 [Traduit de Anglais vers Français - www.onlinedoctranslator.com](https://www.onlinedoctranslator.com/fr/?utm_source=onlinedoctranslator&utm_medium=docx&utm_campaign=attribution)



Kathleen Van Brempt, députée européenne,

Président du comité spécial COVI

Parlement européen

Rue Wiertz 60, 1147

Bruxelles, Belgique

20 avril 2023

EMA/150586/2023

**Objet : Réponses faisant suite à l'échange de vues COVI du 27 mars 2023**

Chère Madame van Brempt,

Chers membres de la commission spéciale COVI,

Merci pour l'invitation à un échange de vues avec la commission spéciale sur la pandémie de COVID-19 (COVI) le 27 mars 2023. Comme promis à l'issue de l'échange, veuillez trouver ci-dessous quelques informations complémentaires que je me suis engagé à fournir concernant à certaines des questions plus précises qui m'ont été adressées.

Le député européen Robert ROOS s'est référé aux déclarations faites dans le rapport d'évaluation non clinique sur Comirnaty de janvier 2021 publié par la Therapeutics Goods Administration (TGA) d'Australie. M. ROOS a également posé des questions sur la biodistribution des nanoparticules lipidiques des vaccins à ARNm COVID-19 après administration ; il a spécifiquement demandé si l'EMA était au courant que le vaccin se propage dans tout le corps et ne reste pas autour du site d'injection et s'il pourrait y avoir un lien possible avec les effets secondaires des vaccins. Dans une lettre ultérieure, il a demandé un commentaire sur la publication de Röltgen et al publiée dans Cellii, qui indique que l'ARNm est détecté dans les ganglions lymphatiques pendant soixante jours.

Permettez-moi d'abord d'expliquer le mode d'action des vaccins à ARN messager : le vaccin délivre de l'ARNm qui contient des instructions pour produire la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 qui déclenche une réponse immunitaire. Les nanoparticules lipidiques sont de petites particules de graisse qui sont utilisées dans les vaccins à ARNm pour aider à délivrer l'ARNm dans les cellules humaines. Ils aident également à assurer la qualité du vaccin pendant la période de stockage, par exemple pour maintenir la stabilité et garantir que les composants du vaccin fonctionnent.

Je tiens à souligner que TGA et EMA ont reçu les mêmes données non cliniques dans le dossier Comirnaty. Les évaluations de l'EMA et de la TGA sont en fait alignées et le CHMP est parvenu indépendamment aux mêmes conclusions que la TGAiii. Dans le rapport d'évaluation Comirnaty publié par l'EMAiv qui résume l'évaluation scientifique de Comirnaty au moment de l'autorisation de mise sur le marché initiale, il est reconnu que les nanoparticules lipidiques peuvent se distribuer de manière plutôt non spécifique à plusieurs organes tels que le foie, la rate, le cœur, les reins, les poumons et le cerveau , le foie apparaissant comme l'organe où les nanoparticules lipidiques se répartissent le plus. Les résultats d'études à doses répétées et de biodistribution (pharmacocinétique) évaluées par le CHMP et réalisées sur des rats à l'aide de nanoparticules lipidiques radiomarquées et d'ARNm modifiés par la luciférase n'ont révélé aucun résultat toxicologique dans les gonades, ce qui indique qu'une biodistribution plus large n'est pas un problème de sécurité. La dose beaucoup plus élevée du vaccin utilisée chez le rat que chez l'homme (marge de 500x par rapport à la dose humaine basée sur le poids) soutient également un faible risque de distribution aux gonades chez l'homme. S'il te plaît

**Adresse officielle**Avenue Domenico Scarlatti 6**●**1083 HS Amsterdam**●**Les Pays-Bas

**Adresse pour visites et livraisons**Faire référence àwww.ema.europa.eu/how-to-find-us

**Envoyez-nous une question**Aller àwww.ema.europa.eu/contact **Téléphone**+31 (0)88 781 6000Une agence de l'Union européenne



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

permettez-moi de préciser que les études auxquelles je fais référence ici sont les mêmes que celles citées par M. ROOS dans le rapport d'évaluation de la TGA. Ces preuves disponibles montrent que la quantité d'ARNm distribuée aux organes du corps est très faible et se dégrade dans les 6 à 9 jours suivant l'injection, selon le processus de dégradation qui se produirait naturellement avec tout ARNm présent à des niveaux physiologiques dans les cellules. Ces études animales donnent une confiance raisonnable que lorsque les vaccins sont administrés aux humains, aucun problème de sécurité dû à l'accumulation temporelle de nanoparticules lipidiques et d'ARNm dans les organes n'est attendu. Ceci est confirmé par le fait qu'aucun problème de sécurité pouvant être lié à la distribution du vaccin dans le corps humain n'a été signalé jusqu'à présent dans le cadre du suivi de la sécurité après commercialisation, même après que des centaines de millions de personnes aient utilisé ces vaccins dans le monde.

En ce qui concerne l'étude récente publiée dans Cell.com chez des personnes vaccinées qui suggère que l'ARNm et la protéine de pointe dérivée peuvent rester plus longtemps dans les ganglions lymphatiques, nous pouvons confirmer que cette étude a été examinée par nos experts scientifiques et qu'elle ne change pas l'ensemble évaluation des avantages et des risques des vaccins à ARNm, car la présence résiduelle d'antigènes dans les ganglions lymphatiques pendant de plus longues périodes est naturellement attendue. L'étude note également l'élimination rapide de l'antigène vaccinal (protéine de pointe) de la circulation sanguine (circulation systémique) chez les personnes vaccinées.

Pour conclure sur le sujet de la biodistribution, je voudrais ajouter que les sociétés développant et commercialisant des vaccins à ARNm mènent des études non cliniques supplémentaires planifiées au-delà de celles discutées dans les rapports d'évaluation publics de l'EMA afin de caractériser et d'évaluer plus avant la biodistribution et la dégradation de l'ARNm et la protéine de pointe. Les résultats de ces études seront soumis pour évaluation à l'EMA en 2023 et 2024.

Dans une lettre de suivi envoyée le 31 mars 2023, M. ROOS m'a également demandé d'expliquer comment les vaccins COVID-19 peuvent être considérés comme sûrs et efficaces pour les nouveau-nés, les femmes en âge de procréer, les femmes enceintes et leurs enfants, lorsque les effets sur la fertilité n'ont pas été revues puisque ces groupes ont été exclus des essais cliniques. Comme je l'ai expliqué lors de l'échange COVI, c'est une pratique établie pour tout médicament innovant (pas seulement pour le COVID-19) d'exclure les femmes enceintes des premiers essais cliniques pour éviter de les exposer à des risques potentiels à ces premiers stades de développement alors que les connaissances sur les effets du médicament est encore en cours de collecte. Les études de toxicité pour la reproduction chez les animaux sont requises par la législation de l'UE pour l'autorisation et pour soutenir l'inclusion des femmes enceintes dans les futurs essais cliniques. Ces études ont été fournies au moment de l'autorisation et n'ont montré aucun effet délétère sur la fertilité et la gestation, ni sur le développement embryo-fœtal ou de la progéniture. De plus, les données des femmes qui ont été incluses dans les essais cliniques initiaux et qui sont tombées enceintes pendant la phase des essais cliniques n'ont pas non plus montré d'effets nocifs sur la grossesse ou le développement post-natal. Au-delà des essais cliniques initiaux, de grandes quantités de données ont été recueillies auprès de femmes enceintes vaccinées dans la vraie vie. Des études observationnelles ont recueilli ces données du monde réel, qui ont été soumises et évaluées par l'EMA, fournissant les assurances nécessaires quant à la sécurité du vaccin dans cette population. En particulier, un examen par l'EMA COVID-19 Task Force (ETF) de plusieurs études impliquant environ 65, 000 grossesses à différents stades n'ont trouvé aucun signe d'un risque accru de complications de la grossesse, de fausses couches, de naissances prématurées ou d'effets indésirables chez les bébés à naître après la vaccination contre le COVID-19v. Les effets secondaires les plus fréquemment observés chez les femmes enceintes correspondent à ceux observés dans l'ensemble de la population vaccinée. Ils comprennent la douleur et l'enflure au site d'injection, la fatigue, les maux de tête, les rougeurs, les douleurs musculaires et les frissons. Sur la base de ces preuves, il a été confirmé que les vaccins COVID-19 sont sûrs et efficaces également pour les femmes enceintes. rougeurs, douleurs musculaires et frissons. Sur la base de ces preuves, il a été confirmé que les vaccins COVID-19 sont sûrs et efficaces également pour les femmes enceintes. rougeurs, douleurs musculaires et frissons. Sur la base de ces preuves, il a été confirmé que les vaccins COVID-19 sont sûrs et efficaces également pour les femmes enceintes.

Par conséquent, suite à une demande du comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA, en février 2022, la section 4.6 du résumé des caractéristiques du produit et la section 2 de la notice patient pour Comirnaty et Spikevax ont été mises à jour pour refléter la grande quantité de données d'observation qui ont été recueillies. en 2021 chez les femmes enceintes vaccinées avec ces vaccins.

Étant donné que la grossesse a été associée à un risque plus élevé de COVID-19 grave, en particulier au cours des deuxième et troisième trimestres, les personnes enceintes ou susceptibles de tomber enceintes dans un proche avenir sont toujours encouragées à se faire vacciner conformément aux recommandations nationales.

La deuxième question de M. ROOS du 31 mars était liée à la surmortalité, qui a également été posée lors de la réunion de la commission par le député européen ANDERSON. Je traiterai donc les deux ensemble plus loin dans cette lettre.

Le député européen Cristian TERHEŞ a demandé si l'EMA était au courant de l'existence du SRAS-CoV-2 avant décembre 2019 et a demandé des éclaircissements sur le calendrier de certaines études réalisées par des entreprises de vaccins à ARNm déjà en 2016-2017. L'EMA suit la situation en Chine depuis décembre 2019, lorsque des cas inhabituels de pneumonie bilatérale dus à des causes inconnues ont commencé à être systématiquement signalés. À ce moment-là, l'EMA a entamé des discussions avec des experts compétents de son réseau scientifique conformément à son Health Threats Planvi qui était en place depuis avant la pandémie de grippe de 2009.

Comme je l'ai précisé lors de l'échange COVI, la technologie de l'ARNm en tant que plate-forme vaccinale est bien antérieure à l'émergence du SRAS-CoV-2. La technologie a été découverte à la fin des années 1960svii, puis testée de manière plus approfondie depuis le début des années 1990 contre le cancer, les allergies et d'autres agents pathogènes tels que la rage, le VIH, la grippe et le cytomégalovirus (CMV). Plusieurs grandes sociétés pharmaceutiques ont commencé à travailler sur la technologie de l'ARNm dans les années 2000. Cette expérience de plusieurs décennies et l'agilité associée à cette technologie ont permis, par exemple, à Moderna de produire un prototype d'un vaccin COVID-19, apparemment dans le mois suivant la mise à disposition en ligne de la séquence du génome du virus le 10 janvier 2020viii. Moderna aurait ensuite testé, avec les scientifiques des National Institutes of

Health, les premières doses de son candidat vaccin COVID-19 le plus prometteur chez l'homme le 16 mars

2020. De plus, comme les membres du COVI le savent peut-être, le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) et

Le MERS (syndrome respiratoire du Moyen-Orient), qui sont des coronavirus appartenant à la même famille que le SRAS-COV-2, a provoqué de graves épidémies au début des années 2000 et 2010, et à ces périodes, de nombreux vaccins candidats avaient déjà été développés et testés pour ces virus, même s'ils n'ont pas atteint un stade avancé de développement clinique. Ainsi, il y avait une grande quantité de connaissances sur d'autres coronavirus avant l'émergence du SRAS-CoV-2, et au début des années 2000, une quantité considérable d'expérience avait été générée avec les technologies d'ARNm dans des domaines thérapeutiques autres que les infections respiratoires, comme l'oncologie.

La députée européenne Virginie JORON a demandé s'il serait possible de mettre en place un numéro de téléphone gratuit à l'EMA pour que les patients signalent les effets secondaires des vaccins COVID-19. Je tiens à souligner que la législation européenne actuelle stipule que tout effet indésirable suspecté dans l'UE doit être signalé, soit directement par les patients eux-mêmes, soit par l'intermédiaire de leur professionnel de la santé, à leurs autorités nationales compétentes ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAM) concerné. . Nous notons que dans le cadre du système actuel de l'UE, les États membres ont mis en place des canaux de signalement dans les langues nationales, ce qui devrait faciliter davantage le signalement spontané par les patients, et ces canaux se sont avérés efficaces. Cela peut être vu par le fait que le nombre de signalements soumis directement par les patients et les consommateurs par l'intermédiaire des autorités nationales compétentes et des titulaires de l'AMM est déjà très importantix, ce qui témoigne du succès de ces mesures. Une hot-line supplémentaire à l'EMA pourrait probablement dupliquer et chevaucher les canaux de signalement nationaux existants sans ajouter de valeur supplémentaire. Ce que l'EMA peut faire dans ce domaine, c'est partager des informations et sensibiliser sur la manière de signaler les effets indésirables dans les États membres ainsi que d'informer sur le type d'informations qui doivent être signalées, ce qui est en fait ce qui est disponible sur le site web de l'EMA à l'adresse :[https://www.ema.europa.eu/en/human-réglementaire/aperçu/public-santémenaces/coronavirus-maladie-covid-19/public-santé-conseil-pendant-covid-19-pandémie#signalementsoupçonné-côté-effets-section.](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/public-health-advice-during-covid-19-pandemic#reporting-suspected-side-effects-section)Cela comprend des « cartes d'information » faciles à lire, spécialement destinées aux patients et aux professionnels de la santé, dans toutes les langues de l'UE. Ces supports d'information supplémentaires ont été élaborés par l'EMA en collaboration avec des patients et des professionnels de la santéx.

La députée européenne Francesca DONATO a demandé pourquoi l'EMA ne publie pas les numéros de lot de flacons associés aux effets secondaires suspectés signalés dans la base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments (ou le portail public Adrreports.eu)xi. Même s'il peut sembler difficile de ré-identifier les patients présentant l'effet indésirable suspecté uniquement à partir du numéro de lot, lorsque ce dernier est lu en combinaison et recoupé avec d'autres éléments de données qui sont collectés avec le rapport de sécurité (par exemple, pays, date de naissance, sexe, etc.) cela peut augmenter la probabilité de ré-identification des patients, en particulier dans les pays peu peuplés ou dans les pays où des listes de distribution des numéros de lot sont publiées ou accessibles, ce qui irait à l'encontre de la législation sur la protection des données personnelles et des principes fondamentaux droit à la vie privée des citoyens de l'UE. La législation européenne exige que l'EMA veille à ce que les professionnels de la santé et le public disposent de niveaux d'accès appropriés à EudraVigilance, qui est la base de données des effets indésirables suspectés des médicamentsxii, tout en garantissant la protection des données personnelles. Par conséquent, une approche de précaution a été adoptée dans la politique de l'EMA sur l'accès aux données dans EudraVigilancexiii afin de réduire le risque de réidentification et, à l'heure actuelle, les numéros de lot ne sont pas publiés de manière proactive sur le portail public. La politique d'accès à EudraVigilance est actuellement en cours de révision et, à l'avenir, davantage d'éléments de données pourraient être rendus publics en ce qui concerne les effets secondaires suspectés signalés, mais aucune décision n'a encore été prise, dans l'attente d'une évaluation d'impact complète et d'une discussion plus approfondie avec notre équipe scientifique. experts des États membres.

Mme DONATO m'a également posé des questions sur le long COVID et comment l'EMA le distingue des effets secondaires du vaccin COVID-19. En réponse à cela, il convient de noter que le long COVID fait référence à plusieurs syndromes résultant d'une infection réelle par le SRAS-CoV-2 et qu'il existe encore de nombreux défis lorsqu'il s'agit de classer et de signaler cette condition hétérogène ou cette combinaison de conditions. Néanmoins, jusqu'à présent, sur la base d'une très grande quantité de données publiées, rien n'indique que le large éventail de conditions médicales vaguement appelées COVID long pourrait être causé par la vaccination COVID-19 (avec des milliards de doses administrées dans le monde). En fait, le long COVID a été détecté pour la première fois après la première vague d'infection par le SRAS-CoV-2 au printemps 2020, bien avant que les vaccins COVID-19 ne soient autorisés pour la première fois dans l'UE. Depuis, il y a eu de plus en plus de preuves pour montrer que les personnes vaccinées qui sont ensuite infectées par le SRAS-CoV-2 sont moins susceptibles de signaler des symptômes de COVID long que les personnes non vaccinéesxiv,xv,xvi,xvii,xviii,xix,xx. Néanmoins, l'EMA continuera de surveiller la sécurité des vaccins COVID-19 et d'examiner tout rôle éventuel que les vaccins pourraient avoir dans le développement d'effets indésirables à médiation immunitaire qui peuvent se manifester sous la forme de longs symptômes de type COVID. L'EMA discutera également avec les développeurs des futurs traitements possibles pour Long COVID. L'EMA continuera de surveiller la sécurité des vaccins COVID-19 et d'examiner tout rôle éventuel que les vaccins pourraient avoir dans le développement d'effets indésirables à médiation immunitaire pouvant se manifester sous la forme de longs symptômes de type COVID. L'EMA discutera également avec les développeurs des futurs traitements possibles pour Long COVID. L'EMA continuera de surveiller la sécurité des vaccins COVID-19 et d'examiner tout rôle éventuel que les vaccins pourraient avoir dans le développement d'effets indésirables à médiation immunitaire pouvant se manifester sous la forme de longs symptômes de type COVID. L'EMA discutera également avec les développeurs des futurs traitements possibles pour Long COVID.

La députée européenne Christine ANDERSON a demandé la source de ma déclaration selon laquelle les vaccins à ARNm COVID-19 ont sauvé environ 20 millions de vies dans le monde au cours de la première année suivant l'autorisation, c'est-à-dire de décembre 2020 à décembre 2021. Cette déclaration est basée sur les conclusions de Watson et al. dans leur étude 'Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathématic modelling study' qui est publiée dans la revue à comité de lecture The Lancet Infectious Diseases de septembre 2022[(https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6)](https://doi.org/10.1016/S1473-3099%2822%2900320-6).

En ce qui concerne les questions de Mme ANDERSON et de M. ROOS pour en savoir plus sur la recherche indépendante commandée par l'EMA sur les vaccins COVID-19, je voudrais expliquer que cette surveillance supplémentaire par les régulateurs est complémentaire aux activités régulières de pharmacovigilance effectuées par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les autorités nationales compétentes autorités compétentes et l'EMA, et vise à soutenir la caractérisation de nouveaux problèmes de sécurité, en enrichissant les évaluations du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMAxxi. Jusqu'à présent, une douzaine d'études indépendantes ont été confiées par l'EMA à de grands consortiums (y compris des centres universitaires) spécialisés dans la recherche observationnelle sur les vaccins. Toutes ces études ont contribué, et continuent de contribuer, à l'ensemble des preuves soutenant le profil bénéfice-risque favorable des vaccins COVID-19, y compris pour des problèmes de sécurité importants et rares encore sous surveillance intense par l'EMA, tels que la myocardite. Les informations sur ces études sont accessibles au public sous forme de résumé sur le site internet de l'EMAxxii et dans leur intégralité sur le registre électronique de l'Union européenne des études post-autorisation (EU PAS Register)xxiii. Pour plus de commodité, une liste complète des études de preuves concrètes financées par l'EMA COVID-19 est également disponible en annexe à la fin de cette lettre.

Après l'extension du mandat légal de l'EMA pour renforcer le rôle de l'Agence dans la préparation aux crises dans le cadre de l'union européenne de la santé, la base juridique permettant à l'EMA de mener des études d'observation pour améliorer la surveillance de la sécurité des vaccins a été renforcée et enrichie pour inclure des études sur l'efficacité des vaccins. Celles-ci peuvent désormais être menées par l'EMA en collaboration avec l'ECDC via la plate-forme de surveillance des vaccins de l'UExxiv, que les deux agences ont créée en 2022 pour coordonner et superviser des études de vaccins postautorisation indépendantes financées par l'UE (également contre des infections autres que le COVID-19).

Pour en venir maintenant à la question de Mme ANDERSON concernant le nombre d'effets secondaires graves suspectés et de cas de décès signalés à l'EMA avec les vaccins à ARNm COVID-19 par dose administrée, ainsi qu'en référence à la question de M. ROOS sur les niveaux présumés de surmortalité, je voudrais de fournir les explications et détails de fond suivants.

Comme indiqué également lors de la visite de la délégation COVI à l'EMA en septembre dernier, l'EMA et les autorités nationales compétentes surveillent en permanence la base de données de l'UE sur les effets secondaires suspectés, EudraVigilance, où tous les signalements suspects sont centralisés, afin de détecter tout nouveau problème de sécurité. La surveillance détecte des modèles inhabituels ou inattendus dans les rapports reçus pour une enquête plus approfondie et une évaluation des risques. Sur la base de toutes les données de sécurité examinées, comme expliqué plus en détail ci-dessous, nous pouvons confirmer qu'aucun signal d'augmentation de la mortalité globale n'a été identifié en relation avec la vaccination contre le COVID-19.

Les données sur les effets indésirables suspectés dans EudraVigilance sont mises à la disposition du public sous un format agrégé, avec également la possibilité de récupérer les détails des rapports de cas individuels, via le portail public EudraVigilance (site Web de l'UE sur les effets indésirables des médicamentsxxv) ; les données sur l'exposition aux vaccins COVID-19 sont publiées par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (COVID-19 Vaccines Tracker)xxvi. En réponse à Mme ANDERSON, je peux rapporter nos calculs basés sur les derniers chiffres disponibles de ces deux sources, qui sont les suivants :

* Au 23 mars 2023, 695 008 085 doses de vaccins à ARNm ont été administrées dans les pays de l'UE/EEE.
* Jusqu'au 31 mars 2023, les effets secondaires signalés dans EudraVigilance pour tous les vaccins à ARNm COVID-19 (c'est-à-dire les souches d'origine et celles adaptées à l'omicron) comprennent :
* 1 291 934 déclarations spontanées d'effets secondaires suspectés suite à la vaccination dans l'EEE, ce qui correspond à un taux estimé de 0,19 déclarations spontanées d'effets secondaires suspectés pour cent doses administrées de vaccins à ARNm ;
* 9 886 rapports spontanés d'effets secondaires suspectés avec issue fatale dans l'EEE, ce qui correspond à un taux estimé de 0,0014 rapports spontanés d'effets secondaires suspectés avec issue fatale pour cent doses administrées de vaccins à ARNm.

Il est essentiel d'expliquer que toutes les déclarations d'effets secondaires suspectés mentionnées ci-dessus sont les déclarations soumises par les patients et les professionnels de la santé et qu'elles décrivent des événements médicaux observés suite à l'utilisation d'un vaccin. Le fait que quelqu'un ait eu un problème médical ou soit décédé après la vaccination ne signifie pas nécessairement que cet événement médical a été causé par le vaccin. Cela peut avoir été causé, par exemple, par des problèmes de santé non liés à la vaccination (par exemple, des conditions médicales sous-jacentes de l'individu avant la vaccination ou par d'autres médicaments pris en parallèle ou entièrement dus à d'autres événements). Il convient également de garder à l'esprit que la vaccination contre le COVID-19 ne réduira pas les décès dus à d'autres causes qui surviennent en association temporelle étroite avec l'administration du vaccin.

Les autorités réglementaires de l'UE examinent minutieusement tous les rapports pour déterminer s'il existe un lien possible avec le vaccin. Étant donné que les rapports d'effets secondaires suspectés ne suffisent jamais à eux seuls à tirer des conclusions sur le profil de sécurité d'un médicament, les évaluations de l'EMA prennent en compte toutes les données disponibles de toutes les sources pour tirer une conclusion solide. Ces données comprennent les résultats des essais cliniques, les registres, la fréquence des effets indésirables suspectés signalés dans la population vaccinée par rapport à la fréquence du même événement médical dans la population générale, les études épidémiologiques et autres surveillant la sécurité du vaccin, les enquêtes toxicologiques et tout autre les informations pertinentes. Cela comprend des échanges d'informations sur la sécurité des vaccins avec d'autres régulateurs internationaux,

En général, l'expérience de l'évaluation de la pharmacovigilance pour d'autres médicaments montre que la grande majorité des effets indésirables suspectés enregistrés dans EudraVigilance ne sont finalement pas confirmés comme ayant un lien de causalité. De même, à la suite de l'examen des cas signalés, aucun signal de sécurité pour une mortalité accrue avec l'un des vaccins COVID-19 autorisés n'a été identifié à ce jour.

Les activités de surveillance ci-dessus ont montré que les effets secondaires graves des vaccins COVID-19 sont très rares. L'examen le plus précis pour établir avec un certain degré de certitude si une issue fatale pourrait être liée au vaccin chez un individu est une autopsie post-mortem qui est difficilement praticable et n'est pas disponible dans tous les cas suspects. Bien que difficile à vérifier, il pourrait y avoir une possibilité que, dans des cas extrêmement rares, des effets secondaires graves pour lesquels une relation causale avec le vaccin soit clairement établie aient contribué à une issue fatale. La plupart des effets secondaires suspectés signalés avec une issue fatale sont cependant associés à des conditions médicales fortuites non causées par le vaccin.

En conclusion, je tiens à souligner une fois de plus qu'être à jour dans les vaccinations contre le COVID-19 sauve des vies. Plusieurs études évaluées par des pairs ont démontré que le risque de maladie grave, d'hospitalisation et de décès est plus élevé chez les personnes non vaccinées de tous les groupes d'âgexxvii. Bien que les vaccins COVID-19, comme tout autre médicament, présentent certains risques, comme indiqué dans les informations sur le produit, l'équilibre entre leurs bénéfices et leurs risques reste positif et leur profil de sécurité est très rassurant.

L'EMA continuera de surveiller de près la sécurité des vaccins COVID-19. Toute nouvelle découverte qui devrait émerger à l'avenir sera analysée de près et, si elle est confirmée, des mesures adéquates et immédiates seront prises, y compris des mises à jour des informations sur le produit pour s'assurer que les professionnels de la santé et les patients disposent d'informations à jour, sont informés des éventuels effets indésirables et contre-indications et peut prendre toutes les précautions nécessaires.

Je pense que ces informations complètent l'échange avec les députés COVI, mais je reste disponible pour apporter toute précision ou complément d'information.

Cordialement,



Emer Cooke

Directeur exécutif

# Annexe

**Études sur les preuves du monde réel (RWE) financées par l'EMA sur les vaccins COVID-19 (en mars 2023)**

|  |
| --- |
| Sujet Date de la finale N° de registre EU PAS. rapport/état Lien vers les éditions |
| ***Préparation***Infrastructure de l'UE pour la surveillance des vaccins contre la COVID-19('ACCÈS')* Taux d'incidence de fond des MAE1
* Modèles de protocoles pour les études sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins
* Faisabilité du suivi de la couverture, de la sécurité et de l'efficacité des vaccins dans les bases de données sur les soins de santé de l'UE
 | 15/12/2020Complété | EUPAS[37273](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=42625) EUPAS[39370](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=39371) EUPAS[39361](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=39362) EUPAS[39289](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=39316) <https://doi.org/10.5281/zenodo.5255870>[Willame et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36446653/)  |
| Collaboration multicentrique pour les études de cohorte sur les médicaments de patients atteints de COVID-19 (« E-CORE ») | 27/09/2021Complété | EUPAS[38759](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46063)  |
| ***Préparation***Impact de l'infection au COVID-19 et des médicaments pendant la grossesse ("CONSIGN")*Plusieurs modules de travail (WP) utilisant différentes sources de données. Pas initialement destiné à la recherche sur les vaccins, mais le cadre pourrait être utilisé* | T3 2023En cours | * WP1 (DSE) :[39438](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=39439)
* WP2 (COVI-PREG) :

[39226](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40543) [Favr et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36417423/) * WP3 (INOSS) : [40489](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40490)
* Méta-analyse :[40317](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40318)
 |
| Histoire naturelle de la coagulopathie et utilisation d'agents antithrombotiques chez les patients COVID-19.*Développé pour être prêt au début de la pandémie Élargi avec une cohorte vaccinée en 2021 pour traiter le signal TTS* | 15/10/2021Complété | EUPAS[40414](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=43976) [Burn et al. 2022](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.5419) (1) [Burn et al. 2022 (2)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309922002237?via%3Dihub)  |
| Surveillance précoce de la sécurité (Early-Covid-Vaccine-*Moniteur*/'ECVM')* Prospective chez les vaccinés (WP1) : BE, SK, FR, DE, IT, NL, UK
* EHRs (WP2): bases de données de santé en ES, IT, NL,

ROYAUME-UNI | * WP1 :

06/04/2023(étendu au WP2 de CVM)* WP2 :

31/01/2022Complété | WP1 : EUPAS[39798](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40288) WP2 : EUPAS[40404](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=44372) [Sturkenboom et al. 2022](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.17.22278894v1) [(medRxiv)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.17.22278894v1)  |
| Surveillance de sécurité étendue (Covid-Vaccin-*Moniteur*/'CVM')* Prospective chez les vaccinés :

oWP1 (populations particulières) : NL, IT, PT, RO, SK,ES, CH, HR o WP2 (population générale) : NL, DE, BE, FR, IT, HR, RO, SK, IE, CH, ES* DSE (WP3/WP4) : cadre de renforcement des signaux et méthodologie, 9 bases de données en

IT (3), ES (3), NL (1), UK (1), NO (1) | 06/04/2023En cours | EUPAS[42504](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=42650) (WP1)EUPAS[39798](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=40288) (WP2)EUPAS[42467](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=42637) (WP3/WP4)[Bots et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36506571/)  |
| Contextualisation bénéfices/risques des vaccins COVID-19 dans l'UE | 25/05/2022Complété | EUPAS[44229](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46328)  |
| Association entre événements thromboemboliques etVaccins contre le covid-19 | 30/03/2022Complété | EUPAS[44469](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46627) [Li et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36288813/) [Xie et al. 2022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36111372/) [Markus et al. 2023](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1118203/full)  |
| Sujet | Date du rapport final/statut | N° de registre EU PAS.Lien vers les éditions |
| Efficacité comparative des calendriers de vaccination primaires et de rappel hétérologues et homologues contre le SRAS-CoV-2 dans les pays nordiques | janvier 2023Complété | EUPAS[46537](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46880) [Andersson et al. (1) (medRxiv)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.11.24.22282651v1) [Andersson et al.(2)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.19.23284764v1) [(medRxiv)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.19.23284764v1)  |
| Efficacité de la vaccination contre le COVID-19 dans 5 pays de l'UE | Février 2023Complété | EUPAS[47725](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=47726)  |
| Association entre les vaccins COVID-19 et les résultats de sécurité pédiatrique chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 19 ans dans les pays nordiques (myocardite/péricardite, événements thromboemboliques, maladies à médiation immunitaire) | Mai 2023En cours | EUPAS[48979](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=48980)  |
| Impact des modifications de l'étiquette de l'UE et de la communication réglementaire sur les vaccins vecteurs adénovirus SARS-CoV-2 dans le contexte de la thrombose avec syndrome de thrombocytopénie (STT) : sensibilisation aux risques et observance | T2 2023En cours | EUPAS[44970](https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46573)  |

1. AESI : événement indésirable d'intérêt particulier

jeRapport d'évaluation non clinique, vaccin BNT162b2 [ARNm] COVID-19 (COMIRNATYTM), numéro de soumission : PM-2020-05461-1-

*2, Commanditaire : Pfizer Australia Pty Ltd, janvier 2021 -* [*https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf*](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf) ii https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(22)00076-9.pdf iii Voir plus de détails dans les sections 2.3.2 et 2.3.5 du rapport européen public d'évaluation (EPAR) pour Communauté[https://www.ema.europa.eu/fr/documents/assessment-rapport/communauté-epar-public-évaluation-rapport\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf) et les sections 2.3.3 et 2.3.6 de Spikevax EPAR [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/assessment-rapport/spikevaxprécédemment-covid-19-vaccin-moderne-epar-public-évaluation-rapport\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf) iv https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\_en.pdf Voir page 53-54/140 pour l'évaluation de la biodistribution.

1. Communiqué de presse du CHMP, janvier 2022[https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-dernier-sécurité-données-fournirréconfort-à propos-utiliser-arn-vaccins-pendant-grossesse](https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-latest-safety-data-provide-reassurance-about-use-mrna-vaccines-during-pregnancy)
2. [https://www.ema.europa.eu/en/human-réglementaire/aperçu/public-santé-des menaces](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats)
3. Voir par exemple L'histoire enchevêtrée des vaccins à ARNm dans Nature.com[-https://www.nature.com/articles/d41586-021-](https://www.nature.com/articles/d41586-021-02483-w)

[02483-w](https://www.nature.com/articles/d41586-021-02483-w) , 14 septembre 2021

1. Voir Le sprint pour résoudre les structures des protéines du coronavirus - et les désarmer avec des médicaments dans Nature.com-<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01444-z>, 15 mai 2020
2. Rapport annuel 2022 sur EudraVigilance pour le Parlement européen, le Conseil et la Commission[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2022-annuel-rapport-eudravigilance-européen-parlement-conseilcommission\_fr.pdf#page=9&zoom=100,80,597](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2022-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission_en.pdf#page=9&zoom=100,80,597)
3. [https://www.ema.europa.eu/en/news/reporting-soupçonné-côté-effets-médicaments-les patients-covid-19](https://www.ema.europa.eu/en/news/reporting-suspected-side-effects-medicines-patients-covid-19) xii<https://www.adrreports.eu/en/covid19_message.html>xii [https://www.ema.europa.eu/en/human-réglementaire/recherche-développement/pharmacovigilance/eudravigilance](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance) xiii [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-médicaments-agence-politique-accès-eudravigilance-donnéesmédicinal-des produits-humain-utiliser-révision-4\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-policy-access-eudravigilance-data-medicinal-products-human-use-revision-4_en.pdf) xiv<https://www.nature.com/articles/s41598-023-28839-y>xv [https://www.cambridge.org/core/journals/antimicrobien-intendance-et-soins de santé-épidémiologie/article/efficacitéde-corona virus-maladie-2019-COVID-19 [feminine-vaccin-dans-le-la prévention-de-postcovid19-conditions-un-systématique-littérature-examenet-méta-analyse/0AD0EDEC8C9CC9DF455752E32D73147B](https://www.cambridge.org/core/journals/antimicrobial-stewardship-and-healthcare-epidemiology/article/effectiveness-of-coronavirus-disease-2019-covid19-vaccine-in-the-prevention-of-postcovid19-conditions-a-systematic-literature-review-and-metaanalysis/0AD0EDEC8C9CC9DF455752E32D73147B) xvi [https://ukhsa.koha-ptfs.co.uk/cgi-poubelle/koha/opac-récupérer-fichier.pl?id=fe4f10cd3cd509fe045ad4f72ae0dfff](https://ukhsa.koha-ptfs.co.uk/cgi-bin/koha/opac-retrieve-file.pl?id=fe4f10cd3cd509fe045ad4f72ae0dfff) xvii [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00354-6/texte intégral](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370%2822%2900354-6/fulltext) xviii<https://academic.oup.com/ofid/article/9/9/ofac464/6696170?login=true>xix<https://bmjmedicine.bmj.com/content/2/1/e000385>

xx<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2802877>xxi Durand et al., Safety monitoring of COVID-19 vaccines: perspective from the European Medicines Agency, Clin Pharmacol Ther . 16 décembre 2022 ;10.1002/cpt.2828. doi : 10.1002/cpt.2828.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36524423/>xxii [https://www.ema.europa.eu/en/human-réglementaire/aperçu/public-santé-menaces/coronavirus-maladie-covid-](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/monitoring-covid-19-medicines-0#observational-research-section)

[19/soins-vaccins/suivi-covid-19-médicaments-0#observation-recherche-section](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/monitoring-covid-19-medicines-0#observational-research-section) xxiii<http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>

xxiv [https://www.ema.europa.eu/en/about-nous/quoi-nous-faire/crise-préparation-gestion/vaccin-surveillance-plateforme](https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/crisis-preparedness-management/vaccine-monitoring-platform) xxv<https://www.adrreports.eu/en/covid19_message.html>xxvi [https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccin-tracker.html#adoption-languette](https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab) xxvii Lettre du CDC-FDA au ministère de la Santé de FL, 10 mars 2023[,https://www.fda.gov/media/166159/download](https://www.fda.gov/media/166159/download)