la santé. Elle aura donc à émettre dans des délais contraints des recommandations vaccinales visant à aider à la décision pour définir la politique vaccinale contre le SARS-CoV-2 en France.

La HAS a par ailleurs été saisie par la DGS le 13 juillet pour engager une réflexion sur la stratégie vaccinale d'utilisation d'un vaccin contre le SARS-CoV-2 en France et élaborer les différents scénarios de vaccination envisageables sur la base des données actuellement disponibles.

Il est attendu à terme que la HAS élabore des recommandations sur la stratégie vaccinale qui encadrera l'utilisation des vaccins dès leur arrivée et sur les modalités de mise en œuvre de la vaccination en précisant notamment :

- pour la stratégie vaccinale : l'âge de la vaccination, les populations cibles (populations à risque, personnes âgées, personnes en contact des personnes vulnérables...), les schémas de vaccination et le rapport cout-efficacité de la stratégie. Elle pourra également positionner entre eux différents vaccins, le cas échéant ;

- pour les modalités de mise en œuvre de la vaccination : l'identification des professionnels de santé habilités à vacciner et les modalités de suivi des personnes vaccinées.

## 1.2. Contexte

En décembre 2019 est constatée l'émergence d'une nouvelle maladie, la COVID-19, due à un nouveau coronavirus SARS-CoV-2. Ayant pour point de départ, la ville de Wuhan en Chine, l'épidémie de COVID-19 a diffusé en quelques semaines en Chine et émergé sur tous les continents, avec 188 pays touchés, conduisant à une pandémie mondiale déclarée par l'OMS le 11 mars 2020<sup>1</sup>.

Au niveau mondial, 13,5 millions de cas confirmés ont été recensés depuis le 31 décembre 2019, dont 2,6 millions en Europe, et 583 892 personnes sont décédées dans le monde, dont 198 456 en Europe<sup>2</sup>.

### Les formes cliniques et les populations à risque de forme sévère

L'infection Covid-19 s'exprime de façon très diverse avec des formes asymptomatiques (mais pouvant être contagieuses), des formes modérées plus ou moins symptomatiques avec des signes généraux et des atteintes pulmonaires, et des formes graves, d'emblée ou vers le 7ème jour d'évolution. Ces formes sévères sont principalement marquées par une pneumopathie grave (nécessitant une prise en charge dans un service de réanimation), voire un sepsis ou encore une atteinte multi-viscérale. Dans ces formes graves, sont également observés un syndrome inflammatoire intense (souvent qualifiée de « tempête cytokinique »), une thrombopénie, une lymphopénie T et NK ou une thrombophilie à l'origine d'évènements thrombo-emboliques.

Il est apparu rapidement que les formes sévères concernent plus particulièrement les personnes âgées et/ou présentant des comorbidités. En France, à partir des données épidémiologiques, le Haut Conseil de la santé publique<sup>3</sup> (HCSP) a défini des populations à risque de développer une forme sévère de COVID-19. Il s'agit des :

- personnes âgées de plus de 65 ans,
- personnes ayant certaines comorbidités : antécédents cardiovasculaires, diabète non équilibré ou présentant des complications, pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale ; insuffisance rénale chronique dialysée ; cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie).

Par analogie avec les autres maladies respiratoires, le HCSP a également retenu comme facteurs de risque la grossesse au 3ème trimestre ainsi que l'immunodépression congénitale ou acquise, les cirrhose au stade B, l'obésité correspondant à un indice de masse corporelle > 30 Kg/m<sup>2</sup>, un antécédent de splénectomie ou une drépanocytose homozygote.

Il convient de souligner que certaines données anglaises suggèrent que l'âge serait le facteur de risque prépondérant<sup>4</sup>.

### L'épidémie en France

<sup>1</sup> <https://www.who.int/fr/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

<sup>2</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 situation update worldwide, as of 16 July 2020 disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>

<sup>3</sup> Haut conseil de la santé publique. Actualisation du 20 avril 2020 de l'avis relatif aux personnes à risque de forme grave de Covid-19 et aux mesures barrières spécifiques à ces publics. Paris: HCSP; 2020. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=807>

<sup>4</sup> Williamson E, Walker A, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton C, *et al.* OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients [preprint] 2020. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>

La France est confrontée à une vague épidémique depuis février qui s'est diffusée à tout le territoire en mars 2020.

Depuis le début de l'épidémie, Santé publique France a recensé 168 810 cas confirmés par diagnostic RT-PCR (Données SI-DEP), 105 750 personnes ont été hospitalisées (dont 18 495 en réanimation), 78 820 personnes sont rentrées à domicile, 30 120 personnes sont décédées, dont 19 579 personnes au sein des établissements hospitaliers et 10541 dans les établissements sociaux et médico-sociaux<sup>5</sup>, <sup>6</sup>.

L'âge médian des patients ayant été hospitalisés depuis le 1er mars est de 72 ans et 53% sont des hommes<sup>7</sup>. Par ailleurs, depuis le 16 mars, 79% des personnes admises en réanimation présentent au moins une co-morbidité et 54% sont âgés de 65 ans et plus<sup>8</sup>. Parmi les personnes décédées du 1er mars au 6 juillet 2020, 91 % sont âgées de 65 ans et plus. Des comorbidités sont rapportées pour 66 % d'entre elles<sup>6</sup>. Sur l'ensemble des décès certifiés électroniquement, 3 % des personnes décédées ne présentaient cependant pas de comorbidité et étaient âgées de moins de 65 ans. Les enfants restent peu touchés par la Covid-19 (moins de 1% des patients hospitalisés et des décès)<sup>6</sup>.

Le système de santé dans son ensemble a dû se réorganiser pour faire face à l'afflux considérable de malades. Les services hospitaliers d'urgence et de réanimation ont subi une extrême tension et la gestion difficile de l'infection COVID-19 en EHPAD a eu des conséquences majeures pour tous les résidents.

Les professionnels de santé ont été particulièrement exposés au SARS-CoV-2, du fait des interactions avec les patients d'une part et de l'insuffisance parfois rapportée de matériel de protection disponible (masques, surblouses, ...). Au 21 juin, 31 171 cas ont été rapportés chez les professionnels des établissements de santé (ES). Parmi eux, 26 191 (84%) sont des professionnels de santé. Les infirmiers (29%), aides-soignants (24%), sont les professions les plus représentées.

Les mesures de confinement mis en œuvre le 17 mars 2020 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire (article 4 de la loi n° 2020-290 du 23 mars 2020<sup>9</sup>), ont permis de freiner drastiquement l'évolution de l'épidémie, en réduisant le nombre de reproduction de 2,90 à 0,67 (réduction de 77%)<sup>10</sup>, et de réduire la tension sur les services de santé, en particulier des services hospitaliers d'urgence et de réanimation.

Selon une enquête de séroprévalence, 6,7 % de la population de France métropolitaine aurait été infectée par le SARS-CoV-2 avant mi-avril 2020 (soit 4 368 000 personnes)<sup>6</sup>.

## La situation épidémique actuelle

---

<sup>5</sup> Ministère des solidarités et de la santé. Communiqué de presse du 15 juillet 2020. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2020 [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cp\\_dgs\\_point\\_de\\_situation\\_covid-19\\_150720.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cp_dgs_point_de_situation_covid-19_150720.pdf)

<sup>6</sup> Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 09 juillet. Saint-Maurice: SPF; 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-9-juillet-2020>

<sup>7</sup> Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 18 juin 2020. Saint-Maurice: SPF; 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/260891/2645733>

<sup>8</sup> Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 4 juin 2020. Saint-Maurice: SPF; 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/257630/2628879>

<sup>9</sup> Loi n° 2020-290 du 23 mars 2020 d'urgence pour faire face à l'épidémie de covid-19. Journal Officiel; 24 mars 2020. [https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2020/3/23/PRMX2007883L/jo/article\\_4](https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2020/3/23/PRMX2007883L/jo/article_4)

<sup>10</sup> Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, *et al.* Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* 2020:eabc3517. <http://dx.doi.org/10.1126/science.abc3517>

Au 7 juillet 2020, le virus continue de circuler en France et la circulation du virus tend à augmenter en métropole. En Guyane, qui est passée au stade 3 le 15 juin 2020, l'épidémie continue sa progression et le pic épidémique n'a pas encore été dépassé. A Mayotte, l'épidémie est désormais en phase décroissante, bien que la circulation virale reste à un niveau élevé<sup>6</sup>.

Entre le 9 mai et le 8 juillet, près de 333 nouveaux clusters à l'origine de 5 111 cas ont été répertoriés (hors EHPAD et milieu familial restreint) en France métropolitaine et dans les départements et régions d'outre-mer<sup>6</sup>. Ces clusters concernent notamment des établissements de santé (22 %), des entreprises (18 % en entreprises privées et publiques, hors santé) et des personnes en situation de précarité et de vulnérabilité (14 % en établissements d'hébergement social et d'insertion et 5% en communautés vulnérables). Au 8 juillet, 68 clusters étaient toujours en cours d'investigation, dont 17 sont considérés à diffusion communautaire : 15 en Guyane et 2 en métropole (en Normandie et en Pays de Loire). En EPHAD, qui constitue une collectivité particulière, le bilan s'élève à 104 clusters à l'origine de 1 298 cas.

Parmi ces clusters, aucun ne témoigne à ce jour d'une transmission communautaire non contrôlée en France métropolitaine<sup>6</sup>.

En Europe une recrudescence des cas est rapportée dans plusieurs pays d'Europe centrale et d'Europe de l'Est depuis la mi-juin (Ukraine, Moldavie, Roumanie, Pologne, Bulgarie, certains pays des Balkans) et l'épidémie reste active en Suède. Dans les pays de l'Europe de l'Ouest et du Sud, le niveau de transmission communautaire se maintient à un niveau faible par rapport aux vagues épidémiques survenues en mars-avril. Au 7 juillet, le taux d'incidence en France au cours des 14 derniers jours était de 11,3 / 100 000 habitants et il était comparable à celui rapporté dans les pays limitrophes. L'émergence de nouveaux clusters est cependant rapportée dans plusieurs pays dont certains critiques comme au Portugal (Lisbonne) ou en Allemagne (Gütersloh, Warendorf) ainsi qu'au Royaume – Uni (Leicester) et dans plusieurs régions d'Espagne et du Portugal, conduisant à la remise en place de mesures restrictives et des confinements localisés<sup>6</sup>.

L'observation dans plusieurs continents de clusters critiques (notamment en Chine), voire même de recrudescence épidémique post-confinement (notamment en Iran) rend l'hypothèse d'une reprise épidémique vraisemblable en France dès lors que le virus circule toujours sur le territoire. Par ailleurs, le Brésil et les États-Unis figurent parmi les pays où la circulation du virus reste la plus active. La circulation s'intensifie également dans certains pays d'Afrique (Algérie, Égypte, Afrique du Sud).

### **Les attentes sont donc aujourd'hui forts vis-à-vis des traitements et des vaccins.**

Depuis les épidémies de SARS-CoV (2002-2003) et de MERS-CoV (2012 à nos jours), aucun vaccin contre un coronavirus n'a encore été mis au point.

Dans le cas du SRAS-CoV, plusieurs vaccins avaient été testés sur des animaux, mais l'épidémie ayant pris fin avant la fin de leur développement, aucun d'entre eux n'a fait l'objet d'essais cliniques chez l'homme.

L'identification de plusieurs antigènes cibles d'une part (protéine de la nucléocapside, protéine S [spike] permettant la fixation au récepteur ACE-2, sous-unités S1 et S2 de la protéine S, et domaine RBD de la protéine S, PIpro, MTase) et la diversité des plateformes de production disponibles (vaccin vivant atténué, vaccin inactivé, vecteur viral, vaccin protéique recombinant sous-unitaire avec ou sans adjuvant, vaccin à ARNm ou à ADN) d'autre part, ont permis le développement accéléré de

plus d'une centaine de candidats vaccins dont au moins 23 font l'objet d'essais cliniques de phase I et II et III chez l'homme (Liste OMS actualisée au 15 juillet 2020) <sup>11</sup>.

**Dans le cadre de la pandémie de COVID-19, l'enjeu est donc de concevoir un vaccin le plus efficace et le plus sûr possible en un temps record.** Ces vaccins dès lors qu'ils auront démontré leur sécurité et leur efficacité, constitueront le meilleur outil de prévention et de lutte contre la pandémie, en complément des mesures barrières indispensables, des mesures de détection et de gestion des chaînes de transmission et des cas groupés, et d'éventuels traitements.

**À ce stade, des avis préliminaires sont déjà publiés par certains pays ou organisations internationales pour définir les populations prioritaires pour la vaccination** (ECDC pour la Commission Européenne<sup>12</sup>, ACIP aux Etats-Unis<sup>13</sup>, JCVI au Royaume-Uni<sup>14</sup>, Conseil supérieur de la santé en Belgique<sup>15</sup>) et estimer ainsi les quantités de vaccins nécessaires sur leur territoire. **Si tous soulignent que les données sont encore très précoces et les incertitudes nombreuses** eu égard à l'évolution des connaissances sur la maladie COVID-19 et aux caractéristiques des différents vaccins candidats en cours de développement, ces avis préconisent, à ce stade de la réflexion, de vacciner en priorité les professionnels du secteur de la santé et les professionnels ayant une activité considérée essentielle ainsi que les personnes à risque de développer une forme grave de la maladie en raison de leur âge ou de leur comorbidités.

En France, un premier avis relatif à la stratégie de vaccination contre le Sars-CoV-2 a été formulé par les experts appartenant à CARE, au Comité scientifique COVID-19 et au Comité scientifique Vaccins COVID-19 à la demande du Premier Ministre<sup>16</sup>.

Dans cet avis sont identifiées plusieurs populations prioritaires pour une vaccination contre le COVID-19. Sont considérées « en toute première priorité » : les populations à risque d'exposition professionnelle, avec une « *priorité très élevée* » concernant « *les personnels de santé les plus exposés par leur métier/activité et les professionnels au contact de personnes les plus vulnérables* » ; « *les personnes à risque du fait de leur âge ou de leur état de santé et en particulier les personnes de 65 ans et plus* » (sous réserve d'un vaccin efficace chez les personnes âgées), « *les personnes de moins de 65 ans souffrant de pathologies chroniques, les obèses* » ; « *les personnes vivant en situation de grande précarité* ».

D'autres populations sont considérées « *en seconde priorité* » : « *les populations des départements et régions d'outre-mer en cas de pénurie de lits de réanimation (et n'appartenant pas aux groupes déjà priorisés)* » et, « *les personnes vivants dans des établissements fermés à risque accru de trans-*

---

<sup>11</sup> Organisation mondiale de la santé. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [En ligne]. Genève: OMS; 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> consulté le 15 juillet 2020.

<sup>12</sup> Blue print for an EU vaccination plan for COVID 19 \_ European Commission

<sup>13</sup> ACIP Meeting June 24, 2020. COVID-19 vaccine prioritization considerations ; Work Group considerations and next steps.

<sup>14</sup> Joint Committee on Vaccination and Immunisation: interim advice on priority groups for COVID-19 vaccination -Independent report - Published 18 June 2020 <https://www.gov.uk/government/publications/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi/interim-advice-on-priority-groups-for-covid-19-vaccination>

<sup>15</sup> Conseil supérieur de la santé. Stratégie de vaccination contre le Covid-19 en Belgique. <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9597-strategie-de-vaccination-covid-19#anchor-37490>

<sup>16</sup> VACCINS CONTRE LE SARS-CoV-2 - UNE STRATEGIE DE VACCINATION ; Avis du CARE – Comité scientifique COVID-19 – Comité Vaccin COVID-19 du 9 JUILLET 2020 [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis\\_vaccins\\_9\\_juillet\\_2020\\_-\\_care\\_-\\_conseil\\_scientifique\\_-\\_comite\\_vaccin.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_vaccins_9_juillet_2020_-_care_-_conseil_scientifique_-_comite_vaccin.pdf)

*mission (prisons, établissements pour personnes en situation de handicap, établissements psychiatriques) », « les personnels ayant un emploi stratégique (à titre d'exemple, policiers, pompiers, militaires actifs...) »*

Ce groupe d'experts fait également état de réflexions préliminaires sur les modalités de la vaccination que la HAS aura à préciser (organisation de la campagne, les professionnels vaccinateurs...).

### 1.3. Enjeux

La crise inédite du SARS-CoV-2 conduit à l'identification de nombreux enjeux susceptibles d'avoir un impact sur la politique vaccinale :

- Des **enjeux de recherche** liés à l'avancement des connaissances sur le virus (son infectiosité, ses dynamiques de transmission, et ses conséquences cliniques variées à court et à long termes) ainsi que des enjeux liés au développement accéléré des différents candidats vaccins, tout en garantissant leur efficacité et leur sécurité ;
- Des **enjeux industriels** pour permettre une fabrication rapide à grande échelle et une mise à disposition précoce pour satisfaire les besoins en vaccins au niveau mondial ;
- Des **enjeux économiques**, des enjeux géopolitiques nécessitant d'établir des pré-commandes de doses vaccinales pour sécuriser l'offre de vaccins sur le territoire national ;
- des **enjeux à la fois sociétaux et éthiques**, notamment d'accès universel au vaccin pour permettre un accès équitable à la vaccination, y compris aux populations les plus vulnérables, dans un contexte où la disponibilité progressive des doses de vaccins imposera des choix quant aux populations à vacciner en priorité ; la dimension éthique de ces choix, leur acceptabilité sociale ainsi que l'acceptabilité de la vaccination en elle-même au sein des différentes populations devront être prises en considération car elles sont indispensables à l'application de la politique vaccinale ;
- Des enjeux relatifs à **l'organisation des soins** afin de définir les clés d'une campagne de vaccination optimale avec les acteurs de système de santé susceptibles d'être mobilisés pour lutter contre une éventuelle recrudescence épidémique

### 1.4. Cibles

L'ensemble des acteurs du système de santé, pouvoirs publics, professionnels en particulier de santé et usagers est susceptible d'être concerné par les recommandations.

### 1.5. Objectifs

Dans une perspective d'aide à la décision et en réponse à la saisine de la DGS et dans le cadre des travaux de la Task Force vaccin Covid, l'objectif des travaux de la HAS est **d'élaborer la stratégie vaccinale la plus adaptée à la situation française.**

Comme habituellement<sup>17</sup>, les objectifs du programme de vaccination seront à définir compte tenu de la situation épidémiologique à l'arrivée des vaccins en s'appuyant sur la circulation du SARS-CoV-2 en France, l'état des connaissances épidémiologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 et de sa transmission, les spécificités de la maladie Covid-19, ainsi que sur les caractéristiques des candidats vaccins développés, en particulier leur capacité soit à protéger contre l'infection soit à diminuer la sévérité de la maladie, leur sécurité et leurs conditions de mise à disposition (calendrier réglementaire et quantités de doses disponibles).

<sup>17</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2854880/fr/comment-sont-elaborees-les-recommandations-vaccinales](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2854880/fr/comment-sont-elaborees-les-recommandations-vaccinales)

## 1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

### 1.6.1. Périmètre et axes de travail

La stratégie vaccinale précisera notamment l'âge de la vaccination, les populations cibles éligibles à la vaccination avec différents degrés de priorisation selon les objectifs de vaccination poursuivis, ainsi que les schémas de vaccination. Elle positionnera les différents vaccins selon leur capacité à répondre à ces objectifs, en particulier selon les différences éventuelles entre plateformes (type d'efficacité, schéma d'administration, conditionnement, stockage) et selon leur capacité d'approvisionnement en doses. Enfin, elle précisera les modalités de mise en œuvre de la campagne de vaccination pour permettre un impact optimal de la stratégie.

Les éléments à considérer dans le cadre de la COVID-19 pour l'élaboration d'une stratégie vaccinale sont notamment :

- **l'existence de traitements** curatifs ou prophylactiques (notamment les anticorps monoclonaux) ;
- les stratégies ou situations de vaccination considérées dans les essais (vaccination en anneau, vaccination individuelle ou en collectivités) ;
- les **populations étudiées dans les essais** (âge, comorbidités, exposition, et populations exclues) ;
- le niveau d'immunogénicité, **le type de réponse immunitaire**, sa rapidité d'obtention selon la voie d'administration et sa persistance ;
- la **protection conférée par les vaccins sur l'infection, la maladie et ses complications ou sur la transmission/excrétion virale** ;
- le **profil de sécurité** des vaccins (effets indésirables liés au type de vaccins avec une attention particulière sur d'éventuels phénomènes d'exacerbation de la maladie) ;
- l'évolution des données épidémiologiques sur la **circulation du SARS-CoV-2** (seuil épidémique), et l'évolution des connaissances sur les caractéristiques de la maladie Covid-19 (en particulier l'identification des personnes à risque de formes graves, et des principales voies de contamination) ;
- **l'impact attendu de différentes stratégies vaccinales** tel qu'évalué dans des modèles épidémiologiques et d'éventuelles évaluations médico-économiques ;
- **la disponibilité des doses vaccinales** et le calendrier échelonné de leur mise à disposition ;
- **la dimension éthique et le caractère socialement acceptable** des orientations et choix de priorités à opérer, de leur adaptation itérative dans un contexte évolutif ;
- **l'accès à la population de ces vaccins, les modalités pratiques de vaccination** (professionnels impliqués, lieux de vaccination, suivi des personnes vaccinées) **et l'acceptabilité** de la vaccination par les différentes populations cibles.

Les connaissances sur les caractéristiques de la maladie COVID-19 et du virus SARS-CoV-2 évoluant très rapidement, ces éléments seront régulièrement actualisés et partagés avec les instances françaises (Ministère des Solidarités et de la santé, Santé Publique France, Agence de sécurité sanitaire du médicament, Caisse Nationale d'assurance maladie) et internationales (Organisation mondiale de la santé, Centre européen de contrôle et de prévention des maladies, Agence européenne du médicament) et s'effectueront en lien avec les préconisations formulées par ces organismes.

A ce stade, 4 axes de travail ont été identifiés dont les champs à traiter sont développés ci-après. Ces 4 axes de travail sont investis en parallèle. Ces orientations convergent notamment avec l'avis

du CARE & Comité scientifique COVID-19 & du Comité Vaccin COVID-19 et la Commission européenne.

→ **Axe 1 Épidémiologique : identification des populations à cibler selon les objectifs de la vaccination au regard de l'évolution de l'épidémie et du calendrier de disponibilité des vaccins ;**

Une priorisation des populations fondée sur les objectifs de la vaccination selon le degré de circulation du virus Sars-CoV-2 et sur les degrés de sur-risque de formes graves (facteurs cliniques ou biologiques) ou sur les degrés de sur-risque d'exposition (facteurs individuels ou collectifs) sera réalisée à partir d'une revue de la littérature et des données de surveillance ; La priorisation devra tenir compte de la disponibilité progressive des doses.

Différents scénarios possibles de vaccination seront définis (non mutuellement exclusifs) et révisés à mesure de la production de connaissances et de l'évolution épidémique.

Ces scénarios seront testés à partir des modèles épidémiologiques existants afin de déterminer la stratégie présentant l'impact en santé publique le plus favorable au regard des objectifs de vaccination fixés voire de déterminer la stratégie la plus efficace à terme.

Il est à noter qu'en fin de compte, la stratégie vaccinale pourra correspondre à différents scénarios combinés ou successifs.

→ **Axe 2 : Immunologique : identification de critères pertinents d'évaluation de la réponse vaccinale**

Une analyse des différents types d'immunité stimulée (humorale/cellulaire, systémique/muqueuse) par la vaccination, de leur qualité, de leur rapidité d'obtention vis-à-vis du SARS-CoV-2 ou d'autres coronavirus et de leur persistance sera menée.

Les intérêts et limites des modèles animaux, les avantages et inconvénients des différentes plateformes vaccinales, des voies d'immunisation possibles, l'évolution du virus et de ses mutations, les avantages et inconvénients des différents adjuvants, les possibles effets immunitaires délétères de la vaccination seront analysés.

Ces éléments constitueront un éclairage nécessaire permettant d'appréhender et de distinguer les différents candidats vaccins.

Seront également pris en compte les développements d'autres produits à visée prophylactique comme les anticorps monoclonaux dès lors que leur utilisation pourrait s'avérer complémentaire à celles des vaccins dans certaines situations particulières où l'obtention d'une protection rapide est requise.

→ **Axe 3 : développement des vaccins : identification des caractéristiques des vaccins intéressants et susceptibles d'être rapidement mis à disposition sur le marché français**

:

Une veille de l'état d'avancement des essais cliniques sera assurée afin de définir la pertinence des caractéristiques des vaccins en développement qu'ils soient ou non spécifiques du SARS-CoV-2 (schéma vaccinal étudié, critères d'évaluation retenus pour l'efficacité et la sécurité, populations étudiées). Une analyse critique des résultats des essais sera menée dès publication des résultats pour permettre une évaluation rapide de la place de chacun des vaccins dans la stratégie vaccinale contre le SARS-CoV-2 dès leur mise à disposition ;



➔ **Axe 4 : Mise en place de la campagne de vaccination : identification des modalités possibles de campagne de vaccination**

La couverture vaccinale minimale attendue pour atteindre les objectifs fixés sera définie.

L'acceptabilité de la vaccination au sein des différentes populations sera considérée (revue de la littérature, enquêtes en cours) pour adapter la mise en œuvre de la politique vaccinale et les cibles de communication à privilégier.

Les différentes modalités de vaccination possibles et d'accès à la vaccination seront précisées, en prenant en compte les enjeux en termes d'équité. Seront notamment définis les professionnels « vacinateurs » à impliquer, les lieux possibles de vaccination, en fonction des conditionnements (monodose/multidose) et de leurs conditions de stockage et conservation (congélation, froid).

**La dimension éthique et le caractère socialement acceptable des orientations et choix de priorités à opérer seront également investigués et pris en considération, en particulier pour les travaux des axes 1 et 4.**

Seront exclus du champ de ces travaux : les vaccins thérapeutiques.

## 2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

### 1.7. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

La HAS a mis en place une équipe projet impliquant les équipes internes au SEESP, au service Documentation et Veille Scientifique ainsi que certains membres de la CTV dont le bureau en collaboration avec les équipes de l'ANSM et de Santé publique France. Cette organisation vise à permettre d'investir les 4 axes de travail identifiés quasi simultanément.

Une recherche systématique de la littérature sera menée sur chacun des aspects identifiés au sein des différents axes de travail. Une synthèse des données de la littérature sera effectuée par les équipes projet.

Un partenariat avec les équipes de recherche disposant de modèles épidémiologiques sera contractualisé. Il leur sera demandé d'adapter leurs modèles afin de tester différents scénarios de vaccination (seul ou en combinaison) qui seront définis par la HAS et son groupe de travail.

Pour éclairer les enjeux éthiques, le Conseil pour l'engagement des usagers de la HAS a été saisi et une saisine du Conseil consultatif national d'éthique sur le sujet de la priorisation des populations à vacciner est envisagée.

## 1.8. Composition qualitative des groupes

Des groupes de travail pour chaque axe de travail sont constitués dans un premier temps avec quelques membres de la Commission technique des vaccinations et son bureau. Ces groupes sont chargés dans un premier temps de réaliser une synthèse documentaire sur chaque axe de travail.

Des expertises spécifiques seront ensuite sollicitées au fur et à mesure de l'avancée des travaux en particulier le Centre national de référence des infections respiratoires.

La sollicitation d'experts pourra être envisagée en fonction de la temporalité des travaux au regard des évolutions du contexte (épidémique et disponibilité des vaccins).

Au vu des délais restreints, une sollicitation ciblée des parties prenantes pourra aussi être engagée si besoin.

## 1.9. Productions prévues : un cadre de travail inédit – justifiant des productions séquentielles

Le contexte de développement clinique accéléré des candidats vaccins nécessite de travailler en avance de phase pour définir la stratégie la plus adaptée à la situation française dès la disponibilité des premiers vaccins et selon la disponibilité en doses, stratégie qui pourra évoluer en fonction de l'évolution de l'épidémie et de la disponibilité des vaccins.

Sur la base du suivi des essais (disponible sur le site de l'OMS), les premiers résultats d'efficacité des phases III pourraient être disponibles au cours du dernier trimestre 2020 permettant le cas échéant l'octroi des premières AMM.

Dans le contexte de production de connaissances très évolutives et de fortes incertitudes, des productions intermédiaires sont envisagées pour guider la décision publique.

Des recommandations préliminaires sur différents scénarios de vaccination possibles seront ainsi élaborées et régulièrement actualisés.

Par ailleurs, le développement en parallèle des candidats vaccins imposera des évaluations séquentielles vaccin par vaccin conditionnellement aux échéances d'octroi des autorisations de mise sur le marché des vaccins et aux indications retenues par les autorités d'enregistrement.

## 2. Calendrier prévisionnel des productions

Recommandations préliminaires sur différents scénarios de vaccination possibles

- Date de validation du collège : 23/07/2020

Recommandations séquentielles : le calendrier de production des recommandations séquentielles dépendra de l'évolution du contexte, en particulier concernant les résultats des essais cliniques et les autorisations réglementaires des vaccins ; ces recommandations seront soumises, éventuellement en urgence, à la Commission Technique des Vaccinations (ou à son bureau, cf règlement intérieur de la CTV) puis au collège.

