

**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

Biostatistician, manager of a 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
- ▶ 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 l'industrie pharmaceutique, suivi de la politique qualité

Who am I

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

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>

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

PHAGOBURN
Grant agreement ID: 601857

Closed project

Start date 1 June 2013 **End date** 28 February 2017

Funded under FP7-HEALTH

Overall budget € 4 920 435,99

EU contribution € 3 838 422

Coordinated by MINISTERE DE LA DEFENSE
France



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

- ▶ 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'HPB, 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.
- Calculs réalisés par des statisticiens 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 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 conclu
- ▶ **Des centaines de directives à suivre** (consensus mondial) afin 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.
- ▶ Bénéfice : efficacité / immunogénicité
- ▶ Risque : événements indésirables
- ▶ 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**.

Dans le cadre des essais COVID-19 Pfizer phase 3

- **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*
 - *Visite 4: à 2 semaines après la dose 2 phase 1-2*
 - 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

Visit Number Visit Description	1 Vaccination 1	2 Vaccination 2	3 1-Month Follow-up Visit	4 6-Month Follow-up Visit	5 12-Month Follow-up Visit	6 24-Month Follow-up Visit	Unplanned Potential COVID-19 Illness Visit ^a	Unplanned 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
					ONLY FOR THOSE PARTICIPANTS ORIGINALLY ASSIGNED TO BNT162b2 OR PLACEBO RECIPIENTS WHO DECLINE BNT162b2			
Collection of COVID-19–related clinical and laboratory information (including local diagnosis)							X	X

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

- The COVID-19 illness visit may be conducted as an in-person or telehealth visit.
- 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.
- Including, if indicated, a physical examination.
- 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.
- Reactogenicity subset participants only.

Dans le cadre des essais COVID-19 Pfizer phase 3

- ▶ **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**
- ▶ On va donc compter le nombre de participants ayant cet événement pour chaque groupe

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

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

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)					
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198)		Placebo (N ^a =18325)		VE (%)	Pr (VE >30% data) ^f
	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	(95% CI) ^e	
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

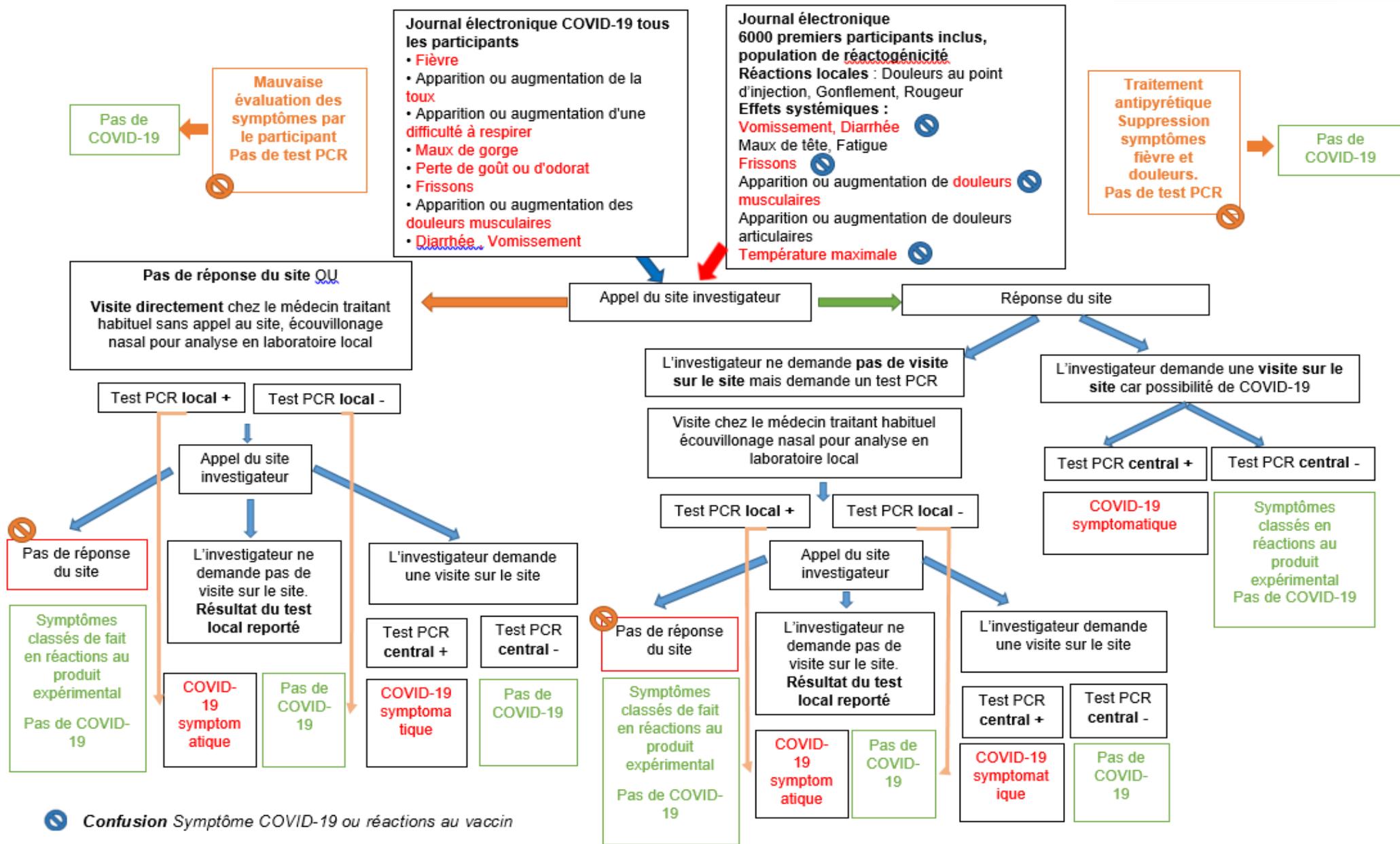
Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.
 Note: Subjects who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of 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: (16:46)
 (Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 14NOV2020) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_Efficacy_FA_164/adc19ef_ve_sev_cov_7pd2_wo_eval

Table 16. Vaccine Efficacy – First Severe 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)					
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198)		Placebo (N ^a =18325)		VE (%)	Pr (VE >30% data) ^f
	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	(95% CI) ^e	
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



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 réalisé.

Biais 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
 - 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
 - Utilisation d'antipyrétiques qui suppriment les symptômes, fièvre et douleur
 - Si non réponse du site ou absence de symptôme, pas de test, pas de test, pas de COVID-19
- ▶ 2 rapports le 10 décembre 2020, l'un de 92 pages, l'autre de 53 pages qui contient une section sur les **cas suspectés de COVID-19 mais non confirmés**.

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

Si le critère principal avait été basé sur le **nombre de participants symptomatiques**, ce qui est un critère pertinent puisque les patients symptomatiques sont ceux qui sont **malades ou hospitalisés**, nous aurions eu, au minimum, 417 cas BNT162b2 (8+409) et 449 cas pour le placebo (162+287), ce qui aurait donné une VE de 0.065% au lieu des 95 % annoncés !

- ▶ Analyse des données cumulatives de sécurité post-autorisation, analyse cumulative des risques importants identifiés, des risques potentiels importants et des informations manquantes du 01 décembre 2020 au 28 février 2021

Il est apparu dès février 2021 qu'il serait pertinent de s'interroger sur la **protection réelle du vaccin** puisque le taux d'infection post-vaccinale dans la vie réelle de **4,6% était plus de 100 fois égal au taux d'infection de l'essai clinique qui était de 0,044%**.

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

Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine
VRBPAC Briefing Document

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

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 reactivity 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 reactivity 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.

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%)

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.

- Cette façon de gérer les participants à leur essai clinique est donc 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 ?**
- **Toute efficacité démontrée sur le critère primaire choisi ne concerne que les cas symptomatiques et non l'ensemble des cas de COVID-19, les cas asymptomatiques étant exclus des critères d'efficacité présentés**, un tel critère ne peut donc prétendre démontrer que le vaccin prévient la transmission du COVID-19, les cas asymptomatiques étant également 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 statistique ni donc scientifique.

Biais tolérance

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

	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

Length of Follow-up ^c	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

Time from Dose 2 to cutoff date	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 10 µg (N ^a =1518) n ^b (%)	Placebo (N ^a =750) n ^b (%)	Total (N ^a =2268) n ^b (%)
<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)

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

Biais tolérance

1-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".

L'évaluation de la tolérance est donc clairement incomplète

➤ *Évaluation du risque erronée*

3-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 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 <i>routine pharmacovigilance activities</i> .		
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	

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.

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

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.

- 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. »

Biais Immunogénicité

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

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, le taux d'anticorps neutralisants à J52 étant inférieur au taux à J35.**

- Le 22 septembre 2021, Pfizer a reconnu auprès du CDC que "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". Le graphique présenté pour le dosage indique clairement une **diminution du taux d'anticorps avant la dose 3** (avant rappel), dose de rappel mise en place pour compenser la protection du vaccin,

Figure 6. Geometric Mean Titers and 95% CI: SARS-CoV-2 Neutralization Assay - NT50 - Phase 1, 2 Doses, 21 Days Apart - 18-55 Years of Age - BNT162b2 - Evaluable Immunogenicity Population

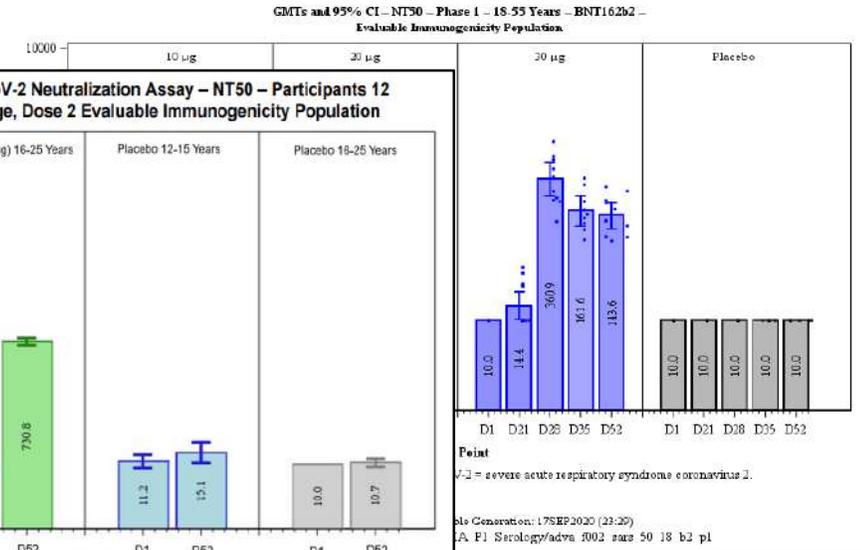
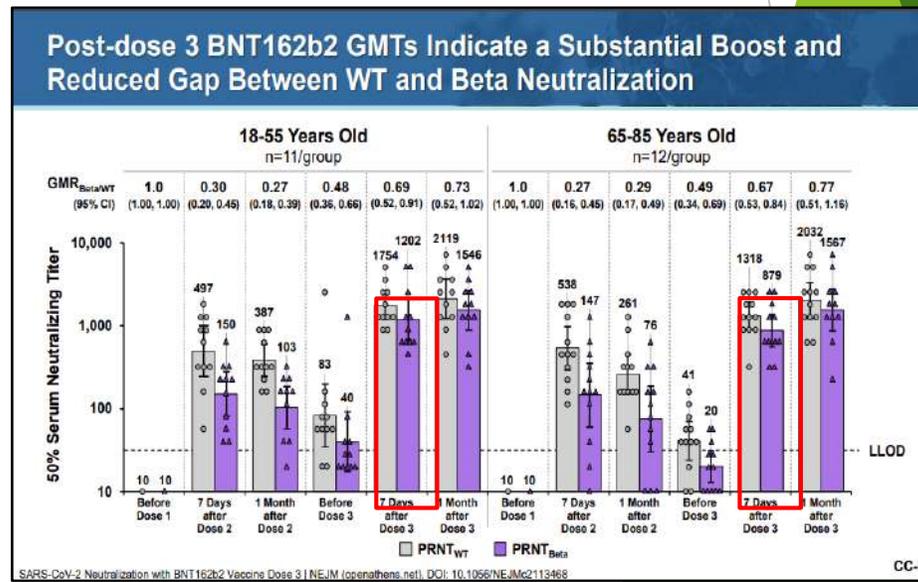
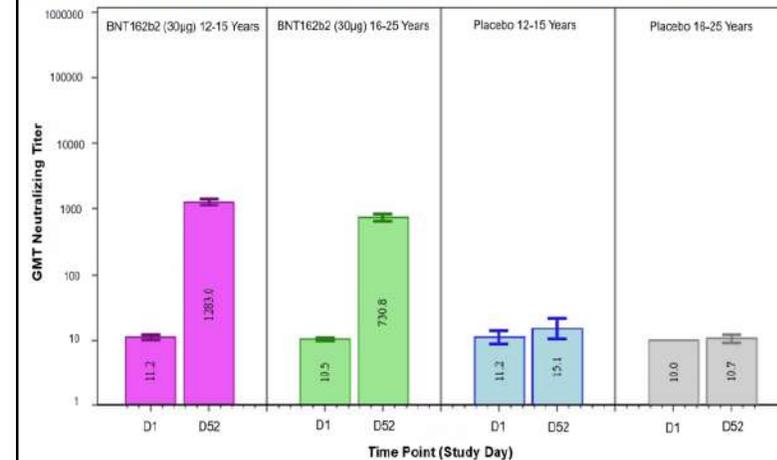


Figure 1. Geometric Mean Titers: SARS-CoV-2 Neutralization Assay - NT50 - Participants 12 Through 15 and 16 Through 25 Years of Age, Dose 2 Evaluable Immunogenicity Population



Risques et informations manquantes

BNT162b2
Risk Management Plan

20 December 2020

Module SVIII. Summary of the Safety

BNT162b2
Risk Management Plan

November 2020

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 troubles auto-immuns ou inflammatoires.
- Interaction avec d'autres vaccins
- Données de sécurité à long terme

Table 26. Summary of Safety Concerns

Important Identified Risks	Anaphylaxis
Important Potential Risks	Vaccine-associated enhanced respiratory
Missing Information	Use in pregnancy 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

Table 48. Summary of Safety Concerns

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

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.

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

Les risques significatifs pour la santé des patients sont l'anaphylaxie, la myocardite et la péricardite, ainsi que la maladie aggravée associée au vaccin (VAED).

Le 25 octobre 2021, Tom Shimabukuro du CDC a présenté une mise à jour des risques de myocardite et de péricardite. Sur 1640 cas signalés, 877 ont été retenus dans l'évaluation, qui a conclu, comme prévu, que les vaccins Pfizer/BioNtech et Moderna augmentaient le risque des deux affections chez les 12-39 ans.

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

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.

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'IND.* »

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

Précipitation des centres à recruter les participants : près de 44 000 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.

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), et des **écarts majeurs aux Bonnes Pratiques Cliniques** plus que probables 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'informations 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 sur la population générale, l'absence de dosage à 3 mois après la dose 2

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