



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Marcel de Graaff MEP
Parlement européen
ASP 06E240
60, rue Wiertz / Wiertzstraat 60
B-1047 Bruxelles
Belgique

Courriel : marcel.degraaff@europarl.europa.eu

18 octobre 2023
EMA/451828/2023
Agence européenne des médicaments

Mesdames et Messieurs les députés Marcel de Graaff, Gilbert Collard, Francesca Donato, Joachim Kuhs, Mislav Kolakušić, Virginie Joron, Ivan Vilibor Sinčić et Bernhard Zimniok.

Nous vous remercions pour votre courrier du 4 octobre 2023 dans lequel vous demandez la suspension des autorisations de mise sur le marché des vaccins ARNm COVID-19 Comirnaty et Spikevax.

L'Agence européenne des médicaments s'engage à protéger la santé publique en procédant à des évaluations scientifiques approfondies des médicaments destinés à l'UE. Elle veille également à ce que le public et ses représentants au Parlement européen soient informés des raisons pour lesquelles les médicaments sont autorisés et des mesures que nous prenons pour les contrôler une fois qu'ils sont disponibles.

Nous devons également souligner que l'EMA se concentre principalement sur un aspect de la politique de santé de l'UE, à savoir l'autorisation et le suivi des médicaments et des vaccins. Lorsque nos comités scientifiques émettent des recommandations, d'autres organismes, tels que la Commission européenne, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et les autorités nationales chargées de la santé et de la vaccination, peuvent les prendre en considération lorsqu'ils élaborent des politiques d'immunisation visant à protéger le public.

Vous trouverez ci-dessous des réponses directes aux questions que vous soulevez dans votre lettre.

1. Les indications autorisées

Vous déclarez que, sur la base des indications autorisées, les vaccins "ne doivent être administrés qu'à des personnes cherchant à se protéger, et qu'ils ne sont pas autorisés dans le but de réduire la transmission ou les taux d'infection (contrôle de la transmission)". Vous déclarez également que l'indication autorisée ne correspond pas aux utilisations promues par les "sociétés pharmaceutiques, les politiciens et les professionnels de la santé".

Vous avez en effet raison de souligner que les vaccins COVID-19 n'ont pas été autorisés pour prévenir la transmission d'une personne à une autre. Les indications ne concernent que la protection de personnes vaccinées.

Les informations relatives au produit pour les vaccins COVID-19 indiquent clairement que les vaccins sont destinés à une immunisation active pour prévenir le COVID-19. En outre, les rapports d'évaluation de l'EMA sur l'autorisation des vaccins font état de l'absence de données sur la transmissibilité.

livraisons Se référer à www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Envoyez-nous une question Allez sur www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31
(0)88 781 6000

Une agence de l'Union européenne



Agence européenne des médicaments, 2023. Reproduction autorisée moyennant mention de la source.

L'EMA continuera à faire preuve de transparence sur les utilisations approuvées des vaccins COVID-19 et à identifier les domaines dans lesquels nous devons lutter contre les idées fausses.

2. Autorisation des vaccins ciblant le sous-variant Omicron XBB.1.5

Vous notez que les données des essais cliniques ne sont pas disponibles pour les vaccins adaptés ciblant la sous-variante Omicron XBB.1.5. Compte tenu de ces éléments et du fait que l'urgence de santé publique internationale est terminée, vous vous interrogez sur la nécessité d'autoriser les vaccins adaptés à l'heure actuelle.

Nous tenons à souligner que l'autorisation des vaccins COVID-19 adaptés n'est pas subordonnée à la poursuite de l'urgence de santé publique. Les indications autorisées ne limitent pas l'utilisation des vaccins à une situation d'urgence.

En outre, les données issues des essais cliniques n'étaient pas une exigence scientifique pour les vaccins adaptés Omicron XBB.1.5 en raison des informations tirées des vaccins autorisés à l'origine et des vaccins adaptés précédents.

Dans sa décision de recommander l'autorisation des vaccins ciblant la sous-variante Omicron XBB.1.5, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a examiné toutes les données disponibles sur les vaccins autorisés à l'origine et sur les vaccins adaptés précédemment, y compris les données sur la sécurité, l'efficacité et l'immunogénicité (dans quelle mesure ils déclenchent des réponses immunitaires). En outre, le comité a évalué les données de laboratoire sur les réponses des vaccins adaptés contre le XBB.1.5 et les souches apparentées du SARS-CoV-2, le virus qui cause le COVID-19. Veuillez également noter que pour Spikevax XBB.1.5, le Comité a évalué certaines données cliniques d'une étude en cours.

Les stratégies de vaccination des États membres de l'UE et les conseils donnés à la population en général sont les domaines où la fin de l'urgence de santé publique peut être pertinente. À cet égard, les informations relatives au produit pour les vaccins COVID-19 indiquent que l'utilisation des vaccins "doit être conforme aux recommandations officielles".

3. Évaluation des risques environnementaux liés aux organismes génétiquement modifiés (OGM)

J'ai cru comprendre que vous étiez préoccupé par le règlement (UE) n° 2020/1043/UE ("le règlement") qui, comme l'indique son article 2, autorise la réalisation de certains essais cliniques avec des produits contenant des OGM sans évaluation préalable des risques pour l'environnement.

Vous notez également que, conformément à l'article 4, le règlement "s'applique aussi longtemps que l'OMS a déclaré que le COVID-19 est une pandémie ou aussi longtemps qu'un acte d'exécution par lequel la Commission reconnaît une situation d'urgence de santé publique due au COVID-19 est en vigueur".

Il est important de préciser tout d'abord que les vaccins ARNm ne sont pas considérés comme des organismes génétiquement modifiés. Nous croyons savoir que le règlement était destiné à d'autres vaccins, tels que ceux qui "contiennent des virus atténués ou des vecteurs vivants, qui peuvent répondre à la définition d'un OGM"¹.

Cela dit, nous pouvons vous fournir des informations sur l'état d'avancement des évaluations des risques environnementaux pour Comirnaty et Spikevax.

Lors de l'autorisation initiale de Comirnaty et de Spikevax, le CHMP a noté dans ses rapports d'évaluation publiés qu'en raison de leur nature, "il est peu probable que les vaccins et les lipides entraînent un risque significatif pour l'environnement". Le comité a également noté qu'il était acceptable que les études d'évaluation du risque environnemental ne soient pas fournies dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché. Vous trouverez de plus amples informations dans les rapports d'évaluation publiés sur le site web de l'EMA.

¹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020R1043>

ainsi que la *ligne directrice du CHMP sur l'évaluation du risque environnemental des médicaments à usage humain*.²

Sur la base du règlement, vous laissez également entendre qu'avec la fin de l'urgence de santé publique, les entreprises devraient désormais fournir des évaluations préalables des risques environnementaux pour les vaccins adaptés.

Après avoir précisé que les vaccins ne sont pas des OGM et que le règlement ne s'applique donc pas, nous souhaitons également préciser que les vaccins adaptés ne sont pas de nouveaux vaccins bénéficiant d'autorisations de mise sur le marché distinctes de celles des vaccins autorisés à l'origine. Les risques environnementaux théoriques qu'ils peuvent présenter sont considérés comme identiques à ceux des vaccins autorisés à l'origine.

Par ailleurs, les autorités nationales approuvent les essais cliniques dans l'UE et sont donc les autorités qui doivent recevoir les évaluations des risques environnementaux requises avant le début d'un essai clinique.

4. Sécurité, efficacité et qualité des vaccins

Sécurité

En réponse à vos commentaires sur la sécurité des vaccins, nous voudrions souligner que l'EMA et les autorités nationales surveillent en permanence les données sur les effets secondaires signalés. Il est également important de préciser qu'un rapport sur un effet secondaire suspecté n'est pas en soi une preuve qu'un vaccin a causé l'événement indésirable en question.

Ces effets indésirables peuvent survenir pour d'autres raisons chez les personnes vaccinées, comme chez les personnes non vaccinées. Étant donné qu'une grande partie de la population générale a été vaccinée, nous nous attendons à ce que de nombreux cas d'affections survenant au moment de la vaccination ou peu après soient signalés.

Pour déterminer si un vaccin est à l'origine d'un événement, les autorités doivent évaluer toutes les données pertinentes, y compris celles qui pourraient indiquer que l'affection est plus fréquente chez les personnes vaccinées ou récemment vaccinées que chez les autres.

Comme le montrent les informations sur le produit des deux vaccins, la plupart des effets secondaires sont bénins, bien que des effets plus graves puissent survenir. Vous notez le risque de myocardite et de péricardite, que l'EMA a évalué et décrit dans les informations relatives au produit.^{3,4} Toutes les informations relatives à la sécurité doivent être examinées attentivement avant d'administrer ou de recommander la vaccination.

Efficacité

Vous dites que "l'une des exigences fondamentales d'un vaccin est de stimuler l'immunité à long terme", notant que "si un vaccin n'offre qu'une protection de moins d'un an, il ne remplit pas ce critère crucial". Nous déduisons de votre commentaire qu'aucun vaccin ne devrait être autorisé sans preuve de protection à long terme.

Bien qu'une protection à long terme soit toujours souhaitable, imposer une telle exigence aurait de graves conséquences pour la santé publique et mettrait en danger les personnes vulnérables. La mise en place d'une protection à long terme peut également s'avérer impossible et, dans le cas du COVID-19, sera compliquée par l'évolution du SARS-CoV-2, une situation que nous observons également avec la grippe.

² <https://www.ema.europa.eu/en/environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-scientific-ligne-directrice>

³ <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-novembre-2-décembre-2021>

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-myocarditis-pericarditis-tozinameran-covid-19-mrna-vaccine_en.pdf

Lorsque l'EMA recommande l'autorisation d'un vaccin, elle fournit des informations sur les données qu'elle a évaluées afin d'aider les autorités chargées de la vaccination et les professionnels de la santé à formuler des recommandations à l'intention du grand public.

Propriétés qualitatives et quantitatives

Dans votre section "Absence de propriétés qualitatives et quantitatives déclarées", vous faites référence au manque de données sur la prévention de la transmission plutôt qu'aux propriétés qualitatives et quantitatives des vaccins. Nous avons abordé la question de la transmissibilité ci-dessus.

Qualité de la documentation soumise

Dans votre argumentation contre les autorisations des vaccins, vous faites référence à des "irrégularités et illégalités dans la modification de la catégorisation des médicaments" et à des "changements dans les procédures d'examen continu et d'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, ainsi qu'à des modifications des définitions des vaccins et de l'immunité". Nous commentons ces préoccupations, dans la mesure du possible, dans les sections ci-dessous.

Vous avez également cité un article du BMJ rédigé par Paul D. Thacker au sujet de Ventavia, une organisation de recherche sous contrat qui a travaillé sur certains sites d'essais cliniques pour le compte de Comirnaty.⁵

L'EMA, en étroite collaboration avec la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, a examiné les problèmes signalés dans le BMJ et a conclu que les lacunes identifiées ne compromettent pas la qualité et l'intégrité des données de l'essai principal Comirnaty et n'ont pas d'impact sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque.

L'essai principal qui a étayé l'autorisation de Comirnaty a porté sur environ 44 000 personnes et a été mené dans quelque 150 sites à travers le monde. Ventavia a recruté environ 1 000 sujets dans trois sites aux États-Unis, ce qui représente moins de 3 % de la population totale de l'étude. Les problèmes ont touché l'un de ces trois sites et concernaient principalement un manque de personnel formé, ce qui a entraîné des défaillances telles que des retards dans la saisie des données et la résolution des questions. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a procédé à un audit de l'entreprise à la fin de l'année 2020 et des mesures correctives ont été prises, notamment des visites de surveillance et l'embauche de personnel supplémentaire. Ces mesures ont été jugées appropriées.

Ventavia a également recruté des participants à des études sur l'utilisation de Comirnaty chez les enfants et comme vaccin de rappel (représentant respectivement environ 1,6 % et 3,5 % de l'ensemble des populations étudiées). Comme pour l'étude principale, l'EMA a examiné les données pertinentes et a conclu que les problèmes signalés sur le site concerné n'ont pas d'impact sur l'évaluation des bénéfices et des risques du vaccin pour ces utilisations. Les mesures correctives prises par l'entreprise ont été mises en place avant que les essais ultérieurs ne commencent à recruter des participants.

Résumés des caractéristiques du produit et notices d'utilisation

Vous notez que les résumés des caractéristiques du produit (SmPC) pour Comirnaty et Spikevax "sont si volumineux qu'ils sont devenus de facto illisibles pour les médecins et les citoyens, ce qui rend le consentement éclairé impossible". Vous signalez également un problème similaire avec les notices.

Ces documents ont en effet pris de l'ampleur au fur et à mesure que de nouveaux dosages et de nouveaux vaccins adaptés ont été approuvés. L'EMA étudie actuellement les moyens d'améliorer la présentation des informations dans les SmPC et les notices, non seulement pour les vaccins COVID-19, mais aussi pour tous les médicaments évalués de manière centralisée dans l'UE. Nous étudions également d'autres moyens de présenter les informations dans nos documents de questions et réponses (Q&R) en langage profane (ce que nous appelons des aperçus de médicaments).

Bonnes pratiques de fabrication

⁵ Thacker PD. Covid-19 : Un chercheur dénonce les problèmes d'intégrité des données dans l'essai vaccinal de Pfizer. BMJ. 2021;375:n2635. Publié le 2 novembre 2021. doi:10.1136/bmj.n2635

Vous faites référence à des courriels publiés par des pirates informatiques, dont certains font référence à la qualité de la Comirnaty. Il est important de noter qu'au cours de l'évaluation des médicaments, des problèmes se posent et doivent être résolus avant que l'EMA ne puisse recommander une autorisation. Une collection de courriels sélectionnés ne peut pas fournir une image précise ou complète de la nature des problèmes ou de la manière dont ils ont été résolus. Dans le cas présent, le problème concernait l'intégrité de l'ARNm (c'est-à-dire la question de savoir si l'ARNm dans le vaccin est resté intact comme prévu).

Bien que des morceaux d'ARNm tronqués aient été trouvés dans le vaccin, le CHMP a conclu en 2020 que "les spécifications proposées pour l'intégrité de l'ARN et le 5'-Cap sont considérées comme scientifiquement justifiées et acceptables. Néanmoins, des données supplémentaires pour compléter la caractérisation de la substance active et du produit fini, et compte tenu de l'expérience clinique, sont jugées importantes pour confirmer l'adéquation de ces spécifications, et ces données devraient être fournies après l'approbation en tant qu'obligations spécifiques à l'AMM [autorisation de mise sur le marché]".

L'entreprise a depuis lors fourni toutes les informations requises et les obligations spécifiques ont été remplies. Le CHMP a accepté les dernières spécifications proposées par l'entreprise.⁶

5. Statut juridique des autorisations de Comirnaty et de Spikevax dans l'UE

Vous avez soulevé un certain nombre de préoccupations concernant les règlements et directives de l'UE. Vous remettez en question les autorisations de mise sur le marché conditionnelles initiales de Comirnaty et de Spikevax, car vous estimez que le règlement (UE) 2019/5⁷, le règlement (UE) n° 2020/1043⁸ et le règlement (UE) n° 2021/756⁹ ne respectent pas le cadre établi :

- sur l'évaluation et la notification des risques pour l'environnement dans le règlement (UE) n° 2001/18¹⁰ et la directive 2009/41/CE¹¹ ;
- sur la sécurité des médicaments établie par la directive 2001/83/CE¹², la directive 2003/63/CE¹³ de la Commission et le règlement (CE) n° 1394/2007¹⁴ ;
- concernant l'octroi d'une licence syndicale prévue par le règlement (CE) n° 2004/726¹⁵ et le règlement (CE) n° 2008/1234¹⁶.

Vous indiquez également que les modifications apportées par le règlement (UE) 2019/5 "ne doivent pas être utilisées pour sortir du cadre de la classification et de la catégorisation existantes, seule une clarification est autorisée, aucune catégorie ne peut être ajoutée en conflit avec le système actuel, une législation complète est nécessaire pour cela".

En outre, vous déclarez que "l'ajout de codes/séquences" dans le règlement (UE) n° 2021/756 "est en contradiction avec la classification et la catégorisation" de la directive 2001/83/CE, de la directive 2003/63/CE et du règlement (CE) n° 1394/2007.

Vous affirmez également que certaines parties du règlement (UE) n° 2020/1043 (concernant les essais d'OGM pour le COVID-19) et du règlement (UE) n° 2021/756 (concernant les modifications des autorisations de mise sur le marché des vaccins contre les coronavirus) sont "contraires aux articles 141 et 168" du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne.

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-r-0137-epar-assessment-report-renewal_en.pdf

⁷ Modifiant le règlement (CE) n° 726/2004, le règlement (CE) n° 1901/2006 (concernant les médicaments à usage pédiatrique) et la directive sur les médicaments à usage humain. Directive 2001/83/CE

⁸ Concernant les essais d'OGM pour le COVID-19

⁹ concernant des modifications d'autorisations de mise sur le marché de vaccins contre la grippe et le coronavirus et modifiant le règlement (CE) n° 2008/1234

¹⁰ Concernant les OGM dans l'environnement

¹¹ Concernant l'utilisation des OGM

¹² Concernant les médicaments à usage humain dans l'UE

¹³ Modification de la directive 2001/83/CE

¹⁴ Concernant les médicaments de thérapie innovante

¹⁵ Concernant la création de l'EMA et la procédure centralisée

¹⁶ Concernant les variations

Union européenne. En outre, vous affirmez que le règlement (UE) 2019/5 a été utilisé en violation de l'article 290, paragraphe 1, du traité.

Nous considérons que ces préoccupations sont liées aux règlements et directives eux-mêmes. Bien que l'EMA soit tenue de les respecter, nous ne sommes pas en mesure de nous prononcer sur l'opportunité des règlements ou directives adoptés par le Parlement et le Conseil ou sur leur compatibilité avec le traité.

En ce qui concerne l'extension des autorisations de mise sur le marché, vous notez que le règlement (UE) n° 2021/756 (concernant les modifications des autorisations de mise sur le marché des vaccins antigrippaux et anti-coronavirus) a été adopté après l'autorisation de Comirnaty et de Spikevax. Il en résulte que le règlement ne s'applique pas aux vaccins adaptés de Comirnaty et de Spikevax. Veuillez noter que le texte du règlement reconnaît clairement que "sur la base de l'évaluation scientifique de l'Agence européenne des médicaments, la Commission a jusqu'à présent autorisé plusieurs vaccins COVID-19" et que le règlement prévoit des modifications des autorisations de ces vaccins et des vaccins futurs.

Vous soulignez également l'article 19 du règlement (CE) n° 2008/1234 (concernant les modifications), qui stipule qu'"une extension se voit accorder une autorisation de mise sur le marché selon la même procédure que celle suivie pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché initiale à laquelle elle se rapporte ou est incluse dans cette autorisation de mise sur le marché". Veuillez noter que cet article n'empêche pas de s'appuyer sur les données pertinentes de l'autorisation de mise sur le marché initiale. En outre, et comme indiqué ci-dessus, l'autorisation des vaccins adaptés pour Comirnaty et Spikevax est couverte par le règlement (UE) n° 2021/756, qui modifie le règlement (CE) n° 2008/1234.

En ce qui concerne l'article 1 (4) de la directive 2001/83/CE, les vaccins sont listés comme des agents utilisés pour produire une immunité active. Vous dites qu'il n'y a pas de preuve que ces vaccins procurent une immunité (c'est-à-dire une protection contre l'infection ou la maladie).

Il est vrai que la protection s'affaiblit au fil du temps à mesure que le virus évolue, et c'est l'une des raisons pour lesquelles des vaccins adaptés ont été autorisés. Il est important de noter que dans le cas du SRAS-CoV-2, les personnes peuvent être exposées plusieurs fois au virus et qu'une exposition répétée peut augmenter le risque d'infection, même chez les personnes vaccinées.

Les vaccins COVID-19 offrent également une protection contre les maladies graves, y compris l'hospitalisation. Ceci est particulièrement important pour les personnes vulnérables qui sont exposées à un risque accru.

Vous indiquez également qu'"un vaccin doit contenir un antigène ; cet antigène nécessite son propre enregistrement dans le fichier de référence des antigènes vaccinaux (FDAV)", comme le prévoit la directive 2003/63/CE. La raison de cette méthode", dites-vous, "est que l'homogénéité, la qualité et la dose active peuvent être déterminées par traitement. Ce n'est pas le cas pour les séquences codantes".

Il est important de noter que pour les vaccins ARNm, l'antigène (la particule qui déclenche une réponse immunitaire) n'est pas la substance active ARNm elle-même, mais la protéine de pointe formée après la vaccination.

Cela dit, nous aimerions clarifier ce qu'est un CAMV. La législation européenne prévoit la possibilité de présenter toutes les informations requises sur un antigène de vaccin sous la forme d'un CAMV (c'est-à-dire comme une partie autonome du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un vaccin). Un CAGV est particulièrement utile lorsqu'un antigène vaccinal spécifique est utilisé dans différents vaccins. Dans ce cas, les autorités peuvent évaluer en une seule fois le même antigène utilisé dans plusieurs vaccins grâce à l'évaluation unique d'un CAMV. Le système des CVAV ne vise donc qu'à simplifier l'évaluation des vaccins, et l'utilisation des CVAV est facultative. Lorsque l'option d'un CAGV n'est pas utilisée, les entreprises doivent, comme pour tout autre médicament, inclure les informations pertinentes sur l'antigène du vaccin directement dans le dossier d'AMM concerné.

Vous trouverez de plus amples informations dans le document *Guideline on Requirements for Vaccine Antigen Master File (VAMF) Certification* sur le site web de l'EMA.¹⁷

6. Documents de réflexion de l'EMA

Citant le *document de réflexion de l'EMA sur la classification des médicaments de thérapie innovante*¹⁸ et le *document de réflexion de l'EMA sur les critères à prendre en compte pour l'évaluation du statut de nouvelle substance active (NAS) des substances biologiques*, vous avancez l'argument suivant : l'ARNm est considéré comme un exemple de thérapie génique et, par conséquent, toute modification significative de la séquence de l'ARNm nécessite une nouvelle demande.

Comme vous l'avez indiqué dans votre lettre, la directive 2009/120/CE de la Commission ne considère pas les vaccins contre les maladies infectieuses comme des thérapies géniques, car l'objectif de la vaccination n'est pas de restaurer, corriger ou modifier les gènes humains. En outre, les extensions des autorisations de mise sur le marché des vaccins COVID-19 sont couvertes par le règlement (UE) n° 2021/756.

Enfin, nous prenons note de votre appel à une action immédiate pour suspendre les autorisations de mise sur le marché du Comirnaty et du Spikevax, y compris les autorisations des vaccins adaptés ciblant le sous-variant Omicron XBB.1.5.

Le CHMP de l'EMA ne peut recommander la suspension des autorisations de mise sur le marché que si les preuves montrent que les risques l'emportent sur les bénéfices. Les données continuent de montrer que les vaccins offrent une protection, ce qui est particulièrement important pour les personnes vulnérables. Supprimer ces vaccins comme option pour les États membres de l'UE et les professionnels de la santé sans tenir compte des données disponibles serait donc un grave préjudice pour l'UE et la santé publique.

Je vous remercie d'avoir écrit à l'Agence et j'espère que cette réponse répondra à vos préoccupations.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes sentiments distingués,



Emer Cooke
Directeur exécutif

¹⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-vaccine-antigen-master-file-vamf-certification_fr.pdf

¹⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-produits_médicinaux_fr-0.pdf