

**Evaluation des
pratiques méthodologiques
mises en œuvre dans les essais Pfizer
dans le développement de son vaccin
ARN-messager contre la COVID-19
en regard des
Bonnes Pratiques Cliniques**

Auteur
Christine COTTON
11/01/2022

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

TABLE DES MATIERES

<u>1</u>	<u>INTRODUCTION</u>	<u>7</u>
<u>2</u>	<u>QUI SUIS-JE</u>	<u>8</u>
<u>3</u>	<u>DE LA MOLECULE AU MEDICAMENT, LE PARCOURS DU COMBATTANT</u>	<u>15</u>
3.1	LES PHASES DE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT	15
3.1.1	LES PHASES DE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT/VACCIN	15
3.1.2	LA RECHERCHE FONDAMENTALE	15
3.1.3	LES ETUDES PRECLINIQUES	15
3.2	LES ESSAIS CLINIQUES	16
3.3	LES INTERVENANTS DE LA RECHERCHE CLINIQUE	18
3.4	REGLEMENTATION DANS LES ESSAIS CLINIQUES	19
3.5	DEROULEMENT D'UN ESSAI CLINIQUE	22
3.6	RISQUES ET BIAIS	32
<u>4</u>	<u>ETAPES DU DEVELOPPEMENT DES ESSAIS CLINIQUES COVID-19- LE CAS PFIZER/BIONTECH</u>	<u>34</u>
4.1	CALENDRIER DU DEROULEMENT DES ESSAIS AYANT MENE AU CHOIX DU CANDIDAT VACCIN BNT162B2 ET A SA MISE SUR LE MARCHÉ	34
4.2	CARACTERISTIQUES DE L'ESSAI DE PHASE 1-2-3 PFIZER	43
4.3	RESULTATS DES ESSAIS	60
4.3.1	RAPPORT CLINIQUE SUR LA POPULATION DES 16 ANS ET PLUS DU 10 DECEMBRE 2020	60
4.3.2	RAPPORT CLINIQUE SUR LA POPULATION DES 12-15 ANS DU 9 AVRIL 2021	72
4.3.3	RAPPORT CLINIQUE SUR LES 5-11 ANS DU 26 OCTOBRE 2021	75
<u>5</u>	<u>EFFETS INDESIRABLES EN VIE REELLE</u>	<u>77</u>
5.1	ANALYSE DES EFFETS INDESIRABLES PAR PFIZER	77
5.2	EVALUATION DES SIGNAUX DE SECURITE PAR LE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)	82
<u>6</u>	<u>INCERTITUDES ET RISQUES PERSISTANTS</u>	<u>86</u>
6.1	RISQUES IDENTIFIES	86
6.2	INFORMATIONS MANQUANTES	89
6.3	AFFAIBLISSEMENT DE LA PROTECTION	92
<u>7</u>	<u>DOUTES SUR LA QUALITE DES DONNEES, LES « AFFAIRES » VENTAVIA ET MADELINE DE GARAY</u>	<u>94</u>
<u>8</u>	<u>CONCLUSION</u>	<u>101</u>

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : Financement projet Phagoburn par l'Europe	9
Illustration 2 : Exemple d'études gérées	10
Illustration 3 : Les différentes étapes du développement d'un médicament	17
Illustration 4 : Exemple d'une page de CRF.....	24
Illustration 5 : Structure hiérarchique du MedDRA.....	26
Illustration 6 : Interactions entre les différents intervenants dans un essai clinique.....	31
Illustration 7 : FDA - Recommandations pour le développement des vaccins – Définition du critère principal d'efficacité	36
Illustration 8 : FDA- Recommandations pour le développement des vaccins - Risque théorique de maladie respiratoire	36
Illustration 9 : FDA - Recommandations pour le développement des vaccins - Suivi recommandé	37
Illustration 10 : Pfizer – Communiqué de presse du 14 décembre 2020	39
Illustration 11 : Calcul du rythme de recrutement des participants dans l'essai de phase 3 ..	40
Illustration 12 : Réseau collaboratif national américain des sites d'investigation cliniques ...	40
Illustration 13 : Déroulement classique des essais	41
Illustration 14 : Déroulement accéléré des essais des COVID-19.....	41
Illustration 15 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Schéma détaillé des visites - 1.....	44
Illustration 16: Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Schéma détaillé des visites Schéma détaillé des visites -2	44
Illustration 17 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 Schéma détaillé des visites - 3.....	45
Illustration 18 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Détermination du COVID-19 – Protocole initial du 15 avril 2020.....	46
Illustration 19 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Surveillance du COVID-19 – Protocole initial du 15 avril 2020	46
Illustration 20 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 –Résumé des changements	47
Illustration 21 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Détermination du COVID-19 – Protocole du 04 janvier 2021	48
Illustration 22 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Echelle d'évaluation des réactions locales - Protocole du 04 janvier 2021.....	51
Illustration 23 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Echelle d'évaluation des effets systémiques- Protocole du 04 janvier 2021.....	51
Illustration 24 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3- Utilisation d'antipyrétique - Protocole du 04 janvier 2021	52
Illustration 25 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Echelle d'évaluation des effets systémiques- Dépôt essai.....	52
Illustration 26 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Détermination du COVID-19 – Protocole du 04 janvier 2021	53
Illustration 27 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Communication avec le site investigateur – Protocole du 04 janvier 2021	54
Illustration 28 : Méthode de diagnostic du critère principal, survenue d'un COVID-19 symptomatique confirmé par test PCR	58
Illustration 29 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 –Résumé des changements	59

Illustration 30 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Durée du suivi des participants.....	60
Illustration 31 : Recommandations de l'OMS de 2010	61
Illustration 32 : Autorisation d'utilisation d'urgence de vaccins pour prévenir un COVID-19- Section C-3.c. Information Tolérance et efficacité.....	61
Illustration 33 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d'efficacité – COVID-19 symptomatiques- Rapport de 92 pages.....	62
Illustration 34 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Résultats d'efficacité – Résultats d'efficacité COVID-19 symptomatiques - Rapport de 53 pages	63
Illustration 35 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Cas suspectés de COVID-19 - Rapport de 53 pages.....	64
Illustration 36 : Simulation Efficacité du vaccin	65
Illustration 37 : FDA - Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 – Seuil d'efficacité	65
Illustration 38 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Résultats d'efficacité – Résultats d'efficacité COVID-19 symptomatiques à partir de la dose 1 - Rapport de 92 pages	66
Illustration 39 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d'efficacité – COVID-19 sévères- Rapport de 92 pages	67
Illustration 40 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Effets indésirables attendus après la dose 2 – Population des 18 à 55 ans / Population des plus de 55 ans - Rapport de 53 pages	68
Illustration 41 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d'immunogénicité – Phase 1,2 – 18-55 ans – Rapport de 92 pages.....	69
Illustration 42 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d'immunogénicité – Phase 1,2 – 65-85 ans – Rapport de 92 pages.....	70
Illustration 43 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Résultats d'immunogénicité – 65-85 ans - Rapport de 92 pages	70
Illustration 44 : FDA - Autorisation d'utilisation d'urgence de vaccins pour prévenir un COVID-19 - Prélèvements pour les critères d'immunogénicité	71
Illustration 45 : Pfizer - Rapport clinique du 9 avril 2021 – Temps de suivi des participants (p 13).....	72
Illustration 46 : Pfizer - Rapport clinique du 9 avril 2021 - Evaluation de l'immunogénicité ...	73
Illustration 47 : Pfizer - Rapport clinique du 9 avril 2021 - Bénéfices inconnus et données manquantes	74
Illustration 48 : Pfizer - Rapport clinique du 26 octobre 2021 - Durée de suivi chez les participants de 5 à 12 ans	75
Illustration 49 : Pfizer - Rapport clinique du 26 octobre 2021 – Conclusion sur le Risque/bénéfice global	76
Illustration 50 : Pfizer- Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021 – Analyse générale	78
Illustration 51 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Nombre total d'effets indésirables par classe d'organe (MedDRA) et sévérité	79
Illustration 52 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Événements reportés ≥ 2%.....	80
Illustration 53 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Femmes enceintes	81
Illustration 54 : CDC-Mises à jour de sécurité du 10 juin 2021 – Nombre de myocardites/ péricardites.....	82
Illustration 55 : CDC-Mises à jour de sécurité du 10 juin 2021 – Age des patients atteints de myocardites/ péricardites.....	82

Illustration 56 : CDC-Mises à jour de sécurité du 10 juin 2021 – Evaluation du risque de myocardites /péricardites.....	83
Illustration 57 : CDC-Mises à jour de sécurité du 25 octobre 2021 – Nombre de myocardites /péricardites.....	84
Illustration 58 : CDC-Mises à jour de sécurité du 25 octobre 2021 – Evaluation du risque de myocardites /péricardites.....	84
Illustration 59 : Pfizer - Plan de Gestion des Risques du 24 septembre 2021 – Risques importants identifiés	86
Illustration 60 : Pfizer - Plan de Gestion des Risques du 25 novembre 2021 – Risques importants identifiés	87
Illustration 61 : FDA – 22 octobre 2020 – Surveillance des vaccins COVID-19.....	88
Illustration 62 : Pfizer - Plan de Gestion des Risques du 29 avril 2021 – Informations manquantes	89
Illustration 63 : Pfizer - Plan de Gestion des Risques du 25 novembre 2021 – Informations manquantes	90
Illustration 64 : Pfizer - Présentation du 22 septembre 2021 – Evaluation de l’immunogénicité	92
Illustration 65 : FDA - Audit du 13 août 2021	96
Illustration 66 : FDA - Audit du 13 août 2021 – Liste des sites investigateurs audités.....	96
Illustration 67 : Pfizer - Rapport clinique Pfizer du 09 avril 2021 – Effets graves.....	98
Illustration 68 : Pfizer - Notice d'emballage : Informations pour l'utilisateur	104

1 Introduction

Depuis décembre 2019, Le coronavirus, syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-COV-2) s'est rapidement propagé sur la planète à partir de la province de Wuhan, en Chine.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré une pandémie mondiale le 11 mars 2020.

De nombreux laboratoires pharmaceutiques se sont lancés dans la course au vaccin dès la publication du génome du SARS-COV-2 par la Chine le 12 janvier 2020, la séquence complète du génome du coronavirus ayant été détectée dans des échantillons prélevés sur leurs premiers patients. Le 29 janvier 2020, l'Institut Pasteur annonçait le séquençage complet du génome du virus sur la base du matériel prélevé chez deux des trois premiers cas confirmés en France.

Source : <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/institut-pasteur-sequen-ge-genome-complet-du-coronavirus-sars-cov-2>

Le 16 mars 2020, l'Institut national de la santé des États-Unis commençait l'essai d'un vaccin "expérimental" en collaboration avec la société de biotechnologie Moderna Inc, l'essai portant sur 45 adultes en bonne santé, âgés de 18 à 55 ans.

Source : <https://fr.euronews.com/2020/06/30/coronavirus-les-dates-cles-de-la-course-au-vaccin>

Au 8 avril 2020, au moins 115 vaccins étaient déjà à l'étude dans le monde dont 73 se trouvaient déjà au stade exploratoire ou préclinique, Inovio, Moderna, CanSino Biologicals et l'Institut médical Geno-immune de Shenzhen faisant la course en tête.

Source : <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5>

En mai 2020, l'opération Warp Speed aux États-Unis, initialement un partenariat public/privé initié par le gouvernement des États-Unis, était transférée à l'équipe de réponse covid-19 de la Maison Blanche pour promouvoir la production de masse de plusieurs vaccins et de nouvelles technologies.

Cela a présenté des défis pratiques et éthiques uniques pour ceux qui travaillent dans l'industrie des essais cliniques.

Ce rapport se veut une analyse objective des méthodes habituellement utilisées dans les essais cliniques comparativement à celles mises en œuvre pendant les essais COVID-19 et plus particulièrement l'essai de phase 1-2-3 de Pfizer/BioNtech.

Il n'argumente pas sur les procédés réglementaires de fabrication des vaccins ni sur les études précliniques qui mériteraient chacun un rapport complet.

Il ne remet en cause, ni la compétence ni l'implication des milliers d'intervenants participant aux essais mais **se place sous l'angle du respect des Bonnes Pratiques Cliniques, élément essentiel dans le monde de l'industrie pharmaceutique** pour obtenir des résultats statistiques intègres et fiables et pouvoir évaluer le rapport bénéfices / risques.

2 Qui suis-je

Formation

- Magistère d'économiste statisticien - Universités de Toulouse 1 et 3
- DEA Marchés Intermédiaires Financiers - Université de Toulouse 1

Expérience

- Fondatrice et directrice d'une société de recherche sous contrat, sous-traitant de l'industrie pharmaceutique (CRO - Clinical Research Organization) pendant 22 ans.
- Gestion des activités de Biométrie pour le compte des laboratoires, dans le cadre des essais cliniques: Monitoring, Data-management et Biostatistiques

Compétences

- Méthodologie des essais cliniques
- Rédaction des parties statistiques des protocoles d'essai clinique,
- Calcul du nombre de sujets à inclure dans un essai
- Elaboration des listes de randomisation
- Mise en place des sites Web permettant de recueillir les données des essais cliniques
- Codage des effets indésirables à l'aide du dictionnaire MedDRA
- Expert statisticien lors des analyses intermédiaires (DSMB Data Safety Management Board)
- Programmation des analyses statistiques sous SAS®
- Assureur Qualité de la CRO : rédaction des procédures opératoires standards selon les recommandations de l'industrie pharmaceutique, suivi de la politique qualité

- Plus de 500 essais cliniques, enquêtes observationnelles, ATU, RTU
- Domaines thérapeutiques variés : oncologie, dermatologie, système nerveux central, système gastro intestinal, maladies auto immunes, système ostéoarticulaire, odontologie, pneumologie, ophtalmologie, nutrition ...

Clients

AbScience, AstraZeneca, Aventis, Bausch et Lomb, Bayer, Debiopharm, Galderma, Horus, Intergroupe Francophone du Myélome, Institut de recherche Servier, Ipsen, Janssen-Cilag, Medtronic, Menarini, Orfagen, Pfizer, Pherecydes Pharma, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Thea, Takeda, Synthelabo, United Pharmaceutical, Virbac, Yamanouchi, CHUs divers ...

Dernière étude gérée

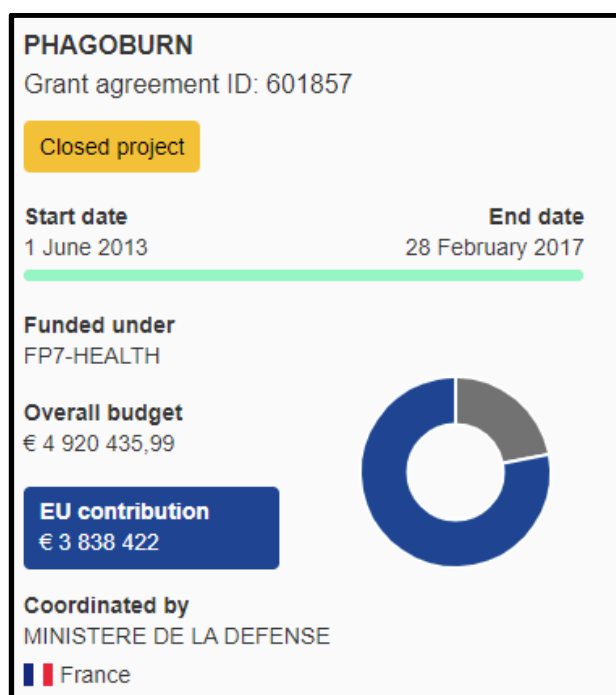
PHAGOBURN : Essai clinique de phase I/II randomisé, multicentrique, en ouvert, contrôlé visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement local par bactériophages versus sulfadiazine d'argent chez des patients brûlés souffrant de plaies infectées par à E. Coli ou P. Aeruginosa

Projet conduit de 2013 à 2017 et financé par la Commission européenne à hauteur de 4.9 millions d'euros. Il s'agit de la **première étude au monde** à avoir rigoureusement évalué, comparativement à un traitement de référence, **l'efficacité de bactériophages produits selon les standards pharmaceutiques pour traiter des infections bactériennes.**

Co-écriture du protocole, élaboration de la méthodologie ...

Elaboration du cahier de recueil des données, monitoring, data-management, statistique.

Illustration 1 : Financement projet Phagoburn par l'Europe



Source : <https://cordis.europa.eu/project/id/601857/reporting>

Enregistrement de l'essai :

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02116010?term=phagoburn&draw=2&rank=1>

Articles concernant cet essai :

<https://www.mypharma-editions.com/la-cro-statitec-pilote-les-essais-cliniques-du-projet-europeen-phagoburn>

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30482-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30482-1/fulltext)

<https://www.defense.gouv.fr/sante/actualites/phagoburn-des-virus-pour-traiter-des-infections-bacteriennes>

Illustration 2 : Exemple d'études gérées

Titre de l'étude
Essai de phase III, multicentrique, randomisé, européen - Efficacité, pharmacocinétique et sécurité de X chez les nourrissons de moins de 90 jours présentant une septicémie clinique .
Essai de phase III, randomisé, sur 3 groupes parallèles de patients, efficacité et sécurité de X versus Y chez les femmes post-ménopausées ostéoporotiques : une étude ouverte de 2 ans
Essai de phase III randomisé, multicentrique comparant deux stratégies une radiothérapie cérébrale suivie d'une chimiothérapie à une chimiothérapie seule chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde avec métastases cérébrales asymptomatiques .
Etude de phase III, randomisée, multicentrique versus placebo, évaluant l'effet de X en prise orale mensuelle sur les paramètres de la micro-architecture osseuse in vivo, mesurés par micro CT scan périphérique (3D-pQCT), chez des femmes ménopausées ostéopéniques .
Essai de phase III, X versus Y comme traitement d'induction avant une autogreffe de cellules souches chez des patients atteints d'un myélome multiple récemment diagnostiqué
Essai de phase III, randomisé, en ouvert, en groupes parallèles - Equivalence, efficacité et tolérance de X versus Y dans la dermatite séborrhéique du visage
Essai de phase III, multicentrique, randomisé en double aveugle versus placebo – Efficacité de X dans la récupération des troubles neurologiques après un accident vasculaire cérébral
Essai de phase III, randomisé, en double aveugle, étude d'équivalence, de X versus placebo pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière .
Essai de phase III, randomisé - Intérêt d'un traitement d'entretien par X après autogreffe de cellules souches chez les patients de moins de 65 ans atteints de myélome
Essai de phase II, multicentrique, en ouvert - Efficacité de Y chez les patients atteints de myélome multiple en rechute progressive ou réfractaire présentant une anomalie caryotypique par délétion 17p ou translocation (4;14).
Essai de phase II, multicentrique, en ouvert, randomisé en groupes parallèles – Efficacité de X versus placebo dans le traitement de la fissure anale
Essai de phase II, randomisé, en double aveugle, contrôlé, efficacité de versus chez des patients souffrant d' ataxie de Friedreich .
Essai de phase II, multicentrique, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlé versus placebo – Efficacité et sécurité de X pour la prophylaxie de la migraine .
Essai de phase II, monocentrique, randomisé, en double aveugle, groupes parallèles – Efficacité et sécurité de X versus placebo chez des patients souffrants d' ophtalmopathie active.
Essai de phase II, randomisé, en double aveugle, effet de X versus placebo sur le métabolisme cérébral du glucose chez des personnes âgées souffrant de troubles de la mémoire, de la maladie d'Alzheimer légère .
Essai de phase II randomisé, en ouvert, non comparatif, multicentrique de l'évaluation de X séquentiel associé au Y versus Z seul en deuxième ligne de traitement chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules stade IV en progression
Essai de phase I-II, multicentrique, randomisé, européen. Sécurité de X chez les nourrissons de moins de 90 jours atteints de méningite
Essai randomisé de phase I/II – Détermination de la dose maximale tolérée, la sécurité, la pharmacocinétique et l'activité antitumorale de X associé à une chimio-radiothérapie concomitante chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou .
Effets de X, Y, Z et placebo sur la performance de conduite chez 16 volontaires sains, carré latin en double aveugle.
Essai de phase II multicentrique visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de X pour stabiliser la croissance tumorale chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines.

Titre de l'étude
Essai de phase I, en ouvert, visant à étudier l'influence de doses répétées de X sur le profil pharmacocinétique chez des volontaires sains.
Essai de phase I, randomisé, contrôlé versus placebo, visant à étudier la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de doses orales multiples de Y
Essai de phase I : Effets pharmacodynamiques sur la vigilance d'une dose orale unique de X (20 mg, 50 mg ou 100 mg) par rapport au Y (200 mg) chez des sujets sains pendant la privation de sommeil.
Étude pharmacodynamique de l'effet du X, antagoniste alpha2, par voie orale, avec ou sans exercice sur la lipolyse chez les sujets obèses". Etude en double aveugle, croisée, randomisée, contrôlée par placebo.
Étude ouverte, non comparative et multicentrique sur l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de la formulation de 22,5 mg de X chez des patients souffrant de puberté précoce centrale
Évaluation de la vitesse de vidange gastrique lors de la préparation colique par Y®
Etude ouverte, non contrôlée, multicentrique de suivi à long terme, non contrôlée, multicentrique de suivi à long terme de l'insulinothérapie chez les patients diabétiques de type 1
Impact du système de surveillance continue du glucose sur l'équilibre glycémique des patients hémodialysés diabétiques: étude prospective avant-après
Evaluation du bénéfice de X sur la fibrose hépatique d'une immunoprophylaxie ayant pour but de réduire la réplication virale C après transplantation hépatique chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C
Étude ouverte, non comparative et multicentrique sur l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de la formulation de 22,5 mg de X chez des patients souffrant de puberté précoce centrale (dépendant des gonadotrophines).
Étude de bioéquivalence du x (30 mg) après administration orale unique : comparaison de deux comprimés fabriqués selon des procédés différents. Étude à dose unique, ouverte, randomisée, croisée à deux voies chez de jeunes volontaires masculins en bonne santé.
Evaluation de l'efficacité de X 10% contre les infestations naturelles de Neotrombicula autumnalis chez les chiens
Effet de X versus placebo sur l'hyperactivité du détrusor chez les femmes souffrant d'incontinence mixte. Un essai contrôlé randomisé en double aveugle
Tolérance et efficacité de X dans le traitement du syndrome d'apnée obstructive du sommeil modéré ou sévère chez l'adulte.
Traitement des patients adultes atteints d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localement avancé ou métastatique, porteurs des mutations EGFRm+ et T790M, qui ont progressé pendant ou après un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur de l'EGF
Efficacité et tolérance de X dans la dermatite séborrhéique de l'adulte
Essai clinique ouvert, multicentrique, randomisé, comparant l'efficacité et la sécurité du X administré avant le petit-déjeuner, avant le dîner ou au coucher chez des sujets atteints de diabète sucré de type 1.
Evaluation médico-économique de l'intérêt de X chez des patients porteurs de myélome multiple de moins de 65 ans traités
Etude de l'effet de X sur la charge bactérienne salivaire.
Efficacité et tolérance de X versus Placebo dans l'effluvium télogène- Etude multicentrique, en double insu, randomisée en deux groupes parallèles
Etude d'efficacité et de tolérance de X versus placebo dans le traitement local des parodontites de l'adulte.
Etude d'efficacité et de sécurité de X versus Y dans le traitement de l'eczéma de contact, psoriasis et des lichénifications.

Titre de l'étude
Evaluation de l'effet antalgique de X- Etude sur modèle de douleur induite par la capsaïcine.
Essai de phase IV, en ouvert, multicentrique, non comparatif sur l'efficacité et la sécurité de X dans la dystonie cervicale.
Essai de phase IV, multicentrique, en ouvert, non-comparatif pour évaluer l'efficacité et la tolérance de X dans le traitement de la déformation dynamique du pied équin chez les jeunes enfants atteints de paralysie cérébrale.
Étude randomisée, en groupes parallèles, en ouvert, de la tolérance locale et du comportement des patients utilisant une gomme à mâcher à la nicotine versus X.
Efficacité et tolérance de X sur les vulvites observées en cas de candidose vulvo-vaginale.
Etude de X sur la perméabilité intestinale et la sensibilité rectale chez des malades souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable avec hypersensibilité viscérale.
Efficacité, tolérance locale et acceptabilité d'un émollient hydratant chez les patients sous dialyse rénale d'entretien présentant une xérose.
.....
Etude observationnelle des profils cliniques, bactériologiques et fonctionnels respiratoires de patients consultant un médecin généraliste pour une exacerbation de bronchite chronique
Etude en médecine du handicap prioritaire et du comportement de patients souffrant d'une arthrose douloureuse des membres inférieurs
Etude observationnelle des critères déterminant l'adaptation de la posologie de l'estradiol au cours des 9 premiers mois du traitement hormonal au cours du traitement hormonal substitutif
Evaluation des Stratégies thérapeutiques chez les Patients coronariens et Observation de l'influence du risque
Etude observationnelle Description des Sinusites Récidivantes
Etude observationnelle Prise en charge des poussées d'Arthrose des Membres Inférieurs en médecine Libérale
Etude observationnelle : Description des facteurs pronostiques de survenue de la neutropénie fébrile lors de l'instauration d'un facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) chez les patientes recevant une chimiothérapie pour un cancer du sein
Etude observationnelle : Description des facteurs de risque et de protection lors du diagnostic de la Maladie d'Alzheimer
Etude observationnelle : Détermination du profil des patientes ayant une grossesse sous traitement X®
Etude observationnelle : Description de la sémiologie des douleurs chroniques cancéreuses chez les patients ayant un traitement de fond par opioïde et présentant des accès douloureux paroxystiques
Etude observationnelle Prise en charge des plaintes mnésiques et diagnostic de la Maladie d'Alzheimer
Etude observationnelle : Description de la symptomatologie psychotique chez le sujet âgé
Etude observationnelle :Description de la sémiologie dépressive lors du diagnostic initial de la Maladie d'Alzheimer
Etude observationnelle :Instauration d'un traitement symptomatique adapté chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer
Etude observationnelle Intérêt d'un contrat thérapeutique chez des patients traités par Inhibiteurs de la Pompe à Protons « à la demande
Etude non interventionnelle décrivant le rôle de l' « aidant » naturel dans l'accompagnement des patients atteints de sclérose en plaques, traités par X administré par voie sous-cutanée, selon trois points de vue : neurologue, patient et « aidant »

Titre de l'étude
Prévalence des manifestations oropharyngées en fonction du type de corticothérapie inhalée
Evaluation du contrôle de l'asthme et des BPCO par la consommation de traitement bronchodilatateur de secours inhalé par X
Etude observationnelle sur la mucoviscidose
Evaluation en situation réelle d'utilisation de la nouvelle formule X crème
Etude observationnelle - Etude des attitudes thérapeutiques des médecins chez des patients hypertendus en échec à un inhibiteur calcique en monothérapie
Etude observationnelle Etude de cohorte de patients traités avec X associé à un diurétique, pour une hypertension non contrôlée en médecine générale et en cardiologie
Etude observationnelle, descriptive, transversale avec patients réels menée auprès d'un échantillon de la population des dermatologues et de leurs patients présentant une rosacée à prédominance érythémato-télangiectasique
Etude observationnelle- Facteurs de risque de la pemphigoïde bulleuse
Etude à grande échelle des variations du nombre de copies d'ADN et du profil d'expression génique des plasmocytes médullaires issus de gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) et de myélomes indolents (SMM). Recherche de corrélations avec le risque évolutif dans le but d'établir un modèle prédictif de transformation maligne précoce
Etude de la fonction et du phénotype immunologiques des cellules Natural Killer périphériques et d'autres sous-ensembles sanguins de volontaires sains
Etude observationnelle - Prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein : évaluation du parcours accompagné, mis en place à l'Institut du Sein.
Etude Observationnelle sur l'observance du traitement immunosuppresseur après transplantation rénale chez des patients ayant accès au logiciel SITO (Système d'Information en Transplantation d'Organes).
.....
ATU - Traitement des patients adultes atteints d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localement avancé ou métastatique, porteurs des mutations EGFRm+ et T790M, qui ont progressé pendant ou après un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur de l'EGF
ATU - Traitement du cancer métastatique avancé de la prostate (résistant à la castration) chez les patients adultes ayant reçu au préalable une chimiothérapie à base de X
ATU - Traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, en cas de maladie hépatique compensée et de cirrhose documentée (F4), chez les patients adultes
ATU - Traitement de l'infection par VIH-1 chez l'adulte présentant les conditions suivantes : En échec virologique ; Ayant été préalablement traité avec des inhibiteurs de la transcriptase Inverse (INTI et INNTI*) et de la protéase (IP) ; Ayant été exposé à au moins deux inhibiteurs de protéase. Résistant ou intolérant aux autres inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse
ATU - Traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.
ATU - Traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 1 ou 4, en association avec d'autres médicaments, chez les patients adultes ayant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC)
ATU - Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53

Titre de l'étude

ATU - Traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs entraînant un risque vital ou fonctionnel, et des hémangiomes ulcérés ne répondant pas à des soins simples, chez les enfants ne pouvant être inclus dans un essai clinique

ATU - Traitement des patients adultes présentant une rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn active, modérée à sévère, ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse à un traitement conventionnel et par anti-TNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha) ou ayant été intolérants à ces traitements

3 De la molécule au médicament, le parcours du combattant

3.1 Les phases de développement d'un médicament

3.1.1 Les phases de développement d'un médicament/vaccin

Le médicament ou vaccin fait l'objet d'un **cycle de vie extrêmement long et fastidieux**, passant par plusieurs étapes réglementées permettant d'assurer sa qualité, sa sécurité et son efficacité auprès des patients.

3.1.2 La recherche fondamentale

Sur 10 000 molécules criblées lors de l'étape de recherche exploratoire, seulement 10 candidats feront l'objet d'un dépôt de brevet et 1 parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques pour devenir un médicament : le chemin de l'innovation au malade est ainsi long, complexe et coûteux.

La recherche fondamentale est l'étape pendant laquelle des milliers de molécules susceptibles de présenter un intérêt thérapeutique sont sélectionnées afin de ne retenir que celles pouvant devenir de potentiels candidats. C'est pendant cette phase que commence le développement galénique qui définit les choix de formulation et de fabrication.

Cette étape peut durer de 2 à 3 ans.

3.1.3 Les études précliniques

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

Les essais précliniques consistent en la réalisation

- **D'études de toxicité** portant sur le potentiel du produit à provoquer des réactions de type
 - Inflammatoires locales et les effets possibles sur les ganglions lymphatiques,
 - la toxicité systémique (effets sur les différents organes) et sur le système immunitaire.
- **D'études de pharmacocinétiques** étudiant la distribution du produit après injection dans les différents organes, son métabolisme et son élimination.

Cette phase peut être complétée par des études sur le développement et la fertilité, ainsi que des études sur la **génotoxicité**, la **carcinogénicité**. La **mutagénicité** est également envisagée en cas d'adjuvants ou d'additifs nouveaux.

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

Dans le cas de vaccins, ces modèles animaux ne sont pas parfaits et ne parviennent souvent pas à prédire l'immunogénicité (capacité à développer une immunité) et l'efficacité chez l'homme qui ne sera évaluée que dans les essais cliniques ultérieurs.

Par ailleurs l'absence de toxicité détectable dans les études animales ne signifie pas qu'un médicament/vaccin sera sans danger pour l'homme.

Cette étape peut durer de 2 à 3 ans.

3.2 Les essais cliniques

Il existe quatre phases d'évaluation distinctes, chacune donne lieu à un essai clinique différent.

- **Phase I :**

Les essais cliniques de phase I portent sur un petit nombre de volontaires sains, ils ont pour objectif de tester la sécurité du médicament/vaccin chez l'homme. Ce sont les études de preuve de concept du mécanisme d'action. On y étudie principalement les effets pharmacologiques (gammes de doses, Dose Maximale Tolérée) et les paramètres pharmacocinétiques chez l'homme. Ils peuvent durer de plusieurs semaines à plusieurs mois.

- **Phase II :**

Les essais cliniques de phase II ont lieu si les résultats de la phase I sont concluants et sans danger pour l'homme. Ils consistent à tester l'efficacité du médicament /vaccin et déterminer sa posologie optimale (plusieurs doses testées) chez des patients malades, la dose retenue étant une dose efficace et engendrant le moins d'effets secondaires nocifs possibles.

- **Phase III :**

Les essais cliniques de phase III ont pour but de confirmer l'efficacité en comparant l'efficacité du nouveau médicament par rapport au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) et/ou à un placebo (lorsqu'aucun traitement n'existe) et d'en évaluer la tolérance. Dans le cas d'un vaccin, il s'agit de prémunir l'apparition de la maladie en se comparant au placebo.

Cette phase s'adresse à un grand nombre de patients recrutés dans plusieurs pays, par des dizaines de médecins différents, elle peut durer plusieurs années selon la pathologie à l'étude et afin de recueillir la tolérance à long terme. Il s'agit d'évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament/vaccin testé et les précautions d'utilisation liées à ses différents effets indésirables. Durant cette phase, se déroulent également des essais relatifs au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement (gélules, comprimés, sirop...).

C'est à l'issue de la phase III que les rapports sont soumis aux autorités de santé pour demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), le processus de vérification par les autorités réglementaires dure généralement de 12 à 18 mois. La commercialisation du médicament n'est pas autorisée tant que les autorités ne sont pas satisfaites et ne délivrent pas d'AMM.

De nombreux pays exigent par ailleurs des études de rentabilité (études coût-efficacité) du nouveau médicament, qui aideront le gouvernement ou les compagnies d'assurance à émettre des recommandations et à décider si le médicament doit être obtenu sur ordonnance, et s'il doit être remboursé par le système d'assurance maladie du pays.

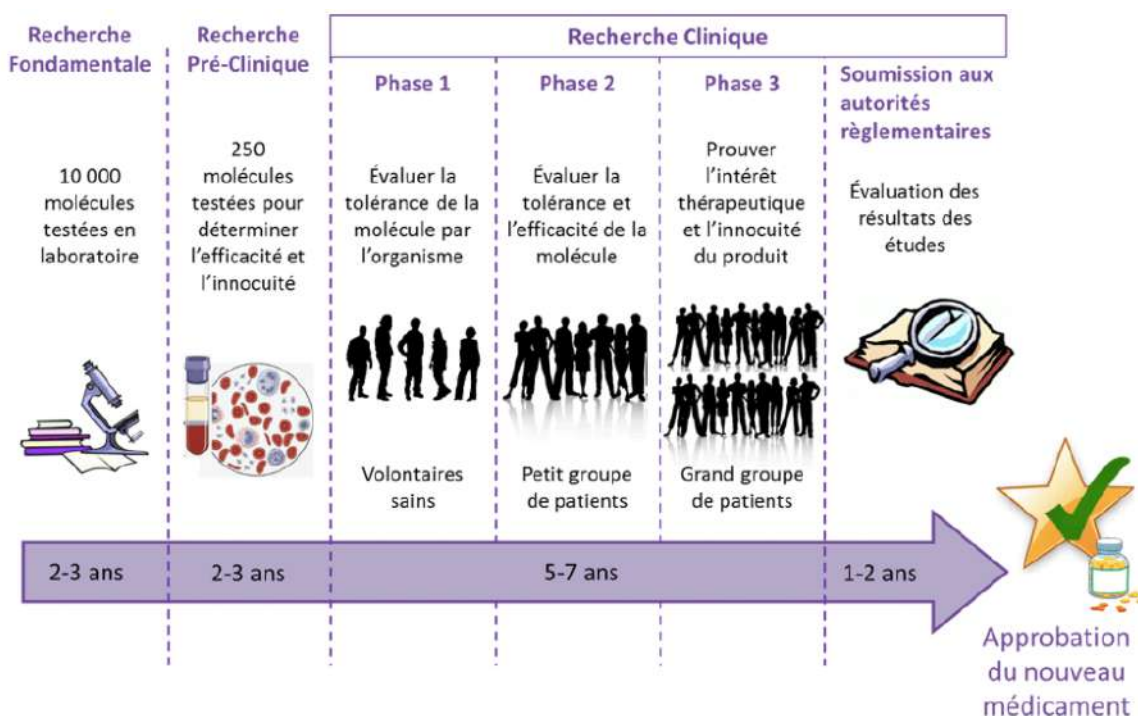
Le processus de mise sur le marché nécessite également la communication des informations recueillies sur le nouveau médicament aux médecins et autres professionnels de santé, afin qu'ils soient informés de ses effets et puissent le prescrire dans les cas qu'ils estiment adaptés.

- **Phase IV :**

Ces essais sont réalisés une fois le médicament/vaccin commercialisé. Ils permettent d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et d'évaluer à grande échelle et sur le long terme sa tolérance dans le but de détecter les effets indésirables du médicament, non détectés pendant les phases précédentes, et donc de **comprendre son rapport bénéfices/risques réel**.

L'ensemble des phases I à III dure en général 5 à 7 ans.

Illustration 3 : Les différentes étapes du développement d'un médicament



Source : <https://colcot.mhicc.org/recherche.php?lang=fr>

En résumé, bien qu'il n'y ait pas de temps de développement fixe pour qu'un médicament soit testé et approuvé, il est commun que la mise en œuvre de toutes les phases de développement, de la recherche à la mise sur le marché **prenne de 10 à 15 ans**.

Le développement des vaccins est identique à celui d'un médicament, le patient n'étant pas malade, est appelé participant.

3.3 Les intervenants de la recherche clinique

Afin de mener à bien un essai clinique, les intervenants sont nombreux, il s'agit

- **Du Promoteur** : un individu, une compagnie, une institution, ou organisation qui prend la responsabilité de la recherche : laboratoire pharmaceutique ...
- **Du Centre ou site** : un lieu dans lequel une personne est responsable de la conduite de l'essai clinique, l'**investigateur**. Si un essai est mené par une équipe de personnes sur un site, l'investigateur est le responsable de l'équipe et peut être appelé investigateur principal.
- **Des Attachés de Recherche cliniques (ARC)** : ils assurent le suivi de l'essai via des visites régulières sur les centres investigateurs afin de vérifier les documents tenus par l'investigateur et le report des paramètres mesurés dans la base de données. Ils s'assurent également que les BPC soient respectées, ces tâches sont regroupées sous le nom de **monitoring**.
- **Des data-managers** : ils sont en charge de la gestion des données (**data-management**), ils élaborent un site internet dans lequel les centres saisiront les mesures réalisées pendant l'essai, ils assurent également le contrôle afin d'obtenir des données fiables et le codage des effets indésirables selon des dictionnaires validés.
- **Des statisticiens** : ils interviennent dès l'écriture du protocole d'étude clinique (document contenant toutes les informations de l'essai) puisqu'ils calculent le nombre de sujets à inclure pour pouvoir conclure à l'efficacité, rédigent la méthodologie des analyses qui seront réalisées, assurent la programmation de ces analyses et fournissent tous les tableaux, listings, graphiques qui seront insérés dans le rapport clinique
- **Du rédacteur médical** : en général de formation médicale, il rédige le rapport clinique de l'étude souvent en collaboration avec le statisticien.
- **Des pharmaco-vigilants** : ils évaluent la gravité de tous les événements indésirables qui leur sont rapportés par les investigateurs et le lien de causalité avec le produit à l'étude.
- **Des assureurs Qualité** : ils sont en charge de l'écriture des méthodes de travail à suivre (Procédures Opératoires Standards). Il se livrent à des audits des différents intervenants afin de contrôler la conformité des méthodes de travail aux procédures internes du laboratoire, aux recommandations et dispositions législatives et réglementaires en vigueur

Tous les services peuvent se trouver au sein du laboratoire ou être externalisés à des sociétés sous-traitantes ou **sociétés de recherche sous contrat appelées CRO** (Clinical Research Organisation).

A noter que les investigateurs compris sont rémunérés pour chaque patient/participant recruté dans un essai.

L'ensemble des intervenants, qu'ils soient internes au laboratoire ou dans des sociétés externes sont soumis à la même réglementation et doivent suivre les méthodes de travail, documents de référence, lignes directrices ... l'ensemble de ces règles étant regroupées sous le nom de **Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)** ainsi que toutes les recommandations émises par les autorités de santé **relatives à son activité**, qu'elles soient mondiales, issues de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), européennes, américaines, locales.

Le promoteur conserve l'entière responsabilité de l'essai, il doit s'assurer que ce dernier fait l'objet d'un suivi adéquat en fonction de l'objectif, du but, de la complexité, de la présence d'une randomisation ou non, du maintien « en aveugle » des produits, du nombre de sujets à inclure, les critères d'évaluation de l'essai... **Un suivi sur place, avant, pendant et après l'essai est donc nécessaire pour s'assurer de l'avancement de l'étude, contrôler, valider les documents et données récoltées.**

3.4 Réglementation dans les essais cliniques

Tout essai clinique est régi par un ensemble de principes dont le but est d'assurer la sécurité des personnes participant à la recherche ainsi que l'intégrité et la justesse des données, ces principes regroupés sous le nom de **Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)**.

L'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) originellement fondée en 1990, devenue une entité juridique à but non lucratif en 2015, assume le rôle de **centralisateur des pratiques** en ayant comme adhérents les agences de santé d'une bonne partie du monde, EMA (Agence Européenne du Médicament), MHLW/PMDA (Japon), FDA (Food and Drug Administrations), Swissmedic (Suisse), Health Canada (Canada), ANVISA (Brésil), HSA (Singapour), MFDS (République de Corée), NMPA (Chine), SFDA (Arabie Saoudite) ...(<https://www.ich.org/>)

Sa mission est de **rédiger et maintenir les lignes directrices ou recommandations et documents techniques** que devront suivre les intervenants de la recherche clinique afin d'homogénéiser les pratiques au niveau mondial en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité, ceci afin de faciliter le travail des agences de santé lors de demandes d'autorisation de mise sur le marché pour de nouveaux produits par les laboratoires pharmaceutiques.

Le document de référence des Bonnes Pratiques Cliniques « *E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) - Guidance for Industry* » est accessible sur

- Le site internet de l'ICH

https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

- Les sites des agences de santé

FDA : <https://www.fda.gov/media/93884/download>

EMA : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf

Ministère de la santé Canada : https://www.cpp-sudmed2.fr/IMG/pdf/e6_f.pdf

Ce document est **LA référence** pour l'ensemble des acteurs de la Recherche clinique puisqu'il se définit comme étant « une norme de **qualité éthique et scientifique internationale** s'appliquant à la conception et à la réalisation d'essais auxquels participent des sujets humains ainsi qu'à l'enregistrement et à la présentation des données relatives à ces essais. **Le respect d'une telle norme garantit au public que les droits, l'innocuité et le bien-être des sujets participant à l'essai sont protégés**, conformément aux principes découlant de la Déclaration d'Helsinki, et que les données sur les essais cliniques sont fiables ».

Les recommandations de l'ICH concernant l'efficacité, la tolérance, la qualité ... sont en place depuis des années, la liste se trouvent dans les tableaux suivants, la colonne correspond à la version, la date étant la date de dernière révision.

Tableau 1 : Efficacy guidelines – Recommandations pour l'efficacité

Title	Step	Date
E1 - The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life Threatening Conditions	Step 5	27 October 1994
E10 - Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials	Step 5	20 July 2000
E11(R1) - Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population	Step 5	18 August 2017
E11A EWG - Paediatric Extrapolation	Step 1	-
E12 - Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs	-	-
E14 - The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs	Step 5	12 May 2005
E14 Q&As (R3) - Questions & Answers: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs	Step 5	10 December 2015
E14/S7B IWG - Questions & Answers: Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential	Step 3	27 August 2020
E15 - Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories	Step 5	1 November 2007
E16 - Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure and Format of Qualification Submissions	Step 5	20 August 2010
E17 - General principles for planning and design of Multi-Regional Clinical Trials	Step 5	16 November 2017
E18 - Genomic Sampling and Management of Genomic Data	Step 5	6 September 2017
E19 EWG - Optimisation of Safety Data Collection	Step 3	4 April 2019
E20 EWG - Adaptive Clinical Trials	Step 1	-
E2A - Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting	Step 5	27 October 1994
E2B(R3) - Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs)	Step 5	1 November 2012
E2B(R3) EWG/IWG - Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs)	-	-
E2B(R3) Q&As - Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports	Step 5	1 June 2019
E2C(R2) - Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	Step 5	17 December 2012
E2C(R2) Q&As - Questions & Answers: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	Step 5	31 March 2014
E2D - Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting	Step 5	12 November 2003

Title	Step	Date
E2D(R1) EWG - Post Approval Safety Data Management: Definition and Standards for Expedited Reporting	Step 1	-
E2E - Pharmacovigilance Planning	Step 5	18 November 2004
E2F - Development Safety Update Report	Step 5	17 August 2010
E3 - Structure and Content of Clinical Study Reports	Step 5	30 November 1995
E3 Q&As (R1) - Questions & Answers: Structure and Content of Clinical Study Reports	Step 5	6 July 2012
E4 - Dose-Response Information to Support Drug Registration	Step 5	10 March 1994
E5 Q&As (R1) - Questions & Answers: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data	Step 5	2 June 2006
E5(R1) - Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data	Step 5	5 February 1998
E6(R2) - Good Clinical Practice (GCP)	Step 5	10 November 2016
E6(R3) EWG - Good Clinical Practice (GCP)	Step 1	-
E7 - Studies in Support of Special Populations: Geriatrics	Step 5	24 June 1993
E7 Q&As - Questions & Answers: Studies in Support of Special Populations : Geriatrics	Step 5	16 July 2010
E8 - General Considerations for Clinical Trials	Step 5	17 July 1997
E8(R1) EWG - Revision on General Considerations for Clinical Studies	Step 5	6 October 2021
E9 - Statistical Principles for Clinical Trials	Step 5	5 February 1998
E9(R1) EWG - Addendum: Statistical Principles for Clinical Trials	Step 5	20 November 2019

Tableau 2 : Safety guidelines – Recommandations pour la tolérance

Title	Step	Date
S10 - Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals	Step 5	13 November 2013
S11 - Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Paediatric Medicines	Step 5	14 April 2020
S12 EWG - Non-clinical Biodistribution Considerations for Gene Therapy Products	Step 3	3 June 2021
S1A - Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals	Step 5	29 November 1995
S1B - Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals	Step 5	16 July 1997
S1B(R1) EWG - Rodent Carcinogenicity Studies for Human Pharmaceuticals	Step 3	10 May 2021
S1C(R2) - Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals	Step 5	11 March 2008
S10 - Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals	Step 5	13 November 2013
S2(R1) - Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use	Step 5	9 November 2011
S3A - Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies	Step 5	27 October 1994

Title	Step	Date
S3A Q&As - Questions and Answers: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure - Focus on Microsampling	Step 5	16 November 2017
S3B - Pharmacokinetics: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies	Step 5	27 October 1994
S4 - Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non Rodent Toxicity Testing)	Step 5	2 September 1998
S5(R2) - Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility	Step 5	1 November 2005
S5(R3) - Revision of S5 Guideline on Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals	Step 5	18 February 2020
S5(R4) Maintenance EWG - Revision of S5 Guideline on Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals	-	-
S6(R1) - Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals	Step 5	12 June 2011
S7A - Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals	Step 5	8 November 2000
S7B - The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals	Step 5	12 May 2005
S8 - Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals	Step 5	15 September 2005
S9 - Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals	Step 5	18 November 2009
S9 Q&As - Questions and Answers: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals	Step 5	27 April 2018

3.5 Déroutement d'un essai clinique

Chaque essai clinique, médicament ou vaccin, débute par l'écriture d'un document, le **protocole** qui stipule les objectifs de la recherche, le type de population (choix des sujets en terme d'âge, sexe, comorbidités ...), le temps de suivi des participants (durée de l'étude), le nombre de visites, les critères d'efficacité, les critères de tolérance, les procédures de contrôle et d'assurance de la qualité ... Il détaille également la méthodologie statistique qui sera utilisée pour analyser tous les critères recueillis pendant la durée de l'essai.

En accord avec le laboratoire et certains professionnels de santé spécialisés dans le domaine étudié, le **biostatisticien** écrit la **méthodologie statistique** et procède au calcul du nombre de sujets à inclure pour pouvoir conclure à l'efficacité à partir d'hypothèses sur l'efficacité attendue du produit expérimental, notamment pour les essais de phase 3.

L'écriture d'un tel document nécessite **plusieurs mois de travail** selon la complexité de l'essai et un certain nombre d'aller-retour avec les agences de santé afin d'obtenir un consensus sur la méthodologie statistique, le choix des critères cliniques qui seront analysés et notamment le **critère principal d'efficacité** sur lequel se fonde le calcul du nombre de sujets.

Le protocole s'accompagne du **cahier patient ou Case Report Form (CRF)** qui inclut, sous forme de cases à cocher, de textes libres, tableaux de valeurs, champs dates, heures ... toutes les informations requises dans le protocole et devant être reportées au sponsor sur chaque participant à l'essai.

Il s'agit également de recruter les centres participants à l'essai dont la liste définitive est le plus souvent incluse dans le protocole. Par habitude et par facilité, les laboratoires s'adressent aux services hospitaliers ou centres d'investigation cliniques avec lesquels ils ont l'habitude de travailler.

Une fois l'essai approuvé par les autorités de santé et les centres identifiés, l'étude peut être mise en place dans les centres investigateurs.

Les tâches de chacun des intervenants sont expliquées ci-dessous.

- **Le promoteur**

Avant le début de l'essai, le Promoteur doit rédiger et fournir aux centres participants les documents réglementaires :

- La brochure investigateur qui contient un descriptif du produit et de ses propriétés ainsi que les résultats de toutes les études déjà réalisées sur la pharmacologie ;
- Le cahier patient ou Case Report Form (CRF) qui inclut toutes les informations requises dans le protocole et devant être reportées au sponsor sur chaque participant à l'essai,
- Le formulaire de consentement éclairé que devront signer les participants,
- Les contrats financiers entre le centre et le laboratoire, les centres étant bien entendu rémunérés pour chaque participant inclus dans l'essai
- Les courriers d'approbation de l'étude par les autorités

...

Il s'agit également de **mettre au point les circuits de distribution des produits testés** qui doivent être acheminés dans les conditions de stockage, de température..., du site de production aux pharmacies des sites recrutant les patients, les pharmacies devant elles-aussi en assurer la bonne conservation selon les normes du fabricant.

Pendant l'essai, le chef de projet en charge de l'étude doit assurer l'avancement de celle-ci en coordonnant les différents services ou sous-traitants.

- **Le Service data-management :**


Les activités de data-management sont régies par les Bonnes Pratiques de Data-Management ainsi que d'autres documents techniques dont il sera fait mention ci-dessous.

Avant le début de l'essai le(s) data-manager(s) doivent rédiger les documents suivants :

- Le plan de data-management ou « Data-Management Plan » qui explique les méthodes de travail qui seront mises en œuvre pour gérer l'essai, les logiciels, qui seront utilisés
- Le plan de validation des données ou « Data Validation Plan » qui détaille tous les contrôles qui seront mis en œuvre lors de la saisie des données par les centres afin de détecter les données laissées manquantes et les erreurs de saisie

Ils doivent également assurer le développement du site web spécifique à l'essai, **nommé e-CRF pour CRF électronique qui contient les écrans de saisie définis dans le cahier patient (Case Report Form).**

Illustration 4 : Exemple d'une page de CRF

Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Data Capture Aid																			
<p>Instructions for use:</p> <p>This Data Capture Aid (DCA) is intended to capture the available clinical details about the nature and severity of COVID-19 illness experienced, particularly in relation to potential cases of vaccine lack of effect or vaccine associated enhanced disease (VAED).</p> <p>Select questions as needed to obtain any DCA-defined information described below that was not included in the initial report.</p>																			
<p>AER/Manufacturer Report #: _____</p> <p>Suspect product: _____</p> <p>Reported event term prompting special follow-up activities: _____</p> <p>AE onset date (dd-Mmm-yyyy): _____</p> <p>Patient Age (e.g., 65 years): _____</p>																			
<p>Patient Gender: <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female <input type="checkbox"/> Not Stated</p>																			
<p>Race: <input type="checkbox"/> White <input type="checkbox"/> Black or African American <input type="checkbox"/> Native American <input type="checkbox"/> Alaska Native <input type="checkbox"/> Native Hawaiian <input type="checkbox"/> Asian <input type="checkbox"/> Other</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Refused or Don't Know</p>																			
<p>Ethnic Group: <input type="checkbox"/> Hispanic/LatinX <input type="checkbox"/> Non-Hispanic/Non-LatinX</p>																			
<p>Reporter Information</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;">Name of reporter completing this form (If other than addressee, provide contact information below):</td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; padding: 5px;">Phone Number:</td> <td style="width: 33%; padding: 5px;">Fax Number:</td> <td style="width: 33%; padding: 5px;">Email Address:</td> </tr> </table>					Name of reporter completing this form (If other than addressee, provide contact information below):			Phone Number:	Fax Number:	Email Address:									
Name of reporter completing this form (If other than addressee, provide contact information below):																			
Phone Number:	Fax Number:	Email Address:																	
<p>1. Product information (Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <th style="width: 15%;">Dose</th> <th style="width: 15%;">Date (dd-Mmm-yyyy)</th> <th style="width: 25%;">Site of injection</th> <th style="width: 25%;">Route</th> <th style="width: 20%;">Batch/Lot number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"><u>1st dose</u></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"><u>2nd dose</u></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					Dose	Date (dd-Mmm-yyyy)	Site of injection	Route	Batch/Lot number	<u>1st dose</u>					<u>2nd dose</u>				
Dose	Date (dd-Mmm-yyyy)	Site of injection	Route	Batch/Lot number															
<u>1st dose</u>																			
<u>2nd dose</u>																			

Il s'agit également de **programmer l'attribution correcte des traitements (randomisation)** à chaque nouveau participant inclus. Par exemple, le premier participant recevra ainsi le produit A, le deuxième, le produit A, les participants 3 et 4 recevront le produit B, le participant 5 aura B, le 6, A, le 7 A, le 8 B ... afin d'obtenir régulièrement le même nombre de participants dans chaque groupe, dans notre cas, tous les 4 patients. La randomisation évite que les investigateurs choisissent eux-mêmes le traitement à donner à un nouveau patient, ce choix pouvant être fait sur des critères subjectifs pouvant ainsi fausser les résultats (exemple, patients dans un état plus grave dans l'un des groupes), la randomisation attribue donc le produit de façon aléatoire afin d'obtenir des groupes homogènes.

Le(s) data-manager(s) programment l'ordre des champs à saisir afin de guider l'investigateur qui sera amené directement au champ pertinent suivant (exemple, si aucun antécédent pour le patient, page suivante, si au moins un antécédent, remplissage obligatoire de la nature de l'antécédent).

Ils programment aussi des **contrôles ou tests de cohérence visant à détecter les données manquantes ou incohérentes**, ces contrôles doivent avoir été clairement définis dans un document préalable appelé Data Validation plan.

Etant donné qu'un certain nombre d'intervenants auront accès au cahier électronique, il est également nécessaire de créer **différents profils d'accès** dont les droits en lecture/écriture/modification ont été établis, le(s) personnes en charge de l'étude au sein du laboratoire (chef de projet), les investigateurs, le(s) data-manager, les attachés de recherche cliniques ... Chaque intervenant dispose d'un identifiant et mot de passe connu de lui-seul. L'utilisateur est en général désactivé (accès coupé) en cas de saisies répétées d'un mot de passe erroné. Le système doit donc prévoir une possibilité de récupération des mots de passe afin de ne pas bloquer l'utilisateur trop longtemps.

Le personnel des centres qui travaillera sur l'essai doit être formé au remplissage du cahier patient électronique avant tout début d'étude.

Les outils utilisés par la réalisation du data-management sont réglementés par la norme FDA 21 CFR part 11, la saisie d'un essai clinique ne se fait pas sous un tableur de type Microsoft Excel ®.

Source : *Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; -Electronic Signatures — Scope and Application* - <https://www.fda.gov/media/75414/download>

En résumé, cette norme exige, entre autres,

- que les systèmes utilisés dans le développement d'un cahier de recueil des données (e-CRF) aient été validés dans l'environnement de travail de celui qui l'utilise.
- la **traçabilité totale des données saisies**, nom de l'utilisateur ayant saisi la donnée, date/heure de l'enregistrement, utilisateur ayant modifié la donnée, date/heure de modification, source de la modification (erreur de saisie, demande de corrections du data-manager, de l'ARC) L'ensemble des enregistrements pour tous les champs du cahier électronique pour tous les patients est appelé **Audit-trail**.

L'examen de l'audit-trail permet de déceler toute correction de données non documentée et donc toute malversation de la part d'un investigateur, d'un data-manager, d'un ARC

Le(s) data-manager(s) vérifient que le paramétrage du site a été correctement réalisé en créant de « faux patients » nommés, « patients tests ». Il s'agit de créer suffisamment de patients pour s'assurer que la randomisation attribue correctement les traitements, il s'agit également de **valider que tous les tests programmés détectent l'ensemble des problèmes envisagés** (données manquantes, date erronée, valeur biologique non compatible avec la norme renseignée, date de début d'un événement postérieure à la date de fin, délai entre visites compatibles avec le protocole ...) il est courant de saisir l'intégralité des données requises pour une bonne cinquantaine de patients afin de couvrir l'ensemble des possibilités. Les patients tests devront être conservés ainsi que l'ensemble des résultats de l'exécution des tests exécutés afin de prouver le bon fonctionnement du site internet en cas d'audit.

L'e-CRF ne peut être mis à disposition des centres (passage du mode test au mode production) qu'une fois parfaitement testé et validé.

Cette étape peut prendre 3 mois dans le cadre d'un CRF complexe, nombreuses visites, examens multiples incluant des données de laboratoire (tests sanguins), des examens d'imagerie ...

Au fur et à mesure que les centres investigateurs recrutent les participants et assurent la saisie des données dans le cahier électronique (e-CRF), le(s) data-Manager(s) exécute(nt) les **contrôles programmés afin d'envoyer des demandes de corrections aux centres afin qu'ils complètent les données restées manquantes et corrigent les données incohérentes à partir des documents patient disponibles sur le site (bilans biologiques, résultats de test PCR ...)**

Selon les recommandations ICH, tous les antécédents médicaux des participants ainsi que les événements indésirables doivent être codés afin d'en faciliter l'analyse.

Comme pour toute activité faisant partie du développement du médicament, la codification des effets indésirables est réglementée. Pour aider les services de pharmacovigilance ainsi que les autorités de santé à évaluer les effets indésirables d'un produit, un **dictionnaire médical pour les activités réglementaires (MedDRA® Medical Dictionary for Regulatory Activities)** a été élaboré à la fin des années 1990 par le ICH.

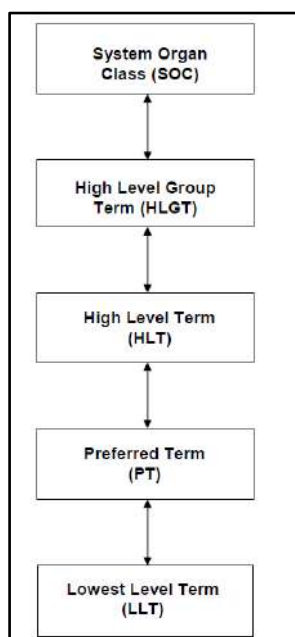
Le système de codage MedDRA® utilise des mots clés représentant la ou les conditions médicales décrites dans le cas rapporté et les convertit en codes normalisés. Afin de pouvoir être utilisé dans le monde entier, il comprend des bases de données multilingues pour éviter toute traduction.

Le codage des effets indésirables est réalisé par le(s) data-manager(s) lorsqu'ils sont reportés dans le cadre des essais cliniques.

Le MedDRA présente une structure hiérarchique, allant du plus précis au plus général.

Le niveau de niveau le plus bas (LLT ou Low Level Term) fournit une spécificité maximale. Les termes de haut niveau (HLT pour High Level Term) et les termes de groupe de haut niveau (HLGT) facilitent la récupération et la présentation des données en fournissant un regroupement de termes cliniquement pertinent. Les termes préférés (PT ou preferred term) doivent être sans ambiguïté, aussi spécifiques et auto-descriptives que possible dans le contexte des exigences internationales. La classe d'organe (SOC System Organ Class) est le plus haut niveau de la hiérarchie qui fournit le concept le plus large pour la récupération de données.

Illustration 5 : Structure hiérarchique du MedDRA



Ce sont les classes d'organe (SOC) et les termes préférés (PT) qui sont utilisés pour faire les tableaux d'effets indésirables des rapports cliniques.

La validation du codage doit être réalisée par le service de Pharmacovigilance. Des allers-retours ont donc lieu entre les deux services jusqu'à validation complète du codage.

Le data-manager est également responsable de la **mise en œuvre de l'extraction des données** saisies dans l'e-CRF dans une base de données exploitables par le statisticien. Cette base se présente sous la forme de plusieurs fichiers, les paramètres mesurés pendant l'essai se trouvant en colonne, les individus en ligne. Etant donné qu'il serait illisible et donc inexploitable de créer un seul fichier qui contienne l'ensemble des données de tous les participants à un essai, les données sont classées par type dans des fichiers différents.

Là encore, **le format de la base de données doit suivre des spécifications** en terme de nom de fichier, noms des variables, organisation des données ... Le consortium CDISC ou Clinical Data Interchange Standards Consortium, organisation mondiale à but non lucratif développe des systèmes de normalisation des données, leurs documents de référence constituent les standards à mettre en œuvre pour définir le format des fichiers ou tables à paramétrer.

Des recommandations spéciales ont été rédigées pour les bases de données COVID-19

<https://www.cdisc.org/standards/therapeutic-areas/covid-19>

Source : https://www.cdisc.org/system/files/members/standard/ta/TAUG-COVID-19_v1.0_0.pdf

Il va s'en dire que le processus d'exportation des données doit être **validé** afin de mettre au bon endroit tous les champs de saisie de l'e-CRF.

A la fin de l'étude, les données doivent avoir été contrôlées et nettoyées à 100 % par le(s) data-manager(s). Lorsqu'il est documenté que la base de données ne contient plus d'erreur, elle peut être « gelée », c'est-à-dire qu'elle ne pourra plus être modifiée par la suite. Tout « dégel » de base est un indicateur de mauvaise qualité du travail des data-manager(s) puisqu'il signifie que des erreurs n'ont pas été corrigées malgré les contrôles réalisés.

Le data-manager procède à l'exportation finale des données pour créer les fichiers qui seront transmis au statisticien.

• **Le service monitoring**

Les activités de monitoring sont régies par les Bonnes Pratiques de Monitoring ainsi que d'autres documents techniques dont il sera fait mention ci-dessous.

Avant le début de l'essai le(s) attachés de recherche clinique doivent rédiger le document suivant :

- Le plan de monitoring qui contient les données clés à vérifier, le planning des visites ...

Les ARCs doivent s'assurer que le site investigateur a bien reçu les documents relatifs à l'essai et à la gestion du produit expérimental, que le personnel du site qui travaillera sur l'étude a bien été formé au protocole et aux pratiques qu'il requiert.

En cours d'étude, comme le(s) data-Manager(s) avec lesquels ils travaille(nt) de façon étroite, les attachés de recherche clinique (ARCs) effectuent eux aussi un certain nombre de vérifications sur les données et se rendent sur les sites ayant inclus des participants afin de

vérifier si les données reportées dans l'e-CRF sont bien celle des examens locaux (données sources) auxquelles n'a pas accès le data-manager.

Ils vérifient que les patients inclus dans l'étude respectent les critères d'inclusion en termes d'âge, pathologies associées que le consentement a bien été signé par les patients ... Ils doivent également vérifier que les centres respectent les conditions de stockage des produits à l'étude telles que prévues par le Promoteur, que toutes les entrées, sorties, retours des produits sont tracés, que les patients ont été correctement suivis

Comme les data-manager(s), ils peuvent émettre des demandes de corrections pour les centres qui devront impérativement y répondre. **Ils vérifient aussi que les effets indésirables ont bien été identifiés et rapportés au service de pharmacovigilance.**

Depuis quelques années, afin de limiter les coûts et la durée des essais, il devient de plus en plus fréquent, notamment dans le cadre de dispositifs accélérés de **type Fast-Track** ; que les ARCs effectuent une partie de leurs **vérifications à distance, c'est ce qu'on appelle le remote monitoring**. L'ARC planifie des contacts téléphoniques ou visio-conférences avec le personnel du centre qui lui transmet les documents médicaux sources via un espace sécurisé afin que ce dernier puisse confronter ces données sources à celles saisies dans l'e CRF. Bien que cette pratique soit acceptée au niveau réglementaire, elle en est tout de même moins efficace que les visites sur site c'est pourquoi il est commun de conserver des visites en personne afin d'en pouvoir comparer la qualité de la vérification avec le monitoring sur place.

Il est donc souvent aussi nécessaire d'avoir une plateforme d'échanges de documents pour le monitoring distant mais aussi pour tout type d'échange de documents confidentiels, y compris les résultats statistiques, la plateforme sécurisée évitant les envois de documents confidentiels par e-mail.

A la fin de l'étude, les documents sources doivent avoir été vérifiés à 100 % pour les études de grande importance.

- **Le service de pharmacovigilance :**

Les activités de Pharmacovigilance sont régies par les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance.

Avant le début de l'essai, le service de pharmacovigilance doit rédiger le Plan de Pharmacovigilance.

Au fur et à mesure que les effets indésirables lui sont rapportés par les sites investigateurs, les pharmaco-vigilants évaluent la gravité des événements et le lien de causalité avec le produit testé. Ce sont eux qui établissent la responsabilité du produit dans la survenue des effets indésirables (imputabilité).

- **Le service statistique :**

Avant le début de l'essai le(s) statisticien(s) doivent:

- Elaborer la liste de randomisation qui doit être élaborée par un statisticien du laboratoire et maintenue secrète jusqu'à la fin de l'essai
- Rédiger le plan d'analyse statistique conformément à la méthodologie du protocole.

C'est sur la base de toutes les données exportées du cahier électronique patient sous format compatible avec le logiciel d'analyse statistiques choisi (de type SAS® ou autre) que le statisticien procédera à la **programmation des analyses statistiques**.

Lorsque des analyses intermédiaires sont prévues, étant donné que le personnel du laboratoire ne doit pas connaître les produits qui ont été réellement donnés aux participants (du fait de l'aveuglement de ces derniers), les analyses sont confiées à des experts extérieurs au laboratoire, c'est ce qu'on appelle, les comités indépendants, IRC (Independent Review Committee).

Comme pour tout intervenant, les méthodes de travail et documents à fournir par les IRC sont réglementées.

Les analyses statistiques sont réalisées par le biostatisticien expert du Comité qui procède à la programmation des analyses prévues en utilisant un ou **plusieurs logiciels validés** dans la recherche clinique (SAS® ou autre) et fournit les résultats qui seront examinés par les autres membres du comité, en général, des médecins ou professeurs œuvrant dans le domaine de la recherche.

Dans le cadre de ses activités, **le biostatisticien est lui aussi soumis à une réglementation très stricte** en devant respecter un nombre très important de documents de référence concernant les méthodes d'analyses statistiques à utiliser selon le type d'étude (groupes parallèles, études de type cross-over, études d'équivalence, études de non infériorité...), de paramètres à analyser (paramètres quantitatifs, qualitatifs) L'un des documents de références est l'ICH E9 « *Statistical Principles for Clinical Trials* », « *Principes statistiques dans les essais cliniques* »

Source : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf

Tous les programmes doivent être validés par un deuxième statisticien pour les **données critiques notamment le calcul du critère principal** sur lequel est fondée la conclusion d'efficacité d'une étude de phase 3. Les programmes sont exécutés et les enregistrements de l'exécution des programmes (log) sont conservés à titre de preuve en cas d'audit, un fichier contenant la liste des programmes, le nom du programmeur, le jour de la programmation le nom du « valideur », la date de validation, la date d'exécution ...

Une fois la base gelée par le data-manager et les certificats réglementaires émis, il est possible d'obtenir le décodage des produits expérimentaux puisque la connaissance du traitement réellement donné à chaque patient est nécessaire pour fournir les résultats.

Le décodage des produits est donc transmis au biostatisticien afin qu'il exécute ses programmes.

Comme pour les analyses intermédiaires, les log sont enregistrés à titre de preuve en cas d'audit. Tout changement par rapport à ce qui était prévu dans le protocole doit être documenté. Les tableaux, graphiques et listings sont intégrés dans le rapport clinique qui sera commenté par un rédacteur médical.

Pendant l'étude, les différents intervenants doivent maintenir et conserver toutes les preuves de leurs actions sur l'étude en remplissant tous les documents rédigés au préalable, l'ensemble de ces documents et enregistrements constitue un dossier à maintenir, soit sur le site investigateur, soit chez le Promoteur, soit chez les deux, selon le type de données concernées. Le dossier complet est appelé **Trial Master File (TMF)**.

Ce dossier papier ou dématérialisé permet au personnel opérationnel ainsi qu'aux auditeurs et inspecteurs d'évaluer le respect du protocole, le bon déroulement de l'essai et la qualité des données obtenues.

Les documents à inclure dans le TMF sont référencés dans la recommandation « **Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file** », «Recommandations sur le contenu, la gestion et l'archivage du dossier principal des essais cliniques ».

Sources : *Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file*- 06 December 2018 - Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-content-management-archiving-clinical-trial-master-file-paper/electronic_en.pdf

<https://www.ijclinicaltrials.com/index.php/ijct/article/view/442>

En résumé, dans tout centre, le personnel intervenant sur l'essai doit être formé aux pratiques de l'étude avant tout début d'étude. Chaque personne, investigateur, infirmière, personnel en charge de la gestion des produits à l'essai, personnel en charge des analyses de laboratoire ... doit signer la **feuille d'émargement** visant à prouver que la formation a bien été réalisée.

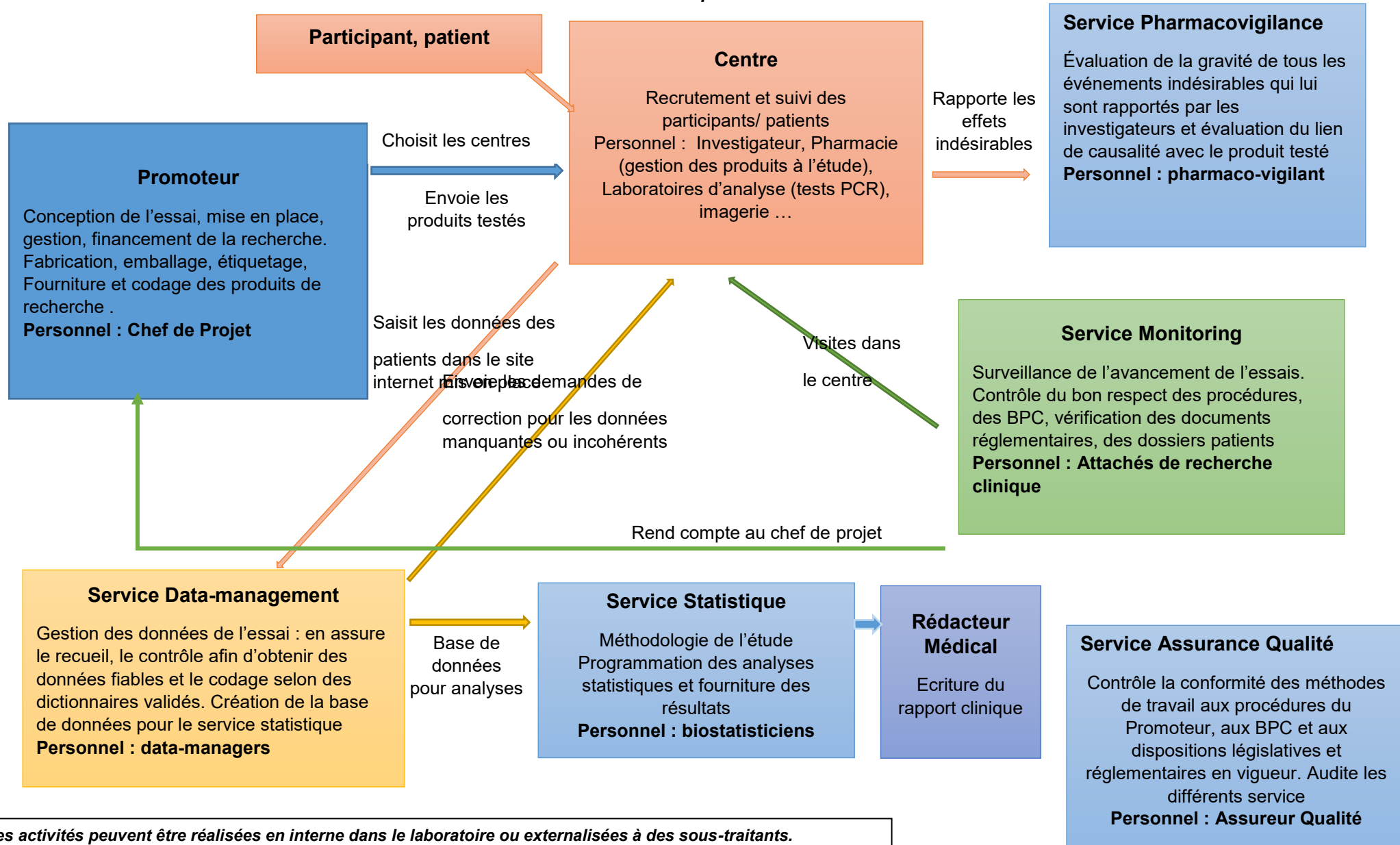
L'ensemble des intervenants doit être formé aux Bonnes Pratiques Cliniques et connaître tous les documents réglementant ses activités.

Le promoteur doit assurer la coordination de son essai et veiller à la conformité des méthodes de travail aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Le service d'Assurance Qualité est en charge des audits des différents services et sous-traitants afin d'évaluer la qualité du travail.

Les interactions entre les différents intervenants d'un essai sont schématisées dans la figure suivante.

Illustration 6 : Interactions entre les différents intervenants dans un essai clinique



Les activités peuvent être réalisées en interne dans le laboratoire ou externalisées à des sous-traitants.

3.6 Risques et biais

Toutes les directives mises en place n'ont qu'un seul but, minimiser le risque d'erreur dans l'évaluation du bénéfice risque afin de se prémunir de tout risque d'utiliser en vie réelle un produit potentiellement inefficace voire dangereux.

Il s'agit donc d'identifier les éléments susceptibles de faire dévier les résultats de leur valeur réelle, ces éléments portent le nom de **biais**.

Certains biais proviennent, entre autres,

- De la non randomisation, par exemple une affectation des traitements telle que les sujets à faible risque sont systématiquement affectés à un traitement.
- D'une répartition inégale des sujets par traitement dans chaque centre, les essais avec une grande différence du nombre de sujets entre les centres ou ayant très peu de participants peuvent induire une hétérogénéité de l'effet du traitement d'un centre à l'autre.
- Du calcul des critères en eux-mêmes
- De la définition des populations d'analyse. Par exemple, les violations du protocole et l'exclusion de sujets de l'analyse sur la base de la connaissance des résultats du sujet sont des sources possibles de biais qui peuvent affecter l'évaluation précise de l'effet du traitement.
- D'une mauvaise qualité de suivi des participants au sein des centres réduisant la qualité des données reportées

Il s'agit donc de prendre des précautions afin de réduire les biais et s'assurer de la capacité de l'essai à conclure correctement.

En résumé, le monde de l'essai clinique foisonne de lignes directrices mises en place pour **encadrer, homogénéiser, réglementer les pratiques de tous les intervenants**, quel que soit son rôle au sein de l'essai, et ceci, dans le monde entier.

La complexité de l'essai, dans son design lui-même, le nombre de paramètres recueillis, le type de paramètres (examens cliniques, données de laboratoire, résultats d'imagerie, tests PCR...), le nombre de participants/patients, la durée du suivi ... requiert un personnel important et donc une coordination de tous les instants.

Tout au long de l'essai, les intervenants doivent rédiger et maintenir des documents permettant de documenter toutes les actions réalisées selon des modèles préétablis dans les lignes directrices, les audits de ces documents permettent d'évaluer, à n'importe quel moment, la qualité du travail réalisé.

Plus le nombre de patients est important, plus la charge de travail des intervenants, chef de projet, data-Managers, ARCs est lourde car ils doivent suivre le rythme de remplissage des données afin de pouvoir respecter les délais imposés par le planning de l'essai, notamment lorsque des analyses intermédiaires sont prévues. **Il est en effet impensable d'obtenir des résultats d'analyse sur des bases informatiques contenant des données potentiellement erronées.**

Le non-respect de toutes ces recommandations techniques, méthodologiques visant à minimiser les biais... regroupées sous le nom de **Bonnes Pratiques Cliniques**, par l'un des intervenants de la chaîne, tant au niveau

- des centres recrutant les patients eux-mêmes, investigateur, infirmier, pharmacie du centre, laboratoire d'analyse,
- ou des intervenants chargés de la gestion de l'essai, attachés de recherches cliniques, data-managers, pharmaco-vigilants, biostatisticiens

peut conduire à obtenir des données erronées et donc des résultats d'efficacité, d'immunogénicité, de tolérance non fiable, ce qui représente un risque de conclure à un rapport bénéfices / risques inexact mettant ainsi sur le marché un produit inefficace et potentiellement dangereux pour la vie des patients.

4 Etapes du développement des essais cliniques COVID-19- Le cas Pfizer/BioNtech

4.1 Calendrier du déroulement des essais ayant mené au choix du candidat vaccin BNT162b2 et à sa mise sur le marché

Les communiqués de presse du laboratoire Pfizer lui-même et leur calendrier font état des dates clés du développement du produit.

Le 13 mars 2020, Pfizer annonçait un plan à cinq axes dans la lutte contre la COVID-19, appelant les acteurs du secteur biopharmaceutique à entamer une collaboration sans précédent aux côtés du Groupe. Pfizer formulait cinq engagements afin de permettre aux chercheurs d'accélérer le développement de solutions et de vaccins

1. Partage des outils et des connaissances
2. Mobilisation des collaborateurs
3. Application de notre expertise dans le développement de médicaments
4. Adaptation de nos capacités de fabrication
5. Amélioration des interventions d'urgence

Source: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-outlines-five-point-plan-battle-covid-19>

Le 9 avril 2020, Pfizer et la société de biotechnologie allemande BioNTech s'alliaient pour développer un vaccin.

« BioNTech fournira **plusieurs candidats vaccins à ARNm** dans le cadre de son programme de vaccin BNT162 contre la COVID-19, qui devrait faire l'objet de tests chez l'homme en avril 2020. Pfizer apportera son infrastructure et ses capacités mondiales de premier plan en matière de recherche et de développement clinique, de réglementation, de fabrication et de distribution de vaccins. »

Source: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-further-details-collaboration>

Le 22 avril 2020, l'institut Paul-Ehrlich, l'autorité allemande de certification des vaccins, donnait son feu vert à BioNTech et Pfizer pour **commencer le premier essai clinique d'un candidat vaccin contre la COVID-19 un essai de phase 1/2**, soit tester une variété de vaccins expérimentaux sur **200 volontaires sains**, âgés de 18 à 55 ans avec escalade de doses allant de 1 µg à 100 µg dans le but de déterminer la dose optimale pour les autres études ainsi que d'évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin.

Ils annonçaient également avoir terminé les études précliniques en Allemagne.

Source: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/biontech-and-pfizer-announce-regulatory-approval-from-german-authority-paul-ehrlich-institut-to-commence-first-clinical-trial-of-covid-19-vaccine-candidates>

Le 29 avril 2020, douze participants à l'étude allemande avaient déjà été traités avec les candidats vaccins BNT162 depuis le **début de l'essai le 23 avril 2020**. Pfizer et BioNTech prévoient alors de lancer des essais pour le BNT162 aux États-Unis après approbation réglementaire, qui est attendue sous peu.

Source : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/biontech-and-pfizer-announce-completion-dosing-first-cohort>

Selon la réglementation, tous les essais cliniques doivent être enregistrés avant le début de l'essai sur les registre internet public référencé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le site américain www.clinicaltrials.gov ou le site européen www.clinicaltrialsregister.eu mis en place par l'Agence européenne du médicament (EMA) ou un autre registre national ou agréé par l'OMS, conformément aux réglementations applicables et au plus tard 21 jours après le recrutement de la première personne.

Le 29 avril 2020 également, le laboratoire Pfizer enregistrait donc son essai de phase 1-2-3 sur le site www.clinicaltrials.gov,

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728?term=pfizer&cond=Covid19&draw=2>

sous le titre “*Study to Describe the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals*” / « *Etude pour décrire l'innocuité, la tolérance, l'immunogénicité et l'Efficacité des Vaccins candidats à ARN contre la COVID-19 chez les volontaires sains* »

Le 5 mai 2020, Pfizer/BioNtech annonçait que les premiers participants de la phase 1/2 avaient été traités à l'école de médecine Grossman de l'Université de New York et à l'école de médecine de l'Université du Maryland.

Source : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-dose-first-participants-in-the-u-s-as-part-of-global-covid-19-mrna-vaccine-development-program>

En juin 2020, soit après le début des essais, le département américain de la santé et des services sociaux (U.S. Department of Health and Human Services), la Food and Drug Administration (FDA) avec le Centre d'évaluation et de recherche sur les produits biologiques (Center for Biologics Evaluation and Research) publiaient des recommandations pour le développement de vaccins.

La page 13 définissait donc **à postériori la façon de déterminer le critère principal d'efficacité**, il s'agissait d'avoir une infection SARS-COV2 confirmée avec au moins l'un des symptômes suivants

- Fièvre,
- Toux,
- Essoufflement ou Difficulté à respirer,
- Fatigue,
- Douleurs musculaires,
- Frissons,
- Maux de tête
- Perte de goût ou d'odorat,
- Maux de gorge,
- Congestion nasale ou écoulement nasal
- Nausée ou Vomissement
- Diarrhée

Illustration 7 : FDA - Recommandations pour le développement des vaccins – Définition du critère principal d'efficacité

- Standardization of efficacy endpoints across clinical trials may facilitate comparative evaluation of vaccines for deployment programs, provided that such comparisons are not confounded by differences in trial design or study populations. To this end, FDA recommends that either the primary endpoint or a secondary endpoint (with or without formal hypothesis testing) be defined as virologically confirmed SARS-CoV-2 infection with one or more of the following symptoms:
 - Fever or chills
 - Cough
 - Shortness of breath or difficulty breathing
 - Fatigue
 - Muscle or body aches
 - Headache
 - New loss of taste or smell
 - Sore throat
 - Congestion or runny nose
 - Nausea or vomiting
 - Diarrhea

Source: *Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19; Guidance for Industry (fda.gov) - U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research June 2020 - <https://www.fda.gov/media/139638/download>*

A la page 6 de ce même document, la FDA indiquait que les données provenant des études sur des modèles animaux administrés pour certains vaccins contre d'autres coronavirus (SARS-CoV et MERS-CoV) avaient soulevé des préoccupations **quant à un risque théorique de maladie respiratoire aiguë (ERD) associée au vaccin COVID-19.**

Afin d'assurer une surveillance de ce risque, la page 12 stipulait que le suivi des participants dans les essais COVID-19, en particulier pour les cas sévères, **devait être d'au moins 1 an à 2 ans pour évaluer la durée de la protection et évaluer les potentielles maladies respiratoires aiguës associés au vaccin** à mesure que les réponses immunitaires diminuent.

Illustration 8 : FDA- Recommandations pour le développement des vaccins - Risque théorique de maladie respiratoire

- Data from studies in animal models administered certain vaccine constructs against other coronaviruses (SARS-CoV and MERS-CoV) have raised concerns of a theoretical risk for COVID-19 vaccine-associated enhanced respiratory disease (ERD). In these studies, animal models were administered vaccine constructs

Illustration 9 : FDA - Recommandations pour le développement des vaccins - Suivi recommandé

- Follow-up of study participants for COVID-19 outcomes (in particular, for severe COVID-19 disease manifestations) should continue as long as feasible, ideally at least one to two years, to assess duration of protection and potential for vaccine-associated ERD as immune responses to the vaccine wane.

Source : *Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19; Guidance for Industry* (fda.gov) - U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research June 2020 - <https://www.fda.gov/media/139638/download>

Le 1er juillet 2020, Pfizer/BioNtech annonçait des résultats encourageants sur le candidat vaccin **BNT162b1** de sa Phase 1/2 versus placebo-en cours aux Etats-Unis.

Source : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-early-positive-data-ongoing>

Le 13 juillet 2020, Pfizer/BioNtech obtenait de la FDA, l'autorisation de déposer son dossier via une procédure accélérée appelée Fast Track.

Source : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-granted-fda-fast-track-designation-two>

Le 20 juillet 2020, Pfizer/BioNtech annonçait ses résultats préliminaires pour le candidat **BNT162b1** évalué dans l'essai allemand de phase 1/2 incluant 60 adultes sains âgés de 18 à 55. Parmi les 60 participants, 48 avaient reçu 2 doses de BNT162b1 les jours 1 et 22, 12 sujets ayant reçu une de 1 µg, 12 une dose de 10 µg, 12, une dose de 30 µg et 12 une dose de 50 µg, 12 participants avaient reçu une seule injection de 60 µg.

Source : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-choose-lead-mrna-vaccine-candidate>

Le 27 juillet 2020, après examen des données précliniques et cliniques issues des essais cliniques de phase 1/2, et en consultation avec le Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) de la FDA et d'autres organismes de réglementation mondiaux, **Pfizer/BioNTech choisissait son candidat vaccin BNT162b2 dans l'étude de phase 2/3, à une dose de 30 µg dans un schéma posologique à 2 doses.**

Source : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-choose-lead-mrna-vaccine-candidate>

Le 20 aout 2020, Pfizer/BioNTech annonçaient des résultats supplémentaires sur l'innocuité et l'immunogénicité de la phase 1 sur le **BNT162b2** à 30 µg provenant de leur étude américaine en cours. Ils annonçaient également que, concernant la phase 2/3 débuté en juillet 2020, plus de 11 000 participants avaient été recrutés.

Source : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-share-positive-early-data-lead-mrna>

Le 6 octobre 2020, sur la base des résultats préliminaires des études précliniques et cliniques précoces chez l'adulte suggérant la production d'anticorps après injection du candidat vaccin **BNT162b2**, Pfizer/BioNtech annonçait les débuts des discussions avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le candidat vaccin BNT162b2.

On apprenait également que l'étude mondiale de phase 3 sur le BNT162b2 incluait 37 000 participants recrutés sur 120 sites cliniques notamment aux États-Unis, au Brésil, en Afrique du Sud et en Argentine et plus de 28 000 participants avaient reçu leur deuxième dose.

Source : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/biontech-and-pfizer-initiate-rolling-submission-european>

Le 20 novembre 2020, Pfizer/BioNtech soumettait son dossier à la FDA, et annonçait avoir déjà commencé à soumettre des demandes à travers le monde, y compris en Australie, au Canada, en Europe, au Japon et au Royaume-Uni.

Source : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-submit-emergency-use-authorization>

Le 2 décembre 2020, le MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), organisme de réglementation du Royaume-Uni, sur la base des résultats de l'analyse intermédiaire, autorisait la mise sur le marché du vaccin Pfizer/BioNtech, en urgence, en vertu du Règlement 174; les entreprises étant prêtes à livrer immédiatement les premières doses au Royaume-Uni.

Source : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-achieve-first-authorization-world>

Le 10 décembre 2020, Pfizer/BioNtech annonçait les **résultats d'efficacité sur la population des plus de 16 ans, sur le critère principal choisi, soit le nombre d'infections COVID-19 à partir de 7 jours après la deuxième dose** (efficacité vaccinale de 95%) ainsi que les résultats de la tolérance de l'analyse intermédiaire du **BNT162b2** sur les 43 448 participants à l'essai clinique de phase 3 recrutés par plus de 150 sites d'essais cliniques aux États-Unis, en Allemagne, en Turquie, en Afrique du Sud, au Brésil et en Argentine.

Source : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-publication-results-landmark>

Le jour même, les résultats étaient présentés au Comité consultatif sur les vaccins et les produits biologiques connexes (VRBPAC) de la FDA qui votait par 17 voix contre 4 en faveur de l'octroi d'une **autorisation d'utilisation d'urgence** (EUA) pour le vaccin BNT162b2.

Source : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-receive-fda-advisory-committee-vote>

Le 14 décembre 2020, Pfizer/BioNtech présentait les résultats de l'étude allemande de phase 1/2 toujours en cours, « *l'analyse des 37 participants immunisés avec BNT162b2 a montré une large réponse immunitaire avec des anticorps neutralisants spécifiques au SARS-CoV-2, des lymphocytes T CD4+ de type TH1 et une forte expansion des lymphocytes T CD8+ du phénotype de mémoire effectrice précoce* ». Les données confirmaient les résultats antérieurs de l'essai américain démontrant un bon profil d'innocuité et une induction robuste des réponses en anticorps **avec une période de suivi plus longue, soit de 85 jours** ».

Dans ce même communiqué, Pfizer/BioNTech émettait un certain nombre réserves et de précautions pour l'utilisation en vie réelle (cf Illustration 10).

- Ne pas administrer le vaccin Pfizer BioNTech COVID-19 aux personnes ayant des **antécédents connus de réaction allergique grave** (par exemple, anaphylaxie) à l'un des composants du vaccin Pfizer BioNTech COVID-19.
- Les personnes immunodéprimées, y compris les personnes sous traitement immunosuppresseur, peuvent avoir une réponse immunitaire diminuée au vaccin Pfizer BioNTech COVID-19.
- **Le vaccin Pfizer BioNTech COVID-19 peut ne pas protéger toutes les personnes vaccinées**
- Il n'existe **pas de données permettant d'évaluer les effets du vaccin Pfizer BioNTech COVID-19 sur l'enfant allaité** ou sur la production/excrétion de lait.
- Il n'y a **pas de données disponibles sur l'interchangeabilité du vaccin Pfizer BioNTech COVID-19 avec d'autres vaccins COVID-19 pour compléter la série de vaccination**. Les personnes qui ont reçu une dose du vaccin Pfizer BioNTech COVID-19 doivent recevoir une deuxième dose du vaccin Pfizer BioNTech COVID-19 pour compléter la série de vaccination.

Illustration 10 : Pfizer – Communiqué de presse du 14 décembre 2020

U.S. IMPORTANT SAFETY INFORMATION:

- Do not administer Pfizer BioNTech COVID-19 Vaccine to individuals with known history of a severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to any component of the Pfizer BioNTech COVID-19 Vaccine
- Appropriate medical treatment used to manage immediate allergic reactions must be immediately available in the event an acute anaphylactic reaction occurs following administration of Pfizer BioNTech COVID-19 Vaccine
- Immunocompromised persons, including individuals receiving immunosuppressant therapy, may have a diminished immune response to the Pfizer BioNTech COVID-19 Vaccine
- The Pfizer BioNTech COVID-19 Vaccine may not protect all vaccine recipients
- In clinical studies, adverse reactions in participants 16 years of age and older included pain at the injection site (84.1%), fatigue (62.9%), headache (55.1%), muscle pain (38.3%), chills (31.9%), joint pain (23.6%), fever (14.2%), injection site swelling (10.5%), injection site redness (9.5%), nausea (1.1%), malaise (0.5%), and lymphadenopathy (0.3%)
- Severe allergic reactions have been reported following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine during mass vaccination outside of clinical trials. Additional adverse reactions, some of which may be serious, may become apparent with more widespread use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine
- Available data on Pfizer BioNTech COVID-19 Vaccine administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy
- Data are not available to assess the effects of Pfizer BioNTech COVID-19 Vaccine on the breastfed infant or on milk production/excretion
- There are no data available on the interchangeability of the Pfizer BioNTech COVID 19 Vaccine with other COVID-19 vaccines to complete the vaccination series. Individuals who have received one dose of Pfizer BioNTech COVID-19 Vaccine should receive a second dose of Pfizer BioNTech COVID-19 Vaccine to complete the vaccination series
- Vaccination providers must report Adverse Events in accordance with the Fact Sheet to VAERS at <https://vaers.hhs.gov/reportevent.html> or by calling 1-800-822-7967. The reports should include the words "Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA" in the description section of the report.
- Vaccination Providers should review the Fact Sheet for mandatory requirements and Information to Provide to Vaccine Recipients/Caregivers and the Full EUA Prescribing Information for Requirements and Instructions for Reporting Adverse Events and Vaccine Administration Errors

Source: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-data-german-phase-12-study>

Le 21 décembre, la Commission européenne (CE) accordait l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMC) à Pfizer et BioNTech pour son vaccin désormais nommé Comirnaty®.

Source : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-receive-authorization-european-union>

Un simple calcul, basé sur les chiffres de recrutement cités dans les communiqués de presse, permet de reconstituer l'avancement du recrutement des participants dans l'essai clinique de phase 2/3 ayant donné lieu à la conclusion de la preuve de l'efficacité du candidat vaccin **BNT162b2**.

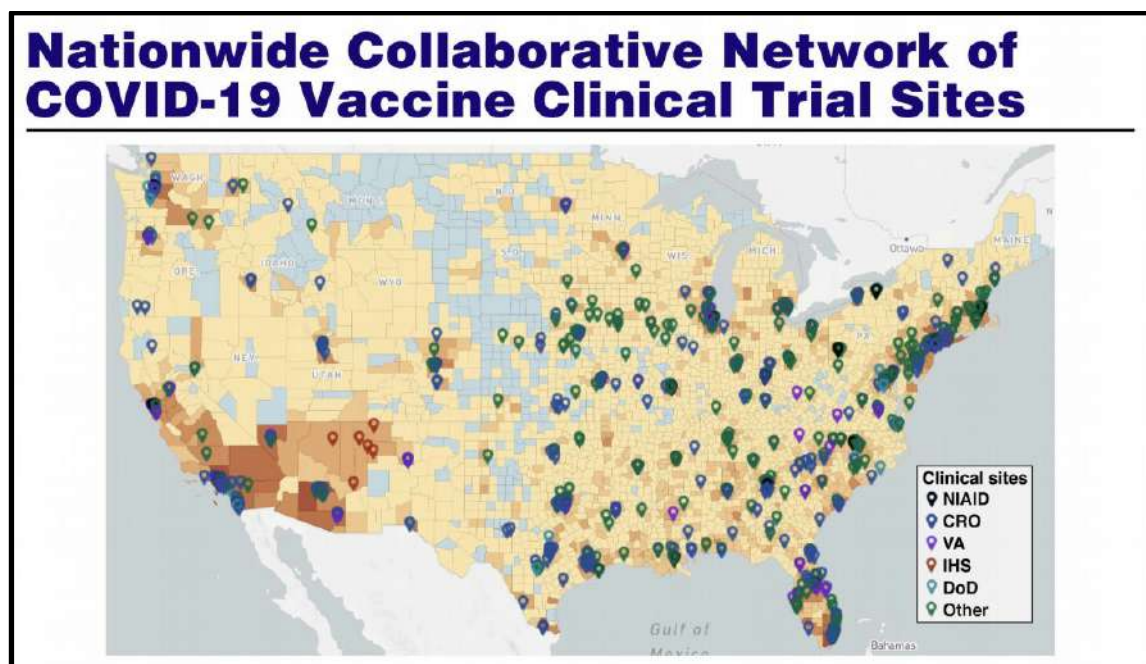
La phase 3 inclut les 360 participants premiers participants de la phase 2.

Illustration 11 : Calcul du rythme de recrutement des participants dans l'essai de phase 3

Date	Nombre de participants	Nombre de centres	Nombre de jours	Rythme de recrutement par jour	Rythme de recrutement par heure
27/07/2020	360				
20/08/2020	11000		25	426	53
06/10/2020	37000	120	48	541,7	67,7
14/11/2020	44000	150	40	175,0	21,9

La carte ci-dessous présente les intervenants sur l'ensemble du territoire américain impliqués dans les essais COVID-19.

Illustration 12 : Réseau collaboratif national américain des sites d'investigation cliniques



Source: NIH activities in the development of vaccines against COVID-19 - Hilary Marston, M.D., M.P.H. / Medical Officer and Policy Advisor for Pandemic Preparedness / National Institute of Allergies and Infectious Diseases - <https://www.fda.gov/media/143559/download>

Le document présenté lors de la Réunion du Comité consultatif sur les vaccins et les produits biologiques connexes du **22 octobre 2020** présenté par Robert Johnson et mis à disposition sur le site de la FDA résume clairement la stratégie adoptée afin d'accélérer le développement.

Illustration 13 : Déroulement classique des essais

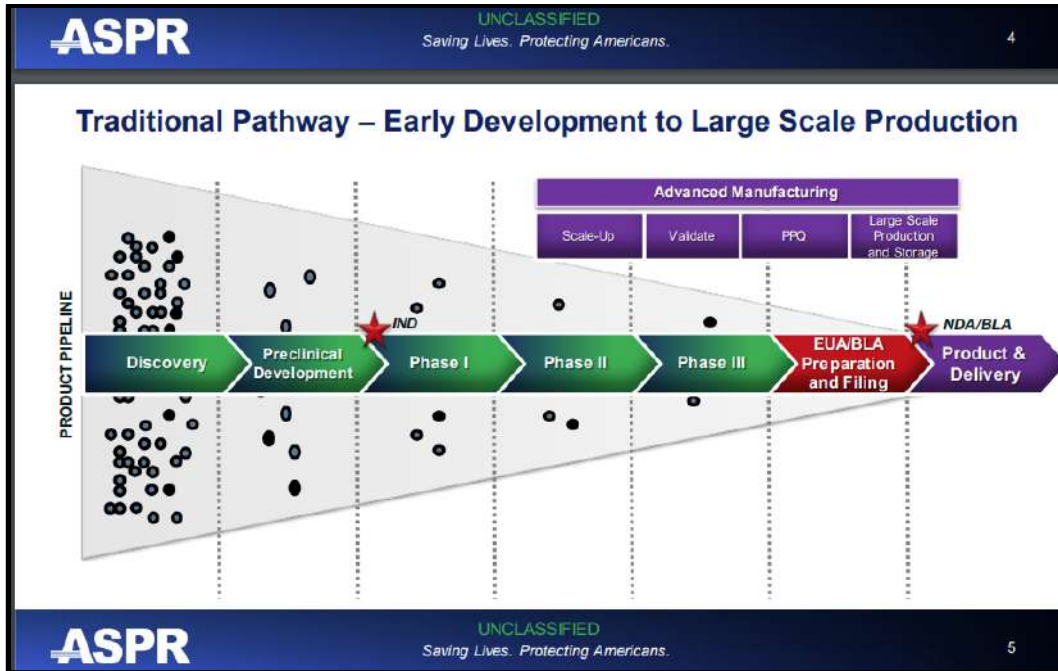
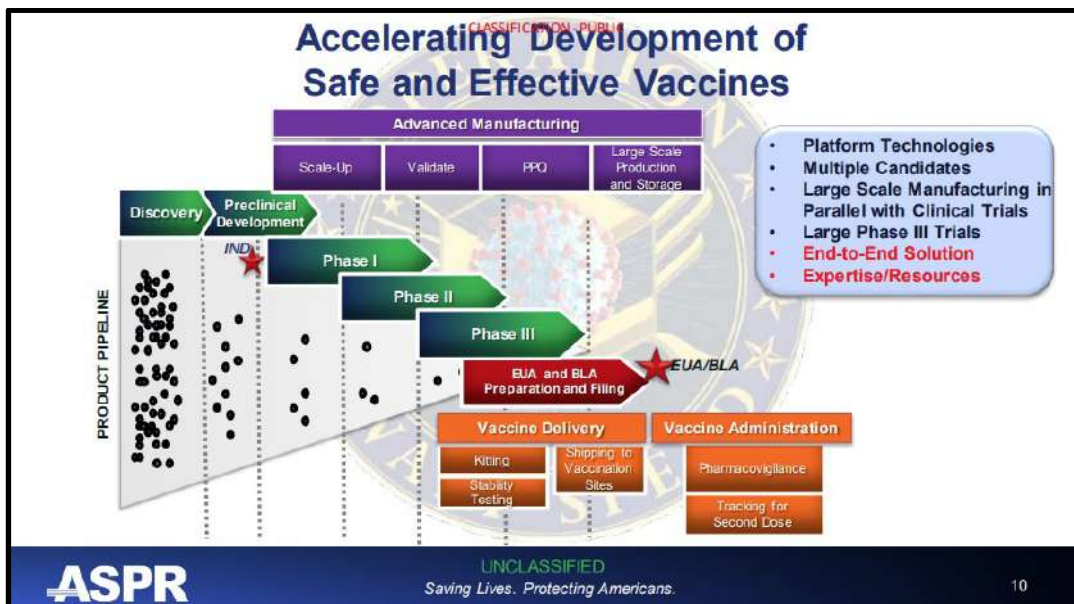


Illustration 14 : Déroulement accéléré des essais des COVID-19



Source: Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, COVID-19 Vaccine Development Portfolio, - Robert Johnson, PhD Director, Division of Influenza and Emerging Infectious Diseases BARDA/ASPR/HHS - <https://www.fda.gov/media/143560/download>

En résumé, entre le **12 janvier 2020, publication du génome par la Chine**, et **début avril 2020**, BioNtech a donc mis au point des candidats vaccins à ARN, soit dans une période d'un mois et demi.

Le premier essai sur l'homme a été approuvé par les autorités allemandes **11 jours plus tard**, et dès le 29 avril, 12 patients avaient déjà reçu les candidats vaccin.

En ce temps très court, le laboratoire a dû assurer la fabrication des produits selon la réglementation en cours et mettre en place les circuits de distributions, ce qui semble déjà une prouesse que nous ne discuterons pas dans ce rapport mais qui demanderait quelques éclaircissements.

Le 27 juillet 2020, les résultats de la phase 1/2, conduisaient au **choix du candidat vaccin BNT162b2** pour l'étude de phase 2/3, à une dose de 30 µg dans un schéma posologique à 2 doses.

Au 20 aout 2020, soit moins d'un mois après le début de l'essai sur le BNT162b2, 11 000 participants avaient déjà été recrutés, le nombre de centres participants n'ayant pas été indiqué dans le communiqué, **soit un rythme de 426 participants recrutés par jour environ, soit 53 par heure.**

Au 6 octobre 2020, l'étude de phase 2/3 sur le BNT162b2 incluait 37 000 participants recrutés sur 120 sites cliniques notamment aux États-Unis, au Brésil, en Afrique du Sud et en Argentine et plus de 28 000 participants avaient déjà reçu leur deuxième dose. Entre le 6 octobre et le 20 aout, 26 000 participants avaient donc été recrutés sur une période de 48 jours, **soit un rythme de 542 par jour, soit près de 68 à l'heure.**

Le 14 novembre 2020, la base de données fournie pour l'analyse intermédiaire au Comité d'experts indépendants contenait près de 44 000 participants recrutés par 150 sites d'essais cliniques répartis aux États-Unis, en Allemagne, en Turquie, en Afrique du Sud, au Brésil et en Argentine. **13 000 participants avaient donc été recrutés sur une période de 40 jours, soit un rythme de 175 par jour, soit près de 22 à l'heure.**

Les résultats de l'analyse intermédiaire étaient de l'étude BNT162b2 versus placebo étaient présentés le **10 décembre 2020** et la FDA votait le jour-même pour une utilisation d'urgence du candidat vaccin Pfizer.

Ce rythme effréné de recrutement des participants (44000) répartis sur 150 centres sur l'ensemble du territoire américain ainsi qu'en Allemagne, en Turquie, en Afrique du Sud, au Brésil et en Argentine soulève d'ores et déjà la question de la compatibilité avec

- une formation digne de ce nom des centres investigateurs,
- une pratique homogène des centres
- un suivi adéquat des participants

4.2 Caractéristiques de l'essai de phase 1-2-3 Pfizer

Il s'agit d'une étude randomisée de phase 1-2-3 contrôlée testant le candidat vaccin BNT162b2 à la dose de 30 µg retenue lors de la phase 2 versus placebo, une solution saline 0.9 %. L'essai est multicentrique signifiant qu'il se déroule sur plusieurs sites cliniques.

Un seul protocole a donc été déposé pour toutes les phases au lieu de 3 protocoles différents.

Source : *Protocole de la phase 1- 2-3*

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf

L'étude se compose de 2 parties.

- Phase 1 : permettant de déterminer le meilleur candidat vaccin (choix de la dose et posologie)
- Phase 2/3 : cohorte élargie et une partie sur l'efficacité.

L'objectif principal de la phase 2-3 est d'évaluer l'efficacité du BNT162b2 pour prémunir l'apparition d'un COVID-19 symptomatique à partir de 7 jours après la seconde dose de vaccin chez des participants sans infection COVID-19 avant vaccination.

Le 2eme objectif est identique au premier mais chez les participants avec ou sans infection avant vaccination.

Il s'agit également d'étudier la tolérance en terme de réactions locales aux injections ainsi que les événements dits systémiques (fièvre, fatigue, frissons, vomissements, diarrhées ...) ainsi que tout autre événement grave ou non grave.

A titre exploratoire, il s'agit également d'évaluer, la réponse immunitaire et sa persistance.

Le participant devait initialement être âgé de plus de 18 ans pour être inclus dans l'essai ; l'amendement 6 du 8 septembre permet aux 16-17 ans d'être inclus et l'amendement 7 du 6 octobre 2020 élargit la population aux 12 à 15 ans.

Comme pour la majorité des essais cliniques, **les femmes enceintes ou allaitantes sont exclus** car faisant partie d'une population protégée selon les lois de protection des patients.

8 visites étaient prévues par le protocole,

- Visite 1 : première dose du produit expérimental, le Jour 1
- Visite 2 : deuxième dose du produit expérimental qui devait avoir lieu entre les jours 19 et 23 après la première visite
- Visite 3 : visite à 1 mois, entre 28 et 35 jours après la visite 2 (2^{ème} dose),
- Visite 4 : visite à 6 mois, entre 175 et 189 jours après 2^{ème} dose
- Visite 6: visite à 12 mois, entre 350 et 378 jours après 2^{ème} dose
- Visite 8: visite à 24 mois, entre 714 to 742 jours après 2^{ème} dose

La durée totale de l'essai était donc de 24 mois.

La liste des paramètres recueillis lors de chaque visite est visible sur les 3 schémas suivants.

Illustration 15 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Schéma détaillé des visites - 1

1.3.2. Phase 2/3

An unplanned potential COVID-19 illness visit and unplanned potential COVID-19 convalescent visit are required at any time between Visit 1 (Vaccination 1) and Visit 6 (24-month follow-up visit) that potential COVID-19 symptoms are reported, including MIS-C.

Visit Number	1	2	3	4	5	6	Unplanned	Unplanned
Visit Description	Vaccination 1	Vaccination 2	1-Month Follow-up Visit	6-Month Follow-up Visit	12-Month Follow-up Visit	24-Month Follow-up Visit	Potential COVID-19 Illness Visit ^a	Potential COVID-19 Convalescent Visit
Visit Window (Days)	Day 1 ^b	19 to 23 Days After Visit 1	28 to 35 Days After Visit 2	175 to 189 Days After Visit 2	350 to 378 Days After Visit 2	714 to 742 Days After Visit 2	Optimally Within 3 Days After Potential COVID-19 Illness Onset	28 to 35 Days After Potential COVID-19 Illness Visit
Obtain informed consent	X							
Assign participant number	X							
Obtain demography and medical history data	X							
Perform clinical assessment ^c	X							
For participants who are HIV-positive, record latest CD4 count and HIV viral load	X		X	X	X	X		
Measure height and weight	X							
Measure temperature (body)	X	X						
Perform urine pregnancy test (if appropriate)	X	X						
Confirm use of contraceptives (if appropriate)	X	X	X					
Collect nonstudy vaccine information	X	X	X	X				
Collect prohibited medication use		X	X	X	X	X	X	X
Confirm eligibility	X	X						
Review temporary delay criteria	X	X						
Collect blood sample for immunogenicity assessment ^d	~20 mL/ ~10 mL		~20 mL/ ~10 mL	~20 mL/ ~10 mL	~20 mL/ ~10 mL	~20 mL/ ~10 mL		~20 mL/ ~10 mL
Obtain nasal (midturbinate) swab	X	X					X	

Illustration 16: Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Schéma détaillé des visites Schéma détaillé des visites - 2

PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines)
Protocol C4591001

Visit Number	1	2	3	4	5	6	Unplanned	Unplanned
Visit Description	Vaccination 1	Vaccination 2	1-Month Follow-up Visit	6-Month Follow-up Visit	12-Month Follow-up Visit	24-Month Follow-up Visit	Potential COVID-19 Illness Visit ^a	Potential COVID-19 Convalescent Visit
Visit Window (Days)	Day 1 ^b	19 to 23 Days After Visit 1	28 to 35 Days After Visit 2	175 to 189 Days After Visit 2	350 to 378 Days After Visit 2	714 to 742 Days After Visit 2	Optimally Within 3 Days After Potential COVID-19 Illness Onset	28 to 35 Days After Potential COVID-19 Illness Visit
Obtain randomization number and study intervention allocation	X							
Administer study intervention	X	X						
Assess acute reactions for at least 30 minutes after study intervention administration	X	X						
Explain participant communication methods (including for e-diary completion), assist the participant with downloading the app, or issue provisioned device, if required	X							
Provide/ensure the participant has a thermometer (all participants) and measuring device (reactogenicity subset participants only)	X	X						
Review reactogenicity e-diary data (daily review is optimal during the active diary period) ^e	↔	↔						
Review ongoing reactogenicity e-diary symptoms and obtain stop dates ^e		X	X					
Collect AEs and SAEs as appropriate	X	X	X	X ^f	X ^f	X ^f	X	X ^f
Collect e-diary or assist the participant to delete application						X		

Source :

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf

Illustration 17 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 Schéma détaillé des visites - 3

PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines) Protocol C4591001								
Visit Number	1	2	3	4	5	6	Unplanned	Unplanned
Visit Description	Vaccination 1	Vaccination 2	1-Month Follow-up Visit	6-Month Follow-up Visit	12-Month Follow-up Visit	24-Month Follow-up Visit	Potential COVID-19 Illness Visit ^a	Potential COVID-19 Convalescent Visit
Visit Window (Days)	Day 1 ^b	19 to 23 Days After Visit 1	28 to 35 Days After Visit 2	175 to 189 Days After Visit 2	350 to 378 Days After Visit 2	714 to 742 Days After Visit 2	Optimally Within 3 Days After Potential COVID-19 Illness Onset	28 to 35 Days After Potential COVID-19 Illness Visit
Collection of COVID-19-related clinical and laboratory information (including local diagnosis)							X	X

Abbreviations: HIV = human immunodeficiency virus; e-diary = electronic diary.

a. The COVID-19 illness visit may be conducted as an in-person or telehealth visit.
 b. The visit may be conducted across 2 consecutive days; if so, all steps from assessing the inclusion and exclusion criteria onwards must be conducted on the same day.
 c. Including, if indicated, a physical examination.
 d. 20 mL is to be collected from participants ≥16 years of age; 10 mL is to be collected from participants 12 to 15 years of age.
 e. Reactogenicity subset participants only.
 f. Any AEs occurring up to 48 hours after the blood draw must be recorded (see Section 8.3.1).

Source :

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf

Afin de ne pas introduire de biais dans le choix des participants par l'investigateur, l'étude se déroulait en **aveugle**, car l'apparence physique des candidats vaccins expérimentaux et du placebo pouvait être différente. Le participant n'avait pas connaissance du produit qu'il reçoit, l'investigateur, le coordinateur de l'étude et les autres membres du personnel du site non plus.

Sur le site investigateur, seul le personnel en charge du stockage, distribution, préparation et administration des produits expérimentaux n'était pas « en aveugle » et connaissent le contenu des flacons manipulés.

Les prélèvements pour le dosage des anticorps (ligne « *Collect Blood sample for immunogenicity* », « *Prélever un échantillon de sang pour l'immunogénicité* » de l'illustration 15) devaient être réalisés le Jour 1, jour auquel le participant recevait sa première dose du produit expérimental, à la visite 3 (1 mois après la 2^{ème} dose), à la visite 4 (6 mois après la 2^{ème} dose), à la visite 5 (12 mois après la 2^{ème} dose), à la visite 6 (à 24 mois après la 2^{ème} dose).

Aucune visite de suivi des participants n'était planifiée entre 1 mois et 6 mois après injection de la deuxième dose, tant pour doser les anticorps, que pour recueillir les données de tolérance ou les infections COVID-19.

L'efficacité du vaccin devait être évaluée sur la base du critère clinique d'intérêt majeur, appelé critère principal, en comptabilisant **le nombre de cas confirmés de COVID-19 symptomatiques**.

Afin de classer le participant en COVID-19 symptomatique, le diagnostic devait avoir lieu comme précisé dans le protocole de l'essai, dans ses sections « **8.1. Évaluations de l'efficacité et/ou de l'immunogénicité** » et « **8.13. Surveillance COVID-19** » .

Illustration 18 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Détermination du COVID-19 – Protocole initial du 15 avril 2020

8.1. Efficacy and/or Immunogenicity Assessments

Efficacy will be assessed throughout a participant's involvement in the study through surveillance for potential cases of COVID-19. If, at any time, a participant develops acute respiratory illness (see Section 8.13), for the purposes of the study he or she will be considered to potentially have COVID-19 illness.⁹ In this circumstance, the participant should contact the site, a telehealth visit should occur, and assessments should be conducted as specified in the SoA. The assessments will include a nasal (midturbinate) swab, which will be tested at a central laboratory using a reverse transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR) test (Cepheid; FDA approved under EUA), or other equivalent nucleic acid amplification–based test (ie, NAAT), to detect SARS-CoV-2. In addition, clinical information and results from local standard-of-care tests (as detailed in Section 8.13) will be assessed. Four definitions of potential SARS-CoV-2–related cases will be considered:

Source :

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf

Illustration 19 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Surveillance du COVID-19 – Protocole initial du 15 avril 2020

8.13. COVID-19 Disease Surveillance (All Participants)

If a participant experiences any of the following, he or she is instructed to contact the site immediately, and if confirmed, participate in a telehealth visit as soon as possible, optimally within 3 days of symptom onset. Note that this does not substitute for a participant's routine medical care. Therefore participants should be encouraged to seek care, if appropriate, from their usual provider.

- A diagnosis of COVID-19;
- Fever;
- New or increased cough;
- New or increased shortness of breath;
- New or increased sore throat;
- New or increased wheezing;
- New or increased sputum production;
- New or increased nasal congestion;
- New or increased nasal discharge;
- Loss of taste/smell.

Source :

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf

« L'efficacité sera évaluée tout au long de la participation du participant à l'étude par la surveillance des cas potentiels de COVID-19.

Si, à un moment donné, **un participant développe une maladie respiratoire aiguë** (voir section 8.13), il sera considéré, pour les besoins de l'étude, comme ayant **potentiellement la maladie du COVID-19**.

Dans ce cas, le participant doit contacter le site, une téléconsultation doit avoir lieu et des évaluations doivent être effectuées comme spécifié dans le Calendrier des visites.

En outre, on évaluera les informations cliniques et les résultats des tests locaux de référence (comme indiqué à la section 8.13). Le résultat du test du laboratoire central sera utilisé pour la définition du cas, à moins qu'aucun résultat ne soit disponible auprès du laboratoire central, auquel cas un résultat du test local pourra être utilisé. »

La section 8.13 précise au 15 avril 2020 les symptômes évoquant un COVID-19 soit :

- Fièvre,
- Apparition ou augmentation de la toux,
- Apparition ou augmentation d'un Essoufflement,
- Apparition ou augmentation des maux de gorge,
- Apparition ou augmentation d'une respiration sifflante,
- Apparition ou augmentation des expectorations
- Congestion nasale nouvelle ou accrue
- Apparition ou augmentation d'écoulement nasal
- Perte de goût ou d'odorat

Il est important de préciser que, comme prévu la plupart du temps dans les essais, en plus du résultat du test fourni par un laboratoire de la localité du participant (laboratoire local), l'écouvillon nasal devait être envoyé à un laboratoire central afin de confirmer ou non le résultat initial et afin d'éviter d'avoir des méthodes de diagnostic hétérogènes.

Dans le protocole amendement 4 du 30 juin 2020, les symptômes permettant de diagnostiquer une infection COVID-19 ont été modifiés en suivant à peu près les recommandations FDA « Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 »- « Développement et homologation de vaccins pour la prévention du COVID-19 » de juin 2020 comme l'indique l'historique des modifications de l'illustration 20 page 134 du document pdf.

Illustration 20 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 –Résumé des changements

Document	Version Date	Summary and Rationale for Changes
Protocol amendment 4	30 June 2020	<p>Given the rapidly evolving pandemic situation, and the need to demonstrate VE as soon as possible, the protocol has been amended to be powered to meet new efficacy objectives. These new efficacy objectives and corresponding endpoints have been added to Section 3.</p> <p>Further nonclinical data are available to support the study of the BNT162b3 candidate in humans, and the candidate has been added to the protocol.</p> <p>The 6-month safety follow-up telephone contact has been changed to an in-person visit for Stage 3 participants, to allow collection of an immunogenicity blood sample.</p> <p>The COVID-19 illness visit has now added flexibility to permit a remote or in-person visit.</p> <p>The COVID-19 illness symptoms have been updated to align with the FDA-accepted definitions; this change is also reflected in the criteria for temporary delay of enrollment.</p>

Source :

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf
(page 134 du document pdf)

Cet amendement transforme la visite à 6 mois initialement prévue par simple contact téléphonique (téléconsultation) en une visite en personne permettant ainsi un prélèvement sanguin destiné à doser les anticorps.

L'amendement permet également de ne plus réaliser la visite de surveillance pour la COVID-19 en personne sur le site investigateur qui peut désormais être réalisée par téléconsultation.

Au moment du début de l'essai de phase 2/3 le 27 juillet 2020, c'est donc la deuxième définition des symptômes qui était en cours afin de déterminer la survenue d'un COVID-19 comme expliqué dans les sections 8.1 (Illustration 21), 8.14 (Illustration 27) et 8.13 (Illustration 26) du protocole.

Illustration 21 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Détermination du COVID-19 – Protocole du 04 janvier 2021

<p>8.1. Efficacy and/or Immunogenicity Assessments</p> <p>Efficacy will be assessed throughout a participant's involvement in the study through surveillance for potential cases of COVID-19. If, at any time, a participant develops acute respiratory illness (see Section 8.13), for the purposes of the study he or she will be considered to potentially have COVID-19 illness.⁹ In this circumstance, the participant should contact the site, an in-person or telehealth visit should occur, and assessments should be conducted as specified in the SoA. The assessments will include a nasal (midturbinate) swab, which will be tested at a central laboratory using a reverse transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR) test (Cepheid; FDA approved under EUA and Pfizer validated), or other equivalent nucleic acid amplification–based test (ie, NAAT), to detect SARS-CoV-2. In addition, clinical information and results from local standard-of-care tests (as detailed in Section 8.13) will be assessed. The central laboratory NAAT result will be used for the case definition, unless no result is available from the central laboratory, in which case a local NAAT result may be used if it was obtained using 1 of the following assays:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2• Roche cobas SARS-CoV-2 real-time RT-PCR test (EUA200009/A001)• Abbott Molecular/RealTime SARS-CoV-2 assay (EUA200023/A001)
<ul style="list-style-type: none">• Confirmed COVID-19: presence of at least 1 of the following symptoms and SARS-CoV-2 NAAT-positive during, or within 4 days before or after, the symptomatic period, either at the central laboratory or at a local testing facility (using an acceptable test):<ul style="list-style-type: none">• Fever;• New or increased cough;• New or increased shortness of breath;• Chills;• New or increased muscle pain;• New loss of taste or smell;• Sore throat;• Diarrhea;• Vomiting.

Source :

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf
(page 201 du document pdf)

Selon cette nouvelle définition, par **COVID-19 symptomatique confirmé**, il faut donc comprendre :

- **Présence d'au moins un des symptômes suivants**

- Fièvre,
- Apparition ou augmentation de la toux,
- Apparition ou augmentation d'une difficulté à respirer,
- Frissons,
- Apparition ou augmentation des douleurs musculaires,
- Perte de goût ou d'odorat,
- Maux de gorge,
- Diarrhée,
- Vomissement.

et

- **Test PCR positif** pendant ou dans les 4 jours avant ou après la période symptomatique. L'écouvillonnage nasal devait être envoyé à un laboratoire centralisé afin d'obtenir des résultats homogènes pour tous les participants.

Si aucun résultat n'était disponible auprès du laboratoire central, le résultat d'un laboratoire local pouvait être utilisé pour confirmer le cas COVID-19.

Les cas sévères étaient définis dans le protocole comme suit

- **COVID-19 confirmé**

et

- **Présence d'au moins un des symptômes suivants :**

- Signes cliniques au repos indiquant une maladie systémique sévère (rythme respiratoire ≥ 30 respirations par minute, rythme cardiaque ≥ 125 battements par minute, saturation en oxygène ≤ 93 % dans l'air ambiant de la pièce au niveau de la mer, ou rapport de la pression partielle de l'oxygène artérielle sur la fraction d'oxygène inspiré < 300 mm HG) ;
- Insuffisance respiratoire (définie comme étant la nécessité d'oxygène à haut débit, d'une ventilation non invasive, d'une ventilation mécanique ou d'une oxygénation extracorporelle [ECMO]) ;
- Signe d'un choc (pression artérielle systolique < 90 mm Hg, pression artérielle diastolique < 60 mm Hg ou nécessité de recourir à des vasopresseurs ;
- Dysfonctionnement rénal, hépatique ou neurologique aigu significatif ;
- Admission en unité de soins intensifs ;
- Décès.

Afin de suivre les réactions à l'injection des produits expérimentaux (réactogénicité) à distance, certains participants avaient un accès au site Web de l'étude, comme expliqué dans la section « **8.2.2 Electronique Diary - Journal électronique** » du protocole. Le participant lui-même ou ses représentants légaux pouvaient reporter certaines informations concernant son état de santé après injection du vaccin expérimental testé pendant l'essai via une application installée sur leurs appareils personnels.

Le participant était formé à l'utilisation de cet outil le jour de sa première injection, cf ligne *“Explain participant communication methods (including for e-diary completion), assist the participant with downloading the app, or issue provisioned device, if required”*, « *Expliquer les méthodes de communication du participant (y compris pour remplir le journal électronique), l'aider à télécharger l'application ou lui remettre un appareil fourni, si nécessaire.* » de l'illustration 16.

Les éléments suivants devaient être évalués et reportés par les 6000 premiers participants inclus dans l'essai de phase 3 (population réactogénicité) **du jour suivant l'injection au 7^{ème} jour après injection, soit environ pendant 14 jours** :

- **Les réactions locales :**
 - Douleurs au point d'injection
 - Gonflement
 - Rougeur

- **Les effets systémiques :**
 - **Vomissement**
 - **Diarrhée**
 - Maux de tête
 - Fatigue
 - **Frissons**
 - **Apparition de douleurs musculaires ou aggravation de douleurs existantes**
 - Apparition de douleurs articulaires ou aggravation de douleurs existantes

- **La température maximale**

Le patient devait alerter son investigateur en cas de :

- **Réaction locale de grade 3** sur l'échelle des réactions locales ou d'effet systémique de grade 3 (cf Illustration 22 et Illustration 23), l'effet devait être signalé à l'investigateur afin de planifier une éventuelle visite dans le centre. Le grade 4 ne pouvait être déterminé que par l'investigateur lui-même qui devait impérativement en informer le Promoteur et sortir le patient de l'essai

- **Fièvre \geq 39 degrés**. Si la fièvre excédait 40 degrés, l'investigateur devait impérativement en informer le Promoteur et sortir le patient de l'essai.

L'investigateur restait responsable de la détection des autres effets, graves ou non via un entretien avec les participants lors de leur visite dans le centre.

Illustration 22 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Echelle d'évaluation des réactions locales - Protocole du 04 janvier 2021

	Mild (Grade 1)	Moderate (Grade 2)	Severe (Grade 3)	Potentially Life Threatening (Grade 4)
Pain at the injection site	Does not interfere with activity	Interferes with activity	Prevents daily activity	Emergency room visit or hospitalization for severe pain
Redness	2.5 cm to 5.0 cm (5 to 10 measuring device units)	>5.0 cm to 10.0 cm (11 to 20 measuring device units)	>10 cm (≥21 measuring device units)	Necrosis or exfoliative dermatitis
Swelling	2.5 cm to 5.0 cm (5 to 10 measuring device units)	>5.0 cm to 10.0 cm (11 to 20 measuring device units)	>10 cm (≥21 measuring device units)	Necrosis

Source :

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf
(page 207 du document pdf)

Illustration 23 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Echelle d'évaluation des effets systémiques- Protocole du 04 janvier 2021

	Mild (Grade 1)	Moderate (Grade 2)	Severe (Grade 3)	Potentially Life Threatening (Grade 4)
Vomiting	1-2 times in 24 hours	>2 times in 24 hours	Requires IV hydration	Emergency room visit or hospitalization for hypotensive shock
Diarrhea	2 to 3 loose stools in 24 hours	4 to 5 loose stools in 24 hours	6 or more loose stools in 24 hours	Emergency room visit or hospitalization for severe diarrhea
Headache	Does not interfere with activity	Some interference with activity	Prevents daily routine activity	Emergency room visit or hospitalization for severe headache
Fatigue/tiredness	Does not interfere with activity	Some interference with activity	Prevents daily routine activity	Emergency room visit or hospitalization for severe fatigue
Chills	Does not interfere with activity	Some interference with activity	Prevents daily routine activity	Emergency room visit or hospitalization for severe chills
New or worsened muscle pain	Does not interfere with activity	Some interference with activity	Prevents daily routine activity	Emergency room visit or hospitalization for severe new or worsened muscle pain
New or worsened joint pain	Does not interfere with activity	Some interference with activity	Prevents daily routine activity	Emergency room visit or hospitalization for severe new or worsened joint pain

Abbreviation: IV = intravenous.

Source :

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf
(page 207 du document pdf)

Le participant devait également reporter l'utilisation d'antipyrétique.

Illustration 24 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3- Utilisation d'antipyrétique - Protocole du 04 janvier 2021

8.2.2.5. Antipyretic Medication

The use of antipyretic medication to treat symptoms associated with study intervention administration will be recorded in the e-diary daily during the reporting period (Day 1 to Day 7).

Source :

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf

L'essai clinique prendra fin le 15 mai 2023 tel qu'indiqué sur le site d'enregistrement des essais cliniques.

Illustration 25 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Echelle d'évaluation des effets systémiques- Dépôt essai

Study Type ⓘ	: Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment ⓘ	: 43998 participants
Allocation:	Randomized
Intervention Model:	Parallel Assignment
Masking:	Triple (Participant, Care Provider, Investigator)
Primary Purpose:	Prevention
Official Title:	A PHASE 1/2/3, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, HEALTHY INDIVIDUALS
Actual Study Start Date ⓘ	: April 29, 2020
Estimated Primary Completion Date ⓘ	: May 15, 2023
Estimated Study Completion Date ⓘ	: May 15, 2023

Source :

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728?term=pfizer&cond=Covid19&draw=2>

A la lecture des éléments précédents, on note un certain nombre **d'imprécisions voire de problèmes dans la méthode d'évaluation du critère principal d'efficacité**, à savoir, le nombre de cas confirmés de COVID-19 symptomatiques.

Afin de calculer ce critère, il s'agissait donc d'identifier, pour chaque individu s'il avait des symptômes, s'il était cas confirmé, oui ou non, si oui, à quelle date, notamment à partir de 7 jours après la 2eme injection pour l'analyse principale et ceci uniquement pendant la durée de l'observation avant extraction de la base de données.

Afin de noter ses symptômes évoquant un cas potentiel de COVID-19, **le participant pouvait utiliser un journal électronique** comme décrit dans l'illustration 26.

A noter que ce mode de recueil d'informations est davantage destiné à une population jeune habituée à utiliser les outils informatiques qu'à une population âgée.

Illustration 26 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Détermination du COVID-19 – Protocole du 04 janvier 2021

8.13. COVID-19 Surveillance (All Participants)

If a participant experiences any of the following (irrespective of perceived etiology or clinical significance), he or she is instructed to contact the site immediately and, if confirmed, participate in an in-person or telehealth visit as soon as possible, optimally within 3 days of symptom onset (and at the latest 4 days after symptom resolution). Note that:

- If new symptoms are reported within 4 days after resolution of all previous symptoms, they will be considered as part of a single illness and a second illness visit is not required;
- Surveillance of potential COVID-19 symptoms should continue even if a participant has a positive SARS-CoV-2 test earlier in the study.

During the 7 days following each vaccination, potential COVID-19 symptoms that overlap with specific systemic events (ie, fever, chills, new or increased muscle pain, diarrhea, vomiting) should not trigger a potential COVID-19 illness visit unless, in the investigator's opinion, the clinical picture is more indicative of a possible COVID-19 illness than vaccine reactogenicity. If, in the investigator's opinion, the symptoms are considered more likely to be vaccine reactogenicity, but a participant is required to demonstrate that they are SARS-CoV-2–negative, a local SARS-CoV-2 test may be performed: if positive, the symptoms should be recorded as a potential COVID-19 illness; if not, the symptoms should be recorded as AEs (unless already captured in the reactogenicity e-diary).

Participants may utilize a COVID-19 illness e-diary through an application (see Section 8.14) installed on a provisioned device or on the participant's own personal device to prompt him/her to report any symptoms. Note that this does not substitute for a participant's routine medical care. Therefore, participants should be encouraged to seek care, if appropriate, from their usual provider.

- A diagnosis of COVID-19;
- Fever;
- New or increased cough;
- New or increased shortness of breath;
- Chills;
- New or increased muscle pain;
- New loss of taste/smell;
- Sore throat;
- Diarrhea;
- Vomiting.

Source :

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf
(pages 241-242 du document pdf)

Afin de signaler ses symptômes au centre l'ayant recruté, le participant disposait des moyens suivants (cf Illustration 27) :

- Le contact avec l'investigateur, y compris la possibilité pour le participant ou ses parents/tuteurs légaux, selon le cas, **de signaler si le participant a ressenti ou non des symptômes qui pourraient représenter une maladie potentielle liée au COVID-19** (journal électronique de la maladie liée au COVID-19 ; voir section 8.13).
- Une alerte en cas d'hospitalisation du participant.
- Des rappels de visite.
- Des messages de remerciement et d'encouragement de la part de l'équipe de l'étude.
- Une plateforme d'enregistrement des réactions locales et des événements systémiques (journal électronique de réactogénicité) - voir section 8.2.2.

Illustration 27 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Communication avec le site investigateur – Protocole du 04 janvier 2021

8.14. Communication and Use of Technology

In a study of this nature that requires illness events to be reported outside of scheduled study visits, it is vital that communication between the study site and the participant or his/her parent(s)/legal guardian, as appropriate, is maintained to ensure that endpoint events are not missed. This study will employ various methods, tailored to the individual participant, to ensure that communication is maintained and study information can be transmitted securely. Using appropriate technology, such as a study application, a communication pathway between the participant or his/her parent(s)/legal guardian, as appropriate, and the study site staff will be established. The participant or his/her parent(s)/legal guardian, as appropriate, may be able to utilize his or her own devices to access this technology, or use a device provided by the sponsor. Traditional methods of telephone communication will also be available. The technology solution may facilitate the following:

- Contact with the investigator, including the ability of the participant or his/her parent(s)/legal guardian, as appropriate, to report whether or not the participant has experienced symptoms that could represent a potential COVID-19 illness (COVID-19 illness e-diary; see Section 8.13).
- An alert in the event that the participant is hospitalized.
- Visit reminders.
- Messages of thanks and encouragement from the study team.
- A platform for recording local reactions and systemic events (reactogenicity e-diary) – see Section 8.2.2.

If a participant or his/her parent(s)/legal guardian, as appropriate, is not actively completing either the reactogenicity or COVID-19 illness e-diary, the investigator or designee is required to contact the participant or his/her parent(s)/legal guardian, as appropriate, to ascertain why and also to obtain details of any missed events.

Source :

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf
(page 244 du document pdf)

Le participant était invité à contacter immédiatement le site mais également encouragé à consulter son médecin traitant s'il présentait l'un des symptômes suivants: fièvre, apparition ou augmentation de la toux, apparition ou augmentation d'un essoufflement, frissons, apparition ou augmentation des douleurs musculaires, perte de goût ou d'odorat, maux de gorge, diarrhée, vomissement.

Si le participant contactait son médecin traitant, c'est ce dernier qui, visiblement, réalisait l'écouvillonnage nasal pour analyse par un laboratoire local. Le médecin devait-il réaliser deux écouvillonnages afin que l'un puisse être envoyé au laboratoire central ? Ceci n'est pas précisé par le protocole.

Une fois le résultat du test obtenu, le participant devait forcément contacter le site investigateur pour que ce résultat soit enregistré dans la base de données.

Si le participant choisissait de contacter directement le site et non de prendre rendez-vous chez son médecin habituel, il est spécifié dans le protocole (cf Illustration 18) que les symptômes pouvant être des réactions possibles au produit expérimental (fièvre, frissons, douleurs musculaires ...) ne devaient pas déclencher une visite pour une maladie potentielle COVID-19, **sauf**

- *Si, de l'avis de l'investigateur, une telle visite était nécessaire.*
- *Si, de l'avis de l'investigateur, le tableau clinique était plus révélateur d'une éventuelle maladie liée au COVID-19 que de la réactogénicité du vaccin.*
- *Si, de l'avis de l'investigateur, les symptômes étaient plus susceptibles d'être une réactogénicité du vaccin, **un test local de dépistage du SARS-CoV-2 pouvait être effectué.***

Cette méthode de diagnostic implique également que le participant **ait correctement évalué tous** ses symptômes.

A noter que les participants remplissant le journal électronique destiné à évaluer la réactogénicité devaient également renseigner le journal électronique des symptômes COVID-19 en reportant donc un certain nombre de symptômes identiques (fièvre, frissons, douleurs musculaires, diarrhée, vomissement).

Cette façon de procéder implique également que le personnel du centre réponde très rapidement aux appels des participants signalant des symptômes afin que le test PCR soit réalisé le plus vite possible. Etant donné le nombre de participants recrutés par centre d'investigation clinique (en moyenne 293) en un temps record, en pleine pandémie de COVID-19 et de restrictions de déplacements, les sites investigateurs avaient-ils les moyens de répondre à tous les appels participants ?

Il était également prévu que « *si un participant ou ses parents/tuteurs légaux, selon le cas, ne remplissait pas activement le journal électronique de réactogénicité ou le journal électronique des maladies COVID-19, l'investigateur ou la personne désignée devait contacter le participant ou ses parents/tuteurs légaux, selon le cas, pour en déterminer la raison et obtenir des détails sur les événements manqués.* »

Le laboratoire Pfizer était donc bien conscient de l'importance de la signalisation des symptômes puisque la section 8.14 du protocole insiste sur ce point (cf Illustration 27).

« Dans une étude de cette nature, qui exige la déclaration d'événements de maladie en dehors des visites prévues, il est essentiel que la communication entre le site de l'étude

et le participant ou ses parents/tuteurs légaux, selon le cas, soit maintenue afin de s'assurer que les critères d'intérêts ne sont pas manqués. »

Il est clair que tout report incomplet ou erroné des symptômes pouvait donc mener à une évaluation erronée par l'investigateur surtout si le participant se trouve derrière un écran dans le cadre d'une téléconsultation.

Il est également important de relever que toute utilisation d'un traitement antipyrétique supprime la fièvre et atténue voire supprime les douleurs, symptômes faisant partie des premiers signaux pouvant évoquer une COVID-19 et devant déclencher le test confirmant ou non la présence du virus, il est donc déjà évident que **l'usage d'antipyrétiques introduit un biais en faisant disparaître des symptômes et donc des cas COVID-19 potentiels.**

De plus, il n'échappe à personne que certains symptômes reportés sont à la fois, des réactions possibles à la vaccination et des symptômes de la COVID-19 tels que la fièvre, les frissons, les douleurs musculaires, la diarrhée, les vomissements.

Comment un investigateur pouvait-il différencier des réactions dues à l'injection du produit expérimental et des symptômes COVID-19 lors des téléconsultations, sans examiner le participant, sur la base de quelques données reportées par le participant lui-même ?

Tout participant présentant l'un des symptômes d'intérêt aurait dû, en toute logique, faire un test PCR immédiatement afin de classer le symptôme en effet indésirable ou en COVID-19, **sans laisser la moindre possibilité à l'investigateur d'en décider autrement.**

Cette façon de procéder induit un biais majeur dans l'évaluation de la survenue de la COVID-19 car on l'a bien compris, pas de test PCR signifie pas de COVID-19 symptomatique, tout participant symptomatique sans test PCR est donc classé de fait en succès thérapeutique.

Pire encore, tout participant symptomatique ayant un résultat du test PCR+ via son laboratoire local mais ne parvenant pas à joindre le site investigateur est lui-aussi classé en succès thérapeutique.

Afin de pallier à ce biais majeur, il aurait été bien plus approprié de réaliser des tests PCR, non seulement pour les participants déclarant des symptômes, mais pour tous les participants, ceci aurait également permis de détecter les COVID-19 asymptomatiques qui sont aussi vecteurs de la maladie.

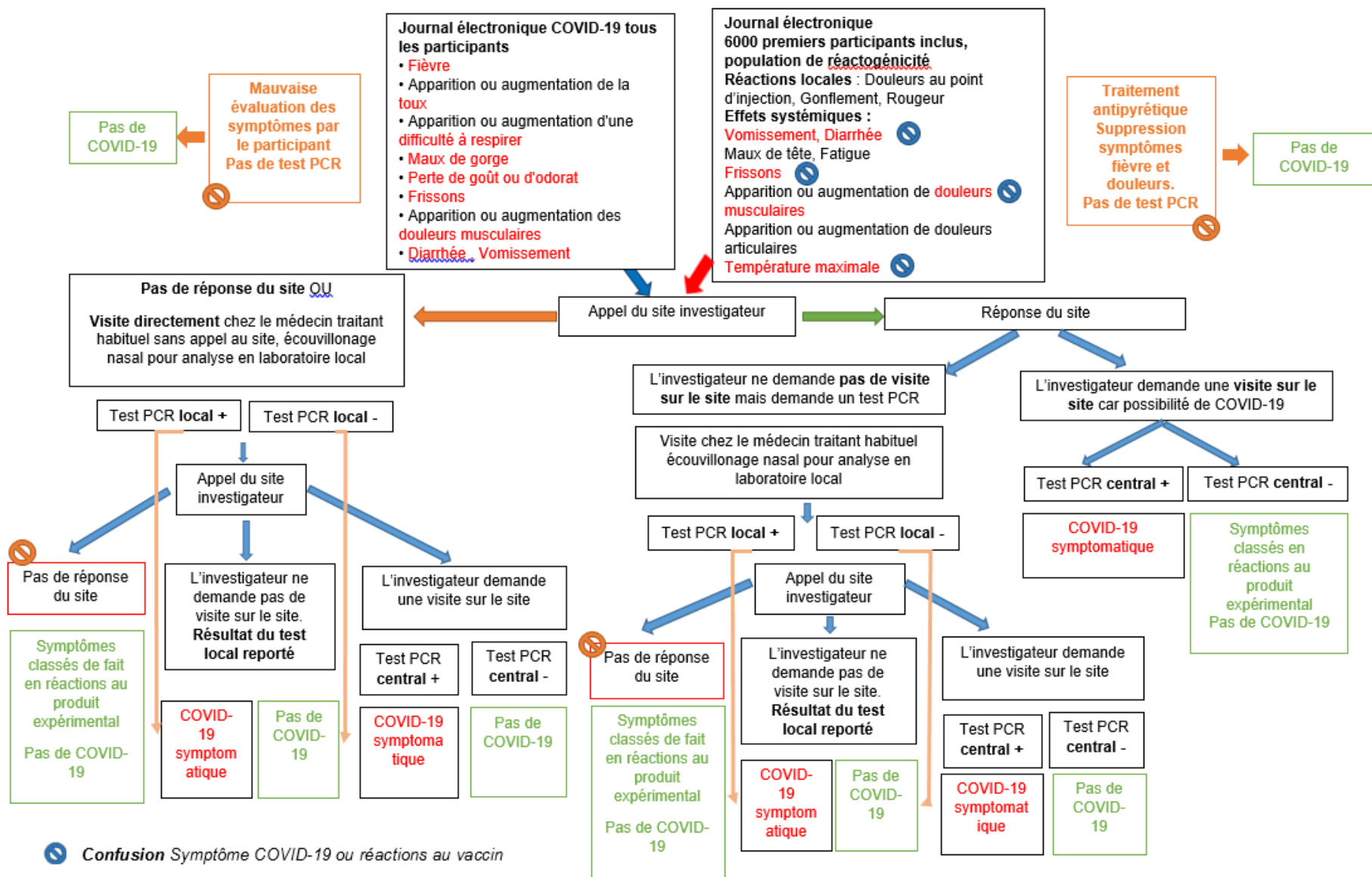
Compte tenu du choix du critère principal en lui-même, nous pouvons déjà conclure que, le vaccin Pfizer ne peut se prévaloir d'empêcher la transmission de la COVID-19 puisque l'efficacité n'est évaluée que sur les cas symptomatiques et non tous les cas COVID-19.

La méthode de diagnostic choisie (résumée sur le schéma page suivante), bien qu'usuelle dans le cadre des essais cliniques sur les vaccins, est fort étonnante dans le cadre d'une pandémie où toute personne atteinte de la COVID-19 pouvait contaminer son entourage lui transmettant une maladie potentiellement mortelle.

Ceci n'a visiblement pas beaucoup inquiété le laboratoire qui a laissé les participants livrés à eux-mêmes sans leur proposer de tests systématiques et réguliers comme on aurait pu s'y attendre.

A la lecture du protocole, il est d'ores et déjà clair que la méthode mise en œuvre pour déterminer la survenue d'un cas COVID-19 symptomatique confirmée par test PCR, critère principal de l'essai, présente de multiples biais qui peuvent sérieusement compromettre les résultats obtenus.

Illustration 28 : Méthode de diagnostic du critère principal, survenue d'un COVID-19 symptomatique confirmé par test PCR



L'ensemble des biais relevés tout au long du processus de détermination des cas COVID-19 symptomatiques conduit à une sous-estimation du nombre de cas, faute de test PCR réalisés.

Afin de pouvoir conclure à l'efficacité sans attendre la fin de l'essai, le protocole prévoyait des analyses intermédiaires du critère principal discuté ci-dessus dès la survenue de 62 cas COVID-19 symptomatiques évaluables, puis 92 cas et enfin 120 COVID-19.

L'analyse finale de tous les critères d'efficacité (primaires et secondaires) devait être effectuée après l'enregistrement d'au moins 164 cas COVID-19 symptomatiques évaluables.

Enfin, l'amendement 10 au protocole du 01 décembre 2020 permet aux participants ayant reçu le placebo de recevoir le BNT162b2 (cf le résumé des changements page 129 du document pdf).

Cet amendement supprime donc toute possibilité de comparer les groupes BNT162b2 et le placebo tant pour l'efficacité que pour la tolérance.

Illustration 29 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 –Résumé des changements

Protocol amendment 10	01 December 2020	<ul style="list-style-type: none">Added the possibility of administering BNT162b2 to participants who originally received placebo, following any local or national recommendations.
-----------------------	------------------	---

Source :

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf

4.3 Résultats des essais

4.3.1 Rapport clinique sur la population des 16 ans et plus du 10 décembre 2020

Au 14 novembre 2020, 43 548 participants avaient été randomisés parmi les 44 820 sélectionnés, 21 220 participants avaient reçu le vaccin et 21 728, le placebo.

Au moment de l'analyse intermédiaire déposée aux autorités de santé, **les données prises en compte sont celles de la période du 27 juillet 2020 au 14 novembre 2020**, date du gel intermédiaire de la base de données, appelé Cutoff comme indiqué sous les tableaux de résultats du rapport.

A cette date, 37 706 participants étaient analysables (18 860 BNT162b2 et 18 846 placebo, la moitié étant suivis depuis plus de 2 mois après l'administration de la 2ème dose de vaccin (50.6% exactement), 91,6 % étaient suivis depuis plus d'un mois après la 1ère injection.

Le détail des temps de suivi des participants est présenté dans le tableau 3 du rapport clinique (page 30).

Illustration 30 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Durée du suivi des participants

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18860) n ^b (%)	Placebo (N ^a =18846) n ^b (%)	Total (N ^a =37706) n ^b (%)
Subjects (%) with length of follow-up of:			
<2 Months	9329 (49.5)	9310 (49.4)	18639 (49.4)
<2 Weeks	363 (1.9)	388 (2.1)	751 (2.0)
≥2 to <4 Weeks	1223 (6.5)	1200 (6.4)	2423 (6.4)
≥4 to <6 Weeks	3239 (17.2)	3235 (17.2)	6474 (17.2)
≥6 to <8 Weeks	4504 (23.9)	4487 (23.8)	8991 (23.8)
≥2 Months	9531 (50.5)	9536 (50.6)	19067 (50.6)
≥8 to <10 Weeks	6296 (33.4)	6329 (33.6)	12625 (33.5)
≥10 to <12 Weeks	2853 (15.1)	2809 (14.9)	5662 (15.0)
≥12 to <14 Weeks	382 (2.0)	398 (2.1)	780 (2.1)

Note: HIV-positive subjects are included in this summary but not included in the analyses of the overall study objectives.

a. N = number of subjects in the specified group, or the total sample. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of subjects with the specified characteristic.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (10:49) Source Data: adsl Table Generation: 18NOV2020 (05:34)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
./nda2_unblinded/C4591001_IA_P3_2MPD2/adsl_s005_fup_time_d2_saf

Source: <https://www.fda.gov/media/144246/download>

Parmi les 37706 participants, **seulement 780 étaient suivis plus de 3 mois au moment de l'analyse intermédiaire**, soit 2.1 % de la population des participants.

Les recommandations de l'OMS de 2010, dans la section « 2.13 Follow-up in clinical trials », « 2.13 Suivi dans les essais cliniques » demandaient une **durée de suivi d'un an pour établir l'efficacité et 6 mois pour la tolérance**.

Illustration 31 : Recommandations de l'OMS de 2010

2.13 Follow-up in clinical trials
It is expected that there will be a follow-up of at least 6-months in clinical trials after the last dose of the vaccine, for safety assessment. This should be active and not reliant on spontaneous reports.
For efficacy and immunogenicity assessment longer follow-up, of at least one year, may be expected depending on the clinical endpoint requirements. Applicants are directed to guidance documents on specific vaccines for further information.
Immunogenicity assessment before and after the booster dose will be required for vaccines given as a booster dose.

Source :

https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/clinical_considerations_oct10.pdf?ua=1

En octobre 2020, la FDA rédigeait des recommandations spéciales pour les vaccins COVID-19 dans un document appelé, « **Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19** », « **Autorisation d'Urgence pour les vaccins contre la COVID-19** ».

Source : <https://www.fda.gov/media/142749/download>

La préface indique clairement dans la section Public Comment que ce document a été **mis en application sans relecture publique** comme il en est l'usage.

Ce document réduit la durée minimale d'observation des participants à 2 mois médian, c'est à dire que 50 % d'entre eux peuvent être suivis moins de 2 mois pour établir l'efficacité et la tolérance comme le stipule clairement le paragraphe c. de la page 11

Illustration 32 : Autorisation d'utilisation d'urgence de vaccins pour prévenir un COVID-19- Section C-3.c. Information Tolérance et efficacité

- c. Data from Phase 3 studies should include a median follow-up duration of at least two months after completion of the full vaccination regimen to help provide adequate information to assess a vaccine's benefit-risk profile, including: adverse events; cases of severe COVID-19 disease among study subjects; and cases of COVID-19 occurring during the timeframe when adaptive (rather than innate) and memory immune responses to the vaccine would be responsible for a protective effect.

Source : <https://www.fda.gov/media/142749/download>

Ces nouvelles recommandations émises dans l'urgence sont donc contraires à toutes les recommandations précédentes, mêmes ses propres recommandations rédigées en juin 2020 ; qui permettaient d'obtenir des résultats valides et fiables.

Les résultats de la page 55 du rapport clinique (cf Illustration 33) portent sur la première apparition de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 sur les participants sans preuve d'infection avant 7 jours après la dose 2. Ils indiquent que, sur les 18 198 participants ayant reçu le BNT162b2, 8 ont été diagnostiqués COVID-19 symptomatiques selon la définition et la méthode de diagnostic utilisée, soit 0.0439 % versus 162 dans le groupe placebo, soit 0.884 %.

L'efficacité a été calculée de la manière suivante
 Risque relatif (RR)= $\frac{8 / 18\ 198}{162 / 18\ 328} = \frac{0.0439}{0.8840} = 0.0497$

Efficacité du vaccin = 1- RR = 1-0.0497=95 %

L'intervalle crédible à 95 % pour la VE était de 90,3 % à 97,6 % (intervalle de confiance à 95% indiqué dans le tableau ci-dessous), ce qui indique que la VE réelle est d'au moins 90,3 % avec une probabilité de 97,5 % (seuil d'erreur de 2.5 % pour conclure à l'efficacité) compte tenu des données observées.

Illustration 33 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d'efficacité – COVID-19 symptomatiques- Rapport de 92 pages

Table 9. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Subjects Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population							
Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI)	Pr (VE >30% data)^f
	BNT162b2 (30 µg) (N^a=18198)		Placebo (N^a=18325)				
	n^b	Surveillance Time^c (n^{2d})	n^b	Surveillance Time^c (n^{2d})			
First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95.0	(90.3, 97.6)	>0.9999

Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.
 Note: Subjects who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.
 a. N = number of subjects in the specified group.
 b. n¹ = Number of subjects meeting the endpoint definition.
 c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.
 d. n² = Number of subjects at risk for the endpoint.
 e. Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details.
 f. Posterior probability (Pr) was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details.
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adc19ef Table Generation: 17NOV2020 (16:46)
 (Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_Efficacy_FA_164/adc19ef_ve_cov_7pd2_wo_eval

Source: <https://www.fda.gov/media/144246/download>

Un 2eme rapport a été présenté par le laboratoire lors du “*Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee*” du 10 Décembre 2020, celui-ci ne comportant que 53 pages au lieu des 92 de l’autre rapport.

Source <https://www.fda.gov/media/144245/download>

La page 24 non numérotée présente exactement les mêmes résultats que l’autre rapport incluant des résultats par strate d’âge, ce qui confirme qu’il s’agit bien des mêmes résultats sur les mêmes périodes d’observation.

Illustration 34 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Résultats d’efficacité – Résultats d’efficacité COVID-19 symptomatiques - Rapport de 53 pages

5.2.5. Vaccine Efficacy				
Primary Efficacy Analyses				
Efficacy Results – Primary Endpoint (Evaluable Efficacy Population)				
<p>For the first primary efficacy endpoint, vaccine efficacy (VE) for BNT162b2 against confirmed COVID-19 was evaluated in participants <u>without</u> evidence of prior SARS-CoV-2 infection prior to 7 days after Dose 2. For the second primary efficacy endpoint, VE for BNT162b2 against confirmed COVID-19 was evaluated in participants <u>with and without</u> evidence of prior SARS-CoV-2 infection prior to 7 days after Dose 2. Cases were counted from 7 days after Dose 2 for both endpoints. The criterion for success was met if the posterior probability that true vaccine efficacy >30% conditioning on the available data was >99.5% at the final analysis.</p> <p>For participants without evidence of SARS-CoV-2 infection prior to 7 days after Dose 2, VE against confirmed COVID-19 occurring at least 7 days after Dose 2 was 95.0%. The case split was 8 COVID-19 cases in the BNT162b2 group compared to 162 COVID-19 cases in the placebo group (Table 6). The 95% credible interval for the vaccine efficacy was 90.3% to 97.6%, indicating that the true VE is at least 90.3% with a 97.5% probability, which met the pre-specified success criterion.</p>				
<p>Table 6. Final Analysis of Efficacy of BNT162b2 Against Confirmed COVID-19 From 7 Days After Dose 2 in Participants Without Evidence of Prior SARS-CoV-2 Infection - Evaluable Efficacy Population</p>				
Pre-specified Age Group	BNT162b2 N ^a = 18198 Cases n1 ^b Surveillance Time ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =18325 Cases n1 ^b Surveillance Time ^c (n2 ^d)	Vaccine Efficacy % (95% CI)	Met Predefined Success Criterion ^e
All participants	8 2.214 (17411)	162 2.222 (17511)	95.0 (90.3, 97.6) ^e	Yes
16 to 55 years	5 1.234 (9897)	114 1.239 (9955)	95.6 (89.4, 98.6) ^f	NA
> 55 years and older	3 0.980 (7500)	48 0.983 (7543)	93.7 (80.6, 98.8) ^f	NA
<p>^aSuccess criterion: the posterior probability that true vaccine efficacy > 30% conditioning on the available data is >99.5% at the final analysis</p> <p>^b N = number of participants in the specified group.</p> <p>^c n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.</p> <p>^d Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.</p> <p>^e n2 = Number of participants at risk for the endpoint.</p> <p>^f Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time.</p> <p>^g Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted to the surveillance time.</p>				

Source : <https://www.fda.gov/media/144245/download>

Ce document fait mention page 42 de cas suspectés de COVID mais non confirmés par test PCR, paragraphe qui a disparu de l'autre rapport pourtant présenté le même jour.

Illustration 35 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Cas suspectés de COVID-19 - Rapport de 53 pages

Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine
VRBPAC Briefing Document

Suspected COVID-19 Cases

As specified in the protocol, suspected cases of symptomatic COVID-19 that were not PCR-confirmed were not recorded as adverse events unless they met regulatory criteria for seriousness. Two serious cases of suspected but unconfirmed COVID-19 were reported, both in the vaccine group, and narratives were reviewed. In one case, a 36-year-old male with no medical comorbidities experienced fever, malaise, nausea, headache and myalgias beginning on the day of Dose 2 and was hospitalized 3 days later for further evaluation of apparent infiltrates on chest radiograph and treatment of dehydration. A nasopharyngeal PCR test for SARS-CoV-2 was negative on the day of admission, and a chest CT was reported as normal. The participant was discharged from the hospital 2 days after admission. With chest imaging findings that are difficult to reconcile, it is possible that this event represented reactogenicity following the second vaccination, a COVID-19 case with false negative test that occurred less than 7 days after completion of the vaccination series, or an unrelated infectious process. In the other case, a 66-year-old male with no medical comorbidities experienced fever, myalgias, and shortness of breath beginning 28 days post-Dose 2 and was hospitalized one day later with abnormal chest CT showing a small left-sided consolidation. He was discharged from the hospital 2 days later, and multiple nasopharyngeal PCR tests collected over a 10-day period beginning 2 days after symptom onset were negative. It is possible, though highly unlikely, that this event represents a COVID-19 case with multiple false negative tests that occurred more than 7 days after completion of the vaccination regimen, and more likely that it represents an unrelated infectious process.

Among 3410 total cases of suspected but unconfirmed COVID-19 in the overall study population, 1594 occurred in the vaccine group vs. 1816 in the placebo group. Suspected COVID-19 cases that occurred within 7 days after any vaccination were 409 in the vaccine group vs. 287 in the placebo group. It is possible that the imbalance in suspected COVID-19 cases occurring in the 7 days postvaccination represents vaccine reactogenicity with symptoms that overlap with those of COVID-19. Overall though, these data do not raise a concern that protocol-specified reporting of suspected, but unconfirmed COVID-19 cases could have masked clinically significant adverse events that would not have otherwise been detected.

Source : <https://www.fda.gov/media/144245/download>

On y apprend que, pendant l'essai, **3410 COVID 19 ont été suspectés mais non confirmés**, 1594 se sont produits dans le groupe vaccinal contre 1816 dans le groupe placebo.

Les cas suspects qui se sont produits dans les 7 jours suivant toute vaccination étaient 409 dans le groupe vaccinal contre 287 dans le groupe placebo.

Le point restant à éclaircir est la raison pour laquelle 3410 cas n'ont pas été confirmés par test PCR. **Les cas ont-ils été non confirmés car le dosage PCR en était négatif ou non confirmés car le test PCR n'a pas été réalisé par le centre ?**

Il faudrait donc disposer du nombre de tests PCR réalisés pour les **3410 cas COVID 19 suspectés mais non confirmés.**

Si le critère principal avait été basé sur le nombre de participants symptomatiques, ce qui est un critère pertinent puisque ce sont ces patients qui se rendent dans les hôpitaux, on aurait eu, au minimum 417 cas pour le BNT162b2 (8+409) et 449 cas pour le placebo (162+287), ce qui aurait donné lieu à une efficacité de 0.065% !

En supposant que 30 % de ces cas étaient positifs à partir de 7 jours après la dose 2, on rajouterait 123 cas au 8 cas pour le groupe BNT162b2, soit 131 cas. Pour le placebo, on obtiendrait 86 cas supplémentaires à ajouter aux 162 déjà observés, soit 148 cas.

Le calcul de l'efficacité serait alors de 46.8 %, bien loin des 95 % annoncé.

Quand on diminue le pourcentage de cas COVID-19, on augmente donc l'efficacité (voir l'illustration 36: Simulation Efficacité du vaccin).

Cet élément va dans le sens d'une sous-estimation du nombre de cas COVID-19 faute de réalisation de test PCR.

Illustration 36 : Simulation Efficacité du vaccin

Hypothèse % de cas +	BNT162b2	Placebo	BNT162b2	Placebo	IRR	VE
30%	122,7	86,1	0,720	1,353	0,532	0,468
25%	102,25	71,75	0,604	1,277	0,473	0,527
20%	81,8	57,4	0,495	1,195	0,414	0,586
15%	12,27	8,61	0,110	0,933	0,118	0,882
10%	1,227	0,861	0,049	0,889	0,056	0,944

Avec une efficacité inférieure à 50%, le vaccin n'aurait pas pu être utilisé en urgence, car le document "*Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19*" précise qu'une efficacité du vaccin supérieure à 50% est nécessaire pour obtenir une utilisation en urgence. Cela rend les cas suspects mais non confirmés de covid-19 encore plus suspects.

Illustration 37 : FDA - Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 – Seuil d'efficacité

E. Statistical Considerations

- To ensure that a widely deployed COVID-19 vaccine is effective, the primary efficacy endpoint point estimate for a placebo-controlled efficacy trial should be at least 50%, and the statistical success criterion should be that the lower bound of the appropriately alpha-adjusted confidence interval around the primary efficacy endpoint point estimate is >30%.
 - The same statistical success criterion should be used for any interim analysis designed for early detection of efficacy.
 - A lower bound $\leq 30\%$ but $> 0\%$ may be acceptable as a statistical success criterion for a secondary efficacy endpoint, provided that secondary endpoint hypothesis testing is dependent on success on the primary endpoint.

Source: *Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19; Guidance for Industry (fda.gov) - U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research June 2020 - <https://www.fda.gov/media/139638/download>*

Il est intéressant de noter que l'efficacité vaccinale était moindre, 82%, en tenant compte des cas COVID-19 symptomatiques à partir de la dose 1.

Ceci montre à quel point le choix du critère principal d'efficacité influe sur le résultat puisqu'il y a une perte de 13 % en comptant à partir de la dose 1 et non plus de la dose 2.

Illustration 38 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Résultats d'efficacité – Résultats d'efficacité COVID-19 symptomatiques à partir de la dose 1 - Rapport de 92 pages

Table 11. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Dose 1 All-Available Efficacy Population

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI ^e)
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =21669)		Placebo (N ^a =21686)			
	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)		
First COVID-19 occurrence after Dose 1	50	4.015 (21314)	275	3.982 (21258)	82.0	(75.6, 86.9)
After Dose 1 to before Dose 2	39		82		52.4	(29.5, 68.4)
Dose 2 to 7 days after Dose 2	2		21		90.5	(61.0, 98.9)
≥7 Days after Dose 2	9		172		94.8	(89.8, 97.6)

Abbreviations: VE = vaccine efficacy.
a. N = number of subjects in the specified group.
b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.
c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from Dose 1 to the end of the surveillance period.
d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.
e. Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method (adjusted for surveillance time for overall row).

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adc19ef Table Generation: 18NOV2020 (17:06)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
./nda2_unblinded/C4591001_Efficacy_FA_164/adc19ef_ve_cov_pdl_aai

Source: <https://www.fda.gov/media/144246/download>

Concernant les cas sévères dans les 7 jours après la dose 2, les résultats sur l'efficacité vaccinale (VE) annoncée était de 66,4 %, cependant, l'intervalle de confiance de la VE de (-124.8,96.3) **ne permettait pas de conclure à une différence entre le BNT162b2 et le placebo pour ce critère** comme indiqué à la page 65 du rapport clinique (cf Illustration 39 ci-dessous), par manque de cas.

Illustration 39 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d'efficacité – COVID-19 sévères- Rapport de 92 pages

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI ^e)	Pr (VE >30% data) ^f
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198)		Placebo (N ^a =18325)				
	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)			
First severe COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2	1	2.215 (17411)	3	2.232 (17511)	66.4	(-124.8, 96.3)	0.7429

Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.
 Note: Subjects who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.
 a. N = number of subjects in the specified group.
 b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.
 c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.
 d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.
 e. Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details.
 f. Posterior probability (Pr) was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details.
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adc19ef Table Generation: 17NOV2020 (16:47)
 (Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
 ./nda2_unblinded/C4591001_Efficacy_FA_164/adc19ef_ve_sev_cov_7pd2_wo_eval

Source: <https://www.fda.gov/media/144246/download>

Au 10 décembre 2020, il était donc erroné d'affirmer que le BNT162b2 protégeait des cas sévères après deux doses tels que définis dans le protocole.

Concernant les réactions reportées par le participant sur le carnet électronique, seul le rapport de 53 pages donne les nombres et proportions de participants avec un événement, le rapport de 92 pages ne présentant que des graphiques rendant les pourcentages difficilement lisibles.

Sur la sous-population des participants âgés de 18 à 55 ans ayant un accès au journal électronique, 2045 BNT162b2 et 2053 placebo après la dose 2 2 (pages 35 et 36 du rapport), on note bien davantage d'utilisation d'antipyrétiques dans le groupe BNT162b2 (45%) que dans le groupe placebo (12.6%).

La présence d'une fièvre ≥ 38 , les frissons, douleurs musculaires sont également beaucoup plus déclarés avec, respectivement 15.8%, 35.1% et 37.3% versus 0.5%, 3.8% et 8.2% pour le placebo.

Les résultats étaient similaires pour les plus de 55 ans (pages 37 et 38 du rapport) en termes d'écart entre le BNT162b2 et placebo mais avec un report moindre de symptômes, peut-être dû au maniement du carnet électronique, ce qui pourrait indiquer une sous-estimation des symptômes chez les participants âgés.

Illustration 40 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Effets indésirables attendus après la dose 2 – Population des 18 à 55 ans / Population des plus de 55 ans - Rapport de 53 pages

Adverse Event	18 to 55 Years of Age		>55 Years of Age and Older	
	BNT162b2 Dose 2 N=2045 n (%)	Placebo Dose 2 N=2053 n (%)	BNT162b2 Dose 2 N=1660 n (%)	Placebo Dose 2 N=1646 n (%)
Fever				
$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	331 (15.8)	10 (0.5)	181 (10.9)	4 (0.2)
$>38.0^{\circ}\text{C}$ to 38.4°C	194 (9.2)	5 (0.2)	131 (7.9)	2 (0.1)
$>38.4^{\circ}\text{C}$ to 38.9°C	110 (5.2)	3 (0.1)	45 (2.7)	1 (0.1)
$>38.9^{\circ}\text{C}$ to 40.0°C	26 (1.2)	2 (0.1)	5 (0.3)	1 (0.1)
$>40.0^{\circ}\text{C}$	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chills^a				
Any	737 (35.1)	79 (3.8)	377 (22.7)	46 (2.8)
Mild	359 (17.1)	65 (3.1)	199 (12.0)	35 (2.1)
Moderate	333 (15.9)	14 (0.7)	161 (9.7)	11 (0.7)
Severe	45 (2.1)	0 (0.0)	17 (1.0)	0 (0.0)
New or worsened muscle pain^a				
Any	783 (37.3)	173 (8.2)	477 (28.7)	87 (5.3)
Mild	326 (15.5)	111 (5.3)	202 (12.2)	57 (3.5)
Moderate	410 (19.5)	59 (2.8)	259 (15.6)	29 (1.8)
Severe	47 (2.2)	3 (0.1)	16 (1.0)	1 (0.1)
Use of antipyretic or pain medication	945 (45.0)	266 (12.6)	625 (37.7)	161 (9.8)

Source : <https://www.fda.gov/media/144245/download>

A noter que la population de réactogénicité étant une sous-population de la population générale, il aurait été important de s'assurer qu'elle représente la population générale en terme d'âge, sexe, comorbidités...

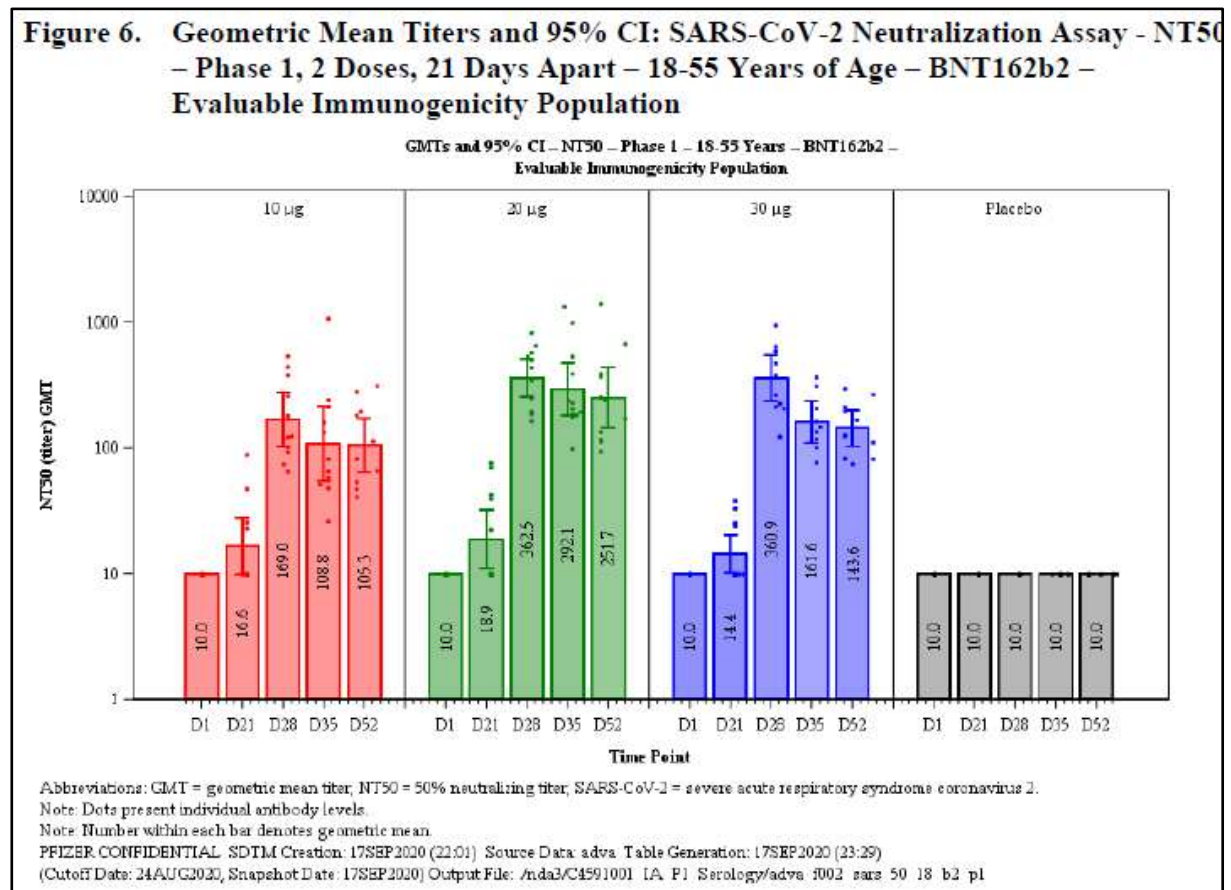
Concernant la durée de la protection évaluée par le dosage des anticorps, l'illustration 41 (page 26 du rapport), présente le dosage moyen des anticorps neutralisants sur les participants âgés de 18 à 55 ans, l'illustration 42 (page 27 du rapport clinique), le dosage de ces mêmes anticorps sur les participants âgés de plus de 65 ans, et ce, pour la phase 1/2.

Il est important de noter que le laboratoire connaissait les produits administrés à chaque participant puisqu'il n'était pas en aveugle (cf paragraphe 6.3.3-Blinding of the Sponsor).

On remarque, que, sous les 2 graphiques, la date de cutoff était le 24 août 2020 et non pas le 14 novembre comme pour les autres résultats. Le dosage des anticorps neutralisants étaient présentés pour les jours J1, J21, J28, J35 et J52 les J28 à 52 étant donc réalisés post dose 2. **On observait déjà une diminution de l'immunité à J52** quelle que soit la dose 10 µg, 20 µg ou 30 µg, dose finalement choisie le 27 juillet.

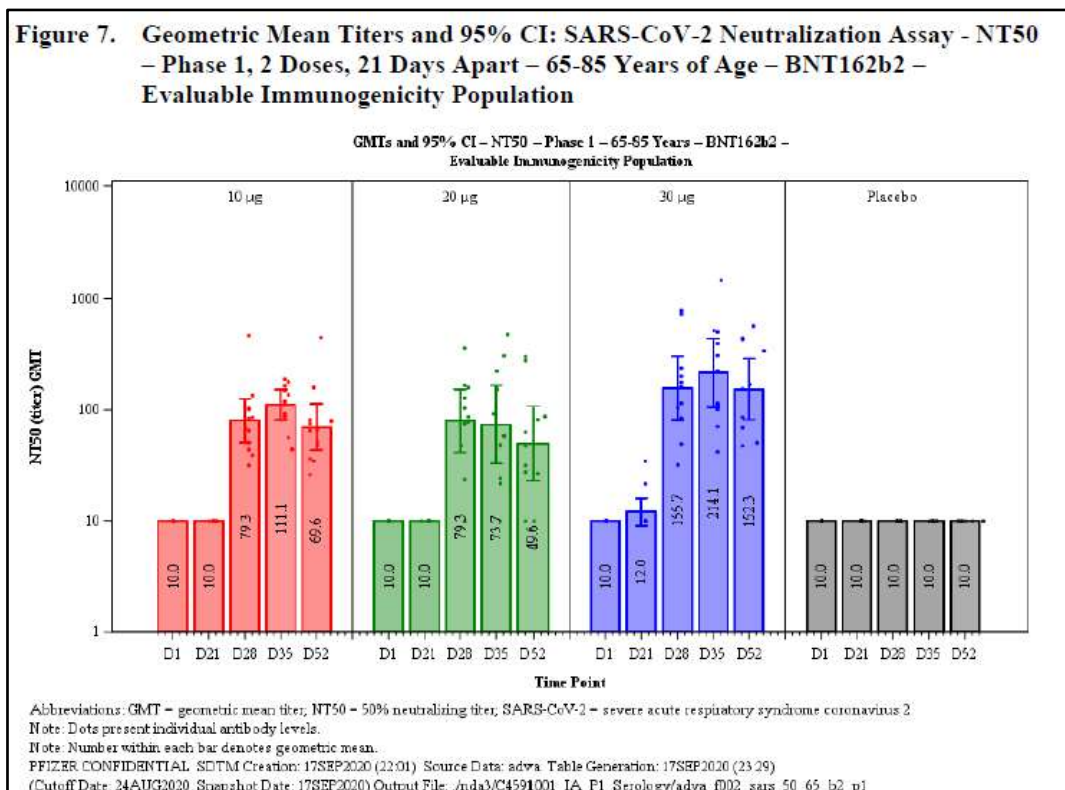
Il est fort étonnant qu'aucun résultat n'ait été disponible après le 24 août pour la phase 1 non terminée quand on voit l'empressement du laboratoire à gérer l'avancement de ses essais cliniques.

Illustration 41 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d'immunogénicité – Phase 1,2 – 18-55 ans – Rapport de 92 pages



Source: <https://www.fda.gov/media/144246/download>

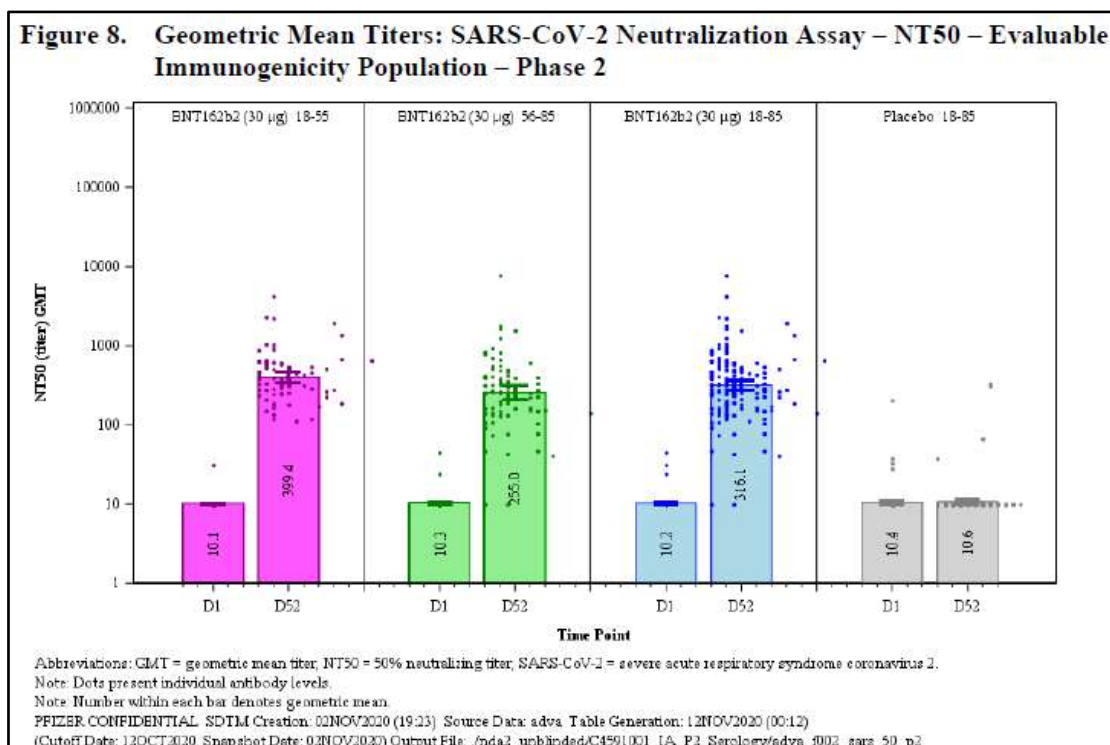
Illustration 42 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d’immunogénicité – Phase 1,2 – 65-85 ans – Rapport de 92 pages



Source: <https://www.fda.gov/media/144246/download>

Pour la phase 2, les résultats n’étaient présentés que pour J1 et J52 (cf Illustration 43 page 35 du rapport), les dosages intermédiaires ayant été supprimés pour une raison inconnue.

Illustration 43 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Résultats d’immunogénicité – 65-85 ans - Rapport de 92 pages



Source: <https://www.fda.gov/media/144246/download>

A noter que l'on apprend dans le document « *Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19* » rédigé par la FDA qu'aucun marqueur immunitaire n'a été identifié pour établir une protection contre la COVID-19. Les anticorps neutralisants ont donc été utilisés, faute de mieux, pour évaluer l'immunogénicité.

Illustration 44 : FDA - Autorisation d'utilisation d'urgence de vaccins pour prévenir un COVID-19 - Prélèvements pour les critères d'immunogénicité

4. Assays for assessment of immunogenicity endpoints

The assays used to assess immunogenicity endpoints of clinical studies should be identified. Even though an immune marker predictive of protection against COVID-19 has not been established to date, depending on the vaccine construct, neutralizing antibody may be considered a relevant measure of immunogenicity.

Source : « *Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19 - Guidance for Industry* » , « *Autorisation d'Urgence pour les vaccins contre la COVID-19* » . <https://www.fda.gov/media/142749/download>

4.3.2 Rapport clinique sur la population des 12-15 ans du 9 avril 2021

Dans le rapport du 9 avril 2021 les résultats des analyses sont présentés pour **2260 participants âgés de 12-15**, 1131 ayant reçu une injection de BNT162b2, 1129 ayant reçu le placebo.

Comme pour la population des plus de 16 ans, le temps de suivi n'excède pas 3 mois avec 42 % étant suivi moins de 2 mois, soit 60 jours.

Illustration 45 : Pfizer - Rapport clinique du 9 avril 2021 – Temps de suivi des participants (p 13)

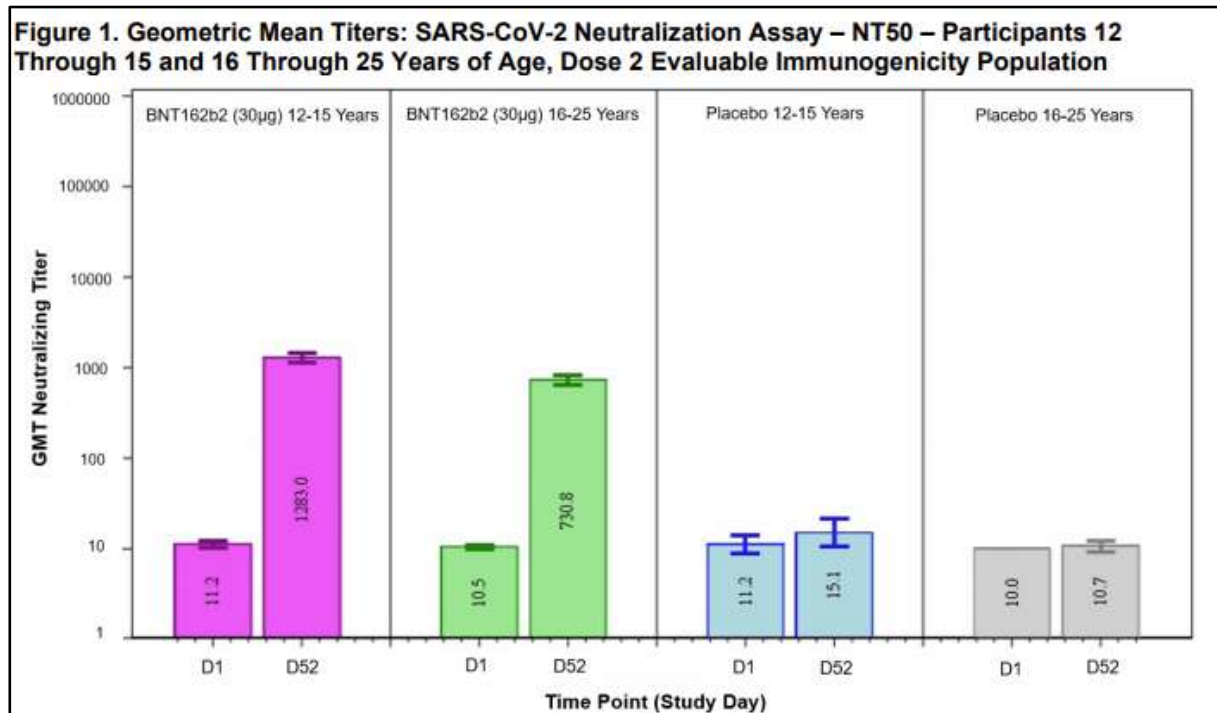
Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA Amendment Review Memorandum			
Table 3. Follow-up Duration After Dose 2, Participants 12 Through 15 Years of Age, Safety Population			
	Vaccine Group (as Administered)		Total (N ^a =2260) n ^b (%)
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =1131) n ^b (%)	Placebo (N ^a =1129) n ^b (%)	
Length of Follow-up ^c			
<1 Month	13 (1.1)	25 (2.2)	38 (1.7)
≥1 Month to <2 months	458 (40.5)	456 (40.4)	914 (40.4)
≥2 Months to <3 months	612 (54.1)	599 (53.1)	1211 (53.6)
≥3 Months	48 (4.2)	49 (4.3)	97 (4.3)

Source: EUA 27034.132, eua-amend-12-15-years.pdf, Table 3, page 20.
^a N=number of subjects in the specified group, or the total sample. This value is the denominator for the percentage calculations.
^b n=number of subjects with the specified characteristic.
^c Length of follow-up is the total exposure from Dose 2 to cutoff date or the date of unblinding, whichever date was earlier.

Source : <https://www.fda.gov/media/148542/download>

Comme pour le rapport précédent, les dosages des anticorps ne sont présentés qu'au jour 1 et au jour 52 (page 20 du rapport), du fait de la durée réduite du suivi, aucun résultat n'était fourni à plus de 2 mois.

Illustration 46 : Pfizer - Rapport clinique du 9 avril 2021 - Evaluation de l'immunogénicité



Source : <https://www.fda.gov/media/148542/download>

A la page 38 du rapport sont énumérés (cf Illustration 47), **les bénéfices inconnus et les lacunes dans les données associées au vaccin COVID-19 de Pfizer-BioNTech lorsqu'il est utilisé chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans ; ils sont les mêmes que ceux détaillés dans le mémorandum autorisant le vaccin pour une utilisation d'urgence chez les personnes âgées de 16 ans et plus. Ils sont relatifs à :**

- *Durée de la protection*
- *Efficacité dans certaines populations à haut risque de COVID-19 sévère*
- *Efficacité chez les personnes déjà infectées par le SARS-CoV-2*
- *Efficacité future du vaccin, influencée par les caractéristiques de la pandémie*
- *L'évolution du virus et/ou les effets potentiels des co-infections.*
- *Efficacité du vaccin contre l'infection asymptomatique*
- *Efficacité du vaccin contre les effets à long terme de la maladie COVID-19*
- *Efficacité du vaccin contre la mortalité*
- *Efficacité du vaccin contre la transmission du SARS-CoV-2. »*

Illustration 47 : Pfizer - Rapport clinique du 9 avril 2021 - Bénéfices inconnus et données manquantes

5.2 Unknown Benefits/Data Gaps

The unknown benefits and data gaps associated with the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine when used in adolescents 12-15 years of age are the same as those detailed in the memorandum authorizing the vaccine for emergency use in for the individuals 16 years of age and older.¹ They relate to:

- Duration of protection
- Effectiveness in certain populations at high risk of severe COVID-19
- Effectiveness in individuals previously infected with SARS-CoV-2
- Future vaccine effectiveness as influenced by characteristics of the pandemic, changes in the virus, and/or potential effects of co-infections
- Vaccine effectiveness against asymptomatic infection
- Vaccine effectiveness against long-term effects of COVID-19 disease
- Vaccine effectiveness against mortality
- Vaccine effectiveness against transmission of SARS-CoV-2

This EUA Amendment provides additional insight for the following unknown benefit/data gap that was previously considered:

Effectiveness in pediatric populations

The study enrollment is limited to participants 12 years of age and older. No data are available at this time to evaluate the vaccine effectiveness in children under 12 years of age.

Source : <https://www.fda.gov/media/148542/download>

La longue liste énumérée concernant la non-connaissance d'un produit utilisé depuis près de 6 mois en vie réelle sur des millions de personnes apparaît plus qu'inquiétante.

Pfizer reconnaît ici, bien que de manière détournée, **l'impuissance de son vaccin à agir contre les infections asymptomatiques et donc de fait à freiner la transmission du virus**, comme déjà démontré précédemment dans ce rapport, le critère principal choisi ne pouvant prétendre à une quelconque efficacité en la matière.

En dépit de ces incertitudes, la FDA autorisait l'utilisation d'urgence pour les 12-15 ans le 10 mai 2021.

4.3.3 Rapport clinique sur les 5-11 ans du 26 Octobre 2021

Dans le rapport clinique du 26 octobre 2021 qui porte sur une population très jeune puisqu'il s'agit de **près de 2300 enfants âgés de 5 à 11 ans**, comme pour les rapports précédents, les participants n'ont été suivi que sur un temps médian de 2 mois, 95.1 % des participants étant observés entre 2 et 3 mois avec un maximum de 2 mois et demi comme indiqué dans le rapport page 26.

Illustration 48 : Pfizer - Rapport clinique du 26 octobre 2021 - Durée de suivi chez les participants de 5 à 12 ans

BNT162b2 VRBPAC Briefing Document			
Table 1. Follow-up Time After Dose 2 - Phase 2/3 - 5 to <12 Years of Age - Safety Population			
	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 10 µg (N ^a =1518) n ^b (%)	Placebo (N ^a =750) n ^b (%)	Total (N ^a =2268) n ^b (%)
Time from Dose 2 to cutoff date			
<1 Month	7 (0.5)	4 (0.5)	11 (0.5)
≥1 Month to <2 months	67 (4.4)	32 (4.3)	99 (4.4)
≥2 Months to <3 months	1444 (95.1)	714 (95.2)	2158 (95.1)
≥3 Months	0	0	0
Mean (SD)	2.2 (0.19)	2.2 (0.22)	2.2 (0.20)
Median	2.3	2.3	2.3
Min, max	(0.0, 2.5)	(0.0, 2.5)	(0.0, 2.5)
Note: Follow-up time was calculated from Dose 2 to the cutoff date or withdrawal date or the date of unblinding (per protocol), whichever date was earlier. Follow-up time after Dose 2 for participants who did not receive Dose 2 was counted as 0. a. N = number of participants in the specified group, or the total sample. This value is the denominator for the percentage calculations. b. n = Number of participants with the specified characteristic.			

Source : <https://www.fda.gov/media/153409/download>

Dans la section d'évaluation du rapport bénéfice / risque page 11, il est clairement indiqué « **le nombre de participants au programme de développement clinique actuel est trop faible pour détecter les risques potentiels de myocardite associés à la vaccination. L'innocuité à long terme du vaccin contre la COVID-19 chez les participants âgés de 5 à <12 ans sera étudiée dans 5 études d'innocuité post-autorisation, y compris une étude de suivi de 5 ans visant à évaluer les séquelles à long terme de la myocardite / péricardite post-vaccination.** »

Illustration 49 : Pfizer - Rapport clinique du 26 octobre 2021 – Conclusion sur le Risque/bénéfice global

BNT162b2
VRBPAC Briefing Document

Overall Risk-Benefit Conclusions

COVID-19 continues to be a serious and potentially fatal or life-threatening infection for children and there is a significant unmet medical need in the 5 to <12 years of age population.

Two primary doses of the 10 µg BNT162b2 vaccine given 3 weeks apart in 5 to <12 years of age have shown a favorable safety and tolerability profile, robust immune responses against all variants of concern and high VE against symptomatic COVID-19 in a period where the delta variant was predominant.

The number of participants in the current clinical development program is too small to detect any potential risks of myocarditis associated with vaccination. Long-term safety of COVID-19 vaccine in participants 5 to <12 years of age will be studied in 5 post-authorization safety studies, including a 5-year follow-up study to evaluate long term sequelae of post-vaccination myocarditis/pericarditis.

Israeli safety surveillance databases suggest that incidence rates of rare post-vaccination myocarditis peaks in individuals 16 to 19 years of age males and declines in adolescents 12 to 15 years of age. In addition, the dose for children 5 to <12 years of age is 1/3 of the dose given to older vaccinees (10 µg vs. 30 µg). Based on this information, it is reasonable to predict that post-vaccine myocarditis rates are likely to be even lower in 5 to <12 years of age than those observed in adolescents 12 to 15 years of age.

Source : <https://www.fda.gov/media/153409/download>

Cet aveu que les effets graves tels que les myocardites/péricardites ne peuvent pas apparaître dans les résultats de tolérance de l'essai clinique est la preuve que la taille de l'échantillon calculé ne permet pas de détecter les effets indésirables graves. **Ceci est donc un aveu de la non-validité des résultats de tolérance présentés dans le rapport fourni.**

5 Effets indésirables en vie réelle

Comme prévu par la réglementation de la Pharmacovigilance, le promoteur reste responsable de la gestion des données d'innocuité postérieures à l'autorisation de mise sur le marché.

Les effets déclarés proviennent de sources multiples

- La base de données du laboratoire lui-même contenant les cas signalés spontanément
- Les cas signalés aux autorités sanitaires
 - EudraVigilance en Europe, <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
 - VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) aux Etats-Unis, www.vaers.hhs.gov
- Les cas publiés dans la littérature médicale,
- Les cas issus de programmes de marketing parrainés par le laboratoire,
- Les cas identifiés études non interventionnelles
- Les cas d'effets indésirables graves rapportés dans le cadre d'études cliniques,

Tous les cas doivent être reportés ; indépendamment de l'évaluation de la causalité, c'est l'analyse des cas qui permettra de calculer des signaux de sécurité pour la détection des effets indésirables de médicaments non mis en évidence dans les essais cliniques et d'évaluer les associations causales potentielles entre un événement et le produit et de mettre à jour la liste des risques identifiés lors de la prise du produit par les personnes.

5.1 Analyse des effets indésirables par Pfizer

Le document « **5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports** » - **5.3.6 Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation** » présente une analyse des données cumulatives sur l'innocuité après l'autorisation de mise sur le marché, aux États-Unis et à l'étranger ainsi qu'une analyse cumulative des risques importants identifiés, risques potentiels importants et Informations manquantes.

Du 01 décembre 2020 jusqu'au 28 février 2021, 42 086 rapports de cas figurent dans la base de données, 25 379 médicalement confirmés et 16 707 non médicalement confirmés, contenant 158 893 événements 34 762 aux États-Unis, 13 739 au Royaume-Uni, 13 404 en Italie 7 324 ont été répartis dans 56 autres pays.

Parmi les 42 086 rapports, 1223 décès sont reportés, soit près de 3 % (cf ci-dessous).

Illustration 50 : Pfizer- Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021 – Analyse générale

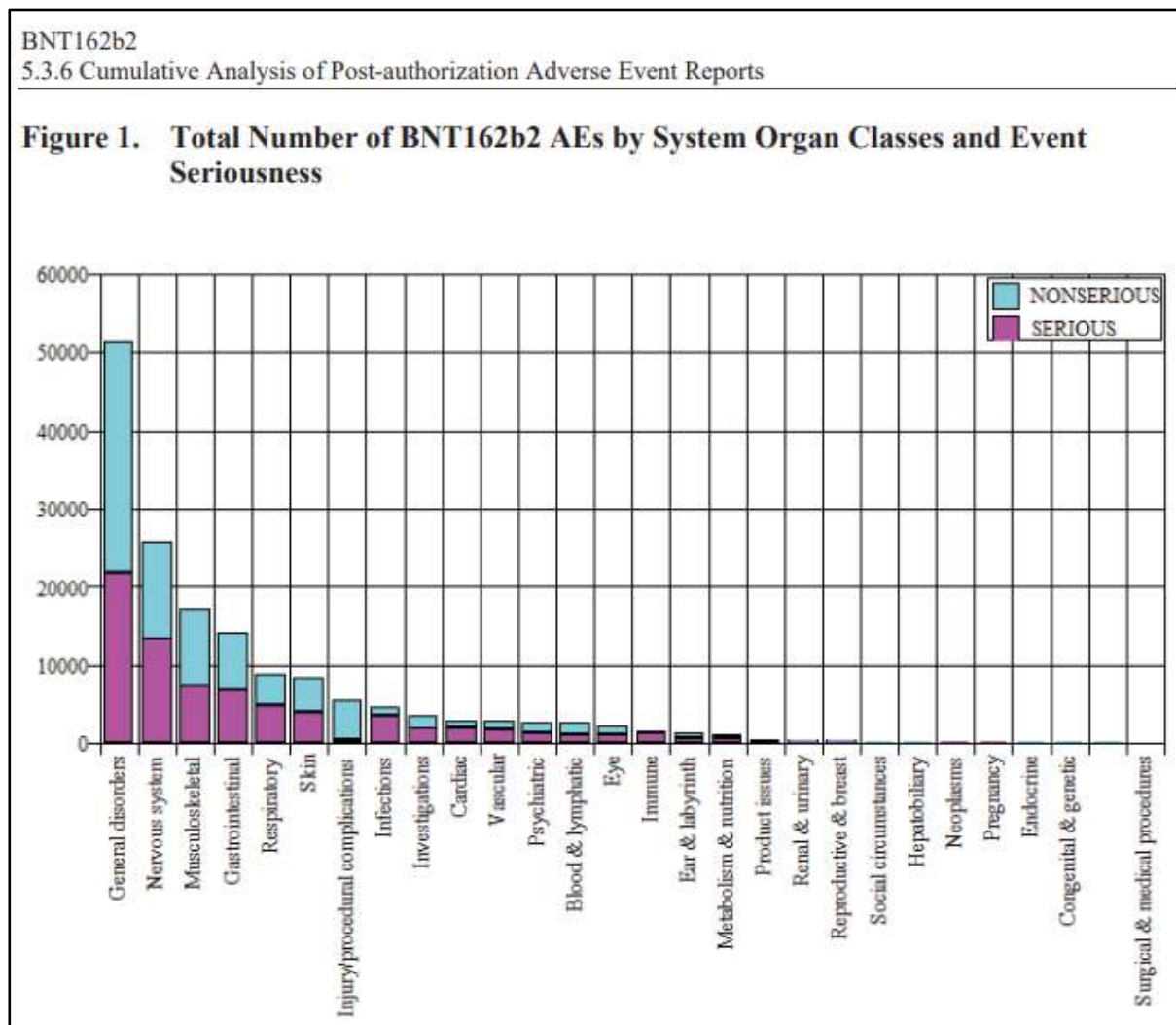
BNT162b2		
5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports		
Table 1 below presents the main characteristics of the overall cases.		
Table 1. General Overview: Selected Characteristics of All Cases Received During the Reporting Interval		
	Characteristics	Relevant cases (N=42086)
Gender:	Female	29914
	Male	9182
	No Data	2990
Age range (years): 0.01 -107 years Mean = 50.9 years n = 34952	≤ 17	175 ^a
	18-30	4953
	31-50	13886
	51-64	7884
	65-74	3098
	≥ 75	5214
	Unknown	6876
Case outcome:	Recovered/Recovering	19582
	Recovered with sequelae	520
	Not recovered at the time of report	11361
	Fatal	1223
	Unknown	9400
a. in 46 cases reported age was <16-year-old and in 34 cases <12-year-old.		

Source : <https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/11/5.3.6-postmarketing-experience.pdf>

Les événements indésirables (EI) les plus reportés étaient des troubles généraux et affections au site d'administration (51 335 EI), troubles du système nerveux (25 957), troubles musculo-squelettiques et troubles du tissu conjonctif (17 283), troubles gastro-intestinaux (14 096), peau et troubles des tissus sous-cutanés (8 476), troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (8 848), Infections et infestations (4 610), Blessures, empoisonnements et complications procédurales (5 590) et Enquêtes (3 693).

L'illustration 51 met en évidence une **forte proportion d'effets graves** (indiqués en violet), plus de 50 % des effets reportés étaient des effets graves pour la quasi-totalité des catégories, et plus particulièrement parmi les affections cardiaques, infections, maladies auto-immunes.

Illustration 51 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Nombre total d'effets indésirables par classe d'organe (MedDRA) et sévérité



Source : <https://phmp.org/wp-content/uploads/2021/11/5.3.6-postmarketing-experience.pdf>

Il est intéressant de noter que **1927 COVID-19 sur 42086 ont été reportés** dans la classe Infections and infestations du dictionnaire MedDRA soit 4.6% des cas.

Illustration 52 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Événements reportés ≥ 2%

Table 2. Events Reported in ≥2% Cases		Cumulatively Through 28 February 2021
MedDRA SOC	MedDRA PT	AEs (AERP%) N = 42086
	Pain	3691 (8.8%)
	Malaise	2897 (6.9%)
	Asthenia	2285 (5.4%)
	Drug ineffective	2201 (5.2%)
	Vaccination site erythema	930 (2.2%)
	Vaccination site swelling	913 (2.2%)
	Influenza like illness	835 (2%)
Infections and infestations		
	COVID-19	1927 (4.6%)
Injury, poisoning and procedural complications		
	Off label use	880 (2.1%)
	Product use issue	828 (2.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
	Myalgia	4915 (11.7%)
	Pain in extremity	3959 (9.4%)
	Arthralgia	3525 (8.4%)
Nervous system disorders		
	Headache	10131 (24.1%)
	Dizziness	3720 (8.8%)
	Paraesthesia	1500 (3.6%)
	Hypoaesthesia	999 (2.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
	Dyspnoea	2057 (4.9%)
	Cough	1146 (2.7%)
	Oropharyngeal pain	948 (2.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
	Pruritus	1447 (3.4%)
	Rash	1404 (3.3%)
	Erythema	1044 (2.5%)
	Hyperhidrosis	900 (2.1%)
	Urticaria	862 (2.1%)
Total number of events		93473

Source : <https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/11/5.3.6-postmarketing-experience.pdf>

Il apparaissait **dès février 2021** qu'il serait pertinent de se poser la question sur la protection réelle du vaccin puisque le taux d'infection post-vaccination en **vie réelle de 4.6% était plus de 100 fois égal au taux d'infection symptomatique de l'essai clinique qui était de 0.044 % (rapport du 10 décembre 2020) sur la période d'avril à novembre 2020, au plus fort de la pandémie.**

Ceci confirme le biais majeur dans le choix du critère principal qui ne reflète pas la réalité du nombre de cas en vie réelle.

Le rapport mettait également en évidence la survenue

- D'effets indésirables cardiaques infarctus du myocarde, arythmie, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique ; maladie coronarienne, infarctus du myocarde, tachycardie, cardiomyopathie
- D'effets indésirables hématologiques : leucopénies, neutropénies thrombocytopénie, hémorragies
- Des paralysies ou parésies faciales ...

Bien que les femmes enceintes aient été exclues des essais cliniques, elles ont-elles-aussi fait l'objet de vaccinations en vie réelle, le rapport fait mention de 270 femmes enceintes parmi lesquelles 26 avortements spontanés ou décès néonataux ont été reportés.

Illustration 53 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Femmes enceintes

Pregnancy cases: 274 cases including:

- 270 mother cases and 4 foetus/baby cases representing 270 unique pregnancies (the 4 foetus/baby cases were linked to 3 mother cases; 1 mother case involved twins).
- Pregnancy outcomes for the 270 pregnancies were reported as spontaneous abortion (23), outcome pending (5), premature birth with neonatal death, spontaneous abortion with intrauterine death (2 each), spontaneous abortion with neonatal death, and normal outcome (1 each). No outcome was provided for 238 pregnancies (note that 2 different outcomes were reported for each twin, and both were counted).

Source : <https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/11/5.3.6-postmarketing-experience.pdf>

Bien que la moitié des effets analysés soient graves, le laboratoire Pfizer confirmait un rapport bénéfique/risque favorable au BNT162b2.

5.2 Evaluation des signaux de sécurité par le Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Lors de sa réunion de sécurité du 10 juin 2021, CDC safety Updates, le CDC comptabilisait **216 myocardites/péricardites** après les doses 1 de Pfizer et Moderna, **573** après la dose 2, soit **789** au total, identifiées à partir du site du VAERS.

Illustration 54 : CDC-Mises à jour de sécurité du 10 juin 2021 – Nombre de myocardites/péricardites

Preliminary myocarditis/pericarditis reports to VAERS following mRNA vaccination with dose number documented (data thru May 31, 2021)

Manufacturer	Myocarditis/pericarditis reports after dose 1	Myocarditis/pericarditis reports after dose 2
Pfizer-BioNTech (488 total reports)	116	372
Moderna (301 total report)	100	201
	216 Total reports after dose 1	573 Total reports after dose 2

■ Includes total preliminary reports identified through VAERS database searches for reports with myocarditis/pericarditis MedDRA* codes and pre-screened VAERS reports with signs and symptoms consistent with myocarditis/pericarditis (and with dose number documented)
 – Follow-up, medical record review, application of CDC working case definition, and adjudication is ongoing or pending

* Medical Dictionary for Regulatory Activities <https://www.medicines.gov/>

Source : CDC safety Updates Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC), Tom Shimabukuro - <https://www.fda.gov/media/150054/download>

50 % des effets étaient observés chez des sujets de moins de 30 ans après la dose 1 et chez des sujets de moins de 24 ans après la dose 2 (cf Illustration 55 ligne median age), les événements survenant le jour même après l'injection jusqu'à 80 jours ((cf Illustration 55 ligne Median time to symptom).

Illustration 55 : CDC-Mises à jour de sécurité du 10 juin 2021 – Age des patients atteints de myocardites/ péricardites

Characteristics of preliminary myocarditis/pericarditis reports to VAERS following mRNA vaccination (data thru May 31, 2021)

Characteristics	Dose 1 (n=216)	Dose 2 (n=573)
Median age, years (range)	30 (12–94)	24 (14–87)
Median time to symptom onset, days (range)	3 (0–33)	2 (0–80)
Sex (%)		
Male	140 (65)	455 (79)
Female	73 (34)	113 (20)
Not reported/not available	3 (1)	5 (1)

* Includes total reports identified through VAERS database searches for reports with myocarditis/pericarditis MedDRA codes and pre-screened VAERS reports with signs and symptoms consistent with myocarditis/pericarditis (and with dose number documented); Follow-up, medical record review, application of CDC working case definition, and adjudication is ongoing or pending

Source : CDC safety Updates Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC), Tom Shimabukuro - <https://www.fda.gov/media/150054/download>

Sur les 789 événements de myocardites/péricardites, **seulement 60** étaient pris en compte, soit seulement 7.6 % dans le calcul des signaux supposés alerter en cas d'effet indésirable en vie réelle. En effet, du fait de la **méthode de calcul**, seuls étaient comptés les effets apparaissant dans les **21 jours après injection**.

Illustration 56 : CDC-Mises à jour de sécurité du 10 juin 2021 – Evaluation du risque de myocardites /péricardites

Outcome events in the VSD in 21-day risk interval after either dose of any mRNA vaccine compared with outcome events in vaccinated comparators on the same calendar days

(thru May 29, 2021)

Pre-specified outcome event	Events in risk interval	Adj Rate Ratio*	95% CI	Signal
Acute disseminated encephalomyelitis	2	.	0.07–.	no
Acute myocardial infarction	560	1.00	0.86–1.17	no
Appendicitis	608	0.82	0.71–0.95	no
Bell's palsy	454	1.02	0.85–1.21	no
Cerebral venous sinus thrombosis	4	1.07	0.17–9.36	no
Disseminated intravascular coagulation	26	0.62	0.33–1.19	no
Encephalitis / myelitis / encephalomyelitis	15	1.06	0.38–3.41	no
Guillain-Barré syndrome	10	0.63	0.20–2.14	no
Stroke, hemorrhagic	224	0.89	0.70–1.14	no
Stroke, ischemic	944	0.97	0.86–1.10	no
Immune thrombocytopenia	43	1.04	0.58–1.92	no
Kawasaki disease	0	0.00	0.00–6.53	no
Myocarditis / pericarditis	60	0.94	0.59–1.52	no
Seizures	233	1.01	0.79–1.31	no
Transverse myelitis	2	0.50	0.04–15.32	no
Thrombotic thrombocytopenic purpura	5	2.04	0.33–17.36	no
Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS)	60	0.76	0.49–1.18	no
Venous thromboembolism	530	1.06	0.90–1.25	no
Pulmonary embolism	459	1.00	0.84–1.19	no

* Adjusted for VSD site, 5-year age group, sex, race/ethnicity, and calendar date, ne-not estimable

Source : CDC safety Updates Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC), Tom Shimabukuro - <https://www.fda.gov/media/150054/download>

Ceci a eu pour conséquence de **minimiser le signal de sécurité** pour l'apparition de cet effet pourtant grave pouvant entraîner le décès du patient. On aurait pu s'attendre, au contraire, à un calcul plutôt défavorable au produit comme il en est l'usage habituellement dans l'industrie pharmaceutique, afin de ne pas passer à côté de risques sévères, surtout pour un produit développé en si peu de temps et devant être distribué mondialement.

Contrairement à toutes les mesures d'urgence prises pour la COVID-19, aucune mesure particulière n'a été prise pour suivre encore plus attentivement les effets indésirables des vaccins en vie réelle.

Il est à noter dans la figure précédente qu'un nombre important d'accidents vasculaires (1168 cas), qu'ils soient hémorragiques (Stroke, hemorrhagic) ou ischémiques (Stroke, ischemic), même chose pour les événements thrombotiques (5+ 60 +530 + 459 = 1054).

Si l'on part du principe, que, comme pour les myocardites/péricardites, le CDC ne comptabilisait même pas 10 % des cas reportés, il y aurait eu au 11 juin plus de 12 000 cas d'accidents vasculaires et plus de 12 000 événements thrombotiques pour l'ensemble des vaccins COVID-19.

Au 25 octobre 2021, le même Tom Shimabukuro, chargé de la sécurité des vaccins dans le Groupe de travail CDC sur le vaccin COVID-19, présentait une mise à jour des risques pour les myocardites et péricardites. Sur 1640 cas rapportés, 877 étaient conservés dans l'évaluation, **la conclusion en était, comme on pouvait s'y attendre, que les vaccins Pfizer/BioNtech et Moderna augmentaient les risques de survenue des deux pathologies chez les 12-39 ans.**

Illustration 57 : CDC-Mises à jour de sécurité du 25 octobre 2021 – Nombre de myocardites /péricardites

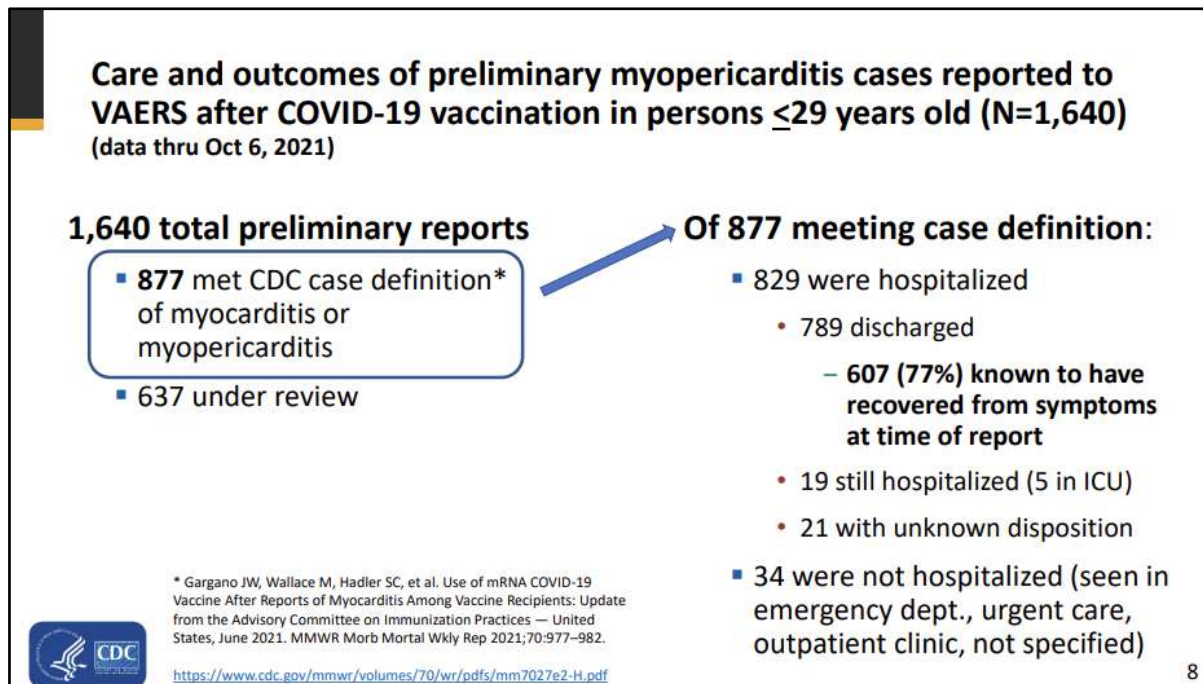
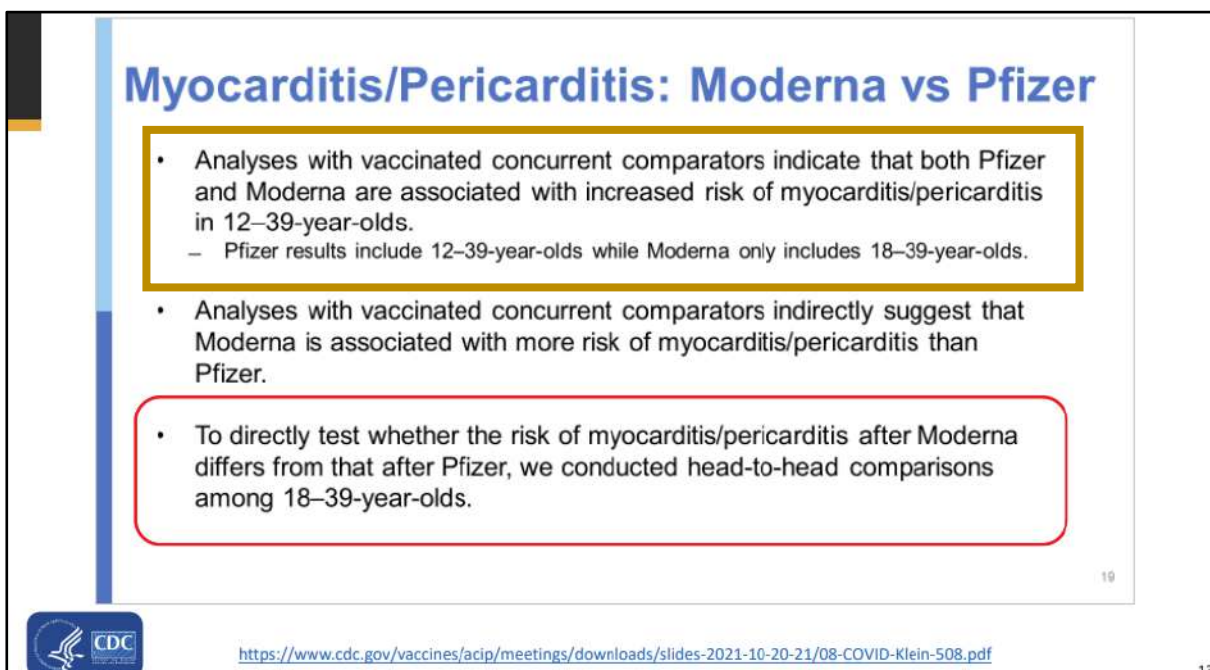


Illustration 58 : CDC-Mises à jour de sécurité du 25 octobre 2021 – Evaluation du risque de myocardites /péricardites



Source : Myocarditis Following mRNA -COVID-19 Vaccination- WHO COVID-19 Vaccines Research - Tom Shimabukuro, MD, MPH, MBA - Vaccine Safety Team

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/shimabukuro_who-blueprint_myocarditis_who-vr-call_25oct2021.pdf?sfvrsn=40e99d51_7

Evaluation des pratiques méthodologiques mises en œuvre dans l'essai Pfizer/BioNtech - Christine Cotton
Date : 11/01/2022 - Page 84/110

Des papiers scientifiques dont nous ne ferons pas état dans ce rapport puisqu'ils méritent un rapport à eux-seuls, sont publiés régulièrement concernant les effets indésirables et décès survenus après vaccination, ils sont les **signes d'une évaluation incomplète de la tolérance pendant les essais**, tant et si bien que certaines instances de santé ont déjà pris des mesures pour indemniser les personnes ayant soufferts d'effets indésirables, voire suspendre l'utilisation sur certaines populations.

En septembre 2020, le ministère fédéral de la Santé australien a, en effet, mis en ligne un site web pour les personnes souffrant d'effets secondaires des vaccins proposant des compensations plafonnées à 5000 \$, en novembre 2020, plus de 10 000 personnes avaient déjà fait une réclamation. Ce qui signifie qu'il en coûterait au moins 50 millions de dollars si chaque demande est approuvée. Un nouveau service sera disponible bientôt pour les demandes non plafonnées pouvant s'élever à des centaines de milliers, voire de millions de dollars pour des lésions cérébrales ou cardiaques importantes, voire des décès. Les demandes d'indemnisation supérieures à 20 000 \$, y compris pour demandes décès, doivent être évaluées par un groupe d'experts juridiques indépendants et une indemnisation sera versée en fonction de leurs recommandations.

Source : <https://www.lesechos.fr/idees-debats/editos-analyses/covid-les-effets-secondaires-du-vaccin-vont-couter-cher-a-laustralie-1364543>

Aux Etats-Unis le Programme de compensation des accidents (INJURY COMPENSATION PROGRAMS) fait état, au premier novembre 2021, de 2299 demandes d'indemnisations pour des effets indésirables dus aux vaccins COVID-19 ; 108 décès y sont déclarés, 103 myocardites/péricardites, 67 réactions anaphylactiques ...

<https://www.hrsa.gov/cicp/cicp-data#table-1>

Le ministère japonais de la Santé a alerté sur les problèmes de myocardites/péricardites chez les jeunes hommes comme des effets secondaires graves possibles des vaccins COVID de Moderna et de Pfizer.

Source : <https://www.japanbullet.com/news/health-ministry-warns-of-vaccines-side-effects>

Taiwan, de son côté, a suspendu la 2^{ème} dose du vaccin Pfizer pour les 12-17 ans en raison des myocardites.

Source : <https://www.msn.com/en-in/news/world/taiwan-suspends-2nd-dose-pfizer-covid-vaccine-for-12-17-ages-amid-myocarditis-cases/ar-AAQD03t>

6 Incertitudes et Risques persistants

6.1 Risques identifiés

Au vu des effets indésirables identifiés en vie réelle, **sur la base du signal émergent de myocardite et de péricardite** suite aux vaccins COVID-19 à ARNm discuté lors des réunions du VRBPAC (Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee) de la FDA et du CDC du 10 juin 2021, la fiche d'information de l'autorisation d'urgence sur le vaccin Comirnaty a été révisée le 25 juin 2021 afin d'ajouter un avertissement pour la myocardite et la péricardite. Le Plan de Pharmacovigilance a été également été modifié afin d'y inclure la myocardite et la péricardite comme des risques importants identifiés.

Tout ceci est clairement explicité dans le document de revue « Clinical Review Memorandum » rédigé par les docteurs Susan Wollersheim et Ann Schwartz le 23 août 2021 (page 14).

Source: <https://www.fda.gov/media/152256/download>

Le **Plan de Gestion des Risques du 24 septembre 2021** fait donc mention des myocardites/péricardites dans les risques importants identifiés (page 82).

Illustration 59 : Pfizer - Plan de Gestion des Risques du 24 septembre 2021 – Risques importants identifiés

SVII.1.2. Risks Considered Important for Inclusion in the List of Safety Concerns in the RMP

Important Identified Risk: Anaphylaxis

Risk-benefit impact

Anaphylaxis is a serious adverse reaction that, although very rare, can be life-threatening.

Important Identified Risk: Myocarditis and Pericarditis

Risk-benefit impact

Myocarditis and pericarditis are serious conditions that may occur concomitantly and that may range in clinical importance from mild to life-threatening.

Important Potential Risk: Vaccine-Associated Enhanced Disease (VAED), including Vaccine-Associated Enhanced Respiratory Disease (VAERD)

Les autres risques cités sont présents depuis la première version du Plan de Gestion des Risques.

Ces trois risques sont toujours présents dans le Plan de Gestion du 25 novembre 2021

Illustration 60 : Pfizer - Plan de Gestion des Risques du 25 novembre 2021 – Risques importants identifiés

BNT162b2 Risk Management Plan	November 2021
SVII.1.2. Risks Considered Important for Inclusion in the List of Safety Concerns in the RMP	
Important Identified Risk: Anaphylaxis	
<u>Risk-benefit impact</u>	
Anaphylaxis is a serious adverse reaction that, although very rare, can be life-threatening.	
Important Identified Risk: Myocarditis and Pericarditis	
<u>Risk-benefit impact</u>	
Myocarditis and pericarditis are serious conditions that may occur concomitantly and that may range in clinical importance from mild to life-threatening.	
Important Potential Risk: Vaccine-Associated Enhanced Disease (VAED), including Vaccine-Associated Enhanced Respiratory Disease (VAERD)	
<u>Risk-benefit impact</u>	
Although not observed or identified in clinical studies with COVID-19 vaccines, there is a theoretical risk, mostly based on non-clinical betacoronavirus data, of VAED occurring either before the full vaccine regimen is administered or in vaccinees who have waning immunity over time. If VAED were to be identified as a true risk, depending on its incidence and severity, it may negatively impact the overall vaccine benefit risk assessment for certain individuals.	

Source : https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf

Tout ceci était plus que prévisible étant donné le temps de suivi réduit des participants lors des analyses fournis par Pfizer d'autant plus que, dès le 22 octobre 2020, un document présenté par la FDA elle-même mentionnait une liste impressionnante d'effets secondaires à suivre :

syndrome de Guillain-Barré, encéphalomyélite aiguë disséminée, myélite transverse, encéphalite/myélite/encéphalomyélite, méningo-encéphalite/méningite, encéphalopathie, convulsions/épilepsies, accident vasculaire cérébral, narcolepsie et cataplexie, anaphylaxie, infarctus aigu du myocarde, myocardite/péricardite, maladie auto-immune, **décès**, problèmes pendant la grossesse et à la naissance, autres maladies démyélinisantes aiguës, réactions allergiques non anaphylactiques, thrombocytopénie, coagulation intravasculaire disséminée, thromboembolie veineuse, arthrite et arthralgie/douleurs articulaires, maladie de Kawasaki, syndrome inflammatoire multisystémique chez l'enfant, maladie renforcée par les vaccins

ceux qui apparaissent justement en vie réelle depuis l'utilisation du vaccin Comirnaty, le Plan de Gestion des Risques ne faisant mention qu'une toute petite partie

Illustration 61 : FDA – 22 octobre 2020 – Surveillance des vaccins COVID-19

**FDA Safety Surveillance of COVID-19 Vaccines :
DRAFT Working list of possible adverse event outcomes
Subject to change**

- Guillain-Barré syndrome
- Acute disseminated encephalomyelitis
- Transverse myelitis
- Encephalitis/myelitis/encephalomyelitis/
meningoencephalitis/meningitis/
encephalopathy
- Convulsions/seizures
- Stroke
- Narcolepsy and cataplexy
- Anaphylaxis
- Acute myocardial infarction
- Myocarditis/pericarditis
- Autoimmune disease
- Deaths
- Pregnancy and birth outcomes
- Other acute demyelinating diseases
- Non-anaphylactic allergic reactions
- Thrombocytopenia
- Disseminated intravascular coagulation
- Venous thromboembolism
- Arthritis and arthralgia/joint pain
- Kawasaki disease
- Multisystem Inflammatory Syndrome
in Children
- Vaccine enhanced disease

Source:

*CBER Plans for Monitoring COVID-19 Vaccine Safety and Effectiveness Steve Anderson, PhD, MPP
Director, Office of Biostatistics & Epidemiology*

<https://www.fda.gov/media/143557/download>

6.2 Informations manquantes

Le Plan de Gestion des Risques faisait déjà état dans le chapitre SVII.3.2. « **Presentation of the Missing Information** » des informations manquantes **au 29 avril 2021**.

- Le profil de tolérance des vaccins non connu chez la **femme enceinte ou allaitante** du fait de leurs exclusions de l'étude de phase 3.
- L'utilisation chez les **patients immunodéprimés**
- L'utilisation chez les **patients fragiles présentant des comorbidités** (p. ex. pulmonaire obstructive chronique maladie [BPCO], diabète, maladie neurologique chronique, troubles cardiovasculaires) (cf table 44 du PGR)
- L'utilisation chez les **patients souffrant de maladies auto-immunes** ou de problèmes inflammatoires
- L'interaction avec d'autres vaccins
- La tolérance à long terme

Illustration 62 : Pfizer - Plan de Gestion des Risques du 29 avril 2021 – Informations manquantes

BNT162b2 Risk Management Plan	29 April 2021												
<p>In addition to these measures, information about adverse events is collected continuously and regularly analysed, including PSUR assessment so that immediate action can be taken as necessary. These measures constitute <i>routine pharmacovigilance activities</i>.</p> <p>If important information that may affect the safe use of Comirnaty is not yet available, it is listed under 'missing information' below.</p> <p>II.A List of Important Risks and Missing Information</p> <p>Important risks of Comirnaty are risks that need special risk management activities to further investigate or minimise the risk, so that the medicinal product can be safely administered. Important risks can be regarded as identified or potential. Identified risks are concerns for which there is sufficient proof of a link with the use of Comirnaty. Potential risks are concerns for which an association with the use of this medicine is possible based on available data, but this association has not been established yet and needs further evaluation. Missing information refers to information on the safety of the medicinal product that is currently missing and needs to be collected (e.g. on the long-term use of the medicine).</p>													
<p>Table 44. List of Important Risks and Missing Information</p> <table border="1"> <tr> <td>Important identified risks</td> <td>Anaphylaxis</td> </tr> <tr> <td>Important potential risks</td> <td>Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Missing information</td> <td>Use in pregnancy and while breast feeding</td> </tr> <tr> <td>Use in immunocompromised patients</td> </tr> <tr> <td>Use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders)</td> </tr> <tr> <td>Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders</td> </tr> <tr> <td>Interaction with other vaccines</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Long term safety data</td> </tr> </table>		Important identified risks	Anaphylaxis	Important potential risks	Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)	Missing information	Use in pregnancy and while breast feeding	Use in immunocompromised patients	Use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders)	Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders	Interaction with other vaccines		Long term safety data
Important identified risks	Anaphylaxis												
Important potential risks	Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)												
Missing information	Use in pregnancy and while breast feeding												
	Use in immunocompromised patients												
	Use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders)												
	Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders												
	Interaction with other vaccines												
	Long term safety data												

Ces informations sont toujours citées manquantes dans Le Plan de Gestion des Risques du 25 novembre 2021.

Illustration 63 : Pfizer - Plan de Gestion des Risques du 25 novembre 2021 – Informations manquantes

BNT162b2	
Risk Management Plan	November 2021
<p>In addition to these measures, information about adverse events is collected continuously and regularly analysed, including PSUR assessment so that immediate action can be taken as necessary. These measures constitute <i>routine pharmacovigilance activities</i>.</p> <p>If important information that may affect the safe use of Comirnaty is not yet available, it is listed under ‘missing information’ below.</p> <p>II.A List of Important Risks and Missing Information</p> <p>Important risks of Comirnaty are risks that need special risk management activities to further investigate or minimise the risk, so that the medicinal product can be safely administered. Important risks can be regarded as identified or potential. Identified risks are concerns for which there is sufficient proof of a link with the use of Comirnaty. Potential risks are concerns for which an association with the use of this medicine is possible based on available data, but this association has not been established yet and needs further evaluation. Missing information refers to information on the safety of the medicinal product that is currently missing and needs to be collected (e.g. on the long-term use of the medicine).</p>	
Table 64. List of Important Risks and Missing Information	
Important identified risks	Anaphylaxis Myocarditis and Pericarditis
Important potential risks	Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)
Missing information	Use in pregnancy and while breast feeding
	Use in immunocompromised patients
	Use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease [COPD], diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders)
	Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders
	Interaction with other vaccines
	Long term safety data

Source : https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf

De nombreux essais cliniques sont donc en cours afin de répondre à ces nombreuses incertitudes persistantes sur les sous-populations concernées.

Le site de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) se suffit à lui seul pour résumer le peu de connaissances sur le vaccin en reprenant les points du Plan de Gestion des Risques <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>

- Pas assez d'informations pour conclure sur les effets secondaires de l'action du vaccin chez les personnes ayant déjà eu une COVID-19

Can people who have already had COVID-19 be vaccinated with Comirnaty?

There were no additional side effects in the 545 people who received Comirnaty in the main trial and had previously had COVID-19.

There were not enough data from the trial to conclude on how well Comirnaty works for people who have already had COVID-19.

- Impact sur la transmission pas encore connu

Can Comirnaty reduce transmission of the virus from one person to another?

The impact of vaccination with Comirnaty on the spread of the SARS-CoV-2 virus in the community is not yet known. It is not yet known how much vaccinated people may still be able to carry and spread the virus.

- Durée de la protection pas encore connue

How long does protection from Comirnaty last?

It is not currently known how long protection given by Comirnaty lasts. The people vaccinated in the clinical trial will continue to be followed for 2 years to gather more information on the duration of protection.

- Données limitées sur les personnes immunodéprimées

Can immunocompromised people be vaccinated with Comirnaty?

There are limited data on immunocompromised people. Although immunocompromised people may not respond as well to the vaccine, there are no particular safety concerns. Immunocompromised people can still be vaccinated as they may be at higher risk from COVID-19.

Severely immunocompromised people may be given an additional dose of Comirnaty, at least 28 days after their second dose.

- Données limitées sur les femmes enceintes

Can pregnant or breast-feeding women be vaccinated with Comirnaty?

Animal studies do not show any harmful effects in pregnancy, however data on the use of Comirnaty during pregnancy are limited. Although there are no studies on breast-feeding, no risk for breast-feeding is expected.

The decision on whether to use the vaccine in pregnant women should be made in close consultation with a healthcare professional after considering the benefits and risks.

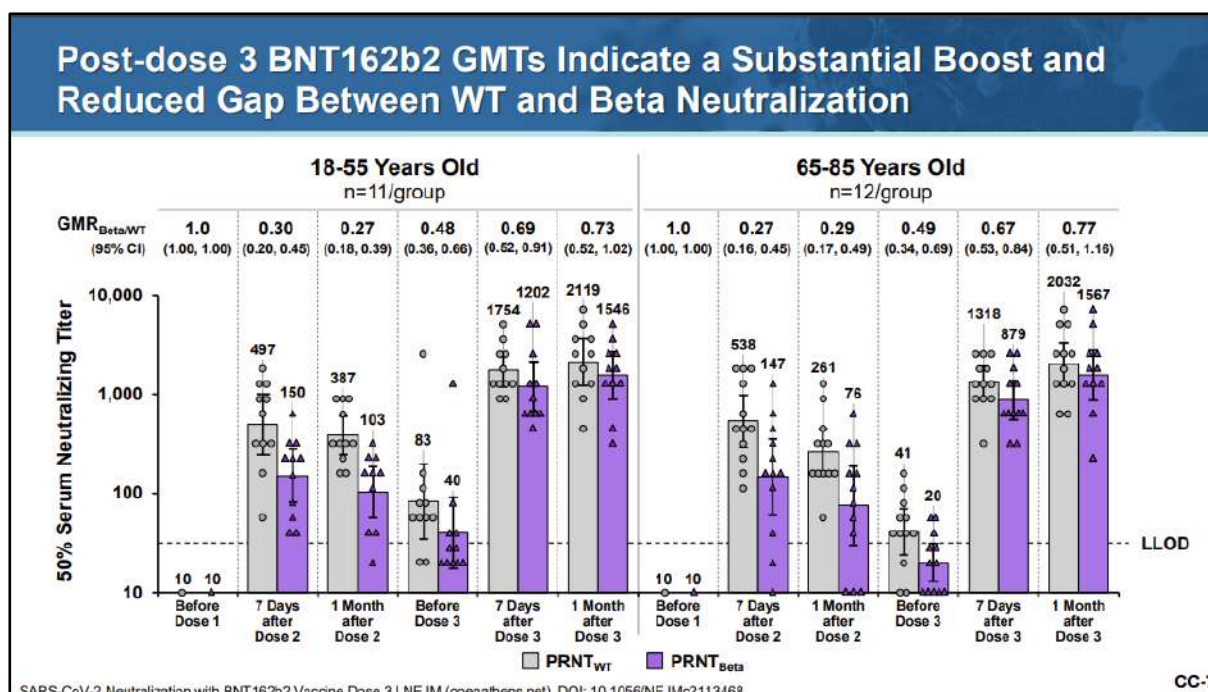
Malgré le manque d'information clairement documenté par le laboratoire lui-même et l'EMA depuis des mois, ces populations font l'objet d'une vaccination en vie réelle.

6.3 Affaiblissement de la protection

Le 22 septembre 2021, Pfizer reconnaissait devant le CDC (page 20 de sa présentation) que «les données d'Israël et des États-Unis suggèrent que la protection vaccinale contre la COVID-19 diminue environ 6 à 8 mois après la deuxième dose ».

Le graphique présenté ci-dessous pour le dosage indique clairement une diminution du taux d'anticorps avant la dose 3 (before booster), dose booster mise en place afin de pallier à la protection du vaccin.

Illustration 64 : Pfizer - Présentation du 22 septembre 2021 – Evaluation de l'immunogénicité



Source: BNT162b2 [COMIRNATY® (COVID-19 Vaccine, mRNA)] Booster (Third) Dose - William C. Gruber, MD, FAAP, FIDSA, FPIDS September 22, 2021 -Senior Vice President -Vaccine Clinical Research and Development - Pfizer Inc

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-09-22/02-COVID-Gruber-508.pdf>

En résumé, alors qu'en vie réelle, des milliards de doses du vaccin anti COVID-19 étaient administrées, **le calcul des signaux de surveillance par les autorités a sous-estimé pendant des mois le niveau de risque réel** pour les myocardites/péricardites alors que cet événement était observé chez des patients jeunes (50 % chez les moins de 24 ans),

Il apparaissait **dès février 2021** qu'il serait pertinent de se poser la question sur la protection réelle du vaccin puisque le taux d'infection post-vaccination en **vie réelle de 4.6% était plus de 100 fois égal au taux d'infection symptomatique de l'essai clinique qui était de 0.044 % (rapport du 10 décembre 2020) sur la période d'avril à novembre 2020, au plus fort de la pandémie.**

Ceci confirmait la sous-estimation du nombre de cas COVID-19 symptomatiques, critère principal de l'essai.

La longue liste des éléments inconnus ou manquants cités dans le rapport du 9 avril 2021 était un **aveu détourné de l'impuissance du vaccin à agir contre les infections asymptomatiques** et donc, de fait, à freiner la transmission du virus, le critère principal d'efficacité choisi, ne pouvant prétendre à une quelconque efficacité en la matière.

Au 22 septembre 2021, Pfizer admettait publiquement une chute des anticorps 6 à 8 mois après la 2^{ème} dose, **ceci aurait été observé plus tôt si l'analyse intermédiaire avait été réalisée au bout de 6 mois au lieu des 2 mois médian** comme autorisé par l'Emergency use de la FDA et si l'essai avait prévu des visites entre 1 mois après la 2^{ème} dose et 6 mois après la 2^{ème} dose, ce qui paraît être le bon sens même pour un vaccin aussi innovant.

Le design de l'essai a donc contribué à masquer cette chute, qui était pourtant prévisible dès le premier rapport de décembre 2020, le taux d'anticorps à J52 étant inférieur au taux de J35.

Le manque de recul sur la tolérance à long terme et le manque de données sur les sous-populations citées dans les différentes versions du Plan de Gestion des Risques et dès le rapport clinique d'avril 2021, résumé sur le site de l'Agence Européenne du Médicament démontrent clairement que **l'évaluation des risques présentée dans les rapports cliniques est totalement incomplète**, faussant ainsi le ratio bénéfices/risques sur la base duquel l'utilisation d'urgence a été autorisée.

7 Doutes sur la qualité des données, les « affaires » Ventavia et Madeline de Garay

Selon un article du British Medical Journal, Madame Brook Jackson directrice régionale, dotée de 20 ans d'expérience dans la coordination et la gestion d'essais cliniques, embauchée par la CRO Ventavia Research Group (<https://www.ventaviaresearch.com/>) le 7 septembre 2020 pour superviser **les opérations, le recrutement et l'assurance qualité des cliniques de l'entreprise dénonce de graves manquements aux Bonnes Pratiques Cliniques et autres pratiques répréhensibles.**

Source : Thacker P D. Covid-19: Researcher blows the whistle on data integrity issues in Pfizer's vaccine trial BMJ 2021; 375 :n2635 <https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2635>

Au cours de ses mois d'activité sur l'essai de phase 2/3 COVID-19 de Pfizer/BioNtech, Madame Jackson ainsi que deux autres salariés ayant tenu à garder leur anonymat accusent Ventavia

- D'avoir conservé les vaccins à une **température incorrecte**,
- D'avoir falsifié les données,
- D'avoir **non respecté l'anonymisation des patients**, le personnel des centres ne devant pas être informé du produit réellement administré aux différents participants puisque l'essai se voulait être en aveugle
- D'avoir employé des vaccinateurs insuffisamment formés
- D'avoir tardé à assurer le suivi des événements indésirables signalés comme en témoigne l'e-mail envoyé par la CRO ICON, CRO choisie par Pfizer pour gérer l'essai¹ « **le sujet a signalé des symptômes/réactions graves... Conformément au protocole, les sujets présentant des réactions locales de grade 3 doivent être contactés. Veuillez confirmer si un CONTACT NON PREVU a été effectué et mettre à jour le formulaire correspondant de façon appropriée.** » Selon le protocole de l'essai, un contact téléphonique aurait dû avoir lieu "pour obtenir des détails supplémentaires et déterminer si une visite sur site est cliniquement indiquée."
- D'avoir commis des **erreurs flagrantes dans la manipulation des échantillons** (échantillons mal étiquetés) preuves à l'appui dans les « *journaux de traitement en laboratoire* » remplis par le personnel.
- De ne pas avoir été en mesure de procéder à la saisie des données dans les temps impartis, ce qui lui a valu un rappel à l'ordre par la CRO ICON, « *L'attente pour cette étude est que toutes les requêtes soient traitées dans les 24 heures* »..
- **De ne pas avoir procédé aux tests PCR pour tous les participants présentant des symptômes de type COVID-19 afin de valider ou non la présence du cas.**

Ventavia ne disposait pas d'un nombre suffisant d'employés pour effectuer des prélèvements sur tous les participants à l'essai ayant signalé des symptômes de type COVID-19, afin de tester l'infection.

¹ <https://www.businesswire.com/news/home/20210104005272/en/ICON-Supports-Pfizer-and-BioNTech-on-the-Investigational-COVID-19-Vaccine-Trial>

Cette information pourrait expliquer en partie les fameux cas de COVID-19 symptomatiques mais non confirmés par test PCR et confirme donc les doutes sur la validité du nombre de cas COVID-19 calculés pour le critère principal.

Brook Jackson affirme de ne pas avoir été en mesure de quantifier les types et le nombre d'erreurs qu'ils trouvaient en examinant les documents d'essai clinique pour le contrôle qualité tant elles étaient nombreuses.

L'ancienne directrice de recherche pourtant expérimentée a été licenciée par son employeur le jour où elle a déposé sa plainte officielle auprès de la FDA, le 25 septembre 2020, signalant aux autorités tous les manquements et problèmes graves rencontrés au sein de Ventavia Research Group.

La CRO a publié une déclaration de démenti, affirmant qu'«aucune partie de ses responsabilités professionnelles ne concernait les essais cliniques en cause » mais deux anciens employés de Ventavia corroborent les affirmations de Jackson. Le recrutement des participants a pourtant été suspendu afin de se pencher sur la liste des manquements « communs » au contrôle de la qualité à examiner, Ventavia n'a pas informé Pfizer de la raison de la pause, comme requis, et se serait engagé dans une politique de dissimulation de ses malversations.

Brook Jackson détiendrait un document avec une liste des « éléments d'action » en suspens de Ventavia, qui incluent des discussions avec les coordinateurs des essais sur les violations graves de l'intégrité des données mettant ainsi les patients en danger.

L'affaire Ventavia ne concerne que 3 centres ayant inclus 1000 participants mais, si les faits sont avérés, ceci met en évidence que le critère principal est erroné, et que l'essai n'a pas été correctement contrôlé et encadré par Pfizer, ceci jette la suspicion sur la gestion de l'ensemble les autres centres.

Les éléments cités dans l'affaire Ventavia (conservation des produits à une température erronée, non-respect de l'anonymisation, erreurs de manipulations dans les échantillons, suivi chaotique des effets indésirables graves ...) sont des faits particulièrement graves dans les essais cliniques puisque ce sont de graves violations des Bonnes Pratiques Cliniques.

La FDA indique sur son site sur la page relative au vaccin, dans sa section « *Supporting Documents / Approval History, Letters, Reviews, and Related Documents – COMIRNATY* » et plus précisément dans le document « *Bioresearch Monitoring Discipline Review Memo, August 13, 2021 – COMIRNATY* » **avoir réalisé une inspection de 6 sites sur les 153 sites cliniques ayant inclus les participants de la phase 3.**

La FDA justifie ce faible taux de 3.9 % d'audit sur un produit ayant des caractéristiques aussi innovantes que Comirnaty par le fait que, sur les 153 sites, 131 se trouvaient aux États-Unis et 22 sites en dehors des États-Unis. En raison des restrictions de voyage liées à la pandémie de COVID-19, seuls les sites nationaux ont été pris en compte pour une inspection BIMO (bioresearch monitoring) sur place.

Les restrictions du confinement n'ont pourtant visiblement pas gêné le recrutement de 44 000 participants ni leur suivi.

La FDA indique dans ce document avoir procédé à l'audit de 3 sites supplémentaires avant autorisation de l'utilisation du vaccin chez les 12 ans et plus.

Illustration 65 : FDA - Audit du 13 août 2021

In response to the PHE, BIMO reviewers proactively performed a review of the sponsor's investigational new drug application (IND 19736) and issued the necessary BIMO inspections to review the study conduct of Protocol C4591001, "A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of SARS-COV-2 RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals."

Protocol C4591001 was a multi-center study conducted at a total of 153 clinical sites: 131 study sites in the United States and 22 sites outside of the United States. Due to the COVID-19 pandemic travel restrictions, only the domestic sites were considered for an on-site BIMO inspection. Initially, six (6) study sites were inspected, before FDA issued the original Emergency Use Authorization for individuals 16 years of age and older. Subsequently, three (3) additional sites were inspected before FDA authorized use of the vaccine in those 12 and older. All of the study sites were selected based on subject enrollment, previous inspectional history, and other information submitted in IND 19736.

The inspections were conducted in accordance with FDA's Compliance Program 7348.811, Inspection Program for Clinical Investigators, focusing primarily on the study conduct, human subject protection and compliance with related FDA regulations. The data integrity and verification portion of the BIMO inspections were limited because the study was ongoing, and the data required for verification and comparison were not yet available to the IND. The table below summarizes the domestic study site information and the outcome of each BIMO inspection:

Illustration 66 : FDA - Audit du 13 août 2021 – Liste des sites investigateurs audités

Site ID	Site Location	Form FDA 483 Issued	Final Classification
1007	Cincinnati Children's Hospital Medical Center Cincinnati Center for Clinical Research Cincinnati, OH	No	No Action Indicated (NAI)
1009	J. Lewis Research Inc./ Foothill Family Clinic South, Salt Lake City, UT	No	NAI
1044	Virginia Research Center, LLC. Midlothian, VA	No	NAI
1056	Indago Research and Health Center, Inc. Hialeah, FL	No	NAI
1109	DeLand Clinical Research Unit DeLand, FL	No	NAI
1118	Meridian Clinical Research, LLC. Binghamton, NY	No	NAI
1125	Meridian Clinical Research, LLC Norfolk, NE	No	NAI
1133	Research Centers of America Hollywood, FL	No	NAI
1149	Collaborative Neuroscience Research, LLC at two locations: Long Beach & Garden Grove, CA	No	NAI

Source : Bioresearch Monitoring Discipline Review Memo, August 13, 2021 – COMIRNATY - Approval History, Letters, Reviews, and Related Documents – COMIRNATY
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/comirnaty>

Selon la FDA, les audits n'ont soulevé aucun problème majeur.

Cependant, dans sa lettre, la FDA précise que le programme d'inspection s'est concentré principalement sur la conduite de l'étude, la protection des participants et la conformité aux réglementations connexes de la FDA. Elle précise que « **La partie relative à l'intégrité et à la vérification des données des inspections BIMO [surveillance de la recherche biologique] était limitée parce que l'étude était en cours et que les données requises pour la vérification et la comparaison n'étaient pas encore disponibles pour l'IND [investigational new drug]** »(cf Illustration 65)

Il est étonnant que les sites gérés par Ventavia (situés à Dallas, Galveston, Texas, Houston) ne figurent pas parmi les sites inspectés malgré la lettre envoyée par Mme Jackson qui avait pourtant signalé à la FDA des violations majeures aux Bonnes Pratiques Cliniques.

Il est également très étonnant que les données requises pour une inspection ne soient pas disponibles au moment de l'audit puisque le dossier de l'étude, le Trial Master File contenant tous les documents, doit être mis à jour régulièrement et qu'il est fort peu probable que la FDA n'ait pas prévenu les centres pour que ces derniers puissent récupérer les éléments manquants pour pouvoir les présenter à l'auditeur.

Il est encore plus étonnant qu'aucun problème n'ait été identifié dans le centre, Cincinnati Children's Hospital Medical qui avait pourtant recruté Maddie de Garay qui a participé à l'essai de phase 3 Pfizer pour les 12-15 ans.

Maddie a souffert de multiples effets indésirables après avoir reçu la deuxième dose de vaccin, graves douleurs abdominales et thoraciques, gastroparésie, nausées, vomissements, pression artérielle erratique, fréquence cardiaque et perte de mémoire. La maman de Maddie déclare avoir eu beaucoup de mal à joindre le centre.

Source : <https://www.foxnews.com/media/ohio-woman-daughter-covid-vaccine-reaction-wheelchair>

Bien que Maddie soit toujours dans un état grave, elle est nourrie par sonde gastrique car elle ne peut toujours pas digérer la nourriture, elle ne plus marcher par intermittence, ... le cas de Maddie apparaît en tant que « douleur abdominale » au lieu de « paralysie permanente ». dans le rapport clinique sur la population des 12-15 ans (cf Illustration 67).

Illustration 67 : Pfizer - Rapport clinique Pfizer du 09 avril 2021 – Effets graves

SAEs

Dose 1 through 1 month after Dose 2

12-15-year-olds: SAEs from Dose 1 through up to 30 days after Dose 2 in ongoing follow-up were reported by 0.4% of BNT162b2 recipients and 0.1% of placebo recipients. A total of 5 SAEs were reported by 5 recipients (4 BNT162b2, 1 placebo), all who had no history of prior SARS-CoV-2 infection (SARS-CoV-2 negative at baseline).

BNT162b2:

- 3 participants, all with pre-existing anxiety and depression, were hospitalized for medical management of depression exacerbation that started 7 days after Dose 1, 1 day after Dose 2, and 15 days after Dose 1, respectively. All 3 participants reported treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) that began within 1-2 months prior to vaccination. Worsening suicidal ideas with initial SSRI treatment in adolescents is a recognized risk and provides a reasonable alternative explanation for depression exacerbation in these BNT162b2 recipients.
- One participant experienced an SAE reported as generalized neuralgia, and also reported 3 concurrent non-serious AEs (abdominal pain, abscess, gastritis) and 1 concurrent SAE (constipation) within the same week. The participant was eventually diagnosed with functional abdominal pain. The event was reported as ongoing at the time of the cutoff date.

Source : <https://www.fda.gov/media/148542/download>

Le 23 août 2021, la revue médicale des docteurs Wollersheim et Schwartz faisait état dans la section **3.2 Conformité aux bonnes pratiques cliniques et intégrité des soumissions** de 7 investigateurs ayant des conflits d'intérêts sur les 1 834 ayant participé aux études cliniques (cf pages 15 et 16 du rapport).

Par ailleurs, elles nommaient les efforts réalisés **pour éliminer les biais** dans les études. Il s'agissait des éléments suivants :

- **L'essai était en double aveugle et multicentrique**
Le nombre de participants dans chacun des centres n'est pas connu à ce jour, et aucune analyse par centre n'a été fournie afin de pouvoir conclure à l'absence de biais du fait du design multicentrique de cette étude.
- **Les méthodes statistiques employées sont conformes au plan d'analyse statistique.**
Ceci ne supprime en rien l'existence de biais car c'est le cas pour la quasi-totalité des essais cliniques. Aucun argumentaire n'est présent sur l'identification des cas COVID-19 symptomatiques qui est pourtant un point plus que discutable.
- **La surveillance fréquente des sites d'essai des investigateurs et audit des sites d'étude.**
Les éléments de monitoring ne sont pas suffisamment explicites dans les rapports fournis pour pouvoir conclure que la surveillance des sites a été faite de manière adéquate, surtout en pleine période de pandémie, toute vérification à distance des données étant moins fiable que des visites sur place par les ARCs.

- **La validité des données recueillies a été confirmée par des procédures de contrôle standard.**
Autrement dit, aucune procédure particulière n'a été mise en œuvre pour gérer cet essai pourtant d'importance capitale puisque le vaccin est censé être administré à des milliards de personnes.
- **Le traitement des données a donné lieu à des contrôles de nettoyage (interrogation des données par le biais de contrôles électroniques) afin de s'assurer que les erreurs étaient identifiées.**
- **Les données ont été examinées par des cliniciens et des requêtes ont été générées en cas d'incohérences au cours de l'étude.**
Ces arguments font référence aux contrôles programmés par les data-managers visant à récupérer les données manquantes et à corriger les données incohérentes. C'est le moins que l'on puisse faire dans un essai clinique sérieux.
- **Le rapport d'étude a fait l'objet d'une révision par l'équipe du projet et le contrôle de qualité.**
Il serait intéressant de connaître les remarques faites à la lecture des rapports.
- **Les sites d'étude effectuant les évaluations de sécurité ont été jugés acceptables sur la base de la certification appropriée ou les performances historiques et/ou les qualifications et titres de compétences.**
Là encore, c'est la moindre des choses que de recruter des investigateurs compétents afin de participer à une étude de cette importance.

Selon ce rapport, « **aucun problème statistique majeur n'a été identifié par les reviewers statistiques du CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) dans cette demande. Les analyses statistiques clés concernant la sécurité et l'efficacité ont été confirmées par les évaluateurs statistiques du CBER** »

Les rédacteurs concluent dans la section « **4.7 Évaluation des risques et des avantages** » que « **les estimations des avantages et des risques sont limitées par les incertitudes associées à la dynamique des pandémies. Les principales incertitudes concernant les bénéfices sont liées aux changements potentiels de l'incidence du COVID-19 au fil du temps, ainsi qu'à l'efficacité du vaccin et à la durée de la protection face aux variants** ».

« **La principale incertitude concernant les risques est liée aux données sur les cas de myocardite et les décès liés au vaccin.** »

Source <https://www.fda.gov/media/152256/download>

En résumé, les « affaires » en cours, semblent confirmer la **qualité douteuse des données**, pour l'efficacité (tests PCR non réalisés) et pour la tolérance, l'impossibilité de reporter les effets graves faussant donc considérablement l'évaluation du nombre réels d'effets et donc l'évaluation des risques réels courus par les personnes se faisant vacciner.

Cette sous-estimation des effets graves ne peut qu'être amplifiée par la charge de travail des centres investigateurs ayant battu des records de recrutement de participants.

Le résultat des audits de la FDA ne peut pas être pris en compte pour rassurer sur l'intégrité des données puisque, contre toute attente, et pour raisons de restrictions sanitaires, elles n'ont pas fait l'objet de vérifications sur site.

La revue médicale du 25 août 2021 n'est pas plus rassurante sur la qualité des contrôles réalisés car il fait état de validations classiques dans l'industrie pharmaceutique et nullement adaptées à l'importance d'un tel essai, les conclusions en sont plus que banales.

8 Conclusion

Ce rapport met en évidence les points suivants.

Concernant l'évaluation de l'efficacité

Concernant le calcul du critère principal, première apparition de COVID-19 symptomatique à partir de 7 jours après la dose 2, défini par

- **Présence d'au moins un des symptômes suivants reportés par le participant parmi :**
 - Fièvre,
 - Apparition ou augmentation de la toux,
 - Apparition ou augmentation d'un essoufflement,
 - Frissons,
 - Apparition ou augmentation des douleurs musculaires,
 - Perte de goût ou d'odorat,
 - Maux de gorge,
 - Diarrhée,
 - Vomissement.

Et

- **Test PCR positif** pendant ou dans les 4 jours avant ou après la période symptomatique. L'écouvillonnage nasal devait être envoyé à un laboratoire centralisé afin d'obtenir des résultats homogènes pour tous les participants. Si aucun résultat n'était disponible auprès du laboratoire central, le résultat d'un laboratoire local pouvait être utilisé pour confirmer le cas COVID-19.

Afin de diagnostiquer une potentielle COVID-19, le participant était **invité** à contacter immédiatement le site investigateur l'ayant inclus dans l'essai clinique afin de signaler les symptômes cités ci-dessus mais était **également encouragé à consulter son médecin traitant** (cf sections 8.1 et 8.13 du protocole ² Illustration 21 et Illustration 26).

Afin de s'assurer que les symptômes étaient donc correctement signalés, le participant disposait des moyens suivants (cf Illustration 27) :

- *Le contact avec l'investigateur, y compris la possibilité pour le participant ou ses parents/tuteurs légaux, selon le cas, de signaler si le participant a ressenti ou non des symptômes qui pourraient représenter une maladie potentielle liée au COVID-19 (journal électronique de la maladie liée au COVID-19 ; voir section 8.13).*
- *Une alerte en cas d'hospitalisation du participant.*
- *Des rappels de visite.*
- *Des messages de remerciement et d'encouragement de la part de l'équipe de l'étude.*
- *Une plateforme d'enregistrement des réactions locales et des événements systémiques (journal électronique de réactogénicité) - voir section 8.2.2.*

² https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf

Les 6000 premiers participants inclus (population dite de réactogénicité) avaient, en plus, un accès à un journal électronique mis en place pour **reporter les réactions possibles aux produits testés tels que la fièvre, les frissons, les douleurs musculaires, la diarrhée, les vomissements**, l'ensemble de la population disposait d'un journal électronique pour noter les symptômes évocateurs de la COVID-19 incluant les symptômes cités ci-dessus.

Quand le participant expérimentait ces symptômes et qu'il contactait directement le site il est spécifié dans le protocole (cf Illustration 18) que *« ces symptômes ne devaient pas déclencher une visite pour une maladie potentielle COVID-19, **sauf***

- *Si, de l'avis de l'investigateur, une telle visite était nécessaire.*
- *Si, de l'avis de l'investigateur, le tableau clinique était plus révélateur d'une éventuelle maladie liée au COVID-19 que de la réactogénicité du vaccin.*
- *Si, de l'avis de l'investigateur, les symptômes étaient plus susceptibles d'être une réactogénicité du vaccin, un test local de dépistage du SARS-CoV-2 **pouvait être effectué.** »*

Le test PCR n'était donc pas systématique pour tous les participants mais uniquement pour les participants signalant des symptômes et ce, sur avis de l'investigateur.

Cette façon de procéder présente les biais suivants :

Toute évaluation erronée ou report incomplet de ses symptômes par le participant ne déclenche donc pas la réalisation de test PCR visant à confirmer ou non la présence d'une COVID-19.

Pour une étude de cette importance, réalisée sur un produit innovant, dans un délai record, **laisser au participant la responsabilité de signaler ses symptômes**, avec toutes les erreurs de jugement que cela comporte, le participant n'ayant pas la compétence clinique d'évaluer son état de santé est particulièrement questionnable.

Le laboratoire Pfizer était bien conscient de l'importance du report des symptômes puisque la section 8.14 du protocole insiste sur ce point (cf Illustration 27).

« Dans une étude de cette nature, qui exige la déclaration d'événements en dehors des visites prévues, il est essentiel que la communication entre le site de l'étude et le participant ou ses parents/tuteurs légaux, selon le cas, soit maintenue afin de s'assurer que les critères d'intérêts ne sont pas manqués. »

Tout participant présentant au moins l'un des symptômes cités dans la détermination du critère principal aurait dû, en toute logique, être incité à faire un test PCR immédiat afin de classer le symptôme en effet indésirable ou en COVID-19.

Ceci constitue donc un biais majeur dans l'évaluation du critère principal puisqu'il est impossible d'avoir la certitude que des symptômes COVID-19 n'aient pas été classés en effets indésirables **faute de test PCR, car on l'a bien compris, pas de test PCR, pas de COVID-19 symptomatique.**

Le fait que le participant doive appeler le site investigateur pour lui faire part de la présence de ses symptômes **implique également que le personnel du site réponde très rapidement aux appels afin que le test PCR puisse être réalisé dans les meilleurs délais.**

Dans le cas où le participant aurait directement consulté son médecin traitant, il devait donc appeler le site investigateur pour lui faire part du résultat de son test PCR réalisé par un laboratoire local, ceci impliquait également une grande réactivité du site investigateur afin de noter le résultat dans la base de données et éventuellement prévoir une visite sur site.

Toute réponse tardive du site voire toute absence de réponse induit également une sous-estimation du nombre de cas COVID-19 symptomatiques.

Etant donné le nombre de participants recrutés par centre d'investigation clinique (en moyenne 293) en un temps record, en pleine pandémie de COVID-19 et de restrictions de déplacements, les sites investigateurs avaient-ils les moyens de répondre à tous les appels participants ?

L'affaire Maddie de Garay confirme la difficulté rencontrée par certains participants à **joindre le site investigateur et à obtenir une prise en charge du participant.**

Ce biais méthodologique majeur est confirmé par l'existence des **3410 cas de COVID-19 suspectés mais non confirmés par test PCR (409 cas suspects identifiés dans le groupe vaccinal contre 287 dans le groupe placebo dans les 7 jours suivant toute vaccination)** dont fait état l'un des deux rapports cliniques présentés le 10 décembre 2020 à la FDA (cf Illustration 35 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Cas suspectés de COVID-19 - Rapport de 53 pages).

Ces cas ont-ils été non confirmés car le dosage PCR en était négatif, ou non confirmés car le test PCR n'a pas été réalisé par le centre ? Ce paragraphe n'apparaît plus dans le second rapport Pfizer pourtant présenté le même jour à la Food and Drug Administration.

Afin de pallier à ces multiples biais faussant le comptage du nombre de cas COVID-19 symptomatiques, il aurait été bien plus approprié de réaliser des tests PCR, non seulement pour les participants déclarant des symptômes, **mais pour l'ensemble des participants inclus dans l'essai.**

Ceci aurait également permis de détecter les COVID-19 asymptomatiques qui sont aussi vecteurs de la maladie.

Enfin, l'usage autorisé de traitements antipyrétiques fait disparaître des symptômes mêmes (fièvre, douleurs) qui étaient censés déclencher le test PCR qui devait confirmer ou non la présence de la COVID-19.

De ce fait, il introduit un biais supplémentaire dans l'évaluation du critère principal puisque le nombre de participants ayant utilisé un antipyrétique est largement supérieur dans le groupe BNT162b2 par rapport au groupe placebo. Tout participant ayant des symptômes disparaissant du fait de l'usage d'antipyrétique n'est pas tenu de faire de test PCR ; il est donc classé de fait en succès thérapeutique.

Ce biais aurait pu être pris en compte au moment de l'analyse en prenant en compte la prise d'antipyrétiques dans les modélisations statistiques.

Sur la base des éléments ci-dessus, nous pouvons conclure que la méthode mise en œuvre pour identifier les cas COVID-19 symptomatiques induit inévitablement une estimation douteuse du nombre réels de cas COVID-19 symptomatiques, rendant les conclusions de l'efficacité vaccinale démontrée non fiables.

Il apparaissait **dès février 2021** qu'il serait pertinent de se poser la question sur la protection réelle du vaccin puisque le **taux d'infection post-vaccination en vie réelle de 4.6% était plus de 100 fois égal au taux d'infection symptomatique de l'essai clinique qui était de 0.044 % (rapport du 10 décembre 2020) sur la période d'avril à novembre 2020, au plus**

fort de la pandémie (Illustration 52 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements reportés ≥ 2%)³.

Ces résultats confirment la sous-estimation du nombre de cas COVID-19 dans l'essai clinique.

Les résultats ne sont pas davantage fiables pour les autres critères d'efficacité basés sur la détermination de cas confirmés, tel que le nombre de cas COVID-19 sévères.

De plus, toute efficacité démontrée sur le critère principal choisi ne concerne que les cas symptomatiques et non tous les cas COVID-19, les asymptomatiques étant exclus des critères d'efficacité présentés, un tel critère ne peut donc se prévaloir de démontrer que le vaccin empêche la transmission de la COVID-19, les cas asymptomatiques étant eux-aussi vecteurs de la maladie.

Toute communication visant à promouvoir la vaccination sur la base d'un tel argument n'est donc étayée par aucune preuve scientifique.

A ce titre, l'information indiquée sur la notice du produit⁴ elle-même est donc erronée :

« *Le vaccin Pfizer-BioNTech/Comirnaty COVID-19 mRNA est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 causé par le virus SARS-CoV-2* ».

Le laboratoire pouvait, au plus écrire :

« *Le vaccin Pfizer-BioNTech/Comirnaty COVID-19 mRNA est un vaccin utilisé pour prévenir les COVID-19 symptomatiques causé par le virus SARS-CoV-2* ».

Illustration 68 : Pfizer - Notice d'emballage : Informations pour l'utilisateur

Package leaflet: Information for the user

**Pfizer-BioNTech/Comirnaty concentrate for dispersion for injection
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)**

Read all of this leaflet carefully before you receive this vaccine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Pfizer-BioNTech/Comirnaty COVID-19 mRNA Vaccine is and what it is used for
2. What you need to know before you receive Pfizer-BioNTech/Comirnaty COVID-19 mRNA Vaccine
3. How Pfizer-BioNTech/Comirnaty COVID-19 mRNA Vaccine is given
4. Possible side effects
5. How to store Pfizer-BioNTech/Comirnaty COVID-19 mRNA Vaccine
6. Contents of the pack and other information

1. What Pfizer-BioNTech/Comirnaty COVID-19 mRNA Vaccine is and what it is used for

Pfizer-BioNTech/Comirnaty COVID-19 mRNA Vaccine is a vaccine used for preventing COVID-19 caused by SARS-CoV-2 virus.

³ <https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/11/5.3.6-postmarketing-experience.pdf>

⁴ <https://www.fda.gov.ph/wp-content/uploads/2021/11/Pfizer-BioNTech-and-Comirnaty-Product-Information-for-vaccine-recipients.pdf>

Le laboratoire Pfizer ne peut se prévaloir d'avoir respecté le format habituel des protocoles vaccins puisque, **dans le cadre d'une pandémie mondiale ayant donné lieu à des mesures d'urgence exceptionnelles** permettant le début d'une phase de développement de leur produit sans que la précédente ne soit terminée, le protocole aurait dû être adapté également afin de ne pas laisser les participants livrés à eux-mêmes sans leur proposer de tests systématiques et réguliers comme on aurait pu s'y attendre.

Cette façon de gérer les participants dans leur essai est donc fort étonnante puisque toute personne atteinte de COVID-19 même asymptomatique pouvait contaminer son entourage lui transmettant une maladie potentiellement mortelle, ce qui n'a visiblement pas beaucoup inquiété le laboratoire.

Le laboratoire aurait pourtant pu déterminer facilement le nombre de cas COVID-19 durant l'essai en réalisant une sérologie anti-Nucleocapside à **tous** les participants à la visite de 6 mois après la dose 2. Ceci aurait également permis de calculer une efficacité du vaccin sur la transmission et non seulement sur les symptomatiques.

Concernant l'évaluation de la tolérance

Comme pour l'efficacité, entre les visites planifiées par le protocole, c'est le signalement d'événements indésirables par le participant qui est censé déclencher une consultation dans le centre afin d'identifier la gravité des événements.

L'affaire Maddie de Garay fait état de la difficulté rencontrée à reporter leurs effets indésirables.

Maddie de Garay, 12 ans au moment de sa participation volontaire dans l'essai de phase 3, a souffert de multiples effets indésirables après avoir reçu la deuxième dose de vaccin, (graves douleurs abdominales et thoraciques, gastroparésie, nausées, vomissements, pression artérielle erratique, fréquence cardiaque et perte de mémoires) ; elle se trouve toujours aujourd'hui dans un état grave puisqu'elle est nourrie par sonde gastrique et ne peut plus marcher par intermittence. Cet **effet grave n'a jamais été reporté dans le rapport** clinique sur la population des 12-15 ans.

Le rapport clinique d'octobre 2021 ⁵ sur la population des 5 à 11 ans indique, quant à lui, de l'aveu du laboratoire lui-même que « **le nombre de participants au programme de développement clinique actuel est trop faible pour détecter les risques potentiels de myocardite associés à la vaccination**. *L'innocuité à long terme du vaccin contre la COVID-19 chez les participants âgés de 5 à <12 ans sera étudiée dans 5 études d'innocuité post-autorisation, y compris une étude de suivi de 5 ans visant à évaluer les séquelles à long terme de la myocardite / péricardite post-vaccination.* » (cf Illustration 49 : Pfizer - Rapport clinique du 26 octobre 2021 – Conclusion sur le Risque/bénéfice global).

Dans tous les rapports cliniques présentés, rapport du 10 décembre ⁶, rapport du 9 avril 2021 ⁷, et rapport clinique d'octobre 2021, **les résultats ont été élaborés sur la base d'un temps de suivi à 2 mois médian** (50 % des participants suivis moins de 2 mois, suivi maximum de 4 mois).

⁵ <https://www.fda.gov/media/153409/download>

⁶ <https://www.fda.gov/media/144246/download>

⁷ <https://www.fda.gov/media/148542/download>

Ce temps de suivi a été autorisé par la nouvelle réglementation issue en urgence par la Food and Drug Administration américaine en octobre 2020 (« *Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19* » - « *Autorisation d'Urgence pour les vaccins contre le COVID-19* »⁸) et s'oppose aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2010⁹ en matière de vaccin puisqu'elle préconisait un suivi d'un an pour conclure à l'efficacité et de 6 mois pour évaluer correctement la tolérance afin d'obtenir des résultats valides et fiables.

La durée réduite d'observation des participants ne permet donc pas d'évaluer la tolérance à long terme ce dont le Plan de Gestion des Risques Comirnaty de Pfizer/BioNtech fait mention dans depuis des mois dans le chapitre SVII.3.2. « **Presentation of the Missing Information** », « **Présentation des données manquantes** » (Illustration 63).

Sur la base des éléments ci-dessus, nous pouvons conclure que les méthodes mises en œuvre pour identifier les effets indésirables (design de l'essai, timing des visites planifiées, aucune visite entre 1 mois après la 2^{ème} dose et 6 mois après la 2^{ème} dose, méthode de report des effets indésirables, suivi du participant par le site investigateur, durée de suivi des participants lors des analyses intermédiaires, nombre de participants dans les analyses sur les populations jeunes ...) induisent une sous-estimation du nombre d'effets indésirables, rendant les résultats de tolérance non fiables.

Concernant l'évaluation de l'immunogénicité

Le dosage des anticorps neutralisants présenté dans le rapport du 10 décembre 2020, indiquait déjà une diminution de l'immunité à moins de 2 mois après la seconde dose. Les données prises en compte au moment de cette analyse dataient, pour une raison inconnue, du 24 août 2020 et non du 14 novembre 2020 comme l'ensemble des autres données

Au 22 septembre 2021¹⁰, Pfizer admettait publiquement une chute des anticorps 6 à 8 mois après la 2^{ème} dose, ceci aurait été observé plus tôt si l'analyse intermédiaire avait été réalisée au bout de 6 mois au lieu des 2 mois médian comme autorisé par l'Emergency use de la FDA et si l'essai avait prévu des visites entre 1 mois après la 2^{ème} dose et 6 mois après la 2^{ème} dose, ce qui paraît être le bon sens même pour un vaccin aussi innovant.

Le design de l'essai a donc contribué à masquer la chute des anticorps, qui était pourtant prévisible dès le premier rapport de décembre 2020, le taux d'anticorps neutralisants à J52 étant inférieur au taux de J35.

De plus, la durée réduite d'observation des participants présentée dans les divers rapports cliniques et les résultats des dosages ne permettaient pas de conclure à une durée de protection supérieure à 3 mois.

L'essai clinique prendra fin le 15 mai 2023 tel qu'indiqué sur le site d'enregistrement des essais cliniques.

⁸ <https://www.fda.gov/media/142749/download>

⁹ https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/clinical_considerations_oct10.pdf?ua=1

¹⁰ <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-09-22/02-COVID-Gruber-508.pdf>

Concernant les risques et informations manquantes

Les informations manquantes concernant le vaccin étaient déjà citées dans le rapport clinique du 9 avril 2021 (cf Illustration 47).

«Les bénéfices inconnus et les lacunes dans les données associées au vaccin COVID-19 de Pfizer-BioNTech lorsqu'il est utilisé chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans sont les mêmes que ceux détaillés dans le mémorandum autorisant le vaccin pour une utilisation d'urgence chez les personnes âgées de 16 ans et plus. Ils sont relatifs à :

- *Durée de la protection*
- *Efficacité dans certaines populations à haut risque de COVID-19 sévère*
- *Efficacité chez les personnes déjà infectées par le SARS-CoV-2*
- *Efficacité future du vaccin, influencée par les caractéristiques de la pandémie*
- *L'évolution du virus et/ou les effets potentiels des co-infections.*
- *Efficacité du vaccin contre l'infection asymptomatique*
- *Efficacité du vaccin contre les effets à long terme de la maladie COVID-19*
- *Efficacité du vaccin contre la mortalité*
- *Efficacité du vaccin contre la transmission du SRAS-CoV-2. »*

Pfizer reconnaissait ici, bien que de manière détournée, l'**impuissance de son vaccin à agir contre les infections asymptomatiques** et donc de fait, à freiner la transmission du virus, comme déjà démontré précédemment dans ce rapport, le critère principal choisi ne pouvant prétendre à une quelconque efficacité en la matière.

Les données manquantes se trouvaient également dans le Plan de Gestion des Risques Comirnaty depuis des mois, elles concernent toujours au 25 novembre 2021 ¹¹.

- *Le profil de tolérance des vaccins n'est pas connu chez la femme enceinte ou allaitante du fait de leurs exclusions de l'étude de phase 3.*
- *L'utilisation chez les patients immunodéprimés*
- *L'utilisation chez les patients fragiles présentant des comorbidités (p. ex. bronchopneumopathie pulmonaire obstructive chronique maladie [BPCO], diabète, maladie neurologique chronique, troubles cardiovasculaires)*
- *L'utilisation chez les patients souffrant de maladies auto-immunes ou de problèmes inflammatoires*
- *L'interaction avec d'autres vaccins*
- *La tolérance à long terme : Les données continueront d'être recueillies auprès de participants à l'étude en cours C4591001 jusqu'à 2 ans après la 2e dose du vaccin*

Le rapport clinique d'avril 2021 et le plan de Gestion des Risques de novembre 2021 démontrent donc clairement, du fait du nombre colossal d'informations manquantes, que **l'évaluation des risques présentée est totalement incomplète.**

Les risques importants pour la santé des patients mentionnés dans le Plan de Gestion des Risques Comirnaty sont à ce jour l'anaphylaxie, la myocardite et péricardite, et la maladie aggravée par le vaccin (Vaccine-associated enhanced disease-VAED).

¹¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf

L'affaire Ventavia¹² a mis en lumière les incertitudes sur la formation, l'encadrement et le suivi des centres par le laboratoire, ainsi que les incertitudes sur la qualité du suivi des participants par les centres.

Près de 44 000 patients ont été recrutés et suivis entre le 27 juillet 2020 et le 14 novembre 2020 par 150 sites d'essais cliniques aux États-Unis, en Allemagne, en Turquie, en Afrique du Sud, au Brésil et en Argentine, soit une moyenne de 293 participants par centre d'investigation clinique en pleine pandémie de COVID-19 et de restrictions de déplacements.

Compte tenu du développement clinique accéléré dont le vaccin a fait l'objet, grâce à la procédure d'urgence spécifique au COVID-19 « Emergency Use » rédigée par la Food and Drugs Administration en octobre 2020 ainsi qu'au système « Fast-track », dispositif autorisé afin d'accélérer le développement en utilisant des méthodes qui ne sont pas les méthodes habituelles, il est fort probable que de nombreuses déviations aux Bonnes Pratiques Cliniques soient à déplorer.

De sérieux doutes planent donc sur la qualité de l'essai dans sa globalité, en regard des Bonnes Pratiques Cliniques.

L'audit de la FDA¹³, mené sur 9 centres ne permet pas de lever ces doutes, puisque, de l'aveu même de la FDA, pendant les audits menés sur les centres, « *la partie sur l'intégrité des données et la vérification des inspections du BIMO (Bioresearch Monitoring) était limitée parce que l'étude était en cours et que les données requises pour la vérification et la comparaison n'étaient pas encore disponibles pour l'IND.* »

La revue médicale des docteurs Wollersheim et Schwartz du 25 août 2021¹⁴ n'est en aucun point rassurant sur la qualité des contrôles réalisés car il fait état de validations classiques dans l'industrie pharmaceutiques, « **aucun problème statistique majeur n'ayant été identifié** ». Les rédacteurs concluent dans la section « **4.7 Évaluation des risques et des avantages** » que « *les estimations des avantages et des risques sont limitées par les incertitudes associées à la dynamique des pandémies. Les principales incertitudes concernant les bénéfices sont liées aux changements potentiels de l'incidence du COVID-19 au fil du temps, ainsi qu'à l'efficacité du vaccin et à la durée de la protection face aux variants* ».

« **La principale incertitude concernant les risques est liée aux données sur les cas de myocardite et les décès liés au vaccin.** »

Depuis l'utilisation du vaccin Comirnaty en vie réelle, un nombre importants **d'événements graves** ont été reportés sur les sites de pharmacovigilance, Pfizer/BioNtech en avait identifié un certain nombre puisqu'ils figuraient déjà dans son analyse des données cumulatives sur l'innocuité après l'autorisation de mise sur le marché du 01 décembre 2020 jusqu'au 28 février 2021 (document 5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports¹⁵). La conclusion de la revue des effets, de l'avis du laboratoire lui-même, confirmait pourtant un rapport bénéfice/risque favorable au BNT162b2.

¹² <https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2635>

¹³ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/comirnaty>

¹⁴ <https://www.fda.gov/media/152256/download>

¹⁵: <https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/11/5.3.6-postmarketing-experience.pdf>

Les autorités de santé se sont, elles-aussi, livrées au calcul **de signaux de pharmacovigilance, tel que le Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**. Cependant, en ne prenant en compte que les effets indésirables dans les 21 jours après l'injection alors que les données de tolérance à long terme faisaient justement défaut, la méthode employée par le CDC a minimisé le nombre réels d'événements, pourtant graves pouvant aller jusqu'au décès alors qu'on aurait pu s'attendre à un suivi encore plus strict de la part des autorités pour un produit aussi innovant et développé en si peu de temps, et pour lequel des recommandations spéciales ont été émises, dans l'urgence.

Le CDC a finalement admis en octobre 2021 ¹⁶ que les vaccins Pfizer/BioNtech et Moderna augmentaient le risque de myocardite et de péricardite chez les 12-39 ans (Illustration 58 : CDC-Mises à jour de sécurité du 25 octobre 2021 – Evaluation du risque de myocardites /péricardites).

Conclusion finale

- Etant donné le nombre de **biais majeurs** issus du design lui-même de l'essai (timing des visites planifiées, méthode de report des symptômes évoquant une infection respiratoire, méthode de report des effets indésirables ...), des méthodes d'analyse (analyses intermédiaires sur un temps de suivi raccourci), des déviations majeures aux Bonnes Pratiques Cliniques plus que probables dans les centres investigateurs quand on voit la multitude de recommandations dont il est fait mention dans ce document,

Les résultats fournis dans les différents rapports cliniques Pfizer ayant été examinés dans l'urgence par les différentes autorités de santé, **tant en terme d'efficacité (cas symptomatiques, cas sévères ...), d'immunogénicité, et de tolérance ne peuvent pas être considérés comme intègres et fiables du point de vue des Bonnes Pratiques Cliniques, biaisant ainsi l'évaluation du rapport bénéfices / risques supposé favorable au vaccin Comirnaty.**

- Etant donné les **risques identifiés et les informations toujours manquantes**

Continuer à utiliser le vaccin Comirnaty en vie réelle constitue un **risque important pour la vie des personnes.**

Il est donc nécessaire de suspendre urgemment toute vaccination par Comirnaty, non seulement pour les populations sur lesquelles nous ne disposons d'aucune information à ce jour, mais également sur l'ensemble de la population en attendant les explications du laboratoire Pfizer concernant le choix de son design d'essai, de ses méthodes d'évaluation, de l'algorithme de calcul des critères d'efficacité ...

De plus, de par l'exclusion des COVID-19 asymptomatiques des critères d'efficacité, l'atteinte d'une immunité collective vaccinale est statistiquement non démontrée et non démontrable sur la base de cet essai.

¹⁶ https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/shimabukuro_who-blueprint_myocarditis_who-vr-call_25oct2021.pdf?sfvrsn=40e99d51_7

Afin de mettre en évidence toute erreur ou tentative de dissimulation, par le laboratoire lui-même ou les centres participants, Il est nécessaire

- De demander au laboratoire Pfizer de fournir la base de données complète de l'essai afin de vérifier les calculs fournis (format SAS®).
- De demander au laboratoire Pfizer de fournir les fichiers retraçant les appels téléphoniques des participants, les rappels téléphoniques par le centre, ainsi que les résultats des tests PCR qu'ils soient issus des laboratoires locaux ou du laboratoire central afin de faire la lumière sur l'algorithme utilisé afin de déterminer les cas COVID-19 symptomatiques.
- De demander au laboratoire Pfizer de fournir le fichier retraçant les valeurs et dates de saisie et modifications de données par les différents intervenants sur les centres investigateurs, fichier dénommé « Audit-trail » qui permettrait d'identifier toute modification de données visant à masquer un manquement dans la réalisation des tâches principales de l'essai par les sites investigateurs, tels que la non réalisation du dosage PCR pour les cas suspectés de COVID-19, ou le non suivi des participants ayant signalé souffrir d'effets indésirables.
- De façon plus générale, de procéder à un audit complet de l'essai clinique de phase 1-2-3 Pfizer/BioNtech de préférence par des auditeurs extérieurs à tout organisme impliqué dans le développement et l'approbation du vaccin Comirnaty, en déléguant des équipes d'assureurs qualité sur place afin passer en revue tous les enregistrements disponibles sur les sites n'ayant pu être vérifiés de visu du fait des procédures type Fast Track ou Emergency Use permettant des vérifications à distance, soit
 - les enregistrements relatifs aux participants, consentement, dates de vaccinations et de visites ...
 - les appels des participants pour déclaration de symptômes ou d'effet indésirable, les rappels téléphoniques par le centre,
 - le respect de la non levée du décodage des produits à l'essai (protection de la randomisation) pour le personnel supposé en aveugle
 - des conditions de stockage des produits ...
 - ainsi que tous les documents source du centre

Puisque, de l'aveu même de la FDA, son audit ne peut en aucun prétendre à rassurer sur l'intégrité des données.

Les conclusions sont identiques pour tout essai clinique sur les vaccins COVID-19 ayant un critère principal et des méthodes de calcul et d'analyse similaires.