

**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**

A Maxime Beltra

Christine COTTON

Qui suis-je ?

Biostatisticien, ex-PDG d'une CRO

- **Magistère économiste statisticien**
- **23 ans dans l'industrie pharmaceutique**
- **Fondatrice et PDG de ma société pendant 22 ans : une CRO - Clinical Research Organization : sous-traitant en charge du monitoring, data-management, statistiques**
- 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 (data-management)
- Codage des effets indésirables à l'aide du dictionnaire MedDRA
- Programmation des analyses statistiques sous SAS®
- **Assureur Qualité de la CRO : rédaction des procédures opératoires standards selon les recommandations de**

**Statistician Expert in IDMC
(Independant Data Monitoring Committee)**

Experience

- **Tout type d'essai dans des domaines thérapeutiques variés:** oncologie, dermatologie, système nerveux central, système gastro intestinal, maladies auto immunes, système ostéoarticulaire, odontologie, pneumologie, ophtalmologie, nutrition
- **Phases 1, 2, 3, 4**
- **Etudes observationnelles**
- **ATU, RTU**

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, Various hospitals ...

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



Documents examinés

➤ Les protocoles d'étude clinique :

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

➤ Les rapports cliniques

- Du 10/12/2021: rapport de 92 pages <https://www.fda.gov/media/144246/download>
rapport de 53 pages <https://www.fda.gov/media/144245/download>
- Du 09/04/2021: <https://www.fda.gov/media/148542/download>
- Du 26/10/2021: <https://www.fda.gov/media/153409/download>

➤ Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation du 28/02/2021

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

➤ Plans successifs de Gestion des Risques - Dernière mise à jour le 26/11/2021 :

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

➤ Présentation Pfizer au CDC du 22/09/2021

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

➤ Audit de la FDA : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/comirnaty>

➤ Affaire Ventavia : <https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2635>

Cadre Général des essais

➤ Pour tout Nouveau médicament ou vaccin, nécessité de faire des Essais cliniques :

- Basés sur des **critères cliniques** représentatifs de la maladie

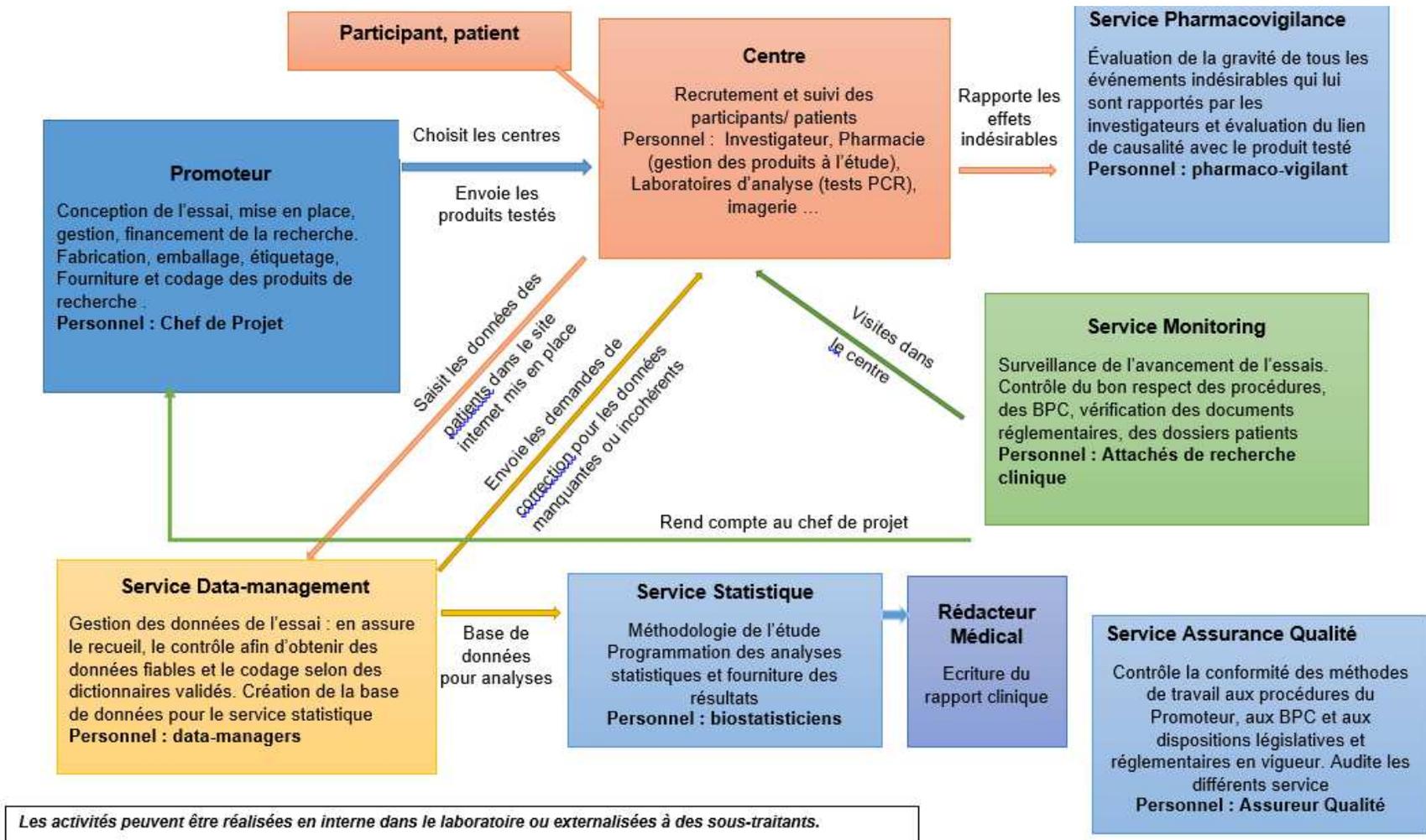
Si on veut tester un traitement contre l'Hypertrophie Bénigne de la Prostate, score somme de symptômes liés à la miction: combien de fois, difficulté à se retenir ... on ne mesure pas la fièvre

- C'est donc une **question de méthodologie** :
 - choix du critère principal d'efficacité,
 - choix des analyses,
 - choix des temps de mesure (visites),
 - choix du mode de recueil des données ...
- Calculs réalisés par des **biostatisticiens** et non pas par des médecins, nombre de patients à inclure dans les essais, analyses à réaliser pour fournir les résultats

➤ 3 phases de développement chez l'homme après les tests chez les animaux,

- Phase 1 chez des volontaires pour évaluer la tolérance,
- Phase 2, recherche de dose,
- Phase 3 essai pivotale, essai confirmatoire, c'est celui qui donne lieu à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) si les résultats sont concluants

Intervenants dans un essai



Règlementation

➤ Des centaines de directives et recommandations à suivre regroupées sous le nom de Bonnes Pratiques Cliniques

<https://www.ich.org>

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

- D'homogénéiser les pratiques au niveau monde
- De **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 .

Balance Bénéfice / Risque dans le cas d'un vaccin

Bénéfice	Risque
Efficacité / immunogénicité	Evénements indésirables

➤ Nécessité d'avoir une méthodologie capable 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,

Du **calcul des critères** en eux-mêmes

D'une **mauvaise qualité de suivi des participants** au sein des centres réduisant la qualité des données reportées

De la non randomisation, par exemple une affectation des traitements telle que les sujets à faible risque sont systématiquement affectés à un traitement.

Caractéristiques de l'essai de phase 3 COVID-19 Pfizer

- **Randomisé**: produit expérimental attribué selon un design prédéfini ou des facteurs de stratification
- **Contrôlé** : versus placebo, 0.9% solution saline
- **En aveugle** : pour le participant, l'investigateur, le coordinateur, le personnel du site, l'apparence physiques des candidats et du placebo peuvent être différents. Le personnel en charge du stockage, distribution, préparation et administration ne sont pas en aveugle
- **Phase 1,2**: plusieurs doses de candidats vaccines, candidat vaccin BNT162b2 à une dose de 30 µg sélectionné après la Phase 2
- **Multicentrique** : plusieurs sites cliniques
- **Objectif de la Phase 2-3**: évaluer l'efficacité du BNT162b2 dans la prévention du développement du COVID-19 symptomatique à partir de 7 jours après la 2eme dose de vaccin chez les participants sans infection COVID-19.
- **Population**:
 - Protocole initial: plus de 18 ans
 - Amendement 6 du 8 Septembre 2020 permet d'inclure les 16-17 ans
 - Amendement 7 du 9 Octobre 2020 étend la population aux 12-15 ans
- **8 visites**
 - Visite 1: 1ere dose placebo ou candidat vaccin Jour 1
 - Visite 2: 2ème dose qui doit être injectée entre 19 et 23 jours après la 1ère visite
 - *Visite 3: à 1 semaine après la dose 2 phase 1-2, supprimée de la phase 3*
 - *Visite 4: à 2 semaines après la dose 2 phase 1-2, supprimée de la phase 3*
 - Visite 5: à 1 mois après la dose 2
 - Visite 6: à 6 mois après la dose 2
 - Visite 7: à 12 mois après la dose 2
 - Visite 8: à 24 mois après la dose 2

Mesure de l'Efficacité

- **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**



Comptage du nombre de participants ayant cet événement pour chaque groupe puis comparaison statistique

Résultats décembre 2020

44 000 participants recrutés en tout, environ 38 000 pris en compte lors de la première analyse intermédiaire en décembre 2020

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 – Efficacy (7 Days) Population

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)				
	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
		0,044 %		0,88 %			

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

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

Evaluation méthodologique de l'efficacité

- Pas de test PCR hormis à l'inclusion et lors de l'injection de la dose 2
- Le participant **a la responsabilité** de signaler ses symptômes au site

➤ Biais mis en évidence

- **Report incomplet possible sur le journal électronique** ou mauvaise appréciation par le participant qui n'a pas la compétence de juger son état de santé
- **Mauvaise appréciation** par le personnel du site via une téléconsultation ou simple appel téléphonique pour les symptômes évoquant un COVID-19 ou une possible réaction au vaccin (diarrhée, vomissements, douleurs musculaires, fièvre)
- **Utilisation d'antipyrétiques** qui suppriment les symptômes, fièvre et douleur (% d'utilisation d'antipyrétiques ≈ x 3,5 dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo)
- **Cas symptomatiques suspectés mais non confirmés** presque 2 fois plus nombreux dans le groupe vaccin, pourquoi ces cas sont-ils non confirmés ?
- Non réponse du site ou absence de symptôme

Pas de test PCR réalisé ➡ **Pas de COVID-19 = Succès pour le vaccin**

Analyse des EI par Pfizer

Analyse des **données cumulatives de sécurité post-autorisation**, des risques importants identifiés, des risques potentiels importants et des informations manquantes du 01 décembre 2020 au 28 février 2021 par le laboratoire Pfizer

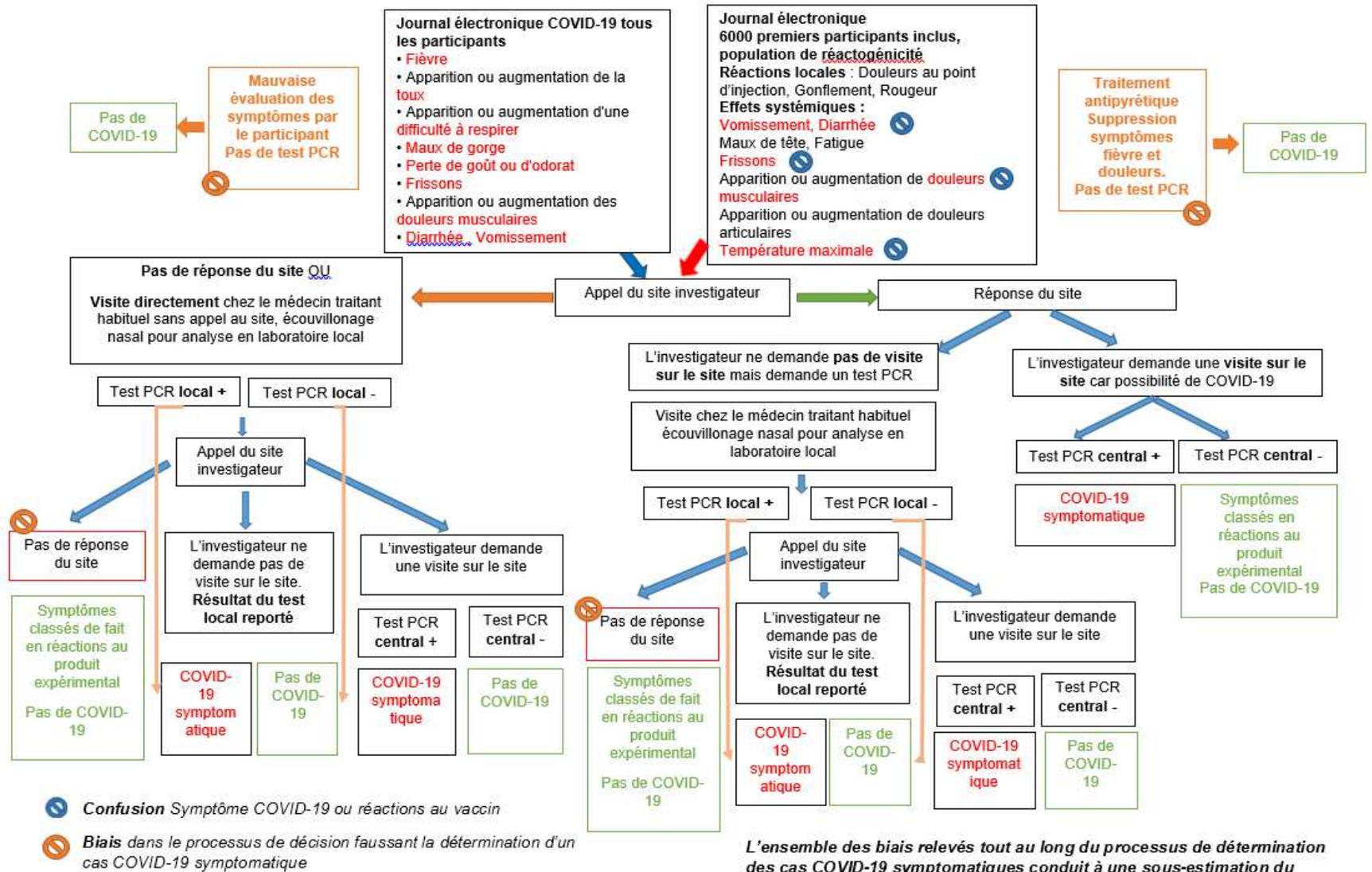
Dès février 2021 : taux d'infection post-vaccinale en vie réelle dans les EI reportés de 4,6% = Echec vaccinal = 100 fois égal au taux d'infection de l'essai clinique qui était de 0,044 %

Table 2. Events Reported in ≥2% Cases

MedDRA SOC	MedDRA PT	Cumulatively Through 28 February 2021 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%)

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

Méthode de déclaration des symptômes dans l'essai



Biais efficacité

Estimation douteuse du nombre réel de cas symptomatiques de COVID-19

- Conclusions sur l'efficacité démontrée du vaccin peu fiables.

Pour faire face à ces multiples biais dans le dénombrement des cas de COVID-19 symptomatiques , il aurait été beaucoup plus approprié de réaliser des tests PCR non seulement pour les participants déclarant des symptômes, mais pour l'ensemble de la population incluse dans l'essai clinique, ce qui aurait également permis de détecter les COVID-19 asymptomatiques qui sont également des vecteurs de la maladie.

- Façon de gérer les participants dans l'essai clinique très surprenante puisque toute personne atteinte de COVID-19, même asymptomatique, pouvait infecter son entourage, transmettant ainsi une **maladie potentiellement mortelle**, ce qui n'a visiblement pas beaucoup inquiété le laboratoire,
 - **Pourquoi le laboratoire n'a-t-il pas choisi de réaliser des tests PCR réguliers sur l'ensemble des participants ?**
 - **Pourquoi le laboratoire n'a-t-il pas choisi de faire une sérologie pour vérifier si le participant avait eu le COVID-19 ?**

Aucune efficacité démontrée sur la transmission

- Toute efficacité démontrée sur le critère primaire choisi ne peut pas prétendre démontrer que le vaccin prévient la transmission du COVID-19, cf Avis de la HAS et de l'ANSM décembre 2020

« sans impact démontré sur la transmission »

« vaccin efficace pour la protection individuelle »

- Toute communication visant à promouvoir la vaccination sur la base d'arguments différents n'est donc étayée par aucune preuve statistique ni donc scientifique.

Par ailleurs, la HAS note, à ce stade que :

- l'efficacité vaccinale n'a pu être évaluée chez les sujets les plus jeunes (<18 ans);
- l'efficacité vaccinale sur la transmission virale n'a pas été évaluée ;
- la tolérance du vaccin chez les sujets ayant un antécédent de Covid-19 (documenté par sérologie positive ou test PCR positif) était bonne.

La HAS insiste donc sur le fait que l'essai de phase 3 devra être poursuivi afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée des résultats des analyses plus fines en sous-groupes dans l'essai de phase 3, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR). La HAS encourage la mise en place :

- d'études post-autorisation notamment sur les populations vaccinées dans la première phase de la campagne (Ehpad).
- d'une étude avec séquençage des souches virales, afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, notamment chez les patients infectés après vaccination

4/ Les résultats issus du modèle de type transmission dynamique, développé par l'Institut Pasteur et l'EHESP en collaboration avec Santé publique France et l'INSERM, confirment que, pour un vaccin efficace pour la protection individuelle (sans impact démontré sur la transmission), la

³ L'étude se poursuit, et des résultats complémentaires seront disponibles notamment à 6 mois

⁴ Les résultats détaillés sont présentés dans le corps de la recommandation

HAS - Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - décembre 2020

6

stratégie de priorisation la plus efficiente pour réduire la mortalité et les hospitalisations est de vacciner d'abord les sujets de 75 ans et plus, plutôt que des individus plus jeunes présentant une ou plusieurs comorbidités, puis de vacciner les individus de 65-74 ans présentant au moins deux comorbidités et les individus de 50-64 ans présentant au moins deux comorbidités. La vaccination des individus les plus jeunes de 18-49 ans ne conduit qu'à très faiblement réduire le nombre de décès pour un vaccin de ce type.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>

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.

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.

Biais tolérance - 1

Temps Médian de suivi de 2 mois après la dose 2, temps raccourci par rapport aux anciennes directives, aucune conclusion possible sur la tolérance au-delà de 3 mois

Rapport Clinique – 10 décembre 2020 sur les ≥ 16 ans

Table 3. Follow-Up Time After Dose 2 – ~38000 Subjects for Phase 2/3 Analysis – Safety Population

	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

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

Rapport Clinique - 9 avril 2021 sur les 12-15 ans

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 (%)	
<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.

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

Rapport Clinique – 26 octobre 2021 sur 5-11 ans

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
Mn, max	(0.0, 2.5)	(0.0, 2.5)	(0.0, 2.5)

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

Christine COTTON – 16/02/2022

Biais tolérance - 2

La courte durée d'observation des participants ne permet pas d'évaluer la sécurité à moyen et long terme, ce qui est mentionné dans le "Plan de gestion des risques du Comirnaty" pour les mois au chapitre SVII.3.2 "Présentation des informations manquantes".

BNT162b2
Risk Management Plan

November 2021

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 *routine pharmacovigilance activities*.

If important information that may affect the safe use of Comirnaty is not yet available, it is listed under 'missing information' below.

II.A List of Important Risks and Missing Information

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).

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

Rapport d'étude clinique – 09/04/2021 - Bénéfices inconnus et données manquantes cités page 38

- 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. »

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.

Biais tolérance - 3

Effectifs insuffisants au moment des analyses intermédiaires pour les 12-15 ans et les 5-11 ans pour identifier les effets indésirables graves

Cf Rapport clinique sur les 5-11 ans du 26/10/2021

« 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. »

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.

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

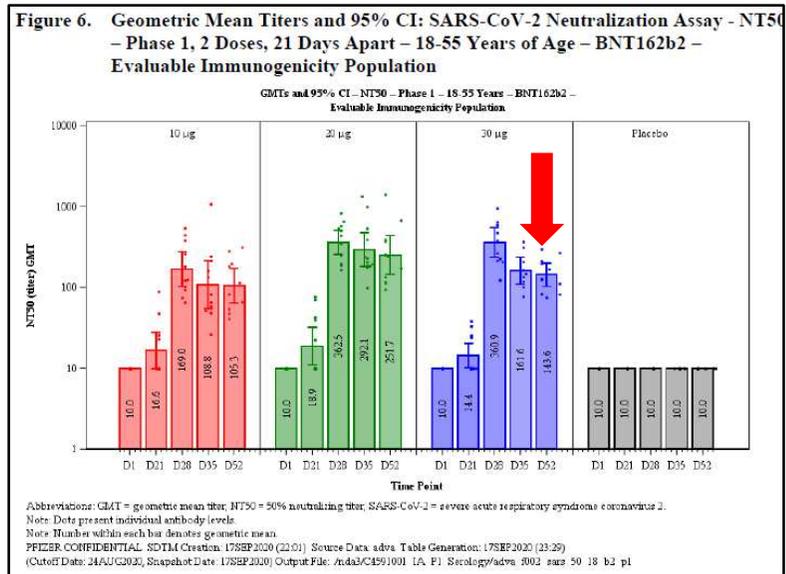
Evaluation de la tolérance incomplète



Évaluation du risque erronée

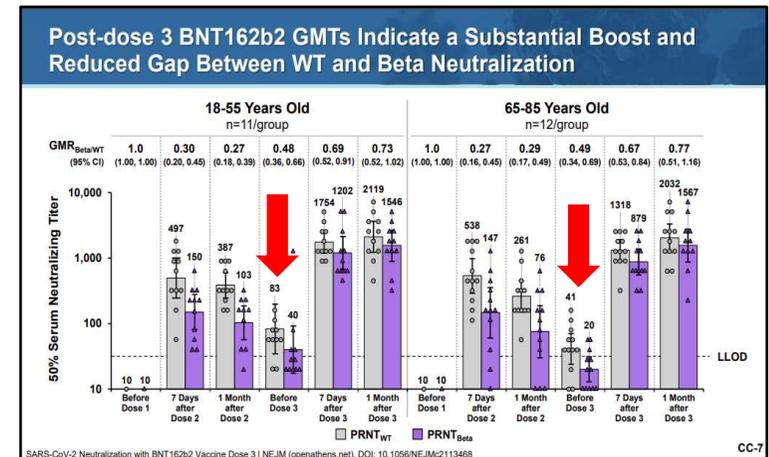
Biais Immunogénicité-1

- Dosage des anticorps neutralisants présenté dans le rapport du **10 décembre 2020** (résultats de la phase 1-2) indiquait **déjà une diminution de l'immunité à moins de 2 mois après la seconde dose** (dosages supprimés dans la phase 3).



22 septembre 2021: aveu de Pfizer a devant le CDC: "les données provenant d'Israël et des Etats-Unis suggèrent que la protection vaccinale contre le COVID-19 diminue environ 6 à 8 mois après la deuxième dose"

Cf diminution du taux d'anticorps avant la dose 3 (avant rappel), dose de rappel mise en place pour compenser la protection du vaccin



Biais Immunogénicité-2

- Le design de l'essai (absence de dosage à 3 mois après la dose 2) a donc contribué à **masquer la chute des anticorps, qui était pourtant prévisible dès le premier rapport en décembre 2020**
- **Ceci est d'autant plus questionnable que le laboratoire avait prévu une dose de boost dès décembre 2020**
Cf avis de la HAS de décembre 2020

6.2. Développement en cours ou à venir

Dans le protocole de l'étude, des analyses supplémentaires sont planifiées quant à l'évaluation des paramètres suivants dans l'essai C4591001 jusqu'à 2 ans de suivi :

- Efficacité chez les participants asymptomatiques
- **Durée de la protection**
- Immunogénicité chez les participants âgés de 12-15 ans

Au-delà de l'essai C4591001, le laboratoire Pfizer a prévu d'évaluer dans d'autres études :

- la **pertinence d'un boost** (« boostabilité ») quant à l'entretien de la réponse immunitaire induite
- la dose efficace et bien tolérée dans une population pédiatrique
- la vaccination chez les **femmes enceintes**
- la vaccination chez les **patients immunodéprimés**
- la vaccination par une formulation de seconde génération, stable au réfrigérateur
- la **co-administration** avec le vaccin de la grippe

Risques et informations manquantes

Informations **manquantes** dans le plan de gestion des risques de novembre 2021; déjà présentes en décembre 2020

- Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement
- Utilisation chez les patients immunodéprimés
- Utilisation chez les patients fragiles présentant des comorbidités (p. ex. bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO], diabète, maladie neurologique chronique, troubles cardiovasculaires).
- Utilisation chez les patients présentant des maladies auto-immunes ou inflammatoires.
- Interaction avec d'autres vaccins
- Données de sécurité à long terme

BNT162b2

Risk Management Plan

20 December 2020

Module SVIII. Summary of the Safety Concerns

Table 26. Summary of Safety Concerns

Important Identified Risks	Anaphylaxis
Important Potential Risks	Vaccine-associated enhanced disease (VAE) 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. disease (COPD), diabetes, chronic neurolog disorders) Use in patients with autoimmune or inflam Interaction with other vaccines Long term safety data

BNT162b2

Risk Management Plan

November 2021

Table 48. Summary of Safety Concerns

Important Identified Risks	Anaphylaxis
Important Potential Risks	Vaccine-associated enhanced disease (VAE) 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

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

Risques significatifs reconnus pour la santé des patients : Anaphylaxie, Myocardite et Péricardite, la maladie aggravée associée au vaccin (VAED).

25 octobre 2021 : mise à jour de sécurité CDC

« les vaccins Pfizer/BioNtech et Moderna augmentent le risque de Myocardites et péricardites chez les 12-39 ans. »

Myocarditis/Pericarditis: Moderna vs Pfizer

- Analyses with vaccinated concurrent comparators indicate that both Pfizer and Moderna are associated with increased risk of myocarditis/pericarditis in 12–39-year-olds.
 - Pfizer results include 12–39-year-olds while Moderna only includes 18–39-year-olds.
- Analyses with vaccinated concurrent comparators indirectly suggest that Moderna is associated with more risk of myocarditis/pericarditis than Pfizer.
- To directly test whether the risk of myocarditis/pericarditis after Moderna differs from that after Pfizer, we conducted head-to-head comparisons among 18–39-year-olds.



<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/08-COVID-Klein-508.pdf>

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

Christine COTTON – 16/02/2022 - ©

Non respect des Bonnes Pratiques Cliniques

➤ Une employé de Ventavia, une société de recherche sous contrat, CRO, a signalé de **graves violations des bonnes pratiques cliniques** et d'autres pratiques répréhensibles

- stockage des produits à une température inadéquate
- manque de respect de l'anonymat,
- erreurs dans la manipulation des échantillons,
- suivi chaotique des événements indésirables graves
- **ne pas avoir effectué de tests PCR pour tous les participants présentant des symptômes du COVID-19 afin de valider ou non la présence du cas.**

➤ Ne concerne que 3 centres ayant inclus 1000 participants mais cela met en évidence des **incertitudes sur la formation, la supervision et le suivi des centres par le laboratoire**, ainsi que des incertitudes sur la qualité du suivi des participants par les centres, conduisant à une sous-estimation du nombre de cas **symptomatiques COVID-19**, critère principal de l'étude. Ceci jette également la suspicion sur la gestion de tous les autres centres.

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

L'audit de la FDA , 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'auditeur** »*

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

Balance

B

Bénéfice

R

Risque

Efficacité

Immunogénicité

Tolérance

Critères mesurés

Critère principal: première apparition de COVID-19 symptomatique confirmé par test PCR à partir de 7 jours après la dose 2
*Le participant a la **responsabilité** de signaler ses symptômes au site*

Dosage des anticorps /
Durée de la protection

Effets indésirables

Manquement ou Biais



Indicateurs de Qualité sont tous AU ROUGE

Report erroné des sympt.
Pas de test fait



Pas de COVID

Confirmation car déséquilibre entre les groupes pour les sympt. Non confirmés test PCR

Prise d'antipyrétiques supprimant les symptômes pouvant mener à un diagnostic COVID
Pas de test fait



Pas de COVID
Confirmation car déséquilibre entre les groupes pour la prise de ces traitements.

Non réponse du site



Pas de test fait



Pas de COVID

Confirmation Ventavia

Pas de données après 2 mois après la dose 2 lors des analyses intermédiaires



Pas de possibilités de conclure à une durée de protection > 3 mois

Pas de dosage entre 2 mois après la dose 2 et 6 mois après la dose 2:



Ecart important entre les visites A PU MASQUER la chute des anticorps

Temps d'observation de 2 mois médian



Trop court pour moyen et long terme

Taille échantillon trop faible pour mettre en évidence des cas graves, notamment sur les 12-15 ans et les 5-11 ans (≈ 2300)

Maddie de Garay événement GRAVE (invalidité) non reporté dans rapport

Nombreuses inconnues citées dans le PGR
Car pop non étudiées dans essai

Femmes enceintes ...

~~95 %~~

Durée réelle de la protection

= 4 mois

~~Aucun~~ problème de tolérance

Risques **reconnus**: anaphylaxie, VAED, Myocardites/Péricardites

Résultats non fiables → Evaluation erronée du B/R

Conclusion

Compte tenu du nombre de **biais majeurs** découlant de

- **la conception même de l'essai** (calendrier des visites prévues, mode de signalement des symptômes évocateurs d'une infection respiratoire, mode de signalement des effets indésirables, absence de dosage des anticorps entre 2 mois et 6 mois après la dose 2...),
- **des méthodes d'analyse** (analyses intermédiaires sur une durée de suivi réduite, 2 mois médian, max 3 mois),
- **des écarts majeurs aux Bonnes Pratiques Cliniques** dans les centres investigateurs, compte tenu de la multitude de recommandations internationales à suivre pour assurer une qualité digne de ce nom

Les résultats fournis dans les différents rapports cliniques de Pfizer, ayant été examinés dans l'urgence par les différentes autorités sanitaires, tant en termes d'efficacité (cas symptomatiques, cas graves...), d'immunogénicité, que de sécurité ne peuvent pas être considérés comme intègres et fiables du point de vue des Bonnes Pratiques Cliniques, biaisant ainsi l'évaluation du rapport bénéfice/risque supposé favorable du vaccin Comirnaty.

Compte tenu des **risques identifiés et des informations encore manquantes, la poursuite de l'utilisation du vaccin Comirnaty en vie réelle présente un **risque important pour la vie des personnes.****

Il est donc nécessaire de

suspendre en urgence toute vaccination par Comirnaty, non seulement pour les populations sur lesquelles nous n'avons pas d'information à ce jour, mais aussi pour l'ensemble de la population

en attendant les explications du laboratoire Pfizer sur le choix de son plan d'essai, ses méthodes d'évaluation, l'algorithme de calcul des critères d'efficacité, l'absence de test PCR, l'absence de sérologie sur la population générale, l'absence de dosage à 3 mois après la dose 2