



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3 December 2021
EMA/721664/2021

Objet : Qualité des données cliniques, études supplémentaires, pharmacovigilance et sécurité des vaccins à ARNm contre le COVID-19

Chers membres du Parlement européen, Madame Michèle Rivasi, Monsieur Piernicola Pedicini et Madame Tilly Metz,

Je vous remercie pour votre lettre du 16 novembre 2021, dans laquelle vous posez des questions sur les données qui sous-tendent les recommandations de l'EMA pour Comirnaty (de BioNTech/Pfizer) et Spikevax (de Moderna) et l'examen des données sur le risque de myocardite et de péricardite.

D'après vos questions et le texte qui les accompagne, je comprends que vous souhaitez obtenir davantage d'informations sur les données sur lesquelles l'EMA se base pour formuler des recommandations sur l'utilisation des vaccins contre le COVID-19.

Veillez trouver ci-dessous ma réponse aux questions et problèmes que vous avez soulevés :

A. Au sujet de doses supplémentaires : booster ou rappel

1. Sur quelles données et sur quelles études additionnelles, l'EMA s'est-elle appuyée pour conclure à des recommandations favorables à l'injection de doses supplémentaires, booster ou de rappel, suite aux demandes d'utilisation faites par les fabricants Pfizer et Moderna pour leur vaccin ARNm respectifs ?

Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a basé sa recommandation de doses supplémentaires de Comirnaty et de Spikevax pour les personnes immunodéprimées sur les données d'études menées par des chercheurs indépendants, que nous avons citées dans notre communication du 4 octobre 2021.^{1,2,3} Ces études ont montré qu'une dose supplémentaire de ces vaccins augmentait la capacité à produire des anticorps contre le SRAS-CoV-2 chez les patients immunodéprimés ayant subi une transplantation d'organe. L'EMA a publié ses rapports d'évaluation sur les doses supplémentaires pour les deux vaccins.^{4,5}

Les études sur les rappels pour les personnes ayant un système immunitaire sain ont été réalisées par les titulaires respectifs de l'autorisation de mise sur le marché. Les rapports d'évaluation de

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>

² Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2021;385:661-662.

³ Hall VG, Ferreira VH, Ku T, et al. Randomized trial of a third dose of mRNA-1273 vaccine in transplant recipients. *N Engl J Med* 2021;385:1244-1246

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-ii-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-h-c-5791-ii-31-epar-assessment-report-variation_en.pdf



L'EMA sur les rappels pour Comirnaty⁶ et Spikevax⁷ sont disponibles sur le site Internet de l'EMA. Les données sur les doses de rappel sont également décrites dans les sections 5.1 des informations publiques sur les produits pour les deux vaccins.^{8,9} Ces données montrent dans quelle mesure les niveaux d'anticorps contre le SRAS-CoV-2 augmentent après une dose de rappel.

En plus de ce qui précède, l'EMA publiera les données cliniques contenues dans les dossiers soumis par les entreprises. Il s'agit d'aperçus cliniques, de résumés cliniques et de rapports d'études cliniques, ainsi que de protocoles d'études, de formulaires de rapport de cas et de plans d'analyses statistiques. Nous avons l'intention de les publier sur le site web de l'EMA consacré aux données cliniques¹⁰ d'ici le premier trimestre de l'année prochaine, après avoir anonymisé les fichiers contenant des données personnelles, en particulier les données sensibles sur la santé des patients, conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), et après avoir supprimé les informations commercialement confidentielles.

J'aimerais également souligner que, conformément à nos mesures de transparence, l'EMA publie les rapports d'évaluation de toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments et vaccins contre le COVID-19, ainsi que les demandes d'extension de leur utilisation, par exemple chez les enfants.¹¹ L'Agence publie également les données pertinentes des dossiers des entreprises sur le site web de l'EMA consacré aux données cliniques.

2. Comment accéder à ces études et à ces données ? Quand seront-elles accessibles au public ?

Veuillez consulter notre réponse à la question 1.

B. Données cliniques du vaccin Comirnaty faussées, selon les vérifications du BMJ

3. L'EMA a-t-elle eu accès aux données brutes, adéquates et complètes des essais cliniques du Comirnaty de Pfizer ? Ces données sont-elles accessibles au public ?

L'EMA reçoit de nombreuses données, y compris des rapports d'études cliniques complets avec des données individuelles sur les patients, dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché. Bien que l'EMA ne demande pas l'ensemble des données brutes et ne réanalyse pas ces données, les études soutenant l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament doivent respecter des règles strictes et sont hautement réglementées. Des normes internationales, appelées bonnes pratiques cliniques (BPC), s'appliquent à la conception des études ainsi qu'à l'enregistrement et à la communication des résultats, afin de garantir que les études sont scientifiquement solides, robustes et menées de manière éthique. Les autorités de réglementation procèdent régulièrement à des inspections pour vérifier le respect de ces normes.

En outre, l'EMA examine minutieusement la conception des études pour s'assurer qu'elles fournissent des données significatives. Dans le cas de l'étude principale pour Comirnaty, le critère d'évaluation principal était une mesure importante, à savoir la protection contre le COVID-19 confirmé. L'EMA continue d'évaluer les données de cette étude et d'autres études au fur et à mesure qu'elles sont disponibles.

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-ii-0067-epar-assessment-report-variation_en.pdf

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-h-c-5791-ii-34-epar-assessment-report-variation_en.pdf

⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf

⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

¹⁰ <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>

¹¹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/transparency-exceptional-measures-covid-19-medicines>

Comme indiqué dans la réponse à la question 1, l'EMA publie les données cliniques contenues dans les dossiers soumis par les entreprises.

4. Ces données brutes ont-elles été analysées par des experts indépendants de Pfizer ?

Veuillez consulter notre réponse à la question 3.

5. Comment l'EMA s'est-elle donnée les moyens de vérifier les données fournies par l'entreprise ?

Au cours de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché de Comirnaty, l'EMA a cherché à s'assurer que les études du demandeur étaient conformes aux BPC. L'EMA a examiné le rapport d'une inspection des BPC d'un site en Allemagne par le Regierungspräsidium Karlsruhe et l'Institut Paul Ehrlich ; les rapports d'une inspection des BPC par la Food and Drug Administration (FDA) de six sites d'investigation aux États-Unis ; et les rapports et les résumés des résultats de deux inspections des BPC par l'Administration nationale des médicaments, des aliments et des dispositifs médicaux (l'autorité argentine des médicaments) menées sur le seul site situé en Argentine.

Après avoir examiné les données cliniques disponibles et les rapports susmentionnés, aucun problème n'a justifié une inspection de l'EMA. Cette information est incluse dans le rapport d'évaluation publié.¹²

Comme indiqué ci-dessus, les entreprises qui effectuent des essais pour des médicaments de l'UE doivent se conformer aux BPC, qui couvrent la conception et la conduite des essais cliniques et la communication des données issues de ces essais. Les autorités nationales réglementent les essais cliniques afin de garantir que les entreprises respectent leurs obligations. En outre, au cours de l'évaluation d'une demande, l'EMA peut demander une inspection des BPC si la manière dont les études ont été menées suscite des inquiétudes.

6. L'EMA a-t-elle été informée des irrégularités signalées au cours de l'essai clinique de phase 3 coordonnée par Ventavia ?

L'EMA est au courant des irrégularités signalées. Voir notre réponse à la question 7 ci-dessous.

7. L'EMA va-t-elle revoir son évaluation du Comirnaty à la lueur de ces nouvelles données et des remarques faites par le BMJ ?

L'EMA, en étroite collaboration avec la FDA américaine, a examiné les problèmes signalés dans le BMJ. L'EMA a conclu que les déficiences identifiées ne mettent pas en péril la qualité et l'intégrité des données de l'essai principal avec Comirnaty et n'ont aucun impact sur l'évaluation des bénéfices et des risques ni sur les conclusions relatives à la sécurité, l'efficacité et la qualité du vaccin.

L'essai principal qui a soutenu l'autorisation de Comirnaty a inclus environ 44 000 personnes et a été mené dans environ 150 sites dans le monde.

Ventavia a recruté environ 1 000 sujets dans 3 sites aux États-Unis, ce qui représente moins de 3 % de la population totale de l'étude. Les problèmes rapportés ont affecté l'un de ces 3 sites et étaient liés principalement à un manque de personnel formé qui a entraîné des déficiences 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 audité la société 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 actions ont été jugées appropriées.

¹² https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf

Ventavia a également recruté des participants dans les études sur l'utilisation de Comirnaty chez les enfants, et pour la dose de rappel (représentant respectivement environ 1,6% et 3,5% des populations totales des études). Comme pour l'étude principale, l'EMA a considéré 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 ces essais ultérieurs ne commencent à recruter des participants.

C. La suspension de l'utilisation du vaccin Spikevax de Moderna pour les hommes de moins de 30 ans par la Finlande, la Suède, la Norvège et le Danemark en octobre.

8. A ce jour, combien de cas de myocardite et de péricardite ont été rapportés après des injections chez les moins de 30 ans du vaccin de Moderna, et dans une moindre mesure de Pfizer ? Combien de cas et d'études seront nécessaires pour que l'EMA révise sa position et reprenne les recommandations de précaution déjà émises dans 4 pays de l'UE ?

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA a examiné les données récentes sur le risque de myocardite et de péricardite après la vaccination avec les vaccins contre le COVID-19 Comirnaty et Spikevax.¹³ L'examen du PRAC a porté sur deux grandes études épidémiologiques européennes, l'une utilisant les données du système national de santé français (Epi-phare) et l'autre reposant sur les données de registres nordiques.

L'examen a révélé que ces problèmes médicaux surviennent très rarement après vaccination avec Comirnaty et Spikevax, ce qui signifie qu'un maximum de 1 personne vaccinée sur 10 000 peut être affectée. En outre, les données montrent que le risque accru de myocardite après vaccination est plus élevé chez les jeunes hommes. Le PRAC a recommandé de mettre à jour les informations sur le produit en conséquence.

En ce qui concerne les données, pour Comirnaty, l'étude française montre que dans une période de 7 jours après la deuxième dose, il y a eu environ 0,26 cas supplémentaire de myocardite chez les hommes de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes par rapport aux personnes non exposées. Dans l'étude nordique, dans une période de 28 jours après la deuxième dose, il y avait 0,57 cas supplémentaire de myocardite chez les hommes de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes par rapport aux personnes non exposées.

Dans le cas de Spikevax, l'étude française a montré que dans une période de 7 jours après la deuxième dose, il y avait environ 1,3 cas supplémentaires de myocardite chez les hommes de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes par rapport aux personnes non exposées. L'étude nordique montre que dans une période de 28 jours après la deuxième dose de Spikevax, il y a eu environ 1,9 cas supplémentaires de myocardite chez les hommes de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes par rapport aux personnes non exposées.

Je tiens à souligner que la myocardite et la péricardite sont généralement bénignes et répondent au traitement. Il est important, lorsque l'on discute des risques, de prendre également en compte les avantages de la vaccination, notamment la réduction des hospitalisations et des décès dus au COVID-19.

En ce qui concerne les campagnes de vaccination nationales, les États membres décident de l'utilisation des vaccins approuvés dans leur pays et tiennent compte de nombreux facteurs, notamment la disponibilité locale des vaccins, la propagation du virus (en particulier de tout variant préoccupant) et les capacités des systèmes de santé nationaux.

¹³ <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021>

9. **Pourquoi l'EMA n'a-t-elle pas pris l'initiative d'un plan d'urgence, incluant une pharmacovigilance active, sur les moins de 30 ans vaccinés avec le Comirnaty ou le Spikevax, afin de disposer de données renforcées ? Et pourquoi, au lieu de confier cette analyse à Pfizer ou à Moderna, l'EMA n'effectue pas elle-même l'analyse approfondie des données déjà publiées ou collectées par les laboratoires ou les autorités nationales ?**

Le réseau réglementaire de l'UE met pleinement en œuvre son plan de pharmacovigilance¹⁴ établi avant le début des campagnes de vaccination et continue à surveiller de près la sécurité des vaccins contre le COVID-19, ce qui inclut l'identification de nouveaux risques et la caractérisation plus poussée des risques connus tels que le risque de myocardite et de péricardite avec les vaccins à ARNm.

L'examen par l'EMA des risques de myocardite et de péricardite a été complet, couvrant toutes les informations disponibles, y compris les données d'EudraVigilance (la base de données des effets indésirables de l'UE), les informations provenant d'études indépendantes financées par l'EMA, les études publiées telles que l'étude récente de l'EPI-PHARE en France, et l'étude nordique non encore publiée réalisée par des universitaires. L'EMA travaille également en étroite collaboration avec des partenaires internationaux.

En plus de ce qui précède et conformément à la législation européenne, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché étaient tenus de rassembler et d'analyser toutes les données de sécurité publiquement disponibles pour leurs produits. Le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA examine toutes les analyses et les données fournies par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, et ces derniers sont tenus de répondre à toutes les questions soulevées.

10. **L'EMA se rend-elle compte qu'en demandant à Pfizer et Moderna d'effectuer cette analyse approfondie, l'EMA place ces deux sociétés en situation de conflit d'intérêts ?**

Veuillez consulter notre réponse à la question 9.

11. **Comment prendre en compte le fait que les deux sociétés Pfizer et Moderna, qui ont déposées aux Etats-Unis et auprès de l'Union Européenne des demandes d'extension d'autorisation de leurs vaccins pour les 5–11 ans, ont un intérêt commercial et financier direct à minimiser les risques de myocardite et de péricardite pouvant survenir au sein de ces populations les plus jeunes ?**

Veuillez consulter notre réponse à la question 9.

12. **Comment cette analyse approfondie peut-elle être complète et objective alors que les données de surveillance post-vaccinale de l'étude scandinave – qui ont été transmises à l'EMA début octobre – n'ont pas encore été rendues publiques ?**

L'EMA a examiné les données de l'étude nordique et publiera un rapport d'évaluation complet contenant les données de cette étude.

13. **Comment, dans ces conditions, l'EMA prévoit-elle de vérifier et de s'assurer de la qualité et de l'intégrité de l'analyse approfondie des données demandée à Pfizer et à Moderna ? Quelles garde-fous l'EMA a-t-elle mis en place pour s'assurer que les données seront légitimes et exactes ? L'EMA a-t-elle demandé des études indépendantes supplémentaires ?**

¹⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines_en.pdf

Veillez consulter notre réponse à la question 9.

14. Ces analyses approfondies seront-elles remises à l'EMA avant qu'elle ne rende sa décision sur l'extension de l'utilisation des vaccins COVID-19 Comirnaty de BioNTech/Pfizer et Spikevax de Moderna pour les enfants âgés de 5 à 11 ans? ?

L'examen de la demande d'utilisation de Comirnaty chez les enfants âgés de 5 à 11 ans s'est récemment terminée¹⁵ et a pris en compte les données qui avaient déjà été évaluées concernant ce risque chez les adolescents et les adultes. L'évaluation pour Spikevax est actuellement en cours et prendra également en compte toutes les données disponibles au cours de cette évaluation. Il n'y a actuellement aucun rapport de myocardite ou de péricardite provenant des essais cliniques dans ce groupe d'âge inférieur, bien qu'étant donné la rareté de ces effets secondaires, de tels rapports soient peu probables. L'EMA continuera à surveiller de près les données dans ce groupe d'âge.

L'évaluation du risque de myocardite et de péricardite par le PRAC, qui est maintenant terminée, a caractérisé davantage ce risque chez les adolescents et les adultes. Il convient de rappeler que la myocardite et la péricardite chez les adolescents et les adultes sont des effets secondaires très rares, qui sont généralement légers et répondent au traitement (voir réponse à la question 8). L'information sur les produits pour les deux vaccins sera bientôt mise à jour.

La vaccination des enfants peut contribuer à les protéger contre le COVID-19 et les complications graves possibles qui y sont liées, notamment le syndrome inflammatoire multi-organique (SIM) et même le décès. Ce bénéfice l'emporte largement sur les risques d'effets secondaires très rares, tels que la myocardite et la péricardite, qui ont été observés jusqu'à présent avec les vaccins à ARNm contre le COVID-19.

15. Ces études approfondies et leurs données seront-elles publiquement accessibles ?

Conformément aux mesures exceptionnelles de transparence de l'EMA pour les produits contre le COVID-19, l'EMA publiera son rapport d'évaluation, qui contiendra les détails des études et des données soumises par les détenteurs d'autorisation de mise sur le marché ainsi que les données disponibles publiquement.

J'espère que ce qui précède vous rassure sur le fait que l'évaluation des vaccins contre le COVID-19 et toute extension de leur utilisation est solide et suit des exigences scientifiques strictes en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité. Je serai heureux de répondre à toute question complémentaire que vous pourriez avoir sur le travail de l'EMA pour garantir que les citoyens de l'UE continuent de bénéficier de vaccins et de produits thérapeutiques contre le COVID-19 sûrs et efficaces pendant cette pandémie.

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

Emer Cooke
Executive Director

¹⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11>