

Les attentes élevées et l'interprétation généreuse des directives sous-estiment les risques potentiels liés à la surveillance de la qualité, des tests de sécurité et de la fabrication des vaccins contre le COVID-19 : 248 questions à la FDA

David Wiseman, L Maria Gutschi

Sommaire

1. Introduction
2. Désinformation
 - 2.1. Revendications hors indication relatives aux issues graves Q 1-10
 - 2.2. Revendications hors indication relatives à la grossesse et à l'allaitement Q 11-22
3. Contexte du processus de fabrication
 - 3.1. Changements de processus de fabrication – qu'a-t-on divulgué et qu'a-t-on promis? Q 23-34
 - 3.2. L'analyse descriptive a-t-elle été réalisée? Q 35-46
 - 3.3. Inquiétudes de l'EMA concernant le processus Pfizer et le changement de processus Q 47-49
 - 3.4. Inquiétudes de l'EMA concernant l'ADN résiduel Q 50-53
 - 3.5. Qu'est-ce que le « GMP-like »? Q 54-59
 - 3.6. Changements de formulation et de processus après les études non cliniques Q 60-63
4. Pourquoi les dommages possibles de l'ADN résiduel sont-ils préoccupants?
 - 4.1. Déclassement préalable du risque d'intégration de l'ADN résiduel Q 64
 - 4.2. Risque d'intégration chromosomique : accès nucléaire de l'ADN Q 65
 - 4.3. Risques additifs d'intégration par l'ADN résiduel et par l'ADN transcrit inversement à partir de modARN Q 66-68
 - 4.3.1. « l'ARNm est détruit »
 - 4.3.2. « l'ARN ne peut pas entrer dans le noyau, le noyau a une valve à sens unique »
 - 4.3.3. « nos cellules n'ont pas l'enzyme nécessaire pour transformer l'ARN en ADN »
 - 4.4. Besoin d'études d'intégration Q 69-74
 - 4.5. Risque d'expression épisomale/extrachromosomique Q 75
 - 4.6. Mécanismes non intégrants de toxicologie de l'ADN Q 76-81
5. Résultats expérimentaux concernant l'ADN résiduel
6. Quelles sont les lignes directrices concernant l'ADN résiduel?
 - 6.1. Lignes directrices sur la quantité d'ADN résiduel Q 82
 - 6.2. Lignes directrices sur les considérations supplémentaires pour la quantité d'ADN résiduel Q 83-89
 - 6.3. Lignes directrices sur la mesure de l'ADN résiduel Q 90-101
 - 6.4. Lignes directrices sur la taille des fragments d'ADN résiduel Q 102-114
 - 6.4.1. Que disent les lignes directrices sur la taille des fragments d'ADN résiduel?
 - 6.4.2. La taille des fragments d'ADN résiduel est-elle mesurée?
 - 6.4.3. Des fragments d'ADN résiduel dépassant la limite de 200 pb ont été signalés
 - 6.4.4. Inquiétudes concernant les fragments d'ADN résiduel plus petits que la limite de 200 pb
7. Inquiétudes concernant les éléments de séquence plasmidique intacts
 - 7.1. Gène de résistance aux antibiotiques Q 115-119
 - 7.2. Promoteur-amplificateur SV40 et autres séquences Q 120-139
 - 7.2.1. Les inquiétudes concernant des séquences ou protéines SV40 spécifiques ne doivent pas être confondues

7.2.2. Conséquences possibles des séquences amplificateur-promoteur-ori de SV40	
7.2.3. Les séquences SV40 et autres ont-elles été identifiées à la FDA ?	
7.3. Séquences non intentionnelles dans le vecteur plasmidique d'ADN	
	Q 140-141
8. Adduits lipidiques ARNm ou ADN, « Processus 3 »	
8.1. Formation d'adduits lipidiques ARNm ou ADN	Q 142-148
8.2. Processus 3 : changement de tampon Pfizer	Q 149-150
9. Hétérotrimères novateurs dans les provaccins bivalents : Processus 2 pour Moderna, Processus 4 pour Pfizer	Q 151-154
10. Études de sécurité avec modARN « et nanoparticule lipidique ensemble qui constituent le vaccin » ?	
10.1. Quelles formulations ont été utilisées dans les études de sécurité non cliniques de Moderna ?	Q 155-162
10.1.1. L'ARNm qui « constitue le vaccin » a-t-il été utilisé dans les études de génotoxicité ?	
10.1.2. Les formulations de l'ARNm 1273 et des vaccins non candidats étaient-elles comparables dans les études de sécurité ?	
10.1.3. La taille des LNP était-elle comparable dans les études de sécurité de Moderna ?	
10.1.4. Autres différences dans la fabrication et la formulation de l'ARNm 1647 utilisé dans l'étude PK	
10.1.5. Utilisation inadéquate d'animaux précliniques avec des caractéristiques de liaison spike-ACE2R pertinentes	
11. Études inadéquates n'ont pas permis de prédire la pharmacocinétique (PK) et la cinétique d'expression de l'ARNm et de la protéine de spike	
11.1. Divergences entre les messages et les données sur la persistance et la distribution de l'ARNm et de la spike	
11.2. Attentes non fondées concernant la métabolisation de l'ARNm, l'expression des protéines et la cinétique des LNP justifiant l'absence d'études	Q 163-171
11.2.1. Attentes non fondées concernant la métabolisation de l'ARNm et des protéines	
11.2.2. Attentes non fondées concernant la distribution et l'action locales	
11.2.3. Attente non fondée concernant la cinétique des LNP et de l'ARNm	
11.3. Échec à suivre la disposition des lignes directrices pour une considération cas par cas	Q 172
11.4. Analyse superficielle d'études de biodistribution limitées, sans suivi : Moderna	Q 173-180
11.4.1. Problèmes de qualité et de méthodologie	
11.4.2. Preuves d'une distribution dépendante de l'ARNm	
11.5. Analyse superficielle d'études de biodistribution limitées, sans suivi : Pfizer	
11.6. Études de biodistribution : résumé	Q 181-183
12. Études de sécurité : génotoxicité préclinique	
12.1. Quels types de tests sont appropriés pour évaluer les risques d'intégration, de mutagénicité ou de cancérogénicité ?	
12.2. Quels tests de génotoxicité ont été réalisés sur COMIRNATY ou SPIKEVAX ?	Q 184-185
12.3. Quels tests de génotoxicité ont été réalisés sur des ingrédients liés aux produits modARN ?	Q 186-218
12.3.1. Pertinence et dépendance envers des études de soutien impliquant des produits modARN apparentés	
12.3.2. Quelles études de génotoxicité ont été réalisées sur les ingrédients de COMIRNATY ou des produits modARN apparentés ?	
12.3.3. Études de génotoxicité manquantes sur les ingrédients de SPIKEVAX ou des produits apparentés ?	
12.3.4. Questions concernant des études non cliniques autres que la génotoxicité	
12.4. Interprétation généreuse de l'exemption des lignes directrices de l'OMS pour les études de génotoxicité ou de cancérogénicité des vaccins	Q 219-220

13. Signaux de cancer Q 221
14. Les vaccins modARN provoquent des protéines de décalage de cadre cryptiques non caractérisées d'une toxicité inconnue Q 222-247
15. Les « provaccins » contre le COVID-19 répondent à la définition de thérapie génique de la FDA Q 248

Liste consolidée des questions

1. Question 1 : Pouvez-vous confirmer que ni l'une ni l'autre des étiquettes n'inclut l'indication que le vaccin réduit « le risque de décès, d'hospitalisation et de maladies graves » liées à la maladie COVID-19 ?
2. Question 2 : La FDA a-t-elle examiné des données répondant à la norme de « preuves substantielles » consistant en des « investigations adéquates et bien contrôlées » et soutenant l'affirmation que l'un ou l'autre des vaccins réduit « le risque de décès, d'hospitalisation et de maladies graves » liées à la maladie COVID-19 ? Veuillez fournir.
3. Question 3 : Si la FDA considère que les données examinées soutiennent l'affirmation que l'un ou l'autre des vaccins réduit « le risque de décès, d'hospitalisation et de maladies graves » liées à la maladie COVID-19 et répondent à la norme de « preuves substantielles » consistant en des « investigations adéquates et bien contrôlées », veuillez indiquer si cela est fait selon les normes probantes établies dans le guide de la FDA de 1998⁽¹⁹⁾ ou selon les documents ultérieurs de 2019⁽²⁰⁾ et 2023⁽²¹⁾ qui élargissent la portée des types de données pouvant être utilisés pour soutenir certaines revendications ou indications élargies.
4. Question 4 : Si la FDA a examiné des données qui ne répondent pas à la norme de « preuves substantielles » consistant en des « investigations adéquates et bien contrôlées » mais prétendent soutenir cette affirmation, veuillez fournir les données et indiquer la norme probante que ces données respectent, le cas échéant.
5. Question 5 : Si la FDA a examiné des données qui ne répondent pas à la norme de « preuves substantielles » consistant en des « investigations adéquates et bien contrôlées », veuillez décrire les lacunes dans les données qui empêchent l'inclusion d'un langage affirmant que les vaccins contre le COVID-19 réduisent « le risque de décès, d'hospitalisation et de maladies graves » liées à la maladie COVID-19.
6. Question 6 : Veuillez indiquer si, en l'absence de données répondant à la norme de « preuves substantielles » ainsi que d'une autorisation de la FDA pour un changement d'étiquetage incluant une revendication selon laquelle le vaccin réduit « le risque de décès, d'hospitalisation et de maladies graves » liées à la maladie COVID-19, les fabricants faisant une telle revendication violeraient les lois et règlements concernant la promotion hors indication ? Comment votre réponse est-elle influencée par le guide provisoire de la FDA sur les informations scientifiques sur les usages non approuvés (SIUU) ?⁽²²⁾
7. Question 7 : Quel est le statut réglementaire de la déclaration du Dr Marks⁽⁴⁾ concernant une « réduction spectaculaire du risque de décès, d'hospitalisation et de maladies graves » offerte par les vaccins ? Provenant du Dr Marks, un haut fonctionnaire de la FDA, cela représente-t-il une modification de l'étiquetage approuvé, un guide réglementaire, une politique d'application, une SIUU, ou une opinion médicale personnelle ?
8. Question 8 : Bien que ce guide provisoire s'applique aux sponsors, étant donné la déclaration du Dr Marks concernant une « réduction spectaculaire du risque de décès, d'hospitalisation et de maladies graves » offerte par les vaccins, et l'absence d'une revendication correspondante dans la notice, la FDA a-t-elle l'intention que les vaccins modARN contre le COVID-19 soient utilisés pour réduire ces issues graves ?
9. Question 9 : Selon la question 8, si l'intention de la FDA est que les vaccins contre le COVID-19 soient utilisés pour réduire les issues graves, l'émission d'une telle déclaration sur cet usage par la FDA sans le langage de qualification concernant cet usage non approuvé impliquerait-elle de manière trompeuse que cet usage a été approuvé par la FDA ?
10. Question 10 : La fourniture de produit sous EUA à des patients qui ont été conseillés que ces produits réduisent le risque de décès ou d'issues graves a-t-elle violé l'accord du prestataire, qui exige que le prestataire limite ses représentations à celles cohérentes avec le contenu de la fiche d'information (par exemple [23, 24]) ?
11. Question 11 : Veuillez confirmer que les extraits ci-dessus apparaissent dans les notices respectives des emballages.
12. Question 12 : La FDA a-t-elle examiné des données répondant à la norme de « preuves substantielles » consistant en des « investigations adéquates et bien contrôlées » et soutenant l'affirmation que l'un ou l'autre des vaccins est sûr et efficace pour une utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement ? Veuillez fournir.

13. Question 13 : Si la FDA considère que les données examinées soutiennent l'affirmation que l'un ou l'autre des vaccins modARN est sûr et efficace pour une utilisation pendant la grossesse et répondent à la norme de « preuves substantielles » consistant en des « investigations adéquates et bien contrôlées », veuillez indiquer si cela est fait selon les normes probantes établies dans le guide de la FDA de 1998⁽¹⁹⁾ ou selon les documents ultérieurs de 2019⁽²⁰⁾ et 2023⁽²¹⁾ qui élargissent la portée des types de données pouvant être utilisés pour soutenir certaines revendications ou indications élargies.
14. Question 14 : Si la FDA a examiné des données qui ne répondent pas à la norme de « preuves substantielles » consistant en des « investigations adéquates et bien contrôlées » mais prétendent soutenir cette affirmation, veuillez fournir les données et indiquer la norme probante que ces données respectent, le cas échéant.
15. Question 15 : Si la FDA a examiné des données qui ne répondent pas à la norme de « preuves substantielles » consistant en des « investigations adéquates et bien contrôlées », veuillez décrire les lacunes dans les données qui empêchent la suppression du langage de prudence et/ou l'inclusion d'un langage affirmant que les vaccins contre le COVID-19 sont sûrs et efficaces pendant la grossesse et l'allaitement.
16. Question 16 : Veuillez indiquer si, en l'absence de données répondant à la norme de « preuves substantielles » ainsi que d'une autorisation de la FDA pour un changement d'étiquetage incluant une revendication selon laquelle le vaccin est sûr et efficace pendant la grossesse, les fabricants faisant une telle revendication violeraient les lois et règlements concernant la promotion hors indication ?
17. Question 17 : Veuillez confirmer que la recommandation du CDC pour l'utilisation des vaccins contre le COVID-19 pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que la représentation du CDC selon laquelle « les preuves montrent que la vaccination contre le COVID-19 pendant la grossesse est sûre et efficace », est trompeusement en contradiction avec la formulation dans les notices des emballages COMIRNATY et SPIKEVAX concernant l'insuffisance des données pour informer des risques associés aux vaccins pendant la grossesse, si les vaccins sont excrétés dans le lait maternel, et l'absence de données sur les effets des vaccins sur le nourrisson allaité ou sur la production/excrétion de lait.
18. Question 18 : Veuillez confirmer que l'absence d'un langage prominent détaillant les risques de ces produits pendant la grossesse et l'allaitement, tel que décrit dans l'étiquetage approuvé par la FDA, dans les recommandations connexes du CDC, aggrave la nature trompeuse de ces recommandations.
19. Question 19 : Veuillez fournir le contenu et les URL de toutes les pages web actuelles de la FDA et du CDC qui discutent de l'utilisation de ces produits pendant la grossesse et l'allaitement. Veuillez détailler les mesures qui seront prises pour s'assurer qu'un langage prominent sera placé, s'il est actuellement absent, détaillant les risques de ces produits pendant la grossesse et l'allaitement tels que décrits dans l'étiquetage approuvé par la FDA.
20. Question 20 : Veuillez confirmer que l'approbation par la FDA de la recommandation du CDC pour l'utilisation des vaccins contre le COVID-19 pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que les représentations connexes du CDC décrites ci-dessus, est trompeusement en contradiction avec la formulation dans les notices des emballages COMIRNATY et SPIKEVAX concernant l'insuffisance des données pour informer des risques associés aux vaccins pendant la grossesse, si les vaccins sont excrétés dans le lait maternel, et l'absence de données sur les effets des vaccins sur le nourrisson allaité ou sur la production/excrétion de lait.
21. Question 21 : Veuillez confirmer que l'absence d'un langage prominent détaillant les risques de ces produits pendant la grossesse et l'allaitement, tel que décrit dans l'étiquetage approuvé par la FDA, dans l'approbation écrite et vidéo de la FDA des recommandations connexes du CDC, aggrave la nature trompeuse à la fois de l'approbation de la FDA et des recommandations du CDC.
22. Question 22 : La fourniture de produit sous EUA à des patients qui ont été conseillés que ces produits étaient sûrs et efficaces pour une utilisation pendant la grossesse et l'allaitement a-t-elle violé l'accord du prestataire, qui exige que le prestataire limite ses représentations à celles cohérentes avec le contenu de la fiche d'information (par exemple [23, 24]) ?
23. Question 23 : Le secrétaire du HHS a-t-il autorisé des dérogations aux cGMP concernant les vaccins contre le COVID-19 ? Était-ce une dérogation générale pour tous les vaccins contre le COVID-19 ou pour des vaccins spécifiques et/ou des problèmes spécifiques ? Une telle dérogation couvrirait-elle des problèmes

cGMP découlant du changement de Procédé 1 à Procédé 2 pour le produit de Pfizer ? Veuillez fournir une copie de toutes les dérogations cGMP pertinentes.

24. Question 24 : Quand la FDA a-t-elle appris pour la première fois que Pfizer passerait du Procédé 1 au Procédé 2 ?
25. Question 25 : Après avoir appris le changement de procédé de Pfizer, la FDA a-t-elle considéré ce changement comme constituant, en l'absence d'une analyse de comparabilité, un motif de statut non approuvable ou l'émission d'une objection majeure similaire à celle de l'EMA ?
26. Question 26 : Dans quelle mesure les défis liés au changement de procédé de Pfizer ont-ils contribué au changement d'approche réglementaire de la FDA, passant d'un chemin d'autorisation de mise sur le marché d'un produit biologique (BLA) décrit dans le guide de juin 2020⁽³²⁾ à un chemin d'autorisation d'utilisation urgente (EUA décrit dans le guide d'octobre 2020⁽³³⁾ ?
27. Question 27 : Dans le cadre BLA décrit dans le guide de juin 2020⁽³²⁾, quelles exigences de comparabilité la FDA a-t-elle imposées ou aurait imposées à Pfizer concernant le changement de procédé proposé ? Comment ces exigences diffèrent-elles dans un cadre EUA ?
28. Question 28 : Quelle combinaison de dispositions, similaires à celles adoptées par l'EMA, telles que des dérogations GMP, des données supplémentaires avant EUA fournies par Pfizer, des obligations et engagements post-EUA, la FDA a-t-elle prise pour éviter tout retard dans l'autorisation ou l'approbation causé par le changement de procédé ?
29. Question 29 : En l'absence de ces dispositions, de combien de temps l'émission de l'EUA de Pfizer aurait-elle été retardée ?
30. Question 30 : Relativement à ce changement de procédé, la FDA a-t-elle demandé une évaluation des risques à Pfizer ? Une telle évaluation a-t-elle été fournie et quand ? La FDA a-t-elle effectué sa propre évaluation des risques ? Toute évaluation des risques traitant de cette question, si elle existe, a-t-elle été divulguée à VRBPAC ou publiquement ? Si non, veuillez la fournir.
31. Question 31 : Veuillez confirmer qu'il n'y a aucune référence au changement de fabrication de Procédé 1 à Procédé 2 dans les documents de la réunion du VRBPAC du 10 décembre 2020. VRBPAC a-t-il été pleinement informé du fait et des détails du changement de fabrication, y compris l'amendement 7 du protocole, et si oui, quand et sous quelle forme ?
32. Question 32 : Quelle était la base réglementaire pour autoriser un changement de procédé basé sur une analyse de comparabilité descriptive impliquant 250 sujets par bras ? Cette analyse répond-elle à la norme BLA de « preuves substantielles » ou simplement à la norme EUA de « totalité des preuves » ? Si la réponse est la dernière, comment cette norme abaissée est-elle cohérente avec la représentation de la FDA dans son guide du 6 octobre 2020⁽³³⁾ et à VRBPAC le 22 octobre 2020⁽³⁸⁾ selon laquelle elle exigerait encore des données « d'au moins un essai clinique de phase 3 bien conçu démontrant la sécurité et l'efficacité du vaccin de manière claire et convaincante » ?
33. Question 33 : Concernant le changement de procédé, VRBPAC a-t-il été pleinement informé et éduqué sur l'abaissement des normes de « preuves substantielles » ou « claires et convaincantes » à une norme de « totalité des preuves » ? Quand ? Sous quelle forme ?
34. Question 34 : VRBPAC a-t-il été pleinement informé et éduqué sur l'existence et les détails de toute dérogation cGMP ? Quand et sous quelle forme ? Outre la publication de l'étude et du protocole de Pfizer dans le NEJM le même jour que la réunion de VRBPAC, les membres de VRBPAC ont-ils reçu ces documents avant la réunion du 10 décembre 2020 ?
35. Question 35 : Combien de lots différents de produit pharmaceutique (DP) de Procédé 2 ont été déployés dans l'essai pivot de Pfizer C4591001 ? Combien de sujets ont reçu le DP de Procédé 2 (par numéro de lot) ?
36. Question 36 : Veuillez confirmer l'information fournie par l'MHRA dans sa réponse FOI 23/510 selon laquelle le premier sujet à recevoir le DP de Procédé 2 l'a fait le 18 octobre 2020. Veuillez fournir la date à laquelle le dernier sujet à recevoir le DP de Procédé 2 l'a fait.
37. Question 37 : Veuillez confirmer l'information fournie dans le rapport de l'EMA⁽³⁰⁾ selon laquelle l'analyse de comparabilité clinique descriptive était attendue en février 2021. Si ce n'était pas le cas, quelle était la chronologie de soumission à la FDA de l'analyse de comparabilité clinique descriptive de Pfizer ?

38. Question 38 : Quelle était la base réglementaire pour émettre l'EUA de Pfizer en l'absence de cette analyse ?
39. Question 39 : Quelles actions la FDA a-t-elle prises lorsque Pfizer n'a pas soumis son analyse de comparabilité clinique descriptive à la date prévue ?
40. Question 40 : Quelle était la base réglementaire pour réémettre l'EUA de Pfizer avec ses divers amendements, y compris ceux impliquant des doses de rappel et de nouvelles versions de variants ?
41. Question 41 : Veuillez confirmer l'information fournie par l'MHRA dans sa réponse FOI 23/510 selon laquelle cette analyse n'a jamais été conduite ni soumise à la FDA.
42. Question 42 : Veuillez confirmer l'information fournie par l'MHRA dans sa réponse FOI 23/510 selon laquelle cette analyse a été supprimée du protocole dans l'amendement 20 en septembre 2022.
43. Question 43 : Quelle justification Pfizer a-t-elle fournie pour ne pas conduire ni soumettre cette analyse ? Veuillez confirmer que toute ou partie de cette justification est similaire à celle fournie par l'MHRA dans sa réponse FOI 23/510 selon laquelle cela était « dû à l'utilisation extensive des vaccins fabriqués via "Procédé 2" ».
44. Question 44 : En comparant et contrastant avec la question 32 et en notant les documents de guidance de la FDA de 1998⁽¹⁹⁾, 2019⁽²⁰⁾, et 2023⁽²¹⁾ concernant les normes probantes pour les données cliniques, quelle est la base réglementaire pour autoriser ou approuver un vaccin basé uniquement sur une étude clinique de DP fabriqué par un procédé différent de celui du DP actuellement utilisé et fabriqué par un procédé pour lequel il n'existe pas de « preuves substantielles » de comparabilité clinique consistant en des « investigations adéquates et bien contrôlées » ?
45. Question 45 : Si la FDA s'appuie sur « l'utilisation extensive » de manière apparemment similaire à l'MHRA, cela est-il destiné à constituer une preuve du monde réel (RWE) qui peut soutenir des approbations dans certaines circonstances uniquement décrites dans le guide de la FDA du 19 septembre⁽²¹⁾ Cette RWE a-t-elle été soumise aux contrôles appropriés décrits dans un guide récemment publié (30 août 2023)⁽⁴¹⁾
46. Question 46 : Le DP de Procédé 2 a-t-il été utilisé dans d'autres essais ou sous-essais de Pfizer ? Si oui, lesquels ?
47. Question 47 : La FDA a-t-elle exprimé une quelconque préoccupation à Pfizer concernant l'un des problèmes liés au procédé identifiés ci-dessus, y compris le motif de la queue poly(A), le capuchon 5', l'intégrité de l'ARNm, l'ARN double brin, le motif et l'identité de l'ARN et de l'ARN tronqué ou fragmenté, et l'identité et les poids moléculaires des protéines exprimées après transfection par modARN ? Comment ces préoccupations ont-elles été résolues ? Quelle était la chronologie de ce processus, depuis la première prise de conscience de la FDA, l'expression de préoccupations ou de questions par la FDA, la réponse de Pfizer et la résolution ?
48. Question 48 : Y a-t-il eu des préoccupations similaires à celles listées dans la question 47 concernant le produit de Moderna ? Veuillez décrire.
49. Question 49 : La FDA était-elle consciente des préoccupations exprimées par l'EMA ou d'autres agences réglementaires sur les sujets discutés dans la question 47 et des actions qu'elles ont prises pour y remédier ? Quand ? Y a-t-il eu une consultation ou une coordination entre agences ?
50. Question 50 : La FDA a-t-elle exprimé une quelconque préoccupation à Pfizer concernant un problème lié à l'ADN résiduel, tel que la robustesse de l'étape de digestion par la DNase ? Comment ces préoccupations ont-elles été résolues ? Quelle était la chronologie de ce processus, depuis la première prise de conscience de la FDA, l'expression de préoccupations ou de questions par la FDA, la réponse de Pfizer et la résolution ?
51. Question 51 : Comment la préoccupation persistante jusqu'à au moins 2022 concernant l'ADN résiduel est-elle cohérente avec l'émission de la BLA de COMIRNATY en août 2021 et l'autorisation des doses pour enfants en octobre 2021 ?
52. Question 52 : Y a-t-il eu des préoccupations similaires à celles listées dans la question 50 concernant le produit de Moderna ? Veuillez décrire.

53. Question 53 : La FDA était-elle consciente des préoccupations exprimées par l'EMA ou d'autres agences réglementaires sur les sujets discutés dans la question 50 et des actions qu'elles ont prises pour y remédier ? Quand ? Y a-t-il eu une consultation ou une coordination entre agences ?
54. Question 54 : La FDA est-elle consciente que « GMP-like » (similaire aux bonnes pratiques de fabrication) a pu être utilisé dans la fabrication de l'ARNm de Pfizer ?
55. Question 55 : Pour quelles phases de l'utilisation préclinique, clinique et post-EUA du vaccin contre le COVID-19 de Pfizer le plasmide « GMP-like » a-t-il été utilisé ?
56. Question 56 : Quelle était la source du plasmide de Pfizer et son origine GMP [c'est-à-dire GMP ou « GMP-like »] ? Provenait-il de la division de thérapie génique de Pfizer dans l'usine de fabrication d'ADN plasmidique à grande échelle à Chesterfield, MO ? La FDA était-elle consciente de la source du plasmide ?
57. Question 57 : En quoi le plasmide « GMP-like » diffère-t-il du plasmide conforme aux GMP ?
58. Question 58 : Concernant les vaccins contre le COVID-19 à ARNm, pour quels autres usages précliniques, cliniques et post-EUA des procédés ou matériaux « GMP-like » plutôt que conformes aux GMP ont-ils été utilisés ? Ces instances de « GMP-like » reflétaient-elles les règlements EUA ou le non-respect par la FDA des exigences GMP ?
59. Question 59 : Y a-t-il eu des instances de procédés ou matériaux « GMP-like » liés au développement ou à la fabrication du vaccin contre le COVID-19 à ARNm de Moderna ?
60. Question 60 : Pour le produit de Pfizer, quel procédé a été utilisé pour fabriquer le produit pharmaceutique testé dans les études de pharmacologie et de toxicologie non cliniques décrites dans la base de l'action réglementaire sommaire ?⁽⁴⁷⁾ L'article test provenait-il de la production à échelle clinique ou commerciale, ou de séries non cliniques spécialement conduites ?
61. Question 61 : Pour le produit de Pfizer, quelles études non cliniques ont été réalisées avec la version V8 et quelles avec la version V9 ? Veuillez confirmer que le type fabriqué par les Procédés 1 et 2 était le type V9.
62. Question 62 : Pour les produits de Pfizer et Moderna, veuillez résumer et tabuler les différences dans la composition du produit pharmaceutique utilisé dans les vaccins contre le COVID-19 non cliniques, cliniques et post-autorisation, en prêtant une attention particulière à la séquence ORF de l'ARNm modifié, la séquence des régions non codantes, l'étendue et le type de modification des nucléosides, le motif d'optimisation des codons, la composition des LNP et du tampon. Veuillez indiquer la raison de chaque changement et quelles études de comparabilité analytique, non clinique ou clinique ont été réalisées pour qualifier ces changements.
63. Question 63 : Pour les produits de Pfizer et Moderna, veuillez résumer et tabuler tous les changements de fabrication de la formulation et du procédé utilisés pour produire le matériel test non clinique aux vaccins actuellement produits qui peuvent avoir modifié la quantité, le type ou la distribution de taille de l'ADN ou de l'ARN dans le DP final, la quantité et le type d'impuretés, ainsi que les attributs de qualité critique et les propriétés des LNP. Veuillez indiquer la raison de chaque changement et quelles études de comparabilité analytique, non clinique ou clinique ont été réalisées pour qualifier ces changements.
64. Question 64 : À la lumière de l'examen ci-dessus de la biologie cellulaire de base et de la prémisse de « premier principe » de la FDA concernant l'inviolabilité de la membrane nucléaire, quelles études la FDA a-t-elle conduites ou sollicitées ou conduira-t-elle ou sollicitera-t-elle de Pfizer et Moderna concernant la cinétique intracellulaire de l'ADN résiduel ?
65. Question 65 : À la lumière des attestations ci-dessus concernant les risques de mutagenèse par insertion, la FDA réviserait-elle la déclaration précédente du Dr Marks concernant la plausibilité du risque d'intégration chromosomique de l'ADN résiduel ?
66. Question 66 : Comme pour la pharmacocinétique (PK) conventionnelle (voir 0Erreur ! Source de référence non trouvée.), une compréhension complète de la cinétique cellulaire de tout médicament est essentielle pour comprendre sa pharmacologie et sa toxicologie et n'est pas une simple curiosité académique. Quelles études la FDA conduira-t-elle de son propre chef, ou sollicitera-t-elle de Pfizer ou Moderna, concernant la cinétique intracellulaire de l'ARNm modifié ?
67. Question 67 : À la lumière des preuves ci-dessus, quelles études la FDA conduit-elle dans ses propres laboratoires, est-elle consciente d'être entreprises par d'autres agences gouvernementales, ou sollicite-t-elle de Pfizer ou Moderna pour caractériser la transcription inverse de l'ARNm vaccinal modifié en ADN ?

68. Question 68 : À la lumière des preuves ci-dessus, quelles évaluations la FDA a-t-elle conduites, sollicitées de Pfizer ou Moderna ou reçues d'ailleurs pour caractériser les risques de transcription inverse de l'ARNm vaccinal modifié en ADN ?
69. Question 69 : Quelles études la FDA a-t-elle demandées à Pfizer ou Moderna pour déterminer si une insertion génomique peut survenir avec de l'ADN résiduel ou à partir d'ARNm vaccinal modifié transcrit inversement après administration du vaccin modARN ?
70. Question 70 : Quels modèles in vitro ou in vivo la FDA considère-t-elle comme adaptés pour évaluer l'intégration génomique de l'ADN résiduel, après validation appropriée ?
71. Question 71 : Quelles études la FDA a-t-elle conduites ou conduira-t-elle pour déterminer si une insertion génomique peut survenir avec de l'ADN résiduel ou à partir d'ARNm vaccinal modifié transcrit inversement ? Veuillez fournir des détails.
72. Question 72 : La FDA a-t-elle conduit des études en utilisant les modèles décrits ou adaptés de Sheng-Fowler et al.⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾ pour évaluer l'intégration ou l'oncogenèse après administration de plasmides d'expression d'oncogènes dans les mêmes ou des LNP similaires utilisés dans les vaccins contre le COVID-19 de Pfizer ou Moderna ? Veuillez fournir des détails.
73. Question 73 : La FDA a-t-elle conduit des études en utilisant les modèles décrits ou adaptés de Sheng-Fowler et al.⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾ pour évaluer l'intégration ou l'oncogenèse après co-administration de plasmides d'expression d'oncogènes et d'éléments de séquence des vecteurs plasmidiques utilisés pour la production de vaccins modARN contre le COVID-19 ? Veuillez fournir des détails.
74. Question 74 : La FDA a-t-elle conduit des études en utilisant les modèles décrits ou adaptés de Sheng-Fowler et al.⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾ pour évaluer l'intégration ou l'oncogenèse après co-administration de plasmides d'expression d'oncogènes et d'éléments de séquence des vecteurs plasmidiques utilisés pour la production de vaccins modARN contre le COVID-19 dans les mêmes ou des LNP similaires utilisés dans les vaccins contre le COVID-19 ? Veuillez fournir des détails.
75. Question 75 : Quelles études la FDA a-t-elle conduites, conduira-t-elle ou a-t-elle sollicitées de Pfizer ou Moderna pour déterminer si une expression ou une transmission extrachromosomique de l'ADN résiduel survient, et pour déterminer les risques associés, s'ils sont détectés ?
76. Question 76 : Étant donné que ces lignes directrices n'avaient pas prévu la transfection hautement efficace d'acide nucléique par les LNP (voir 6.2), veuillez fournir une justification sur la raison pour laquelle la recommandation originale (pré-2007) de la FDA de conduire des études précliniques pour évaluer les maladies auto-immunes induites par les vaccins ne devrait pas être rétablie ?
77. Question 77 : La FDA a-t-elle conduit ou sollicité de Pfizer ou Moderna une évaluation des risques liée à une maladie auto-immune associée au vaccin ?
78. Question 78 : La FDA a-t-elle communiqué avec d'autres agences gouvernementales américaines telles que le NIH ou le CDC concernant le risque de maladie auto-immune associée au vaccin modARN ?
79. Question 79 : La FDA est-elle consciente d'évaluations des risques ou d'études réalisées par d'autres agences gouvernementales américaines telles que le NIH ou le CDC concernant le risque de maladie auto-immune associée au vaccin modARN ? Quelle est la nature de ce travail ?
80. Question 80 : Quelles études ou évaluations des risques la FDA a-t-elle conduites ou conduira-t-elle, a-t-elle sollicitées ou sollicitera-t-elle de Pfizer ou Moderna pour déterminer la contribution des mécanismes de toxicité non intégrante de l'ADN au profil de sécurité global des vaccins modARN ?
81. Question 81 : Quelles leçons concernant la toxicité de l'ADN peuvent être tirées des vaccins contre le COVID-19 à vecteur viral (Janssen, AstraZeneca) et appliquées à la toxicité de l'ADN résiduel ou transcrit inversement associé aux vaccins modARN ?
82. Question 82 : Pourquoi la FDA considère-t-elle le rapport entre l'ADN résiduel et la quantité d'ARN comme pertinent pour déterminer le risque absolu de l'ADN résiduel dans les vaccins modARN ? Ce rapport est-il utilisé dans l'établissement de spécifications pour la substance active ou le produit pharmaceutique ? Quelle est cette spécification ?

83. Question 83 : Quelle est l'estimation de la FDA de l'augmentation du facteur de transfection pour l'acide nucléique obtenue par les LNP utilisées dans les formulations des vaccins contre le COVID-19 modARN de Pfizer et Moderna ?
84. Question 84 : Selon la question 83, cette estimation est-elle basée sur les propres études de la FDA ? Si oui, veuillez décrire ces études ? Si non, était-ce basé sur des données fournies par Pfizer et Moderna ? Veuillez fournir des détails.
85. Question 85 : Si la FDA permet un ajustement à la hausse de la limite d'ADN résiduel dans un cas où un risque moindre est perçu (c'est-à-dire une administration orale), quelle est la raison de la FDA pour ne pas ajuster à la baisse la limite d'ADN résiduel dans des cas où il y a plus de raisons de s'inquiéter (c'est-à-dire une transfection améliorée utilisant des LNP) ?
86. Question 86 : Quelles études animales ou humaines la FDA a-t-elle conduites ou sollicitées de Pfizer ou Moderna concernant la biodistribution de l'ADN résiduel, quantifiée en termes de nombre de copies ? Veuillez fournir.
87. Question 87 : Quels algorithmes la FDA utilise-t-elle pour calculer le risque d'intégration basé sur le nombre de copies et les tailles des fragments d'ADN, leur distribution et leur persistance ? Veuillez fournir des détails et un enregistrement des calculs effectués.
88. Question 88 : Comment la FDA caractérise-t-elle tout risque d'intégration possible aux fins de déterminer des niveaux d'exposition « sûrs » ? Par exemple, la FDA considère-t-elle l'exposition à un ADN capable d'intégration produisant un effet (principalement) irréversible similaire à l'exposition aux radiations ionisantes, ou plutôt comme une exposition à une toxine produisant un effet réversible dépendant de la concentration ?
89. Question 89 : Quel algorithme la FDA utilise-t-elle pour ajuster la limite d'ADN résiduel par dose, basé sur la caractérisation du risque par la FDA (selon la question 88), les propriétés pharmacocinétiques de l'ADN résiduel dans les LNP, l'intervalle entre les doses multiples du vaccin contre le COVID-19, l'intervalle et la dose entre l'administration de vaccins conventionnels contenant de l'ADN ou de vaccins modARN non-COVID-19 qui pourraient être introduits à l'avenir ?
90. Question 90 : Veuillez décrire la méthode utilisée pour ajuster les estimations brutes d'ADN résiduel pour la longueur de l'amplicon et l'efficacité d'amplification.
91. Question 91 : Veuillez confirmer quelles méthodes de test sont utilisées pour déterminer l'ARN et l'ADN résiduel dans la substance active et le produit pharmaceutique.
92. Question 92 : Veuillez fournir une justification pour la raison pour laquelle les méthodes UV ou de fluorescence n'ont pas été utilisées pour déterminer la quantité d'ADN résiduel, alors qu'elles semblent être utilisées pour estimer l'ARN.
93. Question 93 : Quelles sont les séquences et longueurs des amplicons utilisés dans l'« essai quantitatif PCR validé » auquel vous faites référence qui est utilisé pour estimer la quantité d'ADN résiduel ?
94. Question 94 : Pour Moderna et Pfizer, quelle est la plus petite longueur d'ADN qui peut être détectée par les amplicons spécifiques utilisés, et dans les conditions de l'essai utilisées, pour l'« essai quantitatif PCR validé » utilisé pour estimer l'ADN résiduel ?
95. Question 95 : Quelles études la FDA a-t-elle réalisées ou sollicitées de Pfizer ou Moderna pour caractériser la distribution de taille des fragments d'ADN résiduel en fonction de la longueur de l'amplicon ? Veuillez fournir.
96. Question 96 : Quel est le pourcentage du total de l'ADN résiduel détecté par qPCR ?
97. Question 97 : La FDA a-t-elle communiqué avec d'autres agences gouvernementales américaines telles que le NIH ou le CDC concernant le risque de maladie auto-immune associée au vaccin modARN ?
98. Question 98 : La FDA est-elle consciente d'évaluations des risques ou d'études réalisées par d'autres agences gouvernementales américaines telles que le NIH ou le CDC concernant le risque de maladie auto-immune associée au vaccin modARN ? Quelle est la nature de ce travail ?
99. Question 99 : Quelles études ou évaluations des risques la FDA a-t-elle conduites ou conduira-t-elle, a-t-elle sollicitées, ou sollicitera-t-elle de Pfizer ou Moderna, pour déterminer la contribution des mécanismes de toxicité non intégrants de l'ADN au profil de sécurité global des vaccins modARN ?

100. Question 100 : Quelles leçons concernant la toxicité de l'ADN peuvent être tirées des vaccins contre le COVID-19 à vecteur viral (Janssen, AstraZeneca) et appliquées à la toxicité de l'ADN résiduel ou transcrit inversement associé aux vaccins modARN ?
101. Question 101 : Pourquoi la FDA considère-t-elle le rapport entre l'ADN résiduel et la quantité d'ARN comme pertinent pour déterminer le risque absolu de l'ADN résiduel dans les vaccins modARN ? Ce rapport est-il utilisé dans l'établissement de spécifications pour la substance active ou le produit pharmaceutique ? Quelle est cette spécification ?
102. Question 102 : Quelle est l'estimation de la FDA de l'augmentation du facteur de transfection pour l'acide nucléique obtenue par les LNP utilisées dans les formulations des vaccins contre le COVID-19 modARN de Pfizer et Moderna ?
103. Question 103 : Selon la question 102, cette estimation est-elle basée sur les propres études de la FDA ? Si oui, veuillez décrire ces études ? Si non, était-ce basé sur des données fournies par Pfizer et Moderna ? Veuillez fournir des détails.
104. Question 104 : La taille ou la distribution des tailles des fragments d'ADN résiduel sont-elles déterminées dans le cadre des exigences de libération des lots ?
105. Question 105 : Selon une divulgation FOIA de Health Canada (p24/584)⁽¹¹⁸⁾, Pfizer a affirmé qu'aucune autorité de régulation ne lui avait jamais demandé de réaliser une analyse de la distribution des tailles des fragments d'ADN. Veuillez confirmer. Si c'est vrai, veuillez justifier.
106. Question 106 : Pfizer a-t-il fourni une analyse de la distribution des tailles des fragments d'ADN ? Veuillez fournir. Sinon, veuillez expliquer pourquoi ils n'ont pas été invités à le faire.
107. Question 107 : Moderna a-t-il fourni une analyse de la distribution des tailles des fragments d'ADN ? Veuillez fournir. Sinon, veuillez expliquer pourquoi ils n'ont pas été invités à le faire.
108. Question 108 : Quelles études la FDA a-t-elle réalisées ou sollicitées auprès de Pfizer ou Moderna pour décrire la distribution des tailles des fragments d'ADN résiduel dans les vaccins modARN ? Veuillez fournir des détails méthodologiques.
109. Question 109 : Quel pourcentage de lots de vaccins modARN contre le COVID-19 a échoué aux tests de libération, soit par les fabricants soit par la FDA, parce que les critères de taille des fragments étaient hors spécifications ?
110. Question 110 : Si les données sur la taille des fragments ne faisaient pas partie des critères de libération, mais ont néanmoins été mesurées, quel pourcentage de lots libérés de vaccin modARN contre le COVID-19 contenaient des fragments plus grands que 200 pb ? Veuillez stratifier par fabricant, présentation (dose adulte vs dose pour enfants, etc.), et type de variant (original, bivalent, XBB.1.5).
111. Question 111 : Compte tenu du fait que les lots libérés contenaient des fragments d'ADN résiduel supérieurs à 200 pb et compte tenu de la déclaration ci-dessus dans le document de l'OMS 2007⁽¹¹⁵⁾, quels ajustements de la limite de 10 ng par dose sont nécessaires pour préserver la même marge de sécurité ?
112. Question 112 : Quelles études la FDA a-t-elle réalisées ou sollicitées auprès de Pfizer ou Moderna pour déterminer la prévalence d'éléments de séquence intacts provenant des vecteurs plasmidiques dans le pool d'ADN résiduel trouvé dans les vaccins modARN contre le COVID-19 ?
113. Question 113 : Veuillez résumer et tabuler tous les changements dans les séquences du vecteur plasmidique d'ADN et du DS modARN utilisés dans les tests précliniques, les études cliniques, et post-autorisation jusqu'aux versions actuelles des vaccins contre le COVID-19. Veuillez indiquer la raison de chaque changement et quelles études de comparabilité analytique, préclinique ou clinique ont été réalisées pour qualifier ces changements.
114. Question 114 : Selon la question 113, si aucune étude préclinique ou clinique n'a été réalisée pour un changement donné, veuillez fournir une justification.
115. Question 115 : Quelle évaluation des risques ou quelles études la FDA a-t-elle réalisées ou sollicitées auprès de Pfizer ou Moderna relatives à la transfection d'un gène de résistance aux antibiotiques dans l'ADN résiduel chez un vacciné ?

116. Question 116 : Quelle évaluation des risques ou quelles autres études la FDA a-t-elle réalisées ou sollicitées auprès de Pfizer ou Moderna relatives à la transfection de gènes de résistance aux antibiotiques dans les pools de bactéries commensales ou infectieuses chez un vacciné ?
117. Page 86 sur 103 Question 117 : Quelle évaluation des risques ou quelles études la FDA a-t-elle réalisées ou sollicitées auprès de Pfizer ou Moderna relatives à la transfection de gènes de résistance aux antibiotiques dans les pools de bactéries commensales ou infectieuses chez un vacciné ?
118. Question 118 : Quelle évaluation des risques ou quelles études la FDA a-t-elle réalisées ou sollicitées auprès de Pfizer ou Moderna relatives à la transfection de gènes de résistance aux antibiotiques dans des bactéries environnementales (par ex. sol, eaux usées) ?
119. Question 119 : Veuillez fournir les détails de l'« ARNm interne » utilisé par Wang et al.⁽¹¹⁾, en particulier sa source et sa similitude avec le matériel sous EUA ou BLA. Veuillez fournir toutes les données brutes de cette étude, et décrire l'implication du personnel de la FDA et leur relation avec l'étudiant. Veuillez fournir les protocoles ou autres documentations probablement nécessaires pour soumission aux comités de R&D qui auraient été nécessaires pour approuver la conduite de l'étude.
120. Question 120 : Veuillez confirmer que le modèle plasmidique utilisé pour produire tous les vaccins Pfizer-BioNTech contre le COVID-19 fabriqués sous EUA ou BLA à ce jour (y compris le vaccin XBB.1.15) contient des séquences pour 1) SV40-promoteur-amplificateur-ori, 2) signal poly(A) de SV40 ; 3) signal poly(A) de HSV.
121. Question 121 : Veuillez décrire l'attente de la FDA, par statut, règlement ou pratique, pour que les sponsors divulguent tous les éléments de séquence contenus dans le modèle plasmidique utilisé pour la production de vaccins modARN ou ARNm.
122. Question 122 : Veuillez décrire si Pfizer a divulgué la séquence complète de son plasmide à la FDA et si cette divulgation incluait des détails spécifiques sur les éléments de séquence, y compris les trois séquences listées ci-dessus apparemment non divulguées à l'EMA ou à Health Canada. Veuillez décrire si ces divulgations incluaient une carte annotée du plasmide. Veuillez répondre à cette question pour toutes les versions de vaccins à variants (Wuhan, bivalent, XBB1.5), qu'elles soient sous EUA ou BLA. Veuillez fournir les dates de divulgation de la séquence complète et les détails de tout élément de séquence non divulgué avec la séquence complète.
123. Question 123 : Si ces trois éléments de séquence n'ont pas été détaillés en même temps que la séquence complète, veuillez fournir la justification de Pfizer pour ne pas l'avoir fait.
124. Question 124 : Veuillez fournir la date à laquelle la FDA a demandé à Pfizer si ces séquences étaient présentes dans leur plasmide.
125. Question 125 : Veuillez décrire si et quand Pfizer a divulgué à la FDA la fonction de ces trois séquences.
126. Question 126 : Veuillez indiquer quand la FDA a demandé à Pfizer de décrire la fonction de ces séquences. Veuillez décrire la fonction de ces trois séquences.
127. Question 127 : Veuillez indiquer si Pfizer ou la FDA a fourni ou réalisé une évaluation des risques liée à la présence de ces séquences, en tant que séquences intactes dans l'ADN résiduel du produit pharmaceutique ? Si une évaluation a été soumise ou préparée, veuillez fournir une copie.
128. Question 128 : Selon la question 127, cette évaluation prend-elle en compte les actions de l'amplificateur-promoteur-ori de SV40 décrites dans la section 7.2.2 ? Si non, veuillez discuter de ces sujets.
129. Question 129 : Veuillez indiquer quand la FDA a demandé à Pfizer de fournir une évaluation des risques liée à ces séquences.
130. Question 130 : Si, selon le guide de la FDA 2010⁽⁶³⁾, les risques de l'ADN peuvent être réduits en diminuant la quantité d'ADN résiduel, veuillez fournir une justification pour augmenter la charge d'ADN par l'inclusion de séquences SV40 qui sont, selon l'EMA⁽¹¹⁶⁾, « non fonctionnelles ».
131. Question 131 : Si, selon les questions ci-dessus, Pfizer n'a pas fait les divulgations appropriées concernant la présence, la fonction ou l'évaluation des risques de ces séquences de manière opportune, quelles actions réglementaires ont été et seront prises contre Pfizer ? Quelle était la justification de Pfizer pour ne pas faire ces divulgations ?

132. Question 132 : Si les séquences SV40 sont effectivement « non fonctionnelles » et leur inclusion n'est pas inévitable, il semblerait que les séquences SV40 ou HSV intactes ou fragmentées trouvées dans l'ADN résiduel constituent un « matériau étranger ». Quelles actions d'investigation ou d'application de la loi la FDA a-t-elle entreprises pour corriger cette apparente violation des règlements stipulant que « les produits doivent être exempts de matériau étranger » ?
133. Question 133 : La FDA a-t-elle reçu un document similaire à celui fourni à Health Canada ?⁽¹²⁶⁾ Quand ? Veuillez fournir le texte non caviardé.
134. Question 134 : Quelles preuves Pfizer a-t-elle présentées pour justifier la déclaration : « l'ADN résiduel est censé se dégrader rapidement » ? La FDA a-t-elle demandé à Pfizer de fournir ces preuves ? Veuillez fournir.
135. Question 135 : Quelles preuves Pfizer a-t-elle présentées pour justifier la déclaration : « l'ADN résiduel [...] a une très faible probabilité d'atteindre le noyau » ? La FDA a-t-elle demandé à Pfizer de fournir ces preuves ? Veuillez fournir.
136. Page 87 sur 103 Question 136 : Pfizer a-t-il quantifié, avec justification, à quel point il est probable ou improbable que les séquences décrites puissent atteindre le noyau ? La FDA a-t-elle demandé à Pfizer de fournir cette preuve ? Veuillez fournir.
137. Question 137 : Compte tenu de l'absence d'une membrane nucléaire en mitose^(4,2), et de la capacité de la séquence SV40 à agir comme un signal de localisation nucléaire^(69, 127), la FDA a-t-elle contesté Pfizer sur l'affirmation que « l'ADN résiduel [...] a une très faible probabilité d'atteindre le noyau » ? Veuillez fournir.
138. Question 138 : Pfizer a-t-il quantifié la probabilité d'expression du gène de résistance, ainsi que la durée de sa « transience » ? Pfizer a-t-il décrit quel effet biologique ce gène aurait s'il était exprimé et expliqué pourquoi cela ne poserait pas de risque pour la sécurité ? La FDA a-t-elle cherché des réponses à ces questions ?
139. Question 139 : La FDA a-t-elle demandé à Pfizer de retirer les séquences SV40 de leurs plasmides ? Quel est le calendrier pour cela ? Par quel chemin réglementaire les versions non-SV40 des provaccins de Pfizer seront-elles approuvées ? Des essais randomisés contrôlés (RCT) seront-ils requis ?
140. Question 140 : Quelles investigations Pfizer, Moderna, la FDA, ou un autre gouvernement ont-ils réalisées pour déterminer la présence de « cadres de lecture ouverts inattendus » ou de « séquences non intentionnelles d'importance biologique » dans les deux brins du vecteur plasmidique utilisé pour produire les vaccins modARN contre le COVID-19 ?
141. Question 141 : Veuillez fournir les rapports d'étude de toute investigation réalisée selon la question 140, ainsi que les évaluations des risques liées aux constatations.
142. Question 142 : Quand la FDA a-t-elle pris conscience que les lipides pourraient former des adduits avec les acides nucléiques ?
143. Question 143 : Quelle est la nature des espèces lipide-ARN et pourquoi pourraient-elles être une préoccupation ?
144. Question 144 : La FDA avait-elle une préoccupation similaire pour les espèces lipide-ARN comme l'EMA ? Ces préoccupations étaient-elles basées sur la formation d'adduits liés aux aldéhydes, ou d'autres mécanismes ?
145. Question 145 : Comment cette préoccupation concernant les espèces lipide-ARN a-t-elle été résolue ?
146. Question 146 : Compte tenu du fait que le travail sur les espèces lipide-ARN devait être fourni d'ici le 1er janvier 2021, quand cela s'est-il exactement produit ?
147. Question 147 : Si des espèces lipide-ARN étaient présentes avant la résolution de ce problème, combien de doses de mRNA-1273 avaient été administrées, soit dans des essais cliniques, soit après approbation/autorisation ?
148. Question 148 : Y a-t-il des lignes directrices et des limites spécifiques pour ces adduits ? Comment sont-ils contrôlés ? Pfizer et Moderna ont-ils respecté ces lignes directrices ?
149. Question 149 : Compte tenu de ce qui était connu à l'époque sur les adduits lipidiques et leurs possibles conséquences biologiques, quelles études analytiques, précliniques ou cliniques la FDA a-t-elle exigées de

Pfizer lorsqu'ils ont changé leur tampon ? Quels étaient les résultats des études demandées ou fournies volontairement ?

150. Question 150 : Pourquoi les possibles conséquences biologiques d'un changement de tampon n'ont-elles pas été pleinement divulguées à VRBPAC, qui était chargé de faire des recommandations basées sur la totalité des preuves scientifiques disponibles et une considération des risques connus et potentiels ?
151. Question 151 : Par voie de tabulation, veuillez comparer et contraster les procédés utilisés pour produire la version monovalente originale des provaccins modARN contre le COVID-19 et la version bivalente. Veuillez fournir des comparaisons séparées pour Moderna et Pfizer.
152. Question 152 : Veuillez fournir les questions posées par la FDA et les justifications fournies par Moderna et Pfizer pour soutenir la revendication de comparabilité de fabrication.
153. Question 153 : Moderna et Pfizer ont-ils été invités à fournir une évaluation de l'équivalence toxicologique des protéines de spike hétérotrimères par rapport à leurs homologues homotrimères ? Veuillez fournir.
154. Question 154 : Moderna et Pfizer ont-ils été invités à réaliser des tests de comparabilité in vitro, sur animaux ou cliniques, en particulier pour démontrer l'équivalence toxicologique des protéines de spike hétérotrimères par rapport à leurs homologues homotrimères ? Veuillez fournir.
155. Question 155 : Quel(s) article(s) révisé(s) par les pairs ou document(s) réglementaire(s), y compris les soumissions de Pfizer ou Moderna, décrivent les détails des « études sur animaux avec la technologie de délivrance d'ARNm réalisées au cours de la dernière décennie » qui « ne montrent aucune preuve de génotoxicité » ? Veuillez fournir.
156. Question 156 : Compte tenu du fait que, selon un article co-écrit par un fondateur de Moderna⁽⁶⁷⁾, la taille des particules LNP est un déterminant majeur de la distribution, et également selon la FDA, « parce que la biodistribution et la rétention sont une propriété des LNP plutôt que de l'ARNm », comment cette étude soutient-elle « l'approbation de la BLA de SPIKEVAX » ?
157. Question 157 : Suite à la question 156, étant donné qu'un article co-écrit par un fondateur de Moderna⁽⁶⁷⁾ indique que la taille des particules LNP est un déterminant majeur de la distribution, et également selon la FDA, « parce que la biodistribution et la rétention sont des propriétés des LNP plutôt que de l'ARNm », comment cette étude soutient-elle l'autorisation du produit Pfizer utilisant un tampon Tris ?
158. Question 158 : Étant donné que la composition de l'ARNm 1647 est cruciale pour comprendre la pertinence de toute étude utilisée pour soutenir l'autorisation ou l'approbation de l'ARNm 1273, veuillez fournir les détails complets de la formulation de l'ARNm 1647, tels que ceux censurés dans le rapport d'étude de distribution⁽¹³¹⁾.
159. Question 159 : Selon la question 158, la formulation de l'ARNm 1647 utilisée dans l'étude de distribution de Moderna contenait-elle du Tris ?
160. Question 160 : Compte tenu des contrôles de fabrication évoqués par Moderna⁽¹²⁹⁾ pour réduire la formation d'adduits lipidiques, quand, par rapport à la conduite de l'étude de distribution de Moderna, ces contrôles ont-ils été mis en œuvre ?
161. Question 161 : Veuillez confirmer l'exactitude du document de la FDA⁽¹⁵¹⁾ indiquant que le produit utilisé dans l'étude de distribution de Moderna a été « fabriqué selon la même procédure que SPIKEVAX » ?
162. Question 162 : Quelles considérations la FDA a-t-elle prises concernant le choix de modèles animaux appropriés pour les études de pharmacologie, de biodistribution et d'autres études de sécurité pour les produits modARN codant des antigènes dont l'interaction avec les ligands de l'hôte peut être spécifique à l'espèce ?
163. Question 163 : Quelles données ou littératures Pfizer a-t-il fournies pour soutenir leurs attentes⁽¹⁶⁰⁾ concernant la dégradation de l'ARNm ou de la protéine de spike ?
164. Question 164 : Étant donné les données émergentes suggérant une persistance de l'ARNm vaccinal significativement plus longue^(72,73,75,78) que le « court temps » décrit dans les lignes directrices de l'OMS sur les vaccins à ARNm⁽⁷¹⁾, et compte tenu de la participation de la FDA à l'élaboration de ce document, quelles révisions la FDA a-t-elle proposées ou proposera-t-elle à ce document ?

165. Question 165 : Depuis l'introduction des vaccins modARN contre le COVID-19, dans quelle mesure la FDA a-t-elle été d'accord avec les messages du CDC suggérant que l'ARNm est éliminé « en quelques jours » et que la protéine de spike l'est « en quelques semaines » (voir 11.1) ?
166. Question 166 : Étant donné les données émergentes suggérant une persistance de l'ARNm vaccinal significativement plus longue^(72,73,75,78) que les « quelques jours » et une persistance de la protéine de spike significativement plus longue que « quelques semaines »^(74,75,78,163) (voir 11.1), quelles révisions la FDA a-t-elle proposées ou proposera-t-elle au CDC ou à d'autres entités gouvernementales pour corriger ces déclarations antérieures ?
167. Question 167 : Depuis l'introduction des vaccins modARN contre le COVID-19 et compte tenu des données générées par Pfizer et Moderna chez les animaux montrant une large distribution des LNP et/ou de l'ARNm, dans quelle mesure la FDA a-t-elle été d'accord avec les messages du CDC suggérant que les vaccins modARN restent au site d'injection, où ils agissent (voir 11.1) ?
168. Question 168 : Dans quelle mesure la FDA est-elle maintenant d'accord avec les messages du CDC suggérant que les vaccins modARN restent au site d'injection, où ils agissent (voir 11.1) ?
169. Question 169 : Étant donné les données de Pfizer et Moderna issues d'animaux montrant une large distribution des LNP et/ou de l'ARNm et compte tenu de la participation de la FDA à l'élaboration des lignes directrices de l'OMS^(48,172) suggérant une distribution beaucoup plus étroite, quelles révisions la FDA a-t-elle proposées ou proposera-t-elle à ces documents concernant les vaccins de toute sorte utilisant la technologie LNP ?
170. Question 170 : Quelles données la FDA a-t-elle utilisées pour valider l'affirmation que « la biodistribution et la rétention sont des propriétés des LNP plutôt que de l'ARNm » ?
171. Question 171 : Pourquoi la FDA n'a-t-elle pas exigé de données sur la biodistribution de la protéine de spike ? Autrement dit, les cellules ont-elles été transfectées et ont-elles ensuite produit la protéine désirée ?
172. Question 172 : Étant donné que le mécanisme d'action, la délivrance et la distribution novateurs des vaccins modARN ne sont pas envisagés dans les lignes directrices de l'OMS (172, 177), veuillez fournir une justification pour laquelle ils peuvent être utilisés pour justifier l'absence de conduite d'études sur le métabolisme ou l'excrétion de l'ARN ou des protéines dans les formulations candidates de vaccins ?
173. Question 173 : Quelles études ont été conduites pour établir que la biodistribution de l'ARNm incorporé dans les formulations utilisées dans les articles test mRNA 1647 et mRNA 1273 dans les études de toxicologie et de biodistribution de Moderna est équivalente ?
174. Question 174 : Comment la distribution et l'expression génique de l'ARNm sous forme d'adduit lipidique se comparent-elles à celles de l'ARNm non adduit ?
175. Question 175 : L'ARNm sous forme d'adduit lipidique est-il détecté dans l'essai multiplex de bDNA (ADN ramifié) utilisé pour déterminer les niveaux d'ARNm dans les tissus dans l'étude de biodistribution de Moderna ?
176. Question 176 : La présence d'ARNm sous forme d'adduit lipidique fausse-t-elle d'une quelconque manière les résultats et l'interprétation de l'étude de biodistribution de Moderna et son expression génique ?
177. Question 177 : Étant donné que la formulation de l'ARNm 1647 utilisée dans les études de toxicologie et de biodistribution de Moderna semble différer sensiblement de l'ARNm 1273 de manière qui affecte probablement de manière significative les propriétés physicochimiques, de distribution et de transfection des LNP, comment les études impliquant l'ARNm 1647 soutiennent-elles « l'approbation de la BLA de SPIKEVAX » ?
178. Question 178 : Selon la question 170, et compte tenu des constatations dans l'étude PK propre de Moderna suggérant une cinétique dépendante de la construction, contredisant la prémisse de la FDA d'une cinétique presque exclusivement dépendante des LNP, quelles études la FDA sollicitera-t-elle pour mieux caractériser la PK du vaccin modARN contre le COVID-19 de Moderna ?
179. Question 179 : Compte tenu des constatations dans l'étude PK propre de Moderna suggérant une cinétique dépendante de la construction, contredisant la prémisse de la FDA d'une cinétique presque exclusivement dépendante des LNP, quelles lignes directrices la FDA émettra-t-elle concernant les types d'études PK nécessaires pour soutenir l'approbation de produits à ARNm ?

180. Question 180 : Compte tenu des constatations dans l'étude PK propre de Moderna suggérant une cinétique dépendante de la construction, contredisant la prémisse de la FDA d'une cinétique presque exclusivement dépendante des LNP, quelles assurances la FDA peut-elle donner concernant la sécurité d'un produit dont l'approbation a reposé exclusivement sur des études de toxicologie conduites avec des constructions non candidates ?
181. Question 181 : Quelles études in vivo Pfizer ou Moderna ont-elles fournies pour décrire la distribution et la cinétique de production de la protéine de spike après administration des vaccins modARN contre le COVID-19 ?
182. Question 182 : Étant donné les rapports de persistance de l'ARNm vaccinal ou de la protéine de spike beaucoup plus longue que celle indiquée par les données PK limitées de Pfizer ou les messages de santé publique, quelles études sur les animaux ou les humains la FDA a-t-elle demandées à Pfizer et Moderna pour mieux comprendre la PK des vaccins modARN contre le COVID-19 et mieux informer une analyse risque-bénéfice ? Ces études incluent-elles des produits commercialisés ?
183. Question 183 : Étant donné les rapports de persistance de l'ARNm vaccinal ou de la protéine de spike beaucoup plus longue que celle indiquée par les données PK limitées de Pfizer ou les messages de santé publique, quelles lignes directrices la FDA fournira-t-elle concernant les types d'études sur les animaux et les humains sur la PK, la distribution et la cinétique d'expression qui devraient être réalisées pour les vaccins modARN ou autres thérapies géniques modARN ?
184. Question 184 : Sur quelle base Pfizer « s'attendait -il » à ce que les composants de la construction du vaccin, les lipides et l'ARN, n'aient pas de potentiel génotoxique ? La FDA a-t-elle contesté cette attente ?
185. Question 185 : La FDA corrigera-t-elle la déclaration du Dr Marks selon laquelle « De plus, des études ont été conduites sur des animaux utilisant l'ARNm modifié et les nanoparticules lipidiques ensemble qui constituent le vaccin, y compris les quantités minimales de fragments d'ADN résiduel laissés après le traitement par la DNase pendant la fabrication, et ne démontrent aucune preuve de génotoxicité provenant du vaccin » ?
186. Question 186 : Quelle était la base réglementaire de l'importante dépendance de la FDA envers des études non cliniques impliquant des prototypes précoces de vaccins modARN contre le COVID-19, ou des prototypes modARN non-COVID-19, plutôt que des études impliquant des articles test de composition sensiblement identique au produit autorisé ? Dans quelle mesure cette dépendance était-elle basée sur la norme EUA « totalité des preuves » ?
187. Question 187 : Comment l'importante dépendance de la FDA envers des études non cliniques impliquant des prototypes précoces de vaccins modARN contre le COVID-19, ou des prototypes modARN non-COVID-19, plutôt que des études impliquant des articles test de composition sensiblement identique au produit autorisé, est-elle compatible avec les exigences BLA ?
188. Question 188 : Quelles études non cliniques la FDA a-t-elle demandées à Pfizer ou Moderna pour corriger la qualité et la quantité des études limitées sur lesquelles elle s'est appuyée dans des conditions EUA, mais qui auraient été insuffisantes dans des conditions non pandémiques ?
189. Question 189 : Bien que la dose d'ALC-0159 semble faible par rapport aux doses associées à la génotoxicité (selon le rapport de l'EMA), quelle considération a été donnée à un éventuel effet synergique de niveaux sous-seuils génotoxiques de ce composant avec d'autres composants du vaccin ?
190. Question 190 : Veuillez confirmer l'identité de l'ARNm mystérieux. Dans la mesure où la censure qualifiait jamais pour une exemption (b)(4), la question a déjà été divulguée publiquement dans les documents de l'EMA et de Moderna.
191. Question 191 : Veuillez expliquer la raison pour laquelle l'étude de génotoxicité avec l'« autre » ARNm n'a pas été décrite dans le document de la FDA⁽¹⁵¹⁾. L'omission de la FDA ne semble pas être une défaillance de Moderna à signaler l'étude à la FDA⁽¹⁵²⁾.
192. Question 192 : Veuillez fournir les rapports d'étude pour les essais au micronoyau sur rat conduits sur les articles test Zika (Étude 9800399) et luciférase (Étude AF87FU.125012 NGLPICH.BTL).
193. Question 193 : Veuillez discuter de la manière dont les réductions des réticulocytes et des cellules polychromatiques observées dans les études de toxicologie et de génotoxicité sont mécaniquement liées à une augmentation des cellules micronucléées observée dans l'étude de génotoxicité sur l'ARNm Zika.

194. Question 194 : Les réductions des réticulocytes et des cellules polychromatiques, ainsi que les perturbations de l'érythropoïèse, soulèvent-elles des inquiétudes concernant une toxicité de la moelle osseuse ? Quelles études de suivi ou analyses de risques la FDA a-t-elle demandées sur ce sujet ?
195. Question 195 : Étant donné la divulgation (11.4.1) indiquant que les tailles des LNP dans un vaccin CMV examinées dans une étude de biodistribution étaient plus petites que celles trouvées dans l'ARNm-1273, malgré des déclarations trompeuses suggérant qu'elles étaient identiques, quelles assurances la FDA peut-elle donner que les formulations des vaccins ARNm Zika et luciférase soumis à des tests de génotoxicité étaient identiques à l'ARNm-1273, hormis dans la séquence modARN codant pour l'antigène cible/luciférase ?
196. Question 196 : La FDA résoudra-t-elle les divergences entre les documents de la FDA, de l'EMA et de Moderna concernant les composants LNP testés dans ces tests de génotoxicité ?
197. Question 197 : Quelle était la nature de l'inquiétude concernant les impuretés mutagènes dans le PEG2000-DMG ?
198. Question 198 : La FDA avait-elle une inquiétude similaire concernant les impuretés mutagènes dans le PEG2000-DMG comme l'EMA ?
199. Question 199 : Comment cette inquiétude concernant les impuretés mutagènes dans le PEG2000-DMG a-t-elle été résolue ?
200. Question 200 : Étant donné que l'évaluation de la présence potentielle d'impuretés mutagènes dans le PEG2000-DMG devait être fournie après approbation, quand cela s'est-il exactement produit ?
201. Question 201 : Si des impuretés mutagènes existaient dans le PEG2000-DMG avant la résolution de ce problème, combien de doses de l'ARNm-1273 (et à combien de personnes) avaient été administrées, soit dans des essais cliniques, soit après approbation/autorisation ?
202. Question 202 : Une évaluation des risques a-t-elle été conduite ou demandée par la FDA pour évaluer si des effets synergiques sont survenus entre une mutagénicité sous-seuil d'impuretés dans le PEG2000-DMG et des effets d'autres composants ou impuretés du vaccin ?
203. Question 203 : Quelle était la nature de l'inquiétude concernant le benzène ou les impuretés mutagènes dans le SM-102 ?
204. Question 204 : La FDA avait-elle une inquiétude similaire concernant le benzène ou les impuretés mutagènes dans le SM-102 comme l'EMA ?
205. Question 205 : Comment cette inquiétude concernant le benzène ou les impuretés mutagènes dans le SM-102 a-t-elle été résolue ?
206. Question 206 : Étant donné que l'évaluation des risques pour la présence de benzène dans le SM-102 devait être fournie d'ici le 30 juin 2021, quand cela s'est-il exactement produit ?
207. Question 207 : Si du benzène ou des impuretés mutagènes existaient dans le SM-102 avant la résolution de ce problème, combien de doses (et à combien de personnes) de l'ARNm-1273 avaient été administrées, soit dans des essais cliniques, soit après approbation/autorisation ?
208. Question 208 : Une évaluation des risques a-t-elle été conduite ou demandée par la FDA pour évaluer si des effets synergiques sont survenus entre du benzène et une mutagénicité sous-seuil d'impuretés dans le SM-102 et des effets d'autres composants ou impuretés du vaccin ?
209. Question 209 : La FDA publiera-t-elle les rapports originaux complets de toutes les études toxicologiques de Moderna et Pfizer soutenant les diverses EUA ou BLA pour leurs vaccins ARNm contre le COVID-19 ?
210. Question 210 : Quelle est l'identité de l'ingrédient « PG » utilisé dans certaines études de toxicologie à doses répétées de Moderna et dans son étude de biodistribution ? Est-ce du polyéthylène glycol (PEG) ?
211. Question 211 : Étant donné la divulgation (11.4.1) indiquant que les tailles des LNP dans un vaccin CMV examinées dans une étude de biodistribution étaient plus petites que celles trouvées dans l'ARNm-1273, malgré des déclarations trompeuses suggérant qu'elles étaient identiques, quelles assurances la FDA peut-elle donner que les formulations des vaccins ARNm Zika et luciférase soumis à des tests de génotoxicité étaient identiques à l'ARNm-1273, hormis dans la séquence modARN codant pour l'antigène cible/luciférase ?

212. Question 212 : La FDA était-elle consciente des limitations procédurales/méthodologiques dans la seule étude de toxicologie à doses répétées de Moderna sur son candidat ARNm SARS-CoV-2 décrite dans le document de l'EMA ?
213. Question 213 : Les limitations procédurales/méthodologiques indiquées par l'EMA pour la seule étude de toxicologie à doses répétées de Moderna sur son candidat ARNm SARS-CoV-2 semblent dépasser la non-conformité avec les BPL. Quelle était la nature de ces limitations ?
214. Question 214 : L'absence dans le document de la FDA d'une déclaration qualificative similaire à celle du document de l'EMA semble être une omission importante pouvant affecter l'interprétation de l'ensemble des données non cliniques. Veuillez justifier ou commenter.
215. Question 215 : Quel standard de preuve la FDA a-t-elle attribué à la comparaison des données d'une étude procéduralement, méthodologiquement et inadéquate du candidat vaccin SARS-CoV-2 de Moderna avec les données d'études sur d'autres produits à ARNm ?
216. Question 216 : Même si, selon la question 215, la qualité des données de la seule étude de toxicologie à doses répétées du candidat vaccin COVID-19 de Moderna était suffisante pour répondre à la norme EUA « totalité des preuves », la FDA a-t-elle considéré que cette étude répondait aux exigences BLA ?
217. Question 217 : Ces grandes cellules non colorées dans l'étude de toxicité à doses répétées de Pfizer ont-elles été signalées à la FDA ? La FDA a-t-elle recherché une clarification sur leur nature ? Quelle a été la réponse de Pfizer ?
218. Question 218 : En référence à la question 61 (section 3.6), quelles autres différences dans les résultats des études non cliniques ont été trouvées entre les versions V8 et V9 du produit Pfizer ?
219. Question 219 : La FDA a-t-elle contesté l'affirmation de Pfizer, basée sur les lignes directrices de l'OMS 2005, selon laquelle une étude de génotoxicité ne serait pas nécessaire ?
220. Question 220 : La FDA travaillera-t-elle à éliminer les ambiguïtés dans ses propres lignes directrices concernant la conduite d'études de génotoxicité et de cancérogénicité pour les provaccins modARN ?
221. Question 221 : Bien que la FDA n'ait identifié aucun signal de cancer en utilisant l'analyse par exploration de données bayésiennes empiriques (EBDM), leur analyse a récemment été suggérée comme étant gravement défectueuse⁽²⁰⁴⁾. Veuillez fournir tous les détails des signaux générés par l'EBDM, y compris où le seuil est fixé à $EB05 > 1$, et la procédure RGPS dans le logiciel Empirica est utilisée pour ajuster le masquage, en utilisant le critère $ER05 > 1$?
222. Question 222 : Pfizer ou Moderna ont-ils identifié dans leurs séquences modARN des cadres de lecture ouverts (ORF) inattendus, y compris des séquences de décalage de cadre, selon les lignes directrices de l'OMS⁽⁷¹⁾ ? Quelles étaient ces séquences et quand ces informations ont-elles été fournies ?
223. Question 223 : Étant donné la soumission et la publication de l'article de Mulroney en janvier et décembre 2023 respectivement, quand la FDA a-t-elle appris pour la première fois des constatations de cet article et de qui ?
224. Question 224 : Étant donné la production de néo-antigènes ou de réponses immunitaires indésirables qui « pourraient nécessiter une redésignation de la séquence d'ARNm » selon ce comité de l'OMS⁽²¹⁴⁾ et la description des vaccins modARN comme « sujets à des erreurs » dans le communiqué de presse de Mulroney⁽²¹⁰⁾, la FDA considère-t-elle la N1-méthylpseudouridylation non sélective des vaccins COVID-19 de Moderna et Pfizer comme un défaut de conception inhérent ?
225. Question 225 : Quelles discussions ont eu lieu entre Pfizer ou Moderna et la FDA ou d'autres agences ou entités gouvernementales concernant la nécessité de redésigner les vaccins contre le COVID-19 ainsi que d'autres vaccins utilisant la même technologie ?
226. Question 226 : Quelle sera la voie réglementaire pour l'introduction de vaccins redésignés basés sur le modARN ?
227. Question 227 : La FDA tente-t-elle de caractériser les protéines de décalage de cadre en termes de leurs structures primaires, secondaires et tertiaires, leurs motifs de glycosylation, les sites et la cinétique de leur production, leurs pharmaco- et toxico-cinétiques ?
228. Question 228 : Quels efforts ont été faits ou sont en cours pour étudier l'identité, la pharmacologie et la toxicologie de ces protéines de décalage de cadre ?

229. Question 229 : Quelles études ont été conduites et quels outils in silico ont été utilisés pour dépister les interactions probables de ces protéines de décalage de cadre dans le corps ?
230. Question 230 : En plus des modèles in vitro et animaux, ces études sont-elles conduites chez les humains ? Comment les actions des protéines de décalage de cadre varient-elles selon l'âge, le genre, la composition génétique et les comorbidités ?
231. Question 231 : Compte tenu de leur nature potentiellement chimérique, quels efforts sont en cours pour déterminer s'il existe des effets pharmacologiques, immunologiques ou toxiques synergiques entre les protéines de décalage de cadre et les protéines de spike en phase prévues ?
232. Question 232 : Les bases de données génomiques et protéomiques et les outils tels que BLAST ont-ils été interrogés pour déterminer s'il existe des homologies entre les protéines ou peptides de décalage de cadre proposés et des protéines connues ?
233. Question 233 : Quels efforts sont en cours pour déterminer s'il existe des associations entre la formation et le type de protéines de décalage de cadre et les événements indésirables déjà expérimentés ou signalés ?
234. Question 234 : Quels efforts sont en cours pour déterminer s'il est probable qu'il y ait des conséquences à long terme de ces protéines de décalage de cadre ?
235. Question 235 : Quels efforts sont en cours pour surveiller l'apparition de conséquences à long terme de ces protéines de décalage de cadre ?
236. Question 236 : Quels efforts sont en cours pour déterminer des méthodes pour le diagnostic des dommages possibles causés par les protéines de décalage de cadre et des traitements pour limiter, prévenir ou traiter ces dommages ?
237. Question 237 : La FDA a-t-elle exprimé la même inquiétude que l'EMA concernant les réponses auto-immunes provoquées par le vaccin ? Pfizer ou Moderna ont-ils soumis une discussion sur ce sujet à la FDA, conformément à l'invitation adressée à Pfizer dans le document de l'EMA ? Quand ? Veuillez fournir une copie.
238. Question 238 : Compte tenu des preuves de réponses immunitaires hors cible provoquées par les protéines de décalage de cadre décrites par Mulrone et al., ainsi que des préoccupations exprimées dans les documents de l'OMS et de l'EMA, Pfizer ou Moderna ont-ils été invités à soumettre, ou ont-ils déjà soumis, des évaluations des risques liées à la production de protéines de décalage de cadre ? Quand ? Veuillez fournir une copie.
239. Question 239 : La FDA est-elle consciente de, ou a-t-elle sollicité ou reçu de Pfizer, Moderna ou une autre entité de recherche, une caractérisation complète de la réponse immunitaire hors cible provoquée par les protéines de décalage de cadre, seule ou en combinaison avec les protéines cibles ? En plus de la caractérisation de la réponse cellulaire, partiellement fournie dans l'article de Mulrone, ce travail inclut-il également une caractérisation de la réponse humorale, qui n'a pas été décrite par Mulrone et al. ?
240. Question 240 : Quelles actions la FDA prendra-t-elle pour corriger ces déclarations potentiellement trompeuses en incluant un langage d'étiquetage approprié décrivant la production de protéines de décalage de cadre hors cible non caractérisées avec une toxicologie inconnue capable de provoquer une réponse immunitaire hors cible non caractérisée d'une signification clinique encore inconnue ?
241. Question 241 : Quelles autres mesures la FDA prendra-t-elle pour informer la communauté médicale et le grand public des risques potentiels associés à la production de protéines de décalage de cadre ?
242. Question 242 : Quelle analyse la FDA a-t-elle conduite, ou conduira-t-elle, pour enquêter sur les causes profondes et les défaillances systémiques de son apparente défaillance et/ou celle des fabricants à identifier, détecter, signaler et enquêter sur la formation de protéines de décalage de cadre et leurs risques potentiels ?
243. Question 243 : Si cela est approprié, quelles actions correctives la FDA a-t-elle mises en œuvre ou mettra-t-elle en œuvre au sein de sa propre organisation pour s'assurer que cette défaillance ne se reproduira pas ?
244. Question 244 : Si cela est approprié, quelles actions réglementaires la FDA a-t-elle mises en œuvre ou mettra-t-elle en œuvre concernant les fabricants de vaccins modARN contre le COVID-19 pour s'assurer que cette défaillance ne se reproduira pas ?

245. Question 245 : Pfizer ou Moderna ont-ils soumis des données ou une analyse des risques concernant la possible formation d'autres types de protéines cryptiques (cryptides ou crypteines) telles que celles produites à partir de sites de départ alternatifs^(67,211) ou de clivage protéolytique⁽²¹²⁾ ?
246. Question 246 : Conformément aux questions énumérées ci-dessus, la FDA conduira-t-elle des évaluations complètes des dommages passés ou futurs associés à ces protéines, identifiera-t-elle les causes profondes de l'échec pour identifier ce problème plus tôt, identifiera-t-elle des actions correctives pour prévenir les échecs futurs, et informera-t-elle le public de ces constatations ?
247. Question 247 : La FDA conduira-t-elle ou soutiendra-t-elle le développement de méthodes pour le diagnostic, la prévention et le traitement des dommages liés aux protéines de décalage de cadre ou autres protéines cryptiques possibles ?
248. Question 248 : La FDA reconnaîtra-t-elle la réalité biologique de ces produits et les régira-t-elle comme des thérapies géniques ?

Références

1. Ladapo JA. Letter to Robert M. Califf, MD, MACC Commissioner U.S. Food and Drug Administration and Mandy Cohen, MD, MPH, Director Centers for Disease Control and Prevention. 2023 Dec 6. at https://www.floridahealth.gov/about/_documents/12-06-2023-DOH-Letter-to-FDA-RFI-on-COVID-19-Vaccines.pdf)
2. McKernan K, Helbert, Y., Kane, L. T., McLaughlin, S. Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose. . OSF Preprints 2023. Epub Sep 25 <https://doi.org/10.31219/osf.io/b9t7m>
3. Speicher DJ, Rose J, Gutschi LM, Wiseman DM, McKernan K. DNA fragments detected in monovalent and bivalent Pfizer/BioNTech and Moderna modRNA COVID-19 vaccines from Ontario, Canada: Exploratory dose response relationship with serious adverse events. OSF Preprints 2023. Epub Oct 19 <http://doi.org/10.31219/osf.io/mjc97>
4. Marks P. Letter to Florida Surgeon General Ladapo. 2023. at <https://www.fda.gov/media/174875/download>.)
5. Florida Health. Florida State Surgeon General Calls for Halt in the Use of COVID-19 mRNA Vaccines | Florida Department of Health. 2024 Jan 3. at <https://www.floridahealth.gov/newsroom/2024/01/20240103-halt-use-covid19-mrna-vaccines.pr.html>.)
6. König B, Kirchner JO. Methodological Considerations Regarding the Quantification of DNA Impurities in the COVID-19 mRNA Vaccine Comirnaty®. *Methods and Protocols* 2024; 7. Epub <http://doi.org/10.3390/mps7030041>
7. König BK, J. O. Communication on Methodological Considerations Regarding the Quantification of DNA Impurities in the COVID-19 mRNA Vaccine Comirnaty®. *Methods Protoc.* 2024, 7, 41. Preprints 2024:2024111912. Epub Nov 29 <http://doi.org/https://doi.org/10.20944/preprints202411.1912.v2> <https://doi.org/10.20944/preprints202411.1912.v5>
8. Kämmerer U SV, Steger K. BioNTech RNA-Based COVID-19 Injections Contain Large Amounts Of Residual DNA Including An SV40 Promoter/Enhancer Sequence. *Science, Public Health Policy and the Law* 2024; 5:2019-24. Epub Dec 3, <https://publichealthpolicyjournal.com/biontech-rna-based-covid-19-injections-contain-large-amounts-of-residual-dna-including-an-sv40-promoter-enhancer-sequence/>
9. Raoult D. Confirmation of the presence of vaccine DNA in the Pfizer anti-COVID-19 vaccine. *HAL Open Science* 2024. Epub, <https://hal.science/hal-04778576>
10. Buckhaults P. Dr. Phillip Buckhaults. Testimony to South Carolina Senate Medical Affairs Ad-Hoc Committee on DHEC. 2023 Sept 13. at <https://www.youtube.com/watch?v=IEWHhrHiiTY> https://video.scstatehouse.gov/mp4/20230912SMedicalAffairsSenateCommittee13489_1.mp4
11. Wang TJ, Kim A, Kim K. A rapid detection method of replication-competent plasmid DNA from COVID-19 mRNA vaccines for quality control. *Journal of High School Science* 2024; 8:427-39. Epub, <https://jhss.scholasticahq.com/article/127890-a-rapid-detection-method-of-replication-competent-plasmid-dna-from-covid-19-mrna-vaccines-for-quality-control>
12. Wu KM. A New Classification of Prodrugs: Regulatory Perspectives. *Pharmaceuticals (Basel)* 2009; 2:77-81. Epub 20091014 <http://doi.org/10.3390/ph2030077>
13. Cosentino M, Marino F. Understanding the Pharmacology of COVID-19 mRNA Vaccines: Playing Dice with the Spike? *Int J Mol Sci* 2022; 23:10881. Epub Sept 17 <http://doi.org/10.3390/ijms231810881>
14. Banoun H. mRNA: Vaccine or Gene Therapy? The Safety Regulatory Issues. *Int J Mol Sci* 2023; 24. Epub <http://doi.org/10.3390/ijms241310514>
15. FDA. COMIRNATY Package Insert 2023-2024 Formula. 2023 Sept 11. at <https://www.fda.gov/media/151707/download?attachment>.)
16. FDA. COMIRNATY Package Insert 2024-2025 Formula. 2024 August 22. at <https://www.fda.gov/media/151707/download?attachment>.)
17. FDA. Spikevax Package Insert 2023-2024 Formula. 2023 Sep 11. at <https://www.fda.gov/media/155675/download?attachment>.)
18. FDA. Spikevax Patient Package Insert 2024-2025 Formula. 2024 August 22. at <https://www.fda.gov/media/155762/download?attachment>.)
19. FDA. Guidance for Industry Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. 1998 May 15. at <https://www.fda.gov/media/71655/download>.)
20. FDA. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE 2019 Dec. at <https://www.fda.gov/media/133660/download>.)
21. FDA. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness With One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE. 2023 Sept 19. at <https://www.fda.gov/media/172166/download>.)

22. FDA. Communications From Firms to Health Care Providers Regarding Scientific Information on Unapproved Uses of Approved/Cleared Medical Products Questions and Answers Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE. 2023 Oct. at <https://www.fda.gov/media/173172/download>.)
23. FDA. Fact Sheet for Healthcare Providers Administering Vaccine (Vaccination Providers) Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine To Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) for 5 through 11 Years of Age Dilute Before Use. 2022 Jan 3. (Accessed Mar 11, 2022, at <https://www.fda.gov/media/153714/download>.)
24. Moderna. Fact Sheet for Healthcare Providers Administering Vaccine (Vaccination Providers) Emergency Use Authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 Vaccine To Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2021. Epub, <https://www.fda.gov/media/144637/download>
25. CDC. Vaccination Considerations for People Pregnant or Breastfeeding. 2023 Nov 3. at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>.)
26. FDA. Facts about COVID-19. 2023 Oct 20. at <https://www.fda.gov/news-events/rumor-control/facts-about-covid-19>.)
27. CDC. Clinical Guidance for COVID-19 Vaccination: Considerations involving pregnancy, lactation, and fertility. 2023 Nov 3. at <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html#pregnancy-fertility>.)
28. CDC. COVID-19 Vaccination for Women Who Are Pregnant or Breastfeeding. 2024 Sept 10. at https://www.cdc.gov/covid/vaccines/pregnant-or-breastfeeding.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html.)
29. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383:2603-15. Epub 2020/12/11 <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
30. EMA. Assessment report: Comirnaty - Pfizer. 2021 Feb 19. at https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf.)
31. FDA. Guidance for Industry. Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process. 2005 June. at <https://www.fda.gov/media/71489/download>.)
32. FDA. Food and Drug Administration. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry. 2020 June 30. (Accessed 2021 Jan 31, at <https://www.fda.gov/media/139638/download>.)
33. FDA. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry 2020 October 6. (Accessed 2023 July 5, at <https://web.archive.org/web/20201007024021/https://www.fda.gov/media/142749/download>.)
34. FDA. Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities. 2017. 2022, at <https://www.fda.gov/media/97321/download>.)
35. Weir J. Licensure and Emergency Use Authorization of Vaccines to Prevent COVID-19: Chemistry, Manufacturing, and Controls (CMC) Considerations. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (10/22/2020). 2020 Oct 22. at <https://www.fda.gov/media/143353/download>.)
36. FDA. Transcript: 161st Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Meeting. 2020 Oct 22. at <https://www.fda.gov/media/143982/download>.)
37. Guetzkow J, Levi, R. Effect of mRNA Vaccine Manufacturing Processes on Efficacy and Safety Still an Open Question Rapid response to: Covid-19: Researchers face wait for patient level data from Pfizer and Moderna vaccine trials. *BMJ* 2023. Epub May 13, <https://www.bmj.com/content/378/bmj.o1731/rr-2>
<https://www.bmj.com/content/378/bmj.o1731/rapid-responses>
38. FDA. Briefing Document: Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting October 22, 2020. Development, authorization and licensure of vaccines to prevent COVID-19. 2020 Oct 22. (Accessed July 19, 2021, at <https://www.fda.gov/media/142723/download>.)
39. Pfizer. BNT162b2 (PF-07302048) Comparability Report for PPQ Drug Product Lots. INX100451158. Post approval commitments by sponsor for Comirnaty in relation to batch analysis for drug product batches manufactured at Pfizer, released by TGA FOI 3659 June 3 2022. 2021. at <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2022-08/foi-3659-04.pdf>.)
40. MHRA. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Internal review of FOI 23/510: Response to Mr. NH Hunt. 2023 Sep 21.
41. FDA. Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry. 2023 Aug 30. at <https://www.fda.gov/media/171667/download>.)
42. Patel HK, Zhang K, Utegg R, et al. Characterization of BNT162b2 mRNA to Evaluate Risk of Off-Target Antigen Translation. *J Pharm Sci* 2023. Epub 20230112 <http://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.01.007>
43. EMA. CHMP Assessment Report for the Post-Authorisation Measure REC 027, Comirnaty (EMA/CHMP/284816/2021). Released per ASK-148075, October 25, 2023. 2021 May 20.
44. EMA. Cyberattack on the European Medicines Agency. 2020 Dec 9. at <https://www.ema.europa.eu/en/news/cyberattack-european-medicines-agency>.)

45. Tinari S. The EMA covid-19 data leak, and what it tells us about mRNA instability. *BMJ* 2021; 372:n627. Epub 2021/03/12 <http://doi.org/10.1136/bmj.n627>
46. EMA. CHMP Type IB variation report, Comirnaty EMA/CHMP/50784/2022. Released per ASK-148075, October 25, 2023. 2022 March 31.
47. FDA. Summary Basis for Regulatory Action COMIRNATY. 2021 Nov 8. at [https://www.fda.gov/media/151733/download.](https://www.fda.gov/media/151733/download))
48. WHO. Guidelines on the quality, safety and efficacy of plasmid DNA vaccines. Annex 2. TRS No 1028 Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 941. 2021 Mar 10. at [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/dna-vaccines/annex-2_dna_who_trs_1028_web-\(1\).pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/dna-vaccines/annex-2_dna_who_trs_1028_web-(1).pdf) [https://www.who.int/publications/m/item/plasmid-dna-vaccines-annex-2-trs-no-1028.](https://www.who.int/publications/m/item/plasmid-dna-vaccines-annex-2-trs-no-1028))
49. WHO. WHO Technical Report Series No 941, 2007. Annex 1. Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines. 2007. at [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/guidelines-for-assuring-the-quality-and-non-clinical-safety-evaluation-of-dna-vaccines70ee1b3e-88a6-40af-8989-fbff8304a377.pdf?sfvrsn=521ee591_1&download=true.](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/guidelines-for-assuring-the-quality-and-non-clinical-safety-evaluation-of-dna-vaccines70ee1b3e-88a6-40af-8989-fbff8304a377.pdf?sfvrsn=521ee591_1&download=true))
50. WHO. Annex 3. Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 878. 2013. at [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/documents/trs_978_annex_3.pdf?sfvrsn=fe61af77_3&download=true.](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/documents/trs_978_annex_3.pdf?sfvrsn=fe61af77_3&download=true))
51. Kurth R. Risk potential of the chromosomal insertion of foreign DNA. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 772:140-51. Epub <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44739.x>
52. Temin HM. Overview of biological effects of addition of DNA molecules to cells. *J Med Virol* 1990; 31:13-7. Epub <http://doi.org/10.1002/jmv.1890310105>
53. Petricciani JC, Regan PJ. Risk of neoplastic transformation from cellular DNA: calculations using the oncogene model. *Dev Biol Stand* 1987; 68:43-9. Epub,
54. Coffin JM. Molecular mechanisms of nucleic acid integration. *J Med Virol* 1990; 31:43-9. Epub <http://doi.org/10.1002/jmv.1890310109>
55. Nichols WW, Ledwith BJ, Manam SV, Troilo PJ. Potential DNA vaccine integration into host cell genome. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 772:30-9. Epub 1995/11/27 <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44729.x>
56. Petricciani JC, Horaud FN. DNA, dragons and sanity. *Biologicals* 1995; 23:233-8. Epub <http://doi.org/10.1006/biol.1995.0039>
57. Cooper G, Sunderland, MA. The Nuclear Envelope and Traffic between the Nucleus and Cytoplasm. *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd ed: Sinauer Associates; 2000.
58. Cooper G, Sunderland, MA. The Nucleus during Mitosis. *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd ed: Sinauer Associates; 2000.
59. Boettcher B, Barral Y. The cell biology of open and closed mitosis. *Nucleus* 2013; 4:160-5. Epub 20130415 <http://doi.org/10.4161/nucl.24676>
60. Faure F, Dory D, Le Moigne V, Gravier R, Jestin A. Biosafety of DNA vaccines: New generation of DNA vectors and current knowledge on the fate of plasmids after injection. *Vaccine* 2010; 28:3888-95. Epub 20100404 <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.040>
61. Lechardeur D, Lukacs GL. Nucleocytoplasmic transport of plasmid DNA: a perilous journey from the cytoplasm to the nucleus. *Hum Gene Ther* 2006; 17:882-9. Epub <http://doi.org/10.1089/hum.2006.17.882>
62. Lim S, Yocum RR, Silver PA, Way JC. High spontaneous integration rates of end-modified linear DNAs upon mammalian cell transfection. *Sci Rep* 2023; 13:6835. Epub 20230426 <http://doi.org/10.1038/s41598-023-33862-0>
63. FDA. Guidance for Industry. Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications 2010 February. at [https://www.fda.gov/media/78428/download.](https://www.fda.gov/media/78428/download))
64. FDA. Food and Drug Administration. Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications. Guidance for Industry. 2007 November. (Accessed Jul 29, 2021, at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-plasmid-dna-vaccines-infectious-disease-indications> [https://www.fda.gov/media/73667/download.](https://www.fda.gov/media/73667/download))
65. Sheng-Fowler L, Lewis AM, Jr., Peden K. Issues associated with residual cell-substrate DNA in viral vaccines. *Biologicals* 2009; 37:190-5. Epub 20090314 <http://doi.org/10.1016/j.biologicals.2009.02.015>
66. Sahin U, Kariko K, Tureci O. mRNA-based therapeutics--developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13:759-80. Epub 2014/09/23 <http://doi.org/10.1038/nrd4278>
67. Reichmuth AM, Oberli MA, Jaklenec A, Langer R, Blankschtein D. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. *Ther Deliv* 2016; 7:319-34. Epub 2016/04/15 <http://doi.org/10.4155/tde-2016-0006>

68. Dalby B, Cates S, Harris A, et al. Advanced transfection with Lipofectamine 2000 reagent: primary neurons, siRNA, and high-throughput applications. *Methods* 2004; 33:95-103. Epub <http://doi.org/10.1016/j.ymeth.2003.11.023>
69. Dean DA, Dean BS, Muller S, Smith LC. Sequence requirements for plasmid nuclear import. *Exp Cell Res* 1999; 253:713-22. Epub <http://doi.org/10.1006/excr.1999.4716>
70. Vacik J, Dean BS, Zimmer WE, Dean DA. Cell-specific nuclear import of plasmid DNA. *Gene Ther* 1999; 6:1006-14. Epub <http://doi.org/10.1038/sj.gt.3300924>
71. WHO. Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations. WHO/BS/2021.2402. 2021. (Accessed June 16, 2022, at https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/call-for-comments/bs.2021.bs2402_who-regulatory-considerations-for-mrna-vaccines_final.pdf.)
72. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, et al. Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. *Biomedicines* 2022; 10. Epub <http://doi.org/10.3390/biomedicines10071538>
73. Castruita JAS, Schneider UV, Mollerup S, et al. SARS-CoV-2 spike mRNA vaccine sequences circulate in blood up to 28 days after COVID-19 vaccination. *Apmis* 2023; 131:128-32. Epub 20230129 <http://doi.org/10.1111/apm.13294>
74. Bansal S, Perincheri S, Fleming T, et al. Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines. *J Immunol* 2021; 207:2405-10. Epub 2021/10/17 <http://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637>
75. Röltgen K, Nielsen SCA, Silva O, et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell* 2022 Jan 24. Epub <http://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.018>
76. Brogna C, Cristoni S, Marino G, et al. Detection of recombinant Spike protein in the blood of individuals vaccinated against SARS-CoV-2: Possible molecular mechanisms. *PROTEOMICS – Clinical Applications* 2023; n/a:2300048. Epub <http://doi.org/https://doi.org/10.1002/prca.202300048>
77. Ota N, Itani M, Aoki T, et al. Expression of SARS-CoV-2 spike protein in cerebral Arteries: Implications for hemorrhagic stroke Post-mRNA vaccination. *Journal of Clinical Neuroscience* 2025; 136:111223. Epub <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jocn.2025.111223>
78. Pateev I, Seregina K, Ivanov R, Reshetnikov V. Biodistribution of RNA Vaccines and of Their Products: Evidence from Human and Animal Studies. *Biomedicines* 2023; 12. Epub 20231226 <http://doi.org/10.3390/biomedicines12010059>
79. Sattar S, Kabat J, Jerome K, et al. Nuclear translocation of spike mRNA and protein is a novel pathogenic feature of SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2022:2022.09.27.509633. Epub Sep 27 <http://doi.org/10.1101/2022.09.27.509633>
80. Domazet-Lošo T. mRNA vaccines: Why is the biology of retroposition ignored? *ResearchGate* 2021. Epub Jul 24 <http://doi.org/10.31219/osf.io/uwx32>
81. Nicolau M, Picault N, Moissiard G. The Evolutionary Volte-Face of Transposable Elements: From Harmful Jumping Genes to Major Drivers of Genetic Innovation. *Cells* 2021; 10. Epub 20211029 <http://doi.org/10.3390/cells10112952>
82. Lafon-Hughes L. Towards Understanding Long COVID: SARS-CoV-2 Strikes the Host Cell Nucleus. *Pathogens* 2023; 12. Epub 20230606 <http://doi.org/10.3390/pathogens12060806>
83. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, et al. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2021; 118:e2105968118. Epub <http://doi.org/10.1073/pnas.2105968118>
84. Zhang L, Bisht P, Flamier A, et al. LINE1-Mediated Reverse Transcription and Genomic Integration of SARS-CoV-2 mRNA Detected in Virus-Infected but Not in Viral mRNA-Transfected Cells. *Viruses* 2023; 15. Epub 20230225 <http://doi.org/10.3390/v15030629>
85. Sarkar AA. Eminent MIT Scientists Defend Controversial SARS-CoV-2 Genome Integration Results. *GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News* 2021. Epub May 13 <http://doi.org/www.genengnews.com/insights/eminent-mit-scientists-defend-controversial-sars-cov-2-genome-integration-results>
86. Aldén M, Olofsson Falla F, Yang D, et al. Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line. *Current Issues in Molecular Biology* 2022; 44. Epub <http://doi.org/10.3390/cimb44030073>
87. Baldwin ET, Gotte M, Tchesnokov EP, et al. Human endogenous retrovirus-K (HERV-K) reverse transcriptase (RT) structure and biochemistry reveals remarkable similarities to HIV-1 RT and opportunities for HERV-K-specific inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 119:e2200260119. Epub 20220630 <http://doi.org/10.1073/pnas.2200260119>
88. Liu H, Bergant V, Frishman G, et al. Influenza A Virus Infection Reactivates Human Endogenous Retroviruses Associated with Modulation of Antiviral Immunity. *Viruses* 2022; 14. Epub 20220721 <http://doi.org/10.3390/v14071591>
89. Petrone V, Fanelli M, Giudice M, et al. Expression profile of HERVs and inflammatory mediators detected in nasal mucosa as a predictive biomarker of COVID-19 severity. *Front Microbiol* 2023; 14:1155624. Epub 20230522 <http://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1155624>

90. Charvet B, Brunel J, Pierquin J, et al. SARS-CoV-2 awakens ancient retroviral genes and the expression of proinflammatory HERV-W envelope protein in COVID-19 patients. *iScience* 2023; 26:106604. Epub 20230407 <http://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106604>
91. Di J, Du Z, Wu K, et al. Biodistribution and Non-linear Gene Expression of mRNA LNPs Affected by Delivery Route and Particle Size. *Pharm Res* 2022; 39:105-14. Epub 20220126 <http://doi.org/10.1007/s11095-022-03166-5>
92. Phua KK, Leong KW, Nair SK. Transfection efficiency and transgene expression kinetics of mRNA delivered in naked and nanoparticle format. *J Control Release* 2013; 166:227-33. Epub 20130107 <http://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.12.029>
93. Turnbull IC, Eltoukhy AA, Fish KM, et al. Myocardial Delivery of Lipidoid Nanoparticle Carrying modRNA Induces Rapid and Transient Expression. *Mol Ther* 2016; 24:66-75. Epub 20151016 <http://doi.org/10.1038/mt.2015.193>
94. Ledwith BJ, Manam S, Troilo PJ, et al. Plasmid DNA vaccines: investigation of integration into host cellular DNA following intramuscular injection in mice. *Intervirology* 2000; 43:258-72. Epub <http://doi.org/10.1159/000053993>
95. Ledwith BJ, Manam S, Troilo PJ, et al. Plasmid DNA vaccines: assay for integration into host genomic DNA. *Dev Biol (Basel)* 2000; 104:33-43. Epub,
96. Sheng-Fowler L, Cai F, Fu H, et al. Tumors induced in mice by direct inoculation of plasmid DNA expressing both activated H-ras and c-myc. *Int J Biol Sci* 2010; 6:151-62. Epub 20100329 <http://doi.org/10.7150/ijbs.6.151>
97. Sheng-Fowler L, Tu W, Fu H, et al. A mouse strain defective in both T cells and NK cells has enhanced sensitivity to tumor induction by plasmid DNA expressing both activated H-Ras and c-Myc. *PLoS One* 2014; 9:e108926. Epub 20141010 <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0108926>
98. Sheng-Fowler L, Tu W, Phy K, et al. Evaluating the sensitivity of newborn rats and newborn hamsters to oncogenic DNA. *Biologicals* 2023; 84:101724. Epub 20231116 <http://doi.org/10.1016/j.biologicals.2023.101724>
99. Van Craenenbroeck K, Vanhoenacker P, Haegeman G. Episomal vectors for gene expression in mammalian cells. *Eur J Biochem* 2000; 267:5665-78. Epub <http://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01645.x>
100. Spadafora C. Sperm-Mediated Transgenerational Inheritance. *Front Microbiol* 2017; 8:2401. Epub 20171204 <http://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02401>
101. Wang XY, Zhang JH, Zhang X, et al. Impact of different promoters on episomal vectors harbouring characteristic motifs of matrix attachment regions. *Sci Rep* 2016; 6:26446. Epub 20160526 <http://doi.org/10.1038/srep26446>
102. Ishii KJ, Kawagoe T, Koyama S, et al. TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *Nature* 2008; 451:725-9. Epub <http://doi.org/10.1038/nature06537>
103. Lee G-H, Lim S-G. CpG-Adjuvanted Hepatitis B Vaccine (HEPLISAV-B®) Update. *Expert Rev Vaccines* 2021; 20:487-95. Epub <http://doi.org/10.1080/14760584.2021.1908133>
104. Martin JE, Sullivan NJ, Enama ME, et al. A DNA vaccine for Ebola virus is safe and immunogenic in a phase I clinical trial. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13:1267-77. Epub 20060920 <http://doi.org/10.1128/CVI.00162-06>
105. Gaitzsch E, Czermak T, Ribeiro A, et al. Double-stranded DNA induces a prothrombotic phenotype in the vascular endothelium. *Sci Rep* 2017; 7:1112. Epub 20170425 <http://doi.org/10.1038/s41598-017-01148-x>
106. Klein N. COVID-19 Vaccine Safety Surveillance: Summary from VSD RCA. ACIP September 12 2023. 2023 September 12. at <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-12/07-COVID-Klein-508.pdf>.)
107. Heil M. Self-DNA driven inflammation in COVID-19 and after mRNA-based vaccination: lessons for non-COVID-19 pathologies. *Front Immunol* 2024; 14:1259879. Epub 20240219 <http://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1259879>
108. Ma X, Xin D, She R, et al. Novel insight into cGAS-STING pathway in ischemic stroke: from pre- to post-disease. *Front Immunol* 2023; 14:1275408. Epub Oct 17 <http://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1275408>
109. Lu Y, Matuska K, Nadimpalli G, et al. Evaluation of Stroke Risk Following COVID-19 mRNA Bivalent Vaccines Among U.S. Adults Aged ≥65 Years. *medRxiv* 2023:2023.10.10.23296624. Epub Oct 15 <http://doi.org/10.1101/2023.10.10.23296624>
110. Xu S, Sy LS, Hong V, et al. Ischemic Stroke after Bivalent COVID-19 Vaccination: A Self-Controlled Case Series Study. *medRxiv* 2023:2023.10.12.23296968. Epub Oct 15 <http://doi.org/10.1101/2023.10.12.23296968>
111. Finol E, Krul SE, Hoehn SJ, Crespo-Hernández CE. The mRNAcalc web server accounts for the hypochromicity of modified nucleosides and enables the accurate quantification of nucleoside-modified mRNA. *bioRxiv* 2023:2023.07.27.550903. Epub <http://doi.org/10.1101/2023.07.27.550903>
112. USP. Analytical Procedures for Quality of mRNA Vaccines and Therapeutics (Draft Guidelines: 3rd Edition). 2024 Aug 2. at <https://www.uspnf.com/notices/analytical-procedures-mrna-vaccines-20240802>.)
113. Wiseman D, McKernan K, Gutschi L, Rose J. Comments on USP Draft Guidelines: Analytical Procedures for mRNA Vaccine Quality, 2nd edition v2. *ResearchGate* 2023 July 26. Epub Jul 26 <http://doi.org/10.13140/RG.2.2.33586.99526>
114. EMA. Draft guideline on the quality aspects of mRNA vaccines. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/BWP/82416/2025. 2025 March 27. at https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-aspects-mrna-vaccines_en.pdf.)

115. WHO. WHO Study Group on Cell Substrates for Production of Biologicals 2007 June 11-12. at https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/cell-substrates/cells.final.mtgrep.ik.26_sep_07.pdf?sfvrsn=3db7d37a_3&download=true.)
116. EMA. AskEMA - Response to David Wiseman - ASK-154880 - SV40 sequence in Covid19 plasmid. 2023 Nov 27.
117. Wang Z, Troilo PJ, Wang X, et al. Detection of integration of plasmid DNA into host genomic DNA following intramuscular injection and electroporation. *Gene Ther* 2004; 11:711-21. Epub <http://doi.org/10.1038/sj.gt.3302213>
118. Canada H. ATIP Release Package HC-A-2023-001013 - 2024-08-09 to Noe Chartiers. 2024 August. at https://www.researchgate.net/publication/386986657_ReleasePackage_HC-A-2023-001013_-2024-08-09_OCR_No Chartiers_August_2024.)
119. Drayman N, Ben-Nun-Shaul O, Butin-Israeli V, et al. p53 elevation in human cells halt SV40 infection by inhibiting T-ag expression. *Oncotarget* 2016; 7:52643-60. Epub <http://doi.org/10.18632/oncotarget.10769>
120. Klinman DM, Klaschik S, Tross D, Shirota H, Steinhagen F. FDA guidance on prophylactic DNA vaccines: analysis and recommendations. *Vaccine* 2010; 28:2801-5. Epub 20091124 <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.11.025>
121. Valera A, Perales JC, Hatzoglou M, Bosch F. Expression of the neomycin-resistance (neo) gene induces alterations in gene expression and metabolism. *Hum Gene Ther* 1994; 5:449-56. Epub <http://doi.org/10.1089/hum.1994.5.4-449>
122. Poulin DL, DeCaprio JA. Is there a role for SV40 in human cancer? *J Clin Oncol* 2006; 24:4356-65. Epub <http://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.7101>
123. Butel JS. SV40 large T-antigen: dual oncogene. *Cancer Surv* 1986; 5:343-65. Epub,
124. Harford JB. A Second Career for p53 as A Broad-Spectrum Antiviral? *Viruses* 2023; 15. Epub 20231203 <http://doi.org/10.3390/v15122377>
125. EMA. EMA/895061/2022 Assessment report Invented name: COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2022 Sep 12. at https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-005735-ii-0143-epar-assessment-report-variation_en.pdf.)
126. Health Canada. Health Canada ATIP: Response to Post-Decision Letter Dated: October 20, 2023. Release Package - HC A-2024-000097 - 2024-08-22-2. 2024. at https://www.researchgate.net/publication/395401666_Release_Package_-_HC_A-2024-000097_-_2024-08-22-2.)
127. Prasad TK, Rao NM. The role of plasmid constructs containing the SV40 DNA nuclear-targeting sequence in cationic lipid-mediated DNA delivery. *Cell Mol Biol Lett* 2005; 10:203-15. Epub,
128. Packer M, Gyawali D, Yerabolu R, Schariter J, White P. A novel mechanism for the loss of mRNA activity in lipid nanoparticle delivery systems. *Nat Commun* 2021; 12:6777. Epub 20211122 <http://doi.org/10.1038/s41467-021-26926-0>
129. Moderna. Moderna Science & Technology Day: Presentations. 2022 May 17. at [https://s29.q4cdn.com/435878511/files/doc_presentations/2022/05/Science-Day-2022-Master-Slides-FINAL-\(05.17_7am\).pdf](https://s29.q4cdn.com/435878511/files/doc_presentations/2022/05/Science-Day-2022-Master-Slides-FINAL-(05.17_7am).pdf).)
130. Moderna. Annual Science Day. 2020 June 2. at [https://s29.q4cdn.com/435878511/files/doc_presentations/2020/06/02/Science-Day-Master-Final-\(06.02.20\)_updated-from-Ed-\(1\).pdf](https://s29.q4cdn.com/435878511/files/doc_presentations/2020/06/02/Science-Day-Master-Final-(06.02.20)_updated-from-Ed-(1).pdf).)
131. Moderna. NON-GLP FINAL REPORT AMENDMENT NO. 01 Test Facility Study No. 5002121 A Single Dose Intramuscular Injection Tissue Distribution Study of mRNA-1647 in Male Sprague-Dawley Rats (Charles River) obtained via FOIA. 2017. at <https://www.judicialwatch.org/documents/jw-v-hhs-biodistribution-prod-4-02418-pgs-370-649/>.)
132. Jörgensen AM, Wibel R, Bernkop-Schnürch A. Biodegradable Cationic and Ionizable Cationic Lipids: A Roadmap for Safer Pharmaceutical Excipients. *Small* 2023; 19:2206968. Epub <http://doi.org/https://doi.org/10.1002/smll.202206968>
133. Vijayraghavan S, Saini N. Aldehyde-Associated Mutagenesis—Current State of Knowledge. *Chem Res Toxicol* 2023; 36:983-1001. Epub <http://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.3c00045>
134. Housh K, Jha JS, Haldar T, et al. Formation and repair of unavoidable, endogenous interstrand cross-links in cellular DNA. *DNA Repair (Amst)* 2021; 98:103029. Epub 20201224 <http://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.103029>
135. FDA. Guidance for Industry S2B Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals. 1997 Nov 21. at <https://www.fda.gov/media/71971/download>.)
136. EMA. Assessment report: COVID-19 Vaccine Moderna 2021 11 Mar. at https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf.)
137. Panzner S, Sahin U, Krijger J-J, et al., inventors; BioNtech SE, assignee. LNP compositions comprising RNA and methods for preparing, storing and using the same. Patent application US20230414747A1 Filed Nov 15 20212023 Dec 28.
138. Wiseman D, Rose, J, Guetzkow, H, Seligmann H. Why limit contraindication to Janssen? Using same criteria revisit EUA/BLA for all C19 quasi-vaccines. Transparency: Emergency ACIP Meeting Dec 16 2021. CDC-2021-0133. ResearchGate 2021 Dec 23. Epub <http://doi.org/https://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.32783.51368>

139. Hassett KJ, Benenato KE, Jacquinet E, et al. Optimization of Lipid Nanoparticles for Intramuscular Administration of mRNA Vaccines. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019; 15:1-11. Epub 20190207 <http://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.01.013>
140. Henderson MI, Eygeris Y, Jozic A, Herrera M, Sahay G. Leveraging Biological Buffers for Efficient Messenger RNA Delivery via Lipid Nanoparticles. *Mol Pharm* 2022; 19:4275-85. Epub 20220921 <http://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00587>
141. FDA. FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Children 5 through 11 Years of Age. 2021 Oct 29. Epub, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age>
142. Wiseman D. ACIP October 19-20-2022. BA4/5 bivalent quasi-vaccines in yet younger children: Further erosion of scientific and ethical standards. Written and Oral Comments. Research Gate 2022 Oct. Epub Oct 19 <http://doi.org/www.regulations.gov/comment/CDC-2022-0111-126227>
143. Wiseman D, Guetzkow, J, Pantazatos, S, Rose, J, Seligmann, H. National Academies Committee on Review of Relevant Literature Regarding Adverse Events Associated with Vaccines March 30 2023; Written material accompanying oral remarks. Research Gate 2023. Epub April 3 <http://doi.org/10.13140/RG.2.2.27009.74089>
144. FDA. EUA Revision October 12 - Pfizer Bivalent Booster Doses - 5-11 years. 2022 October 12. at [https://www.fda.gov/media/150386/download.](https://www.fda.gov/media/150386/download)
145. FDA. EUA Revision August 31 - Moderna Bivalent Booster Doses. 2022 August 31. at [https://www.fda.gov/media/144636/download.](https://www.fda.gov/media/144636/download)
146. Tegally H, Moir M, Everatt J, et al. Continued Emergence and Evolution of Omicron in South Africa: New BA.4 and BA.5 lineages. *medRxiv* 2022:2022.05.01.22274406. Epub May 2 <http://doi.org/10.1101/2022.05.01.22274406>
147. Wiseman D. BA4/5 bivalent quasi-vaccines: Further relaxation of FDA standards, manufacturing changes and novel spike protein heterotrimers. Written comments to CDC ACIP meeting of September 1 2022. CDC-2022-0103-0049. Research Gate 2022 Sep 1. Epub <http://doi.org/10.13140/RG.2.2.25633.28007>
148. Wagenhäuser I, Reusch J, Gabel A, et al. Bivalent BNT162b2mRNA original/Omicron BA.4-5 booster vaccination: adverse reactions and inability to work compared to the monovalent COVID-19 booster. *medRxiv* 2022:2022.11.07.22281982. Epub Nov 8 <http://doi.org/10.1101/2022.11.07.22281982>
149. FDA. Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry. This document supersedes the guidance of the same title issued on May 25, 2021. 2022 Mar 31. at [https://www.fda.gov/media/142749/download.](https://www.fda.gov/media/142749/download)
150. Wiseman D. Covid-19 vaccine safety, bivalent primary series, future directions. Written comments submitted to CDC-ACIP February 24 2023. CDC-2023-0007-0496. Research Gate 2023 Feb 24. Epub <http://doi.org/10.13140/RG.2.2.25839.10404>
151. FDA. Summary Basis for Regulatory Action - Moderna Spikevax. 2022 Jan 30. at [https://www.fda.gov/media/155931/download.](https://www.fda.gov/media/155931/download)
152. Moderna. 2.4 Nonclinical Overview, Obtained via FOIA by Judicial Watch, Inc. (Three versions)
31pp at FDA-CBER-2021-4379-0001130
27pp at FDA-CBER-2021-4379-0001494
32pp at FDA-CBER-2021-4379-0001462. 2021. at at 671, 311. 338 [www.judicialwatch.org/documents/jw-v-hhs-biodistribution-prod-4-02418/.](http://www.judicialwatch.org/documents/jw-v-hhs-biodistribution-prod-4-02418/)
153. Hassett KJ, Higgins J, Woods A, et al. Impact of lipid nanoparticle size on mRNA vaccine immunogenicity. *Journal of Controlled Release* 2021; 335:237-46. Epub <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.05.021>
154. Moderna. 2.6.4 Pharmacokinetics Written Summary. Obtained by FOIA. 2020. at [https://www.judicialwatch.org/documents/jw-v-hhs-biodistribution-prod-4-02418-pgs-291-303/.](https://www.judicialwatch.org/documents/jw-v-hhs-biodistribution-prod-4-02418-pgs-291-303/)
155. Takayama K. In Vitro and Animal Models for SARS-CoV-2 research. *Trends Pharmacol Sci* 2020. Epub 2020/06/20 <http://doi.org/10.1016/j.tips.2020.05.005>
156. Jiang H, Hyddmark EMV, Gordon S, et al. Development of humanized ACE2 mouse and rat models for COVID-19 research. *The FASEB Journal* 2022; 36. Epub <http://doi.org/https://doi.org/10.1096/fasebj.2022.36.S1.R2068>
157. Brooke GN, Prischi F. Structural and functional modelling of SARS-CoV-2 entry in animal models. *Sci Rep* 2020; 10:15917. Epub 20200928 <http://doi.org/10.1038/s41598-020-72528-z>
158. Bao L, Deng W, Huang B, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature* 2020; 583:830-3. Epub <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2312-y>
159. Winkler ES, Bailey AL, Kafai NM, et al. SARS-CoV-2 infection of human ACE2-transgenic mice causes severe lung inflammation and impaired function. *Nat Immunol* 2020; 21:1327-35. Epub <http://doi.org/10.1038/s41590-020-0778-2>
160. Pfizer. BNT162b2 Module 2.4. Nonclinical Overview. Document released pursuant to FOIA. 2021 Feb 8. at [https://phmpt.org/wp-content/uploads/2022/03/125742_S1_M2_24_nonclinical-overview.pdf.](https://phmpt.org/wp-content/uploads/2022/03/125742_S1_M2_24_nonclinical-overview.pdf)

161. Kirschman JL, Bhosle S, Vanover D, et al. Characterizing exogenous mRNA delivery, trafficking, cytoplasmic release and RNA-protein correlations at the level of single cells. *Nucleic Acids Res* 2017; 45:e113. Epub <http://doi.org/10.1093/nar/gkx290>
162. Zhang H, Barz M. Investigating the stability of RNA-lipid nanoparticles in biological fluids: Unveiling its crucial role for understanding LNP performance. *Journal of Controlled Release* 2025; 381:113559. Epub <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.02.055>
163. Gao F, Mallajoyula V, Arunachalam PS, et al. Spheromers reveal robust T cell responses to the Pfizer/BioNTech vaccine and attenuated peripheral CD8(+) T cell responses post SARS-CoV-2 infection. *Immunity* 2023. Epub 20230316 <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.03.005>
164. Pfizer. BNT162b2 Module 2.6.4 Pharmacokinetics Written Summary. Released under FOIA. 2021 February 8. at https://phmppt.org/wp-content/uploads/2022/03/125742_S1_M2_26_pharmkin-written-summary.pdf.)
165. Pfizer. BNT162b2 Module 2.6.5. Pharmacokinetics Tabulated Summary. Released under FOIA. 2021 January 21. at https://phmppt.org/wp-content/uploads/2022/03/125742_S1_M2_26_pharmkin-tabulated-summary.pdf.)
166. Pfizer. Pfizer-BioNTech Covid-19 Vaccine (BNT162, PF-07302048) Vaccines And Related Biological Products Advisory Committee Briefing Document Meeting Date: 10 December 2020. 2020. (Accessed Oct 25, 2021, at <https://www.fda.gov/media/144246/download>.)
167. FDA. Briefing Document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. 2020 Dec 10. at <https://www.fda.gov/media/144245/download>.)
168. FDA. Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum (Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine/ BNT162b2). 2020 Dec 11. at <https://www.fda.gov/media/144416/download>.)
169. Moderna. MRNA-1273 SPONSOR BRIEFING DOCUMENT VRBPAC. 2020 Dec 17. at <https://www.fda.gov/media/144452/download> <https://www.fda.gov/media/144453/download>.)
170. FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting FDA Briefing Document Moderna COVID-19 Vaccine. 2020 Dec 17. at <https://www.fda.gov/media/144434/download>.)
171. FDA. Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum: Moderna. 2020 Nov 30. at <https://www.fda.gov/media/144673/download>.)
172. WHO. Guidelines on the non-clinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines, Annex 2, TRS No 987. 2014. at <https://www.who.int/publications/m/item/nonclinical-evaluation-of-vaccine-adjuvants-and-adjuvanted-vaccines-annex-2-trs-no-987>.)
173. Vervaeke P, Borgos SE, Sanders NN, Combes F. Regulatory guidelines and preclinical tools to study the biodistribution of RNA therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2022; 184:114236. Epub 2022/03/31 <http://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114236>
174. Moderna. 2.6.1 Introduction, Nonclinical Development Program for mRNA-1273, obtained via FOIA. 2020. at <https://www.judicialwatch.org/documents/jw-v-hhs-biodistribution-prod-4-02418/>.)
175. Orlandini von Niessen AG, Poleganov MA, Rechner C, et al. Improving mRNA-Based Therapeutic Gene Delivery by Expression-Augmenting 3' UTRs Identified by Cellular Library Screening. *Mol Ther* 2019; 27:824-36. Epub 2019/01/15 <http://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.12.011>
176. Blumberg A, Zhao Y, Huang YF, et al. Characterizing RNA stability genome-wide through combined analysis of PRO-seq and RNA-seq data. *BMC Biol* 2021; 19:30. Epub 20210215 <http://doi.org/10.1186/s12915-021-00949-x>
177. WHO. Annex 1: WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines WHO Technical Report Series, No. 927. 2005. at <https://www.who.int/publications/m/item/nonclinical-evaluation-of-vaccines-annex-1-trs-no-927>.)
178. Moderna. 2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary, obtained by FOIA. 2020. at <https://www.judicialwatch.org/documents/jw-v-hhs-biodistribution-prod-4-02418/>.)
179. EMEA. GUIDELINE ON EXCIPIENTS IN THE DOSSIER FOR APPLICATION FOR MARKETING AUTHORISATION OF A MEDICINAL PRODUCT 2007 June 19. at https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-revision-2_en.pdf.)
180. Hemmrich E, McNeil S. Active ingredient vs excipient debate for nanomedicines. *Nat Nanotechnol* 2023. Epub 20230427 <http://doi.org/10.1038/s41565-023-01371-w>
181. Peden K. Considerations for the Quality, Safety and Efficacy of Prophylactic Lipid Nanoparticle mRNA Vaccines. Public Workshop on FDA Guidance to Industry on Nanomaterials. 2022 Oct 11. at <https://www.fda.gov/media/166986/download> https://youtu.be/xszK_ug7QEw?t=1684.)
182. EMEA. GUIDELINE ON ADJUVANTS IN VACCINES FOR HUMAN USE. 2005. at https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjuvants-vaccines-human-use-see-also-explanatory-note_en.pdf.)

183. FDA. Guideline for Industry Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals. 1996 Apr 24. at [https://www.fda.gov/media/71959/download.](https://www.fda.gov/media/71959/download))
184. FDA. M7(R2) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk Guidance for Industry. 2023 July 23. at [https://www.fda.gov/media/170461/download.](https://www.fda.gov/media/170461/download))
185. FDA. M7(R2) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk Questions and Answers Guidance for Industry. 2023 Jul 23. at [https://www.fda.gov/media/170460/download.](https://www.fda.gov/media/170460/download))
186. Vanderkerken K, Vanparys P, Verschaeve L, Kirsch-Volders M. The mouse bone marrow micronucleus assay can be used to distinguish aneugens from clastogens. *Mutagenesis* 1989; 4:6-11. Epub <http://doi.org/10.1093/mutage/4.1.6>
187. FDA. Guidance for Industry. S2(R1) Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use. 2012 June 7. at [https://www.fda.gov/media/71980/download.](https://www.fda.gov/media/71980/download))
188. FDA. Guidance for Industry and Review Staff Recommended Approaches to Integration of Genetic Toxicology Study Results. 2006 Jan 4. at [https://www.fda.gov/media/72266/download.](https://www.fda.gov/media/72266/download))
189. Grawé J, Zetterberg G, Amnéus H. DNA content determination of micronucleated polychromatic erythrocytes induced by clastogens and spindle poisons in mouse bone marrow and peripheral blood. *Mutagenesis* 1993; 8:249-55. Epub <http://doi.org/10.1093/mutage/8.3.249>
190. FDA. Redbook 2000: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients Redbook Chapter IV.C.1.d. Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. 2000 July. at [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/redbook-2000-ivc1d-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/redbook-2000-ivc1d-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test))
191. Mortelmans K, Zeiger E. The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. *Mutat Res* 2000; 455:29-60. Epub [http://doi.org/10.1016/s0027-5107\(00\)00064-6](http://doi.org/10.1016/s0027-5107(00)00064-6)
192. OECD. Organisation for Economic Co-operation and Development. ENVIRONMENT DIRECTORATE JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY. The in vivo erythrocyte Pig-a gene mutation assay – Part 1 – Detailed Review Paper and Retrospective Performance Assessment. 2020 16 Jul. (Accessed Nov 30, 2021, at [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2020\)6&doclanguage=en.](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2020)6&doclanguage=en))
193. FDA. S1A The Need for Long-term Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals. 1996 March 1. at [https://www.fda.gov/media/71921/download.](https://www.fda.gov/media/71921/download))
194. FDA. Guidance for Industry S1B Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals. 1997 July. at [https://www.fda.gov/media/71935/download.](https://www.fda.gov/media/71935/download))
195. FDA. Spikevax Package Insert 2024-2025 Formula. 2024 August 22. at [https://www.fda.gov/media/155675/download?attachment.](https://www.fda.gov/media/155675/download?attachment))
196. Angues RV, Bustos YP, Angues RV, Bustos YP. SARS-CoV-2 Vaccination and the Multi-Hit Hypothesis of Oncogenesis. *Cureus* 2023; 15. Epub Dec 17 <http://doi.org/10.7759/cureus.50703>
197. FDA. Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials Guidance for Industry. 2022 April. at [https://www.fda.gov/media/157812/download.](https://www.fda.gov/media/157812/download))
198. FDA. Guidance for Industry Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. 2014 June. at [https://www.fda.gov/media/88423/download.](https://www.fda.gov/media/88423/download))
199. Pfizer. Pfizer Documents released under FOIA to Judicial Watch Feb 28 2022. at <https://www.judicialwatch.org/wp-content/uploads/2022/03/JW-v-HHS-prod-3-02418.pdf>
[https://www.judicialwatch.org/documents/jw-v-hhs-fda-pfizer-biontech-vaccine-prod-3-02418/.](https://www.judicialwatch.org/documents/jw-v-hhs-fda-pfizer-biontech-vaccine-prod-3-02418/))
200. EMA. S 2 B: Note for guidance on genotoxicity: A standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals CPMP/ICH/174/95. 1998 Mar 1. at [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/s-2-b-note-guidance-genotoxicity-standard-battery-genotoxicity-testing-pharmaceuticals_en.pdf.](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/s-2-b-note-guidance-genotoxicity-standard-battery-genotoxicity-testing-pharmaceuticals_en.pdf))
201. Marks P. Testimony before the Select Subcommittee on the Coronavirus Pandemic Committee on Oversight and Accountability U.S. House of Representatives. 2024 Feb 15. at <https://oversight.house.gov/hearing/assessing-americas-vaccine-safety-systemspart-1/>
[https://www.youtube.com/watch?v=c5hYh5XO7qY&t.](https://www.youtube.com/watch?v=c5hYh5XO7qY&t))
202. Stieber Z. Epoch Times. CDC Finds Hundreds of Safety Signals for Pfizer, Moderna COVID Vaccines. 2023 Jan 3. at [https://www.theepochtimes.com/health/exclusive-cdc-finds-hundreds-of-safety-signals-for-pfizer-and-moderna-covid-19-vaccines-4956733.](https://www.theepochtimes.com/health/exclusive-cdc-finds-hundreds-of-safety-signals-for-pfizer-and-moderna-covid-19-vaccines-4956733))
203. FDA. FOIA disclosure to ICAN regarding EBDM and PRR VAERS analyses. 2025 Jan 22. at <https://filedev0128.s3.us-east-1.amazonaws.com/ratio-tables/cdc-proportional-reporting-ratio-tables.zip>
[https://www.fda.gov/media/184988/download.](https://www.fda.gov/media/184988/download))

204. Wiseman D. Signal loss by truancy, masking, and filtering, and underestimation of potential risks and suspected adverse reactions in the Disproportionality Signal Analyses of VAERS data associated with COVID-19 pro-vaccines. *Research Gate* 2025. Epub Sept 9 <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.16568.40961>
205. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [As Amended Through P.L. 117–328, Enacted December 29, 2022]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/COMPS-973/pdf/COMPS-973.pdf>
206. Alegria C, Nunes Y. UK - Death and Disability Trends for Malignant Neoplasms, Ages 15-44. *ResearchGate* 2024. Epub <http://doi.org/10.13140/RG.2.2.34374.45123>
207. Alegria C, Wiseman D, Nunes Y. US -Death Trends for Neoplasms ICD codes: C00-D48, Ages 15-44. *ResearchGate* 2024. Epub Mar 11 <http://doi.org/10.13140/RG.2.2.16068.64645>
208. Wiseman D. COVID-19 era cancers: trends and challenges. Testimony to THE SENATE OF TEXAS COMMITTEE ON HEALTH AND HUMAN SERVICES. 2024 May 14. at [https://tlcenate.granicus.com/MediaPlayer.php?clip_id=18499.](https://tlcenate.granicus.com/MediaPlayer.php?clip_id=18499)
209. Mulrone TE, Pöyry T, Yam-Puc J, et al. (N)1-methylpseudouridylation of mRNA causes +1 ribosomal frameshifting. *Nature* 2023. Epub Dec 6 <http://doi.org/10.1038/s41586-023-06800-3>
210. University of Cambridge. Researchers redesign future mRNA therapeutics to prevent potentially harmful immune responses. 2023 Dec 6. at <https://www.cam.ac.uk/research/news/researchers-redesign-future-mrna-therapeutics-to-prevent-potentially-harmful-immune-responses.>
211. Peabody DS. Translation initiation at non-AUG triplets in mammalian cells. *J Biol Chem* 1989; 264:5031-5. Epub,
212. Autelitano DJ, Rajic A, Smith AI, et al. The cryptome: a subset of the proteome, comprising cryptic peptides with distinct bioactivities. *Drug Discov Today* 2006; 11:306-14. Epub <http://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.02.003>
213. Cordes J, Zhao S, Engel CM, Stingle J. Cellular responses to RNA damage. *Cell* 2025; 188:885-900. Epub <http://doi.org/10.1016/j.cell.2025.01.005>
214. WHO. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Seventy-fourth report: 74th report: WHO TRS N°1039. 2022 Apr 12. at [https://www.who.int/publications/i/item/9789240046870.](https://www.who.int/publications/i/item/9789240046870)
215. Wiseman D, Seligmann, H, Pantazatos, SP. Covid-19 gene therapy vaccines: Why no review by FDA's Office of Tissues and Advanced Therapies (OTAT) and Cell Therapy Gene Therapy Advisory Committee (CTGTAC) Written comments submitted to FDA- CTGTAC Meeting June 10th 2022 FDA-2022-N-0470. *Research Gate* 2022 June 2. Epub Nov 21 <http://doi.org/10.13140/RG.2.2.29921.68964>
216. FDA. Transfer of Therapeutic Biological Products to the Center for Drug Evaluation and Research. 2022 March 7. (Accessed September 12, at <https://www.fda.gov/combination-products/jurisdictional-information/transfer-therapeutic-biological-products-center-drug-evaluation-and-research.>)
217. FDA. Food and Drug Administration. Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products. Guidance for Industry. FDA-2018-D-2173. 2020. (Accessed July 13, 2021, at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/long-term-follow-after-administration-human-gene-therapy-products> [https://www.fda.gov/media/113768/download.](https://www.fda.gov/media/113768/download))
218. FDA. Guidance for Industry Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products 2013. (Accessed March 30, 2022, at [https://www.fda.gov/media/87564/download.](https://www.fda.gov/media/87564/download))
219. Moderna. QUARTERLY REPORT PURSUANT TO SECTION 13 OR 15(d) OF THE SECURITIES EXCHANGE ACT OF 1934 For the quarterly period ended June 30, 2020. 2020 Aug 6. (Accessed July 22, 2021, at [https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1682852/000168285220000017/mrna-20200630.htm.](https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1682852/000168285220000017/mrna-20200630.htm))
220. CDC. Safety of COVID-19 Vaccines. 2023 Mar 7. (Accessed July 7, 2023, at [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/safety-of-vaccines.html.](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/safety-of-vaccines.html))
221. Eisenstein M. Vaccination rates are falling, and its not just the COVID-19 vaccine that people are refusing. *Nature* 2022; 612:S44-s6. Epub Dec 19 <http://doi.org/10.1038/d41586-022-04341-9>
222. Gutschi LM SF. Rethinking Lipid Nanoparticles (LNPs): Biological Activity, Safety, and Policy Implications for modRNA Therapeutics Key Message. *ResearchGate* 2025. Epub September 12 <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.34138.61127>
223. Kingwell K. COVID vaccines: “We flew the aeroplane while we were still building it”. *Nature Reviews Drug Disc* 2022. Epub Nov 11 <http://doi.org/doi.org/10.1038/d41573-022-00191-2>