



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Fabrice Di Vizio  
Selar Di Vizio  
195 Boulevard Malesherbes,  
75017 Paris  
France

Cher Maître Di Vizio,

Objet : réponse de l'EMA à votre lettre à l'EMA du 6 juillet 2021

Nous vous remercions de votre lettre adressée au directeur exécutif de l'Agence européenne des médicaments (EMA), au nom de laquelle il a été demandé à notre division 'Stakeholders and Communications' de répondre. Vous demandez des éclaircissements sur les exigences en matière d'études de cancérogénicité avec les vaccins COVID-19 approuvés et, plus généralement, une compréhension de la manière dont ces exigences d'évaluation sont déterminées.

#### **Études de cancérogénicité avec les vaccins COVID-19 approuvés**

Pour déterminer si une étude de cancérogénicité est nécessaire pour un médicament, l'EMA, comme d'autres autorités réglementaires majeures, agit conformément aux principes convenus par le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH). La directive de l'ICH sur la nécessité d'études de cancérogénicité des produits pharmaceutiques (S1A, <https://database.ich.org/sites/default/files/S1A%20Guideline.pdf>) indique:

Any cause for concern derived from laboratory investigations, animal toxicology studies, and data in humans may lead to a need for carcinogenicity studies. The practice of requiring carcinogenicity studies in rodents was instituted for pharmaceuticals that were expected to be administered regularly over a substantial part of a patient's lifetime. The design and interpretation of the results from these studies preceded much of the available current technology to test for genotoxic potential and the more recent advances in technologies to assess systemic exposure. These studies also preceded our current understanding of tumorigenesis with non-genotoxic agents. Results from genotoxicity studies, toxicokinetics, and mechanistic studies can now be routinely applied in preclinical safety assessment. These additional data are important not only in considering whether to perform carcinogenicity studies but for interpreting study outcomes with respect to relevance for human safety. Since carcinogenicity studies are time consuming and resource intensive they should only be performed when human exposure warrants the need for information from life-time studies in animals in order to assess carcinogenic potential.

*Tout motif d'inquiétude découlant des investigations de laboratoire, des études de toxicologie animale et des données sur l'homme peut conduire à la nécessité de réaliser des études de cancérogénicité. La pratique consistant à exiger des études de cancérogénicité chez les rongeurs a été instituée pour les produits pharmaceutiques qui devaient être administrés régulièrement pendant une grande partie de la vie d'un patient. La conception et l'interprétation des résultats de ces études ont précédé une grande partie de la technologie actuelle disponible pour tester le potentiel génotoxique et les progrès plus récents des technologies d'évaluation de l'exposition systémique. Ces études ont également précédé notre compréhension actuelle de la tumorigenèse avec des agents non génotoxiques. Les résultats des études de génotoxicité, de toxicocinétique et de mécanistique peuvent maintenant être appliqués de façon routinière dans l'évaluation de la sécurité préclinique. Ces données supplémentaires sont importantes non seulement pour déterminer s'il convient de réaliser des*

*études de cancérogénicité, mais aussi pour interpréter les résultats des études en fonction de leur pertinence pour la sécurité humaine. Comme les études de cancérogénicité prennent beaucoup de temps et de ressources humaines, elles ne devraient être réalisées que lorsque l'exposition humaine justifie le besoin d'informations provenant d'études sur la durée de vie des animaux afin d'évaluer le potentiel cancérogène.*

Cela établit deux points importants : premièrement, la cancérogénicité concerne l'exposition à vie ou à une partie substantielle de la vie d'un patient, et donc les préoccupations relatives à un vaccin qui sera administré un nombre limité de fois au cours de la vie seront différentes de celles d'un médicament à prendre quotidiennement ; et deuxièmement, toute exigence de test doit être proportionnelle au risque. Imposer une charge disproportionnée de tests peut aboutir non pas à des médicaments plus sûrs, mais à un manque de médicaments, car cela crée des obstacles importants au développement.

Il ressort clairement de ce qui précède que la décision d'exiger ou non des études de cancérogénicité n'est pas liée au type d'autorisation de mise sur le marché. En d'autres termes, si de telles études étaient jugées nécessaires, en raison d'un risque perçu de cancérogénicité, elles seraient exigées dans le cadre du dossier de données prévu à l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, même pour une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.

En ce qui concerne spécifiquement l'évaluation non clinique des vaccins, ainsi que vous le mentionnez, l'EMA suit les principes énoncés dans les directives de l'OMS sur l'évaluation non clinique des vaccins (Tech Rep Ser n° 927, 2005) et dans la directive de l'OMS sur l'évaluation non clinique des adjuvants dans les vaccins adjuvantés (Tech Rep Ser n° 987, 2013). Elles indiquent respectivement :

*Carcinogenicity studies are not required for vaccine antigens. However, they may be required for particular vaccine components such as novel adjuvants and additives.*

*Les études de cancérogénicité ne sont pas requises pour les antigènes des vaccins. Cependant, elles peuvent être requises pour des composants particuliers du vaccin, tels que les nouveaux adjuvants et additifs.*

et

*Based on previous experience, carcinogenicity studies are generally not needed for adjuvants or adjuvanted vaccines.*

*D'après l'expérience acquise, les études de cancérogénicité ne sont généralement pas nécessaires pour les adjuvants ou les vaccins avec adjuvant.*

L'EMA considère qu'il n'existe aucun mécanisme biologiquement plausible de cancérogénicité/génotoxicité avec l'une des substances actives des vaccins actuellement approuvés. Par conséquent, et conformément aux directives de l'OMS et de l'ICH, aucune étude de cancérogénicité chez l'animal n'a été requise pour ces médicaments. Néanmoins, et compte tenu de la déclaration de l'OMS ci-dessus, certaines investigations ont été jugées appropriées en ce qui concerne les excipients présents dans certains de ces vaccins. Celles-ci sont détaillées dans les rapports d'évaluation publics comme indiqué ci-dessous.

Pour **Comirnaty** ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf), p.50) :

*No genotoxicity studies have been provided. This is acceptable as the components of the vaccine formulation are lipids and RNA that are not expected to have genotoxic potential. The novel excipient ALC-0159 contains a potential acetamide moiety. Risk assessment performed by the Applicant indicates that the risk of genotoxicity relating to this excipient is very low based on literature data where acetamide genotoxicity is associated with high doses and chronic administration ( $\geq 1000$  mg/kg/day). Since the amount of ALC-0159 excipient in the*

finished product is low (50 µg/dose), its clearance is high and only two administrations of the product are recommended for humans, the genotoxicity risk is expected to be very low.

*Aucune étude de génotoxicité n'a été fournie. Ceci est acceptable car les composants de la formulation du vaccin sont des lipides et de l'ARN qui ne devraient pas avoir de potentiel génotoxique. Le nouvel excipient ALC-0159 contient possiblement une fraction d'acétamide. L'évaluation des risques réalisée par le demandeur d'autorisation indique que le risque de génotoxicité lié à cet excipient est très faible, sur la base des données de la littérature où la génotoxicité de l'acétamide est associée à des doses élevées et à une administration chronique (≥1000 mg/kg/jour). Étant donné que la quantité d'excipient ALC-0159 dans le produit fini est faible (50 µg/dose), que sa clairance est élevée et que seules deux administrations du produit sont recommandées pour les humains, le risque de génotoxicité devrait être très faible.*

Pour **Spikevax** ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf), p.50) :

"No carcinogenicity studies were submitted. This is scientifically acceptable and in line with relevant guidelines on non-clinical development of vaccine candidates. The components of the vaccine formulation are lipids and natural nucleosides that are not expected to have carcinogenic potential.

#### **Genotoxicity**

mRNA-1273 contains natural nucleosides and lipid nanoparticles. The applicant submitted genotoxicity data to evaluate the genotoxic potential of the novel excipient SM-102 as well as the final vaccine formulation. The other lipid components contained in the final formulation, i.e. PEG2000-DMG, DSPC and cholesterol, were not separately tested but are contained in the formulation tested in the in vivo genotoxicity studies, which is acceptable. DSPC and cholesterol do not raise any concern in terms of genotoxic potential."

*Aucune étude de cancérogénicité n'a été soumise. Cette situation est scientifiquement acceptable et conforme aux directives pertinentes sur le développement non clinique des vaccins candidats. Les composants de la formulation du vaccin sont des lipides et des nucléosides naturels qui ne devraient pas avoir de potentiel cancérogène.*

#### **Génotoxicité**

*Le mRNA-1273 contient des nucléosides naturels et des nanoparticules lipidiques. Le demandeur d'autorisation a soumis des données de génotoxicité pour évaluer le potentiel génotoxique du nouvel excipient SM-102 ainsi que de la formulation finale du vaccin. Les autres composants lipidiques contenus dans la formulation finale, c'est-à-dire le PEG2000-DMG, le DSPC et le cholestérol, n'ont pas été testés séparément mais sont contenus dans la formulation testée dans les études de génotoxicité in vivo, ce qui est acceptable. Le DSPC et le cholestérol ne suscitent aucune inquiétude en termes de potentiel génotoxique.*

[Veuillez noter que les résultats de l'évaluation du SM-102 n'ont montré aucun risque.]

Pour **Vaxzevria** ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf), p.48) :

No genotoxicity and carcinogenicity studies were carried out, in line with relevant guidelines. Studies evaluating genotoxicity and carcinogenicity are normally not required for viral vaccines. Since no adjuvants or novel excipients are used in this product, absence of those studies is considered acceptable.

*Aucune étude de génotoxicité et de cancérogénicité n'a été réalisée, conformément aux lignes directrices pertinentes. Les études évaluant la génotoxicité et la cancérogénicité ne sont normalement pas requises pour les vaccins viraux. Comme aucun adjuvant ou excipient nouveau n'est utilisé dans ce produit, l'absence de ces études est considérée comme acceptable.*

Et pour le **vaccin COVID-19 Janssen** ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf), p.52) :

No genotoxicity and carcinogenicity studies were carried out, in line with relevant guidelines. Studies evaluating genotoxicity and carcinogenicity are normally not required for viral vaccines.

Since no adjuvants or novel excipients are used in this product, absence of those studies is considered acceptable.

As regard Ad26 vector and its integration ability in nature, wild type adenoviruses do not integrate their genomes into the host cell chromosomes. With a few exceptions they replicate as linear, extra-chromosomal DNA (episomic) elements in the nucleus. The guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors EMEA/273974/2005 indicates that adenoviruses have traditionally been regarded as non-integrating.

*Aucune étude de génotoxicité et de cancérogénicité n'a été réalisée, conformément aux lignes directrices pertinentes. Les études évaluant la génotoxicité et la cancérogénicité ne sont normalement pas requises pour les vaccins viraux. Comme aucun adjuvant ou excipient nouveau n'est utilisé dans ce produit, l'absence de ces études est considérée comme acceptable.*

*En ce qui concerne le vecteur Ad26 et sa capacité d'intégration dans la nature, les adénovirus de type sauvage n'intègrent pas leurs génomes dans les chromosomes de la cellule hôte. À quelques exceptions près, ils se répliquent sous forme d'éléments linéaires d'ADN extra-chromosomique (épisomique) dans le noyau. La ligne directrice sur les tests non cliniques pour la transmission germinale par inadvertance des vecteurs de transfert de gènes EMEA/273974/2005 indique que les adénovirus ont traditionnellement été considérés comme non intégrants.*

À la lumière de ce qui précède, il n'est pas prévu que des études de cancérogénicité ultérieures soient requises pour ces produits, et la conversion des autorisations conditionnelles de mise sur le marché en une autorisation de mise sur le marché standard est basée sur le respect des obligations spécifiques qui sont énumérées dans l'annexe II de l'information sur le produit pour chaque vaccin.

L'EMA continuera bien entendu à surveiller de près la sécurité de ces vaccins et, comme elle l'a déjà fait, modifiera le résumé des caractéristiques du produit ou prendra toute autre mesure réglementaire nécessaire si de nouvelles preuves sont disponibles et nécessitent une telle action réglementaire. Il s'agira notamment de demander de nouvelles études cliniques ou non cliniques de sécurité, si de telles preuves suggèrent qu'elles sont nécessaires.

### **Autorisation de mise sur le marché des vaccins à l'Agence**

Nous comprenons que vous demandez également des informations sur la manière dont l'Agence décide des preuves requises pour une autorisation de mise sur le marché, en particulier dans le domaine des vaccins.

Les **principales lignes directrices scientifiques** pour le développement de vaccins, actuellement en vigueur dans l'UE, sont disponibles sur cette page :

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinaire/multidisciplinaire-vaccins>

Parmi ceux-ci, il y a une **ligne directrice générale** dont les principes sont applicables à tous les vaccins en général, qui est disponible ici :

<https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines>

Cette ligne directrice est en cours de révision. En plus de la version actuelle, vous trouverez donc un projet de version révisée qui sera finalisé dès que possible en tenant compte des contraintes actuelles de la charge de travail résultant de la pandémie.

Pour certains vaccins, il existe également des **lignes directrices spécifiques à la maladie** (par exemple pour la grippe). C'est le cas des vaccins COVID-19, pour lesquels il existe les suivantes :

<https://www.ema.europa.eu/en/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval>

<https://www.ema.europa.eu/en/regulatory-requirements-vaccines-intended-provide-protection-against-variant-strains-sars-cov-2>

De plus la **ligne directrice de l'OMS sur l'évaluation clinique des vaccins** est également conforme aux principes de l'EMA et est considérée comme extrêmement pertinente :

<https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/clinical-evaluation-of-vaccines>

En plus des conseils mentionnés ci-dessus et en particulier pour les vaccins pour lesquels les lignes directrices disponibles ne sont pas applicables, l'Agence fournit aussi des conseils scientifiques aux fabricants pour s'assurer que leurs plans de développement proposés sont conformes aux besoins et aux exigences convenus par les régulateurs de l'UE.

Chaque demande doit être traitée selon ses propres mérites, et les preuves requises pour établir la qualité, la sécurité et l'efficacité peuvent donc varier selon les classes de produits, voire d'un produit à l'autre. De l'avis scientifique initial (s'il est demandé) à l'évaluation formelle et à l'adoption de l'avis scientifique, l'interaction entre l'Agence, les experts indépendants des équipes de rapporteurs et le demandeur (c'est-à-dire la société concernée) est prévue pour évaluer en détail les particularités de chaque produit par rapport aux exigences de l'UE en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité. Les lignes directrices officielles, telles que les principales lignes directrices citées ci-dessus, peuvent aider le demandeur dans certains aspects de la préparation. Il en va de même pour tout avis scientifique pertinent et toute information générale à l'intention des développeurs disponibles sur notre site internet. Veuillez consulter nos sections détaillées sur la réglementation humaine/vétérinaire, telles que les informations relatives aux exigences des bonnes pratiques cliniques (GCP).

Toutes les étapes de la procédure ainsi que tous les tests requis pour chacun des vaccins COVID-19 autorisés sont détaillés dans les rapports d'évaluation publics du médicament concerné, comme cité ci-dessus, conformément aux lignes directrices COVID-19 mentionnées. Les obligations spécifiques, ainsi que le calendrier correspondant à leur réalisation, requises pour convertir l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché en autorisation standard sont détaillées dans l'annexe II du résumé des caractéristiques du produit propre à chaque vaccin ainsi que dans le plan de gestion des risques (RMP). Ces informations détaillées pour chaque vaccin autorisé sont disponibles dans les documents suivants sur notre site internet, auxquels vous pouvez également accéder via la page dédiée à chaque vaccin :

**Comirnaty:**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf)

**Spikevax (connu préalablement sous le nom COVID-19 Vaccine Moderna):**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf)

**Vaxzevria (previously known as COVID-19 Vaccine AstraZeneca):**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf)

### **COVID-19 Vaccine Janssen:**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-janssen-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-janssen-epar-risk-management-plan_en.pdf)

Nous tenons à souligner, au passage, que le choix de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché a été considérée de loin comme le meilleur moyen de protéger la santé des citoyens de l'UE. Non seulement il garantit une pharmacovigilance étroite et continue de la part de l'EMA et des agences nationales pendant la période de validité de l'autorisation, mais il assure, contrairement aux autorisations d'utilisation d'urgence utilisées dans de nombreuses autres juridictions, que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/fabricant conserve toutes les responsabilités en ce qui concerne les effets indésirables des produits, au lieu que la responsabilité civile et administrative incombe à l'État en charge de l'autorisation.

### **Demande de documents**

Nous notons que dans la dernière partie de votre courrier vous demandez également l'accès à certains documents.

*"Monsieur le Directeur, veuillez me faire parvenir le protocole complet adopté pour l'autorisation de mise sur le marché pour les vaccins de la COVID-19, ainsi qu'un calendrier indiquant l'avancement des essais cliniques requis dans le cadre de la pharmacovigilance.*

*En guise de conclusion, nous vous prions d'inclure des tests précliniques et des tests au stade de la pharmacovigilance de cancérogénicité et de génotoxicité pour les vaccins à technologie ARNm."*

Afin de nous permettre de traiter efficacement votre demande, nous vous demandons de nous fournir davantage d'informations concernant les protocoles d'étude précis qui vous intéressent. Nous vous invitons à soumettre votre demande via notre formulaire de contact dont le lien se trouve ci-dessous pour votre commodité :

<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/contact/send-question-european-medicines-agency>

Dans l'attente de votre requête, nous tenons à souligner que vous pouvez déjà trouver des informations détaillées sur les études cliniques qui ont été soumises à l'Agence en relation avec les vaccins COVID-19 actuellement autorisés sur les pages suivantes des rapports d'évaluation :

- **Comirnaty** : à partir de la page 56 avec un tableau sur la synthèse des études à la page 57
- **Spikevax** : à partir de la page 55 avec un tableau sur l'aperçu des études à la page 57.
- **Vaxzevria** : page 54 avec un tableau sur l'aperçu des études à la page 56 et le calendrier des activités de pharmacovigilance supplémentaires dans le tableau 37 de la page 146.
- **Vaccin COVID-19 Janssen** : à partir de la page 57 avec un tableau sur l'aperçu des études à la page 59.

De plus, les plans de gestion des risques les plus récents pour chacun des vaccins autorisés par l'EMA, pour lesquels les liens internet pertinents sont inclus dans la section précédente de notre réponse, vous fourniront également des informations supplémentaires sur les études incluses dans le plan de pharmacovigilance et leurs calendriers actuels.

Dans le cadre des mesures de transparence accrue mises en place par l'Agence pour les traitements et les vaccins contre le COVID-19, l'EMA a également publié les données cliniques des médicaments du COVID-19 :

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

Les protocoles d'étude des essais cliniques menés à l'appui des demandes d'autorisation de mise sur le marché font partie des documents cliniques publiés.

De plus, le portail de données cliniques vous fournira les documents cliniques soumis à l'Agence pour **Comirnaty**, **Spikevax** et **COVID-19 Vaccine Janssen**. Le portail est accessible via le lien suivant :

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

Veuillez noter que les documents relatifs à **Vaxzevria** seront publiés très prochainement.

Enfin, veuillez noter que l'EMA applique actuellement des mesures de continuité vis-à-vis de certaines de ses activités afin d'assurer sa continuité opérationnelle pendant la pandémie du COVID-19. Bien que tous les efforts soient faits pour traiter toutes les demandes d'accès aux documents dès que possible, en raison de ces circonstances exceptionnelles et afin d'assurer un flux gérable pour toutes les demandes d'accès reçues et de traiter tous les demandeurs d'une manière équitable, opportune et cohérente, l'approche suivante est appliquée :

- Chaque demande d'accès aux documents ne peut dépasser 2 documents.
- Un demandeur/une affiliation peut avoir un maximum de 5 demandes d'accès aux documents en attente.

Vous pouvez trouver plus d'informations à ce sujet dans le "Guide des documents non publiés" sur notre site internet, en particulier les questions 17 et 18 :

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-access-unpublished-documents\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-access-unpublished-documents_en.pdf)

J'espère que cette réponse détaillée répond de manière satisfaisante à vos questions et clarifie les actions entreprises et prévues par l'Agence, dans le respect de son mandat.

Veuillez agréer Monsieur mes salutations les plus distinguées,

Paul Blake, Stakeholders and Communication Division

-----  
*The above response has been translated from the original English which is given below for reference*

Dear Mr Di Vizio,

Subject: EMA reply to letter to EMA dated 6 July 2021

Thank you for your letter to the Executive Director of the European Medicines Agency, on whose behalf the Agency's Stakeholders and Communication Division has been asked to respond. You ask for clarification on the requirements for carcinogenicity studies with the approved COVID-19 vaccines and more generally an understanding of how such assessment requirements are determined.

#### **Carcinogenicity studies with the approved COVID-19 vaccines**

In determining whether a carcinogenicity study is required for any medicine, EMA, like other major regulatory authorities, operates in line with the principles agreed by the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). The ICH guideline

on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals (S1A, <https://database.ich.org/sites/default/files/S1A%20Guideline.pdf>) states:

*Any cause for concern derived from laboratory investigations, animal toxicology studies, and data in humans may lead to a need for carcinogenicity studies. The practice of requiring carcinogenicity studies in rodents was instituted for pharmaceuticals that were expected to be administered regularly over a substantial part of a patient's lifetime. The design and interpretation of the results from these studies preceded much of the available current technology to test for genotoxic potential and the more recent advances in technologies to assess systemic exposure. These studies also preceded our current understanding of tumorigenesis with non-genotoxic agents. Results from genotoxicity studies, toxicokinetics, and mechanistic studies can now be routinely applied in preclinical safety assessment. These additional data are important not only in considering whether to perform carcinogenicity studies but for interpreting study outcomes with respect to relevance for human safety. Since carcinogenicity studies are time consuming and resource intensive they should only be performed when human exposure warrants the need for information from life-time studies in animals in order to assess carcinogenic potential.*

This establishes two important points: firstly that carcinogenicity relates to lifetime exposure or to a substantial part of a patient's lifetime, and thus the concerns relating to a vaccine which will be given a limited number of times during one's life will differ from those in a medicine to be taken daily; and secondly, that any requirement for testing must be risk-proportionate. Imposing a disproportionate burden of testing may result not in safer medicines but in a lack of medicines, since it creates severe barriers to development.

It will be clear from this that the decision on whether or not to require carcinogenicity studies is not related to the type of marketing authorisation, in other words, if such studies were thought necessary, because of a perceived risk of carcinogenicity, they would be required as part of the data package under Article 8.3 of Directive 2001/83/EC, even for a conditional marketing authorisation.

With regard specifically to the non-clinical evaluation of vaccines, you are correct that EMA follows the principles set out in the WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines (*Tech Rep Ser No. 927, 2005*) and on the WHO guideline on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines (*Tech Rep Ser No. 987, 2013*). They state respectively:

*'Carcinogenicity studies are not required for vaccine antigens. However, they may be required for particular vaccine components such as novel adjuvants and additives.'*

and

*'Based on previous experience, carcinogenicity studies are generally not needed for adjuvants or adjuvanted vaccines.'*

EMA considers that there is no biologically plausible mechanism for carcinogenicity/genotoxicity with any of the active substances of the currently approved vaccines. Therefore, and in line with both the WHO and the ICH guidelines, no carcinogenicity studies in animals were required for these medicines. Nonetheless, and having regard to the WHO statement above, some investigations were thought appropriate with regard to excipients present in some of these vaccines. These are detailed in the public assessment reports as noted below.

For **Comirnaty** ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf), p.50):

*No genotoxicity studies have been provided. This is acceptable as the components of the vaccine formulation are lipids and RNA that are not expected to have genotoxic potential. The novel excipient ALC-0159 contains a potential acetamide moiety. Risk assessment performed by the Applicant indicates that the risk of genotoxicity relating to this excipient is very low*



*based on literature data where acetamide genotoxicity is associated with high doses and chronic administration ( $\geq 1000$  mg/kg/day). Since the amount of ALC-0159 excipient in the finished product is low (50  $\mu$ g/dose), its clearance is high and only two administrations of the product are recommended for humans, the genotoxicity risk is expected to be very low.*

For **Spikevax** ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf), p.50):

*No carcinogenicity studies were submitted. This is scientifically acceptable and in line with relevant guidelines on non-clinical development of vaccine candidates. The components of the vaccine formulation are lipids and natural nucleosides that are not expected to have carcinogenic potential.*

#### **Genotoxicity**

*mRNA-1273 contains natural nucleosides and lipid nanoparticles. The applicant submitted genotoxicity data to evaluate the genotoxic potential of the novel excipient SM-102 as well as the final vaccine formulation. The other lipid components contained in the final formulation, i.e. PEG2000-DMG, DSPC and cholesterol, were not separately tested but are contained in the formulation tested in the in vivo genotoxicity studies, which is acceptable. DSPC and cholesterol do not raise any concern in terms of genotoxic potential.*

[Please note that the results of the evaluation of SM-102 showed no risk.]

For **Vaxzevria** ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf), p.48):

*No genotoxicity and carcinogenicity studies were carried out, in line with relevant guidelines. Studies evaluating genotoxicity and carcinogenicity are normally not required for viral vaccines. Since no adjuvants or novel excipients are used in this product, absence of those studies is considered acceptable.*

And for **COVID-19 Vaccine Janssen** ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf), p.52):

*No genotoxicity and carcinogenicity studies were carried out, in line with relevant guidelines. Studies evaluating genotoxicity and carcinogenicity are normally not required for viral vaccines. Since no adjuvants or novel excipients are used in this product, absence of those studies is considered acceptable.*

*As regard Ad26 vector and its integration ability in nature, wild type adenoviruses do not integrate their genomes into the host cell chromosomes. With a few exceptions they replicate as linear, extra-chromosomal DNA (episomic) elements in the nucleus. The guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors EMEA/273974/2005 indicates that adenoviruses have traditionally been regarded as non-integrating.*

In the light of the above, it is not anticipated that any subsequent carcinogenicity studies for these products will be required, and the conversion of the conditional marketing authorisations to a standard marketing authorisation would be based on the fulfilment of the specific obligations that are listed in Annex II of the Product Information.

EMA will of course continue its extensive monitoring of the safety of these medicines, and will, as it has already done, amend the product information or take any other necessary regulatory action should new evidence become available that requires such regulatory action. This would include requesting new safety non-clinical or clinical studies, were such evidence to suggest that they were needed.

## **Marketing authorisation of vaccines at the Agency**

We understand that you also request information on how the Agency decides what evidence is required for a marketing authorisation, in particular in the field of vaccines.

The **main scientific guidelines for vaccine development**, currently in force in the EU, can be found on this page:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-vaccines>

Among those, there is a **general guideline** whose principles are applicable to any vaccines in general, which is available here:

<https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines>

This guideline is under revision. In addition to the current version, you will therefore find a draft revised version that will be finalised as soon as possible taking into account the current workload constraints in view of the pandemic.

For some vaccines there are also **disease-specific guidelines** (e.g for influenza). This is the case for **COVID-19 vaccines**, for which the following exist:

<https://www.ema.europa.eu/en/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval>

<https://www.ema.europa.eu/en/regulatory-requirements-vaccines-intended-protect-protection-against-variant-strains-sars-cov-2>

Furthermore, the **WHO guideline on clinical evaluation of vaccines** is also in line with the EMA principles and is considered highly relevant:

<https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/clinical-evaluation-of-vaccines>

In addition to the above guidance and especially for those vaccines for which the available guidelines are not applicable, the Agency provides scientific advice to manufacturers to make sure their proposed development plans are in line with the needs and the requirements agreed by the regulators in the EU.

Each application must be treated on its own merits, and the evidence required to establish quality, safety and efficacy may therefore vary among classes of products or even from product to product. From initial scientific advice (if requested) through to the formal assessment and adoption of the scientific opinion, the interaction between the Agency, the independent experts of the rapporteur teams and the applicant (i.e. company concerned) is designed to assess in detail the particularities of each product against the EU requirements of safety, quality and efficacy. Official guidelines, such as the main guidelines cited above, may assist the applicant in some aspects of preparation. The same applies to any relevant scientific advice and general information for developers available on EMA's website. Please consult our extensive Human/Veterinary Regulatory sections, such as the information under Good Clinical Practice requirements.

All steps taken during the procedure as well as all tests required for each of the authorised COVID-19 vaccines are detailed in the public assessment reports of the medicine concerned, as cited above, in line with the mentioned COVID-19 guidelines. The specific obligations, together with the relevant timetable for their fulfilment, required to convert the conditional marketing authorisation to a standard authorisation are detailed in Annex II of the product information as well as in the Risk Management Plan. This detailed information for each authorised vaccine is available from the following documents on our website, which you can also access through the dedicated medicine page for each vaccine:

**Comirnaty:**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf)

**Spikevax (previously known as COVID-19 Vaccine Moderna):**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf)

**Vaxzevria (previously known as COVID-19 Vaccine AstraZeneca):**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf)

**COVID-19 Vaccine Janssen:**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-janssen-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-janssen-epar-risk-management-plan_en.pdf)

We should like to point out, in passing, that the choice of conditional marketing authorisation was considered by far the best way to protect the health of EU citizens. Not only does it ensure continued close pharmacovigilance by EMA and the national agencies during the period of its validity, but it ensures, in contrast to the emergency use authorisations employed in many other jurisdictions that the marketing authorisation holder/manufacturee retain all liabilities in respect of the adverse events of the products rather than the civil and administrative liability remaining with the authorising State

**Request for documents**

We note that in the second part of your letter you also request access to certain documents.

*" Monsieur le Directeur, veuillez me faire parvenir le protocole complet adopté pour l'autorisation de mise sur le marché pour les vaccins de la COVID-19, ainsi qu'un calendrier indiquant l'avancement des essais cliniques requis dans le cadre de la pharmacovigilance.*

*En guise de conclusion, nous vous prions d'inclure des tests précliniques et des tests au stade de la pharmacovigilance de cancérogénicité et de génotoxicité pour les vaccins à technologie ARNm."*

In order to enable us to efficiently process your request, we would require you to provide us with more information as regards the precise study protocols you are interested in. We would like to ask you to submit your clarified access to document request via our contact webform which is linked below for your convenience:

<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/contact/send-question-european-medicines-agency>

In the meantime, we would kindly highlight that you can already find detailed information on the clinical studies that were submitted to the Agency in relation to the currently approved Covid-19 vaccines on the following pages of the assessment reports

- **Comirnaty**: from page 56 with a table on the overview of studies on page 57
- **Spikevax**: from page 55 with a table on the overview of studies on page 57
- **Vaxzevria**: page 54 with a table on the overview of studies on page 56 and timetable for additional pharmacovigilance activities in Table 37 from page 146
- **COVID-19 Vaccine Janssen**: from page 57 with a table on the overview of studies on page 59

Also the most recent Risk Management Plans (RMPs) of the individual products, for which the relevant links are included in the previous section of our reply, will give you further information on the studies included in the pharmacovigilance plan and their current timetables.

As part of EMA's increased transparency measures regarding treatments and vaccines for COVID-19, the Agency also published clinical data for COVID-19 medicines :

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

The study protocols of the clinical trials conducted in support of the marketing authorisation applications are amongst the published clinical documents.

In addition, the clinical data portal will provide you with the clinical documents submitted to the Agency for Comirnaty, Spikevax and COVID-19 Vaccine Janssen. The portal can be accessed at the following link:

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

Please note that the documents in relation to Vaxzevria will be published at a later date.

Finally, please note that the EMA is currently operating under business continuity measures to ensure its operational continuity during the COVID-19 pandemic. Whilst every effort is being made to process all access to documents requests as soon as possible, due to these exceptional circumstances and in order to ensure a manageable flow of all access-to-documents requests from all requesters in a fair, timely and consistent way, the following approach is applied:

- Each access to documents request cannot exceed 2 documents
- A requester/affiliation can have a maximum of 5 access to documents requests in queue.

You can find more information on this in the 'Guidance on unpublished documents' at our website, in particular Questions 17 and 18:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-access-unpublished-documents\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-access-unpublished-documents_en.pdf)).

I trust that this detailed response satisfactorily addresses your questions and clarifies the actions taken and anticipated by the Agency, with due regard to its mandate.

With kind regards

Paul Blake, Stakeholders and Communication Division