



POINT SUR LE RISK MANAGEMENT PLAN QUI A PERMIS LA COMMERCIALISATION DU VACCIN PFIZER

Par : Collectif Reinfocovid

A RETENIR

- Les injections ont démarré sur des populations entières fin 2020/début 2021 avant même que les résultats des études précliniques sur animaux ne soient terminées.
- Il n'y a eu aucune étude de pharmacocinétique (adsorption, distribution, métabolisme et excrétion) de faite sur la protéine Spike produite.
- La plupart des sujets de la cohorte placebo ont été vaccinés avant 6 mois après la deuxième dose, par conséquent **il n'existe plus de groupe placebo pour la comparaison des données de sécurité ce qui va rendre impossible l'étude des effets chroniques de ce nouveau vaccin.**
- La suppression du groupe placebo dans l'essai clinique pivot met à mal tous les grands principes de l'Evidence Based Medicine et son sacrosaint Essai Clinique Randomisé Double Aveugle.
- Le fabricant et les autorités européennes de santé ont outrepassé tout principe de précaution pour cette toute nouvelle technologie de vaccin.

. Qu'est ce que les études précliniques

Les études précliniques sont une étape essentielle du développement des vaccins chez l'Homme et s'inscrivent dans une stratégie de tests en plusieurs étapes, expliquées ici. **Cette phase évalue l'efficacité et l'innocuité du vaccin sur des modèles animaux et cellulaires (*In vitro*)** avant de passer aux essais sur l'Homme.

Cependant, ces modèles animaux ne sont pas parfaits et ne parviennent souvent pas à prédire l'immunogénicité (capacité à développer une immunité) et l'efficacité chez l'Homme qui ne sera évaluée que dans les essais cliniques ultérieurs. Par ailleurs l'absence de toxicité détectable dans les études animales ne signifie pas qu'un vaccin sera sans danger pour l'homme.

Les études de toxicité doivent porter sur le potentiel du produit à provoquer des réactions de type :

- - inflammatoires locales et les effets possibles sur les ganglions lymphatiques,
- - la toxicité systémique (effets sur les différents organes) et



- - sur le système immunitaire.

Les études de pharmacocinétique étudient la distribution du produit après injection dans les différents organes, son métabolisme et son élimination. Cette phase peut être complétée par des études sur le développement et la fertilité, ainsi que des études sur la génotoxicité, la carcinogénicité. La mutagénicité est également envisagée en cas d'adjuvants ou d'additifs nouveaux.

Cette phase préclinique est importante car elle va décider des indicateurs à suivre dans les futurs essais cliniques chez l'Homme.

Qu'est ce qu'un « Risk Management Plan » ?

La mise sur le marché européen d'un médicament ou d'un vaccin exige de la part des entreprises un **plan de gestion des risques (Risk Management Plan - RMP) soumis à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)**. Les RMP comprennent des informations sur l'efficacité et la sécurité. Dans l'Union européenne (UE), les entreprises doivent soumettre un RMP à l'Agence au moment de la demande d'autorisation de mise sur le marché et pour toute demande de renouvellement ou de modification. Au niveau national, toute autorité compétente (ANSM pour la France) peut demander un RMP chaque fois qu'il existe une préoccupation. Ce plan a été déposé pour le vaccin Comirnaty de Pfizer BioNTech le 17/12/20. Les versions ultérieures concernent les essais cliniques uniquement.

Que dit l'OMS dans ses lignes directrices concernant le développement des vaccins, la détermination de son efficacité et de son innocuité pour sa mise sur le marché ?

Le document de référence discuté ici est le RMP de PFIZER /BIONTECH (COMIRNATY) : le fabricant y justifie de la stratégie de tests et des certains exemptions et évitements de test en s'appuyant sur le guide technique de l'OMS de 2005. Ce document précise que pour démontrer l'efficacité et l'innocuité d'un vaccin il faut prendre en considération les antigènes produits *in vivo* chez l'hôte vacciné après administration d'un vecteur vivant ou d'un acide nucléique ou d'antigènes produit par synthèse chimique *in vitro*.¹

Pourtant ce document de l'OMS n'est clairement pas adapté au vaccin à ARNm. C'est d'ailleurs ce qui a conduit le 71^{ème} meeting du Comité d'experts pour la standardisation biologique de l'OMS Expert Committee on Biological Standardization (ECBS) à se réunir en urgence du 24 au 28 Août 2020. Dans son document, l'ECBS écrit « *Bien qu'aucun vaccin à base d'ARN n'ait encore été approuvé pour un usage humain, cette technologie a le potentiel de faciliter le développement rapide*

¹ Les antigènes peuvent être dans leur état natif, tronqués ou modifiés à la suite introduction de mutations, détoxifiées par des moyens chimiques ou physiques et/ou agrégées, polymérisées ou conjugué à un support pour augmenter l'immunogénicité. Les antigènes peuvent être présentés seuls ou en association avec un adjuvant, ou en combinaison avec d'autres antigènes, additifs et autres excipients.



de vaccins contre les pathogènes dans les urgences de santé publique. Notamment les vaccins à ARNm qui ont été les 1ers candidats pour entrer dans le développement clinique pendant la pandémie actuelle de COVID 19 suscitant des demandes d'orientations réglementaires. »

L'ECBS a soutenu l'élaboration d'un document séparé des autres guides techniques existants en raison de la manière différente dont sont produits et évalués ces vaccins à ARNm par rapport aux vaccins à plasmide ADN.

L'ECBS a identifié aussi dans ce document le besoin de standardisation pour normaliser les dosages d'anticorps anti SARS-COV-2 ainsi que des réponses immunitaires cellulaires, ainsi que pour diagnostiquer des expositions sur les cibles antigéniques utilisés pour les tests ELISA et un besoin urgent de préparations antigéniques standard. Il précise enfin que, malgré l'absence de preuve à ce jour que les vaccins candidats contre le SARS-CoV-2 provoquent une facilitation de la maladie respiratoire (ADE), un effet analogue a été rapporté dans un modèle de souris SARS-CoV-1 et une évaluation rigoureuse serait nécessaire.

Ce meeting a donc donné lieu à la rédaction d'un document sorti le 25 Novembre 2020 : en préambule de ce texte , parmi les 10 principes généraux, point 6 page 6 « *Points à considérer pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité de l'ARN vaccins (en cours de développement)* » , **ce qui signifie que fin novembre 2020, il n'y a pas de ligne directrice pour la qualité, la sécurité et l'efficacité des vaccin à ARNm.**

Ce document demande des données précliniques concernant les nouveaux adjuvants, insiste sur l'importance de modèle animaux (rongeurs, primates) pour étudier le potentiel d'ADE, exige aussi que les études incluent les dosages normalisés des Anticorps neutralisants/ non neutralisants, le profil des lymphocytes TH1/Th2, et l'histopathologie pulmonaire et autres potentielles complications, les réponses CD8+ et CD4+. On note qu'à aucun moment l'ECBS n'exige de pharmacocinétique de la protéine SPIKE produite.

Le 6 Octobre 2020, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament commence sa seconde **rolling review**. **Cet examen continu est un outil réglementaire pour accélérer l'évaluation d'un médicament/vaccin lors d'une urgence de santé publique** ; le CHMP examine les études au fur et à mesure qu'elles deviennent disponibles. Cette seconde **rolling review** est publiée le 30 Novembre 2020. A ce moment, il n'y a pas encore de données cliniques. Il s'agit donc d'évaluer les données non cliniques de sécurité, d'efficacité et de qualité.

Toxicité générale et paramètres à suivre

Le fabricant a donc suivi les recommandations d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du guide technique de 2005. Celui-ci précise que *pour un produit pour lequel il n'y a pas d'expérience non clinique et clinique préalable, les tests non cliniques devraient être plus approfondis que pour les vaccins précédemment autorisé et utilisé chez l'homme*. Pourtant **les injections ont démarré sur des populations entières fin 2020/début 2021 avant même que les résultats des études précliniques sur animaux ne soient terminées (reprotoxicité).**

Pour les nanoliposomes utilisés comme adjuvants, si ceux-ci ont été déjà utilisés dans une technologie similaire précédente, le régulateur peut se contenter de ces études et ne pas en exiger d'autres. Dans le RMP, **le fabricant se contente de citer une seule publication de 2018**



concernant des nanoliposomes similaires (sans que la similarité ne soit justifiée) **sur une cinquantaine de Singes, mais sans l'ARNm.**

Suivant les recommandations du Guide de l'OMS 2005, **le vaccin Pfizer a été testé sur des rats** à raison de trois doses de 100 µg, sur une durée de 17 jours avec trois semaines d'observations. L'étude montre que **les NanoParticules de Lipides (LNP) se distribuent principalement dans le muscle au niveau du site d'injection ainsi que dans le foie.** Une réaction inflammatoire (réponse immunitaire) est observée mais l'étude révèle également que *« les changements secondaires à l'inflammation comprenaient une réduction légère et transitoire du poids corporel et une réduction transitoire des paramètres de masse des réticulocytes, des plaquettes et des globules rouges. Une diminution des réticulocytes a été signalée chez les rats traités avec le LNP-siRNA autorisé dans le médicament Onpattro™ mais n'ont pas été observés chez les humains traités par cette thérapie génique suggérant qu'il s'agit d'un effet spécifique à l'espèce. Une diminution des plaquettes a été notée après administration répétée, mais de faible amplitude et probablement liés à l'inflammation, et non associés à d'autres altérations de l'hémostase.*

Le Guide de l'OMS précise de plus que, dans certains cas, **pour les études de toxicité, il peut également être utile d'évaluer les paramètres de coagulation.** Les données doivent être collectées non seulement pendant le traitement, mais aussi après la phase de récupération (par exemple deux semaines ou plus après la dernière dose) pour déterminer la persistance et examiner l'exacerbation et/ou la réversibilité des effets indésirables potentiels.

Le RMP conclut néanmoins que *l'administration du vaccin à ARNm COVID-19 a le potentiel de diminuer temporairement les plaquettes et les paramètres de masse des globules rouges. Ces légères diminutions ne sont pas susceptibles d'être cliniquement significatives en raison de leur faible amplitude.* **Les RMP ultérieurs, mis à jour des données cliniques (comme celui du 29 avril 2021), ne discutent pas ces observations et conclusions en perspective des données actualisées de la pharmacovigilance.**

Informations complémentaires à fournir en termes de toxicologie

Les consignes de l'OMS sur le sujet sont claires : *Dans certains cas, les résultats des évaluations de la réponse immunitaire à partir d'études non cliniques et cliniques, ou à partir de données sur les maladies naturelles, peut indiquer des aspects immunologiques de la toxicité, par ex. précipitation de complexes immuns, réponse immunitaire humorale ou à médiation cellulaire contre les déterminants antigéniques de l'hôte lui-même en raison de mimétisme moléculaire ou exacerbation de la maladie (par ex. vaccin contre la rougeole). Dans de tels cas, des études supplémentaires pour étudier le mécanisme de l'effet observé pourraient être nécessaire. Une grande similitude des déterminants vaccinaux et des molécules hôtes pourrait provoquer des réactions auto-immunes induites par le mimétisme moléculaire. Par conséquent, tout antigène vaccinal dont les caractéristiques pourraient imiter ceux d'un antigène hôte doit être traité avec prudence. (...) Le besoin d'études spécifiques doit être envisagée au cas par cas (par ex. lors de l'utilisation de nouveaux adjuvants ou d'autres voies d'administration) et peut inclure des études de dépôt local qui évalueraient la rétention du composant vaccinal au site d'injection et sa distribution (par exemple vers les ganglions lymphatiques drainants). Les études de diffusion doivent être envisagées dans le cas de nouvelles formulations, de nouveaux adjuvants.*

Dans le cas présent, il n'y a eu aucune étude de pharmacocinétique (adsorption, distribution, métabolisme et excrétion) de faite sur la protéine Spike produite.



Les études de Cancérogénicité, Mutagénicité et Reprotoxicité (CMR)

Le RMP précise que **ces études n'ont pas été réalisées, conformément aux exemptions de tests détaillés dans le guide technique de l'OMS, annexe 1 (2005) sur les essais non-cliniques pour l'évaluation des vaccins.** Or le guide indique que *les études de génotoxicité ne sont normalement pas nécessaires pour le vaccin final. Cependant, ils peuvent être requis pour un vaccin particulier tels que contenant de nouveaux adjuvants et additifs. Si nécessaire, des tests in vitro pour les mutations et les dommages chromosomiques doivent être effectués avant la première exposition humaine. La batterie complète de tests de génotoxicité peut être réalisé en parallèle des essais cliniques.*

Puis **au sujet de la reprotoxicité** : « *Les études de toxicité pour le développement ne sont généralement pas nécessaires pour les vaccins incluant l'immunisation des enfants. Cependant, si la population cible pour le vaccin comprend des femmes enceintes et les femmes pouvant procréer, des études de toxicité pour le développement devraient être considéré, à moins qu'un argument scientifique et cliniquement solide ne soit avancé par le fabricant pour montrer que la réalisation de telles études est inutile. Pour un vaccin préventif, évaluer la toxicité pour la reproduction sont généralement limités au développement prénatal et postnatal.* »

Aucune de ces études n'ont été réalisées dans le cadre des études pré-cliniques au regard de cette nouvelle technologie vaccinale. Compte tenu de la présence de nanoliposomes nouveaux (ALC-0315 et ALC-0159) **une étude de génotoxicité aurait dû être faite** en application du guide technique cité par le fabricant. Le fabricant justifie l'exemption de test dans son RMP du 29/4/21 ainsi, p 26 : *les composants de la construction vaccinale sont des lipides et de l'ARN et ne devraient pas avoir de potentiel cancérigène ou génotoxique*, ce qui est pour le moins **léger comme argument au regard des mécanismes connus de la cancerogénèse** (non pris en compte des mécanismes épigénétiques, promoteurs de tumeurs..) et même à l'opposé de ce que précise l'OMS sur le sujet des nouveaux composants d'un vaccin.

Etude complémentaires spécifiques pour des types particuliers de vaccins

Le guide de l'OMS 2005 indique que *des études peuvent être nécessaires pour traiter des problèmes de sécurité spécifiques associés à des types de produits particuliers en utilisant des méthodes in vitro et in vivo appropriées.* Cela signifie que pour la nouvelle technologie de vaccin prophylactique à ARNm, **une attention particulière en ce qui concerne la pharmacologie et la toxicologie de la protéine génétiquement modifiée Spike aurait dû être envisagée dans les études précliniques**, d'autant que le fabricant ne justifie pas l'évitement des tests et que les lignes directrices que le fabricant cite en référence ne font pas mention précisément des nouveaux vaccins à ARNm par CRISPR-CAS9 produisant un antigène protéique génétiquement modifié chez l'hôte, le seul document approchant cité dans le document de 2005 est un document de 1998.



Les essais cliniques

La phase 1 de l'étude comprenait des évaluations concernant le niveau de dose des deux candidats vaccins. Les doses testées ont d'abord été administrés à une cohorte d'âge de 18 à 55 ans puis à une cohorte d'âge de 65 à 85 ans. Une dose de 30 µg a été finalement sélectionnée et administrée à la cohorte élargie de phases 2/3 afin d'évaluer son efficacité et son innocuité et les données d'immunogénicité pour les 360 premiers participants (180 du groupe vaccin actif et 180 du groupe placebo, chaque groupe étant divisé entre les plus jeunes et les plus âgés cohortes) entrant dans l'étude après la fin de la phase 1. La phase 3 de l'étude (encore en cours) évalue l'efficacité et l'innocuité dans tous les participants (y compris les 360 premiers participants de la phase 2). Elle introduit des participants de 16 à 17 ans, évalue la cohorte des 18 à 55 ans et ajoute une cohorte de 12 à 15 ans afin de produire et évaluer les données d'immunogénicité. Les participants à l'étude devaient initialement être suivis jusqu'à 24 mois afin d'évaluer le potentiel d'effets indésirables tardifs. Après avoir terminé l'analyse d'efficacité finale avec le vaccin et avoir déterminé l'efficacité à 95% et obtenu une autorisation réglementaire pour vacciner dans de nombreux pays, la société Pfizer-BioNTech a commencé à ouvrir la vaccination à tous les participants. À ce jour, le RMP révèle **de manière surprenante que la plupart des sujets de la cohorte placebo ont été vaccinés avant 6 mois après la deuxième dose, par conséquent il n'existe plus de groupe placebo pour la comparaison des données de sécurité ce qui va rendre impossible l'étude des effets chroniques de ce nouveau vaccin.**

CONCLUSION

L'analyse des documents réglementaires de référence et des documents du fabricant consultables - particulièrement pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité préclinique (données non humaines) du vaccin à ARNm de Pfizer/Biontech - montrent clairement la précipitation et l'impréparation de l'évaluation de cette nouvelle technologie. **Le fabricant et les autorités européennes de santé ont outrepassé tout principe de précaution pour cette toute nouvelle technologie de vaccin.** Le caractère d'urgence pouvait à la limite se justifier en novembre 2020, mais il n'est pas acceptable, au regard des nombreux signaux d'alerte de la pharmacovigilance post-marché, que le fabricant et/ou les autorités n'aient pas cherché depuis 12 mois déjà à compléter les données manquantes pour assurer la sécurité comme le risque de thrombose, le risque CMR, la dérégulation des cycles menstruels ou la pharmacocinétique de la protéine Spike produite qui a tout d'une toxine systémique. De plus **la suppression du groupe placebo dans l'essai clinique pivot met à mal tous les grands principes de l'Evidence Based Medicine et son sacrosaint Essai Clinique Randomisé Double Aveugle.** Il ne peut s'en suivre qu'une perte de confiance, une défiance envers la capacité des Autorités à protéger les citoyens européens de vaccins reposant sur une technologie entièrement nouvelle imposée de manière répétée sous la contrainte, la menace et le chantage. Au temps de la précipitation devrait logiquement succéder le temps de la réflexion et de l'exigence de sécurité. Il reste 2 ans pour cela.



BIBLIOGRAPHIE

WHO Technical Report Series, No. 927, 2005, Annex 1 « WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines ».

Main outcomes of the meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization held from 24 to 28 August 2020

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/ecbs/who-ecbs-august-2020-executive-summary-final-ik-if-tw-1-sep-2020_6e5627d1-870d-4aa9-955b-284cd1c8abfb.pdf?sfvrsn=4fef7033_8&download=true).

Considerations for evaluation of covid19 vaccines , Points to consider for manufacturers of COVID19 vaccines « 25 Novembre 2020.

Quality rolling review CHMP overview and list of questions ,COVID-19 mRNA Vaccine BioNTech BNT162b2, 5'capped mRNA encoding full length SARS-CoV-2 Spike protein, Procedure No. EMEA/H/C/005735/RR/02, 30/11/20.

DRAFT Prepared by the SAGE Working Group on COVID-19 Vaccines 22 December 2020, mRNA vaccines against COVID-19: Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine BNT162b2 Prepared by the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization Working Group on COVID-19 vaccines, 22 December 2020

Risk Management Plan du 29 April 2021 de COMIRNATY (PFIZER).

A retrouver sur le [site Reinfocovid](https://reinfocovid.fr) :

<https://reinfocovid.fr/science/point-sur-le-risk-management-plan-qui-a-permis-la-commercialisation-du-vaccin-pfizer/>