Evaluation des pratiques méthodologiques mises en œuvre dans les essais cliniques Pfizer dans le développement de ses vaccins à ARN-messager contre la COVID-19 en regard des Bonnes Pratiques Cliniques

Auteur
Christine COTTON

Date
27/01/2025

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

Ce rapport est sous copyright et ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

Résumé :
Ce rapport évalue les pratiques méthodologiques et les données cliniques des essais des vaccins ARNm contre la COVID-19 développés par le laboratoire Pfizer, en se concentrant sur les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), l'efficacité et les résultats de sécurité.
Il a été établi en examinant les rapports cliniques soumis aux autorités de santé de décembre 2020 sur les adultes de plus de 16 ans, d'avril 2021 sur la population des adolescents âgés de 12 à 15 ans, de septembre 2021 (3ème dose ou booster), de la publication de l'analyse intermédiaire à 6 mois sur les plus de 16 ans, des rapports cliniques d'octobre 2021 sur la population des enfants âgés de 5 à 11 ans et de juin 2022 sur les enfants âgés de 6 mois à moins de 5 ans, des résultats des essais sur les vaccins bivalents, du rapport final de l'essai pivot de juillet 2023, des resultats sur l'essai Clinique des femmes enceintes, des Plans successifs de Gestion des Risques, de la base de données de l'essai pivot rendue publique sur décision judiciaire, des Rapports de sécurité (PSUR) …

Il met en évidence les résultats incomplets, les mutiples risques et informations manquantes tant sur l'effficacité que sur la tolérance ou la protection conférée par les anticorps.
Il démontre de multiples problèmes méthodologiques dans les tous les essais cliniques invalidant les conclusions d'efficacité, de tolérance et d'immunogénicité.
Il démontre que le produit administré à la population n'est pas celui de l'essai clinique et que ce deuxième procédé a une toxicité supérieure.

TABLE DES MATIERES

1 INTRODUCTION 15

2 QUI SUIS-JE 16

3 DE LA MOLECULE AU MEDICAMENT, LE PARCOURS DU COMBATTANT 25

3.1 LES PHASES DE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT 25
3.1.1 LES PHASES DE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT/VACCIN 25
3.1.2 LA RECHERCHE FONDAMENTALE 25
3.1.3 LES ETUDES PRECLINIQUES 25
3.1.4 LES ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'HOMME 26
3.2 LES INTERVENANTS DE LA RECHERCHE CLINIQUE 28
3.3 REGLEMENTATION DANS LES ESSAIS CLINIQUES 29
3.4 DEROULEMENT D'UN ESSAI CLINIQUE 31
3.5 RISQUES ET BIAIS 40

4 DE L'IMPORTANCE DU RESPECT DES BONNES PRATIQUES CLINIQUES (BPC) 42

5 ETAPES DU DEVELOPPEMENT DES ESSAIS CLINIQUES COVID-19- LE CAS PFIZER/BIONTECH 45

5.1 CALENDRIER DU DEROULEMENT DES ESSAIS AYANT MENE AU CHOIX DU CANDIDAT VACCIN BNT162B2 ET A SA MISE SUR LE MARCHE 45
5.2 CARACTERISTIQUES DE L'ESSAI DE PHASE 1-2-3 PFIZER (ESSAI PRINCIPAL OU PIVOT) 54

6 RESULTATS DES ESSAIS - RAPPORT CLINIQUE SUR LA POPULATION DES ADULTES AGES DE 16 ANS ET PLUS 73

6.1 RAPPORT DU 10 DECEMBRE 2020 – ANALYSE INTERMEDIAIRE A 3 MOIS 73
6.1.1 RESULTATS INITIAUX 73
6.1.2 ANALYSE DE LA BASE DE DONNEES DE L'ESSAI 86
6.2 ANALYSE INTERMEDIAIRE A 6 MOIS DU 15 SEPTEMBRE 2021 129
6.3 RESULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE SUR LE BOOSTER DU 17 SEPTEMBRE 2021 140
6.4 RAPPORT CLINIQUE FINAL DU 28 JUILLET 2023 146
6.4.1 HISTORIQUE DU PROTOCOLE DE L'ESSAI CLINIQUE PIVOT (PHASE 3 N° C459001) 149
6.4.2 VACCINATION DU GROUPE PLACEBO 152
6.4.3 CRITERE PRINCIPAL D'EFFICACITE 154
6.4.4 EFFICACITE SUR LES CAS SEVERES 157
6.4.5 EFFICACITE DU VACCIN CONTRE L'INFECTION ASYMPTOMATIQUE PAR LE SARS-COV-2 158
6.4.6 EFFICACITE DU VACCIN CONTRE LA NON-SEROCONVERSION AU SARS-COV-2 160
6.4.7 ANALYSE DE LA TOLERANCE – LES DECES 161

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

7 RESULTATS DES ESSAIS -RAPPORT CLINIQUE SUR LA POPULATION DES ADOLESCENTS AGES DE 12 A 15 ANS DU 9 AVRIL 2021 189

8 RÉSULTATS DES ESSAIS -RAPPORT CLINIQUE SUR LA POPULATION DES ENFANTS ÂGÉS DE 5 À 11 ANS DU 26 OCTOBRE 2021 192

9 RESULTATS DES ESSAIS -RAPPORT CLINIQUE SUR LES 6 MOIS – 5 ANS DES 14-15 JUIN 2022 196

10 LES ESSAIS SUR LES VACCINS BIVALENTS 205

11 RISQUES IDENTIFIES ET INFORMATIONS MANQUANTES 212

12 LES FEMMES ENCEINTES 220

13 EFFETS INDESIRABLES EN VIE REELLE, RAPPORTS DE SECURITE 232

13.1 RAPPORT DE SECURITE DEFINITION 233
13.2 PRESENTATION DES EFFETS INDESIRABLES D'INTERET PARTICULIER DU 22 OCTOBRE 2020 235
13.3 ANALYSE DES EFFETS INDESIRABLES PAR PFIZER DU 01 DECEMBRE 2020 JUSQU'AU 28 FEVRIER 2021 238
13.4 EVALUATION DES SIGNAUX DE SECURITE PAR LES CENTRES DE CONTROLE ET DE PREVENTION DES MALADIES (CDC) AU 10 JUIN 2021 250
13.5 RAPPORT DE SECURITE 1 DU 19 DECEMBRE 2020 AU 18 JUIN 2021 252
13.6 EVALUATION DES SIGNAUX DE SECURITE PAR CENTRES DE CONTROLE ET DE PREVENTION DES MALADIES (CDC) AU 25 OCTOBRE 2021 256
13.7 RAPPORT DE SECURITE 2 DU 18 JUIN 2021 AU 18 DECEMBRE 2021 257
13.8 RAPPORT DE SECURITE 3 DU 19 DECEMBRE 2021 AU 18 JUIN 2022 263
13.9 RAPPORT DE SECURITE 4 DU 19 JUIN 2022 AU 18 DECEMBRE 2022 271
13.10 RAPPORT DE SECURITE 5 DU 18 DECEMBRE 2022 AU 18 JUIN 2023 278
13.11 LES CHIFFRES DE LA PHARMACOVIGILANCE EUROPEENNE 285

14 DOUTES SUR LA QUALITE DES DONNEES, LES « AFFAIRES » VENTAVIA ET MADELINE DE GARAY 291

14.1 LE CAS DE LA CRO (CLINICAL RESEARCH ORGANIZATION) VENTAVIA 291
14.2 LE CAS DE MADDIE DE GARAY 297

15 CHANGEMENT DE PROCEDE DE FABRICATION EN COURS D'ESSAI CLINIQUE 302

16 CONCLUSION GENERALE 333

16.1 CONCERNANT LA GESTION DES PARTICIPANTS 335
16.2 CONCERNANT LES CRITERES NON EVALUES DANS L'ESSAI 336
16.3 CONCERNANT LE CRITERE PRINCIPAL D'EFFICACITE 338
16.4 CONCERNANT LES RESULTATS NON SATISFAISANTS 341

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

16.5 CONCERNANT L'IMMUNOGENICITE 343
16.6 CONCERNANT LA TOLERANCE 345
16.7 CONCERNANT LES VIOLATIONS DES BONNES PRATIQUES CLINIQUES 348
16.8 CONCERNANT L'APPROBATION D'UN PRODUIT QUI N'EST PAS CELUI DE L'ESSAI CLINIQUE 350
16.9 CONCERNANT LES ESSAIS CLINIQUES SUR LE BOOSTER ET LES VACCINS BIVALENTS 352
16.10 CONCERNANT LES RISQUES ET INFORMATIONS MANQUANTES 353
16.11 CONCERNANT LES EVALUATIONS DU RAPPORT BENEFICES / RISQUES 356
16.12 RECOMMANDATION 362

17 ANNEXES – COMPARAISON DES 2 PROCÉDÉS DE FABRICATION 366

17.1 TIRAGE AU SORT 1 366
17.2 TIRAGE AU SORT 2 377
17.3 TIRAGE AU SORT 3 387
17.4 TIRAGE AU SORT 4 398
17.5 TIRAGE AU SORT 5 410
17.6 TIRAGE AU SORT 6 421

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

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : CV 16
Illustration 2 : Exemple d'études gérées 21
Illustration 3 : Les différentes étapes du développement d'un médicament 27
Illustration 4 : Exemple d'une page de CRF 33
Illustration 5 : Structure hiérarchique du MedDRA 35
Illustration 6 :Interactions entre les différents intervenants dans un essai clinique 39
Illustration 7 : Article – Analyse descriptive des résultats des inspections des bonnes pratiques cliniques de la Food and Drug Administration américaine et de l'Agence européenne des médicaments 42
Illustration 8 : Article – Analyse descriptive des résultats des inspections des bonnes pratiques cliniques de la Food and Drug Administration américaine et de l'Agence européenne des médicaments 43
Illustration 11 : ANSM – Rapport de 2020 - BPC 44
Illustration 12 : Pfizer – Rapport de Juillet 2023 - BPC 44
Illustration 13 : FDA - Recommandations pour le développement des vaccins – Définition du critère principal d'efficacité 47
Illustration 14 : FDA- Recommandations pour le développement des vaccins - Risque théorique de maladie respiratoire 47
Illustration 15 : FDA - Recommandations pour le développement des vaccins - Suivi recommandé 47
Illustration 16 : Pfizer – Communiqué de presse du 14 décembre 2020 50
Illustration 17 : Calcul du rythme de recrutement des participants dans l'essai de phase 3 51
Illustration 18 : Réseau collaboratif national américain des sites d'investigation cliniques 51
Illustration 19 : Déroulement classique des essais 52
Illustration 20 : Déroulement accéléré des essais des COVID-19 52
Illustration 21 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Schéma détaillé des visites - 1 55
Illustration 22: Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Schéma détaillé des visites Schéma détaillé des visites -2 55
Illustration 23 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3Schéma détaillé des visites - 3 55
Illustration 24 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Détermination du COVID-19 – Protocole initial du 15 avril 2020 57
Illustration 25 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Surveillance du COVID-19 – Protocole initial du 15 avril 2020 57
Illustration 26 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 –Résumé des changements 58
Illustration 27 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Détermination du COVID-19 – Protocole du 04 janvier 2021 59
Illustration 28 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Echelle d'évaluation des réactions locales - Protocole du 04 janvier 2021 62
Illustration 29 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Echelle d'évaluation des effets systémiques- Protocole du 04 janvier 2021 62
Illustration 30 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3- Utilisation d'antipyrétique - Protocole du 04 janvier 2021 63
Illustration 31 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Echelle d'évaluation des effets systémiques- Dépôt essai 63
Illustration 32 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Détermination du COVID-19 – Protocole du 04 janvier 2021 64
Illustration 33 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Communication avec le site investigateur – Protocole du 04 janvier 2021 65

Ce rapport est un travail original qui peut faire l'objet d'un copyright et ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur

Illustration 34 : Méthode de diagnostic du critère principal, survenue d'un COVID-19 symptomatique confirmé par test PCR 69
Illustration 35 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 –Résumé des changements 71
Illustration 36 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Durée du suivi des participants 73
Illustration 37 : Recommandations de l'OMS de 2010 74
Illustration 38 : Autorisation d'utilisation d'urgence de vaccins pour prévenir un COVID-19- Section C-3.c. Information Tolérance et efficacité 74
Illustration 39 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d'efficacité – COVID-19 symptomatiques- Rapport de 92 pages 75
Illustration 40 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Résultats d'efficacité – Résultats d'efficacité COVID-19 symptomatiques - Rapport de 53 pages 76
Illustration 41 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Cas suspectés de COVID-19 - Rapport de 53 pages 77
Illustration 42 : Simulation Efficacité du vaccin 78
Illustration 43 : FDA - Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 – Seuil d'efficacité 78
Illustration 44 : 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 79
Illustration 45 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d'efficacité – COVID-19 sévères- Rapport de 92 pages 80
Illustration 46 : 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 81
Illustration 47 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d'immunogénicité – Phase 1,2 – 18-55 ans – Rapport de 92 pages 82
Illustration 48 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d'immunogénicité – Phase 1,2 – 65-85 ans – Rapport de 92 pages 83
Illustration 49 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Résultats d'immunogénicité – 65-85 ans - Rapport de 92 pages 83
Illustration 50 : FDA - Autorisation d'utilisation d'urgence de vaccins pour prévenir un COVID-19 - Prélèvements pour les critères d'immunogénicité 84
Illustration 51 : Transcription de la conférence de programmation - Aaron Siri devant le juge Mark Pittman - Transcript of Scheduling Conference (December 14, 2021).pdf 86
Illustration 52 : Transcription de la conférence de programmation - Aaron Siri devant le juge Mark Pittman - Transcript of Scheduling Conference (December 14, 2021).pdf 87
Illustration 53 : ORDONNANCE FAISANT DROIT EN PARTIE À LA DEMANDE DE MODIFICATION DU CALENDRIER DE PRODUCTION ET ADOPTE LE RAPPORT DE SITUATION CONJOINT MODIFIÉ PRODUCTION CONVENUE.pdf 88
Illustration 54 : Extrait des fichiers XPT constituant la base de données 89
Illustration 55 : Tables SAS® constituant la base de données 90
Illustration 56 : Liste des tables SAS® constituant la base de données 90
Illustration 57 : Table SAS® DM (démographie) 91
Illustration 58 : BioNTech SE et PFIZER INC. étude C4591001- Guide de l'évaluateur des données Analyse BLA pour les participants âgés de ≥16 ans – Extrait de la liste des tables SAS dans la base de données 93
Illustration 59 : Nombre de participants vaccinés par pays 94
Illustration 60 : Nombre de participants vaccinés par site classés par ordre décroissant 94
Illustration 61 : Nombre de participants vaccinés par date – Site 1231 98
Illustration 62 : Nombre de participants vaccinés par date – Site 1231 – Représentation graphique 98

Ce rapport est protégé par un copyright et ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

Illustration 63 : Pfizer : Base de données - Exemple de participants– Site 1231 99
Illustration 64 : Document Visite 1 d'Augusto Roux 100
Illustration 65 : Listing des événements indésirables enregistrés pour Augusto Roux dans la BDD 100
Illustration 66 : Courrier d'Augusto Roux à l'EMA 101
Illustration 67 : Réponse de l'EMA à Augusto Roux 102
Illustration 68 : Pfizer – Comparatif des documents listes des investigateurs et nombre de sujets par pays au 26 novembre 2021 et 29 mars 2021 104
Illustration 69 : BioNTech / PFIZER - étude C4591001- 16.1.4.1 List of investigators and number of sites and subjects by the country au 26/11/2020 105
Illustration 70 : BioNTech / PFIZER - étude C4591001- 16.1.4.1 List of investigators and number of sites and subjects by the country au 29/03/2021 105
Illustration 71 : BioNTech / PFIZER – Protocole de l'essai clinique- Processus de randomisation 106
Illustration 72 : Pfizer – Base de données – Table SAS® ADVV- Déviations de protocole – Visites pour COVID 108
Illustration 73 : BioNTech SE et PFIZER INC. étude C4591001- Guide de l'évaluateur des données Analyse BLA pour les participants âgés de ≥16 ans – Table SAS ADVA contenant les résultats des paramètres d'immunogénicité 109
Illustration 74 : Nombre de participants avec un COVID à partir de la table SAS® ADVA – Population totale – Sous groupe des participants sans antécédents de SARS-Cov2 110
Illustration 75 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d'efficacité – COVID-19 symptomatiques- Rapport de 92 pages 111
Illustration 76 : Publication - Critères cliniques d'évaluation de l'efficacité dans les essais du vaccin COVID-19 112
Illustration 77 : Pfizer : Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Effets indésirables graves et décès 113
Illustration 78 : Pfizer : Base de données de l'essai clinique – Table SAS ADAE – Décès reportés dans le rapport de décembre 2020 114
Illustration 79 : Pfizer : Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Narratif des décès 114
Illustration 80 : Pfizer : Base de données de l'essai clinique – Table SAS ADAE – Participante 11201050 - Décès non reporté dans le rapport de décembre 2020 115
Illustration 81 : Pfizer : Cahier d'observation de la participante 11201050 rendu public le 01 mai 2023 – Décès par arrêt cardiaque 116
Illustration 82 : Pfizer : Cahier d'observation de la participante 11201050 rendu public le 01 mai 2023 – Décès par arrêt cardiaque – Audit trail 117
Illustration 83 : Pfizer : Base de données de l'essai clinique– Table SAS ADAE – Participante 11141050 - Décès non reporté dans le rapport de décembre 2020 118
Illustration 84 : Pfizer : Cahier d'observation de la participante 11141050 rendu public le 01 mai 2023 – Décès par arrêt cardiaque 118
Illustration 85 : Pfizer : Cahier d'observation de la participante 11141050 rendu public le 01 mai 2023 – Décès par arrêt cardiaque – Audit trail 119
Illustration 86 : Pfizer : Base de données de l'essai clinique– Table SAS ADAE – Participant 11141050 - Décès non reporté dans le rapport de décembre 2020 120
Illustration 87 : Pfizer : Cahier d'observation du participant 11521497 rendu public le 3 juillet 2023– Décès par septicémie 120
Illustration 88 : Pfizer : Cahier d'observation du participant 11521497 rendu public le 3 juillet 2023– Audit-trail 121
Illustration 89 : Pfizer : Cahier d'observation de la participant 10891073 rendu public le 01 août 2023– Décès par septicémie 122
Illustration 90 : Pfizer : Cahier d'observation de la participant 10891073 rendu public le 01 août 2023– Audit-trail 122

Ce document est un copyright et ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

Illustration 91 : Décès reportés tardivement – Analyse du Dr Kunadhasan 124
Illustration 92 : Lettre du Dr Kunadhasan concernant les décès cachés à l'agence australienne (TGA) – page 1 125
Illustration 93 : Lettre du Dr Kunadhasan concernant les décès cachés à l'agence australienne (TGA) – page 2 127
Illustration 94 : Publication des résultats à 6 mois : Article NEJM du 15 septembre 2021 – Effets indésirables et décès dans le texte 129
Illustration 95 : Publication des résultats à 6 mois : Article NEJM du 15 septembre 2021 – Effets indésirables et décès dans le texte 130
Illustration 96 : Publication des résultats à 6 mois : Article NEJM du 15 septembre 2021 – Effets indésirables 131
Illustration 97 : Liste des participants décédés à partir de la base de données de mars 2021 132
Illustration 98 : Publication des résultats à 6 mois : Article NEJM du 15 septembre 2021 – Effets indésirables 138
Illustration 99 : Pfizer - Rapport clinique du 17 septembre 2021 – Efficacité vaccinale Ajustée chez les plus de 12 ans 140
Illustration 100 : Pfizer - Rapport clinique du 17 septembre 2021 – Méthodes statistiques.. 141
Illustration 101 : Pfizer - Rapport clinique du 17 septembre 2021 – Evolution du taux d'anticorps neutralisants..... 143
Illustration 102 : Pfizer - Présentation du 22 septembre 2021 – Evaluation de l'immunogénicité 144
Illustration 103 : Pfizer – Pre-publication du 8 septembre 2020– Evaluation des anticorps neutralisants sur les singes 144
Illustration 104 : EMA – Site Données cliniques – Liste des documents de l'EMA 146
Illustration 105 : EMA – Site Données cliniques – Extrait des résultats de la recherche pour le vaccin COMIRNATY 147
Illustration 106 : EMA – Site Données cliniques – Résultats de la recherche pour le vaccin COMIRNATY..... 147
Illustration 107 : Pfizer – Rapport Clinique 2023– Historique des rapports..... 149
Illustration 108 : Pfizer – Rapport Clinique 2023– Historique des amendements au protocole 150
Illustration 109 : Pfizer – Protocol de l'essai clinique Pfizer du 15 septembre 2022 153
Illustration 110 : Pfizer – Rapport Clinique 2023– Critère d'efficacité, incidence des cas covid 154
Illustration 111 : Correspondance Pfizer-EMA- Efficacité vaccinale envisagée..... 156
Illustration 112 : Correspondance Pfizer-EMA- Efficacité vaccinale demandée par la FDA 157
Illustration 113 : Pfizer – Rapport Clinique 2023– Critère d'efficacité contre l'infection asymptomatique 158
Illustration 114 : Pfizer – Rapport Clinique 2023– Critère d'efficacité contre l'infection asymptomatique basée sur les résultats du laboratoire centralisé NAAT 159
Illustration 115 : Pfizer – Rapport Clinique 2023– Critère d'efficacité contre l'infection asymptomatique basée sur la sérologie anti-nucléocapcide..... 160
Illustration 116 : Pfizer – Rapport Clinique de juillet 2023– Liste des participants décèdés – page 1 161
Illustration 117 : Pfizer – Rapport Clinique de juillet 2023– Liste des participants décèdés – page 2 162
Illustration 118 : Pfizer – Rapport Clinique de juillet 2023– Liste des participants décèdés – page 3 163
Illustration 119 : Pfizer – Rapport Clinique de juillet 2023– Liste des participants décèdés – page 4 164
Illustration 120 : Pfizer – Rapport Clinique de juillet 2023 – Exemple de narratif..... 165

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

Illustration 121 : Nombre d'effets indésirables par Système organe élaborée selon le Rapport Clinique du 28 juillet 2023 167
Illustration 122 : Pfizer – Liste des participants décédés élaborée selon le Rapport Clinique de juillet 2023 –- groupe BNT162b2 168
Illustration 123 :Liste des participants décédés élaborée selon le Rapport Clinique de juillet 2023 – groupe Placebo puis BNT162b2 178
Illustration 124 : Liste des participants décédés élaborée selon le Rapport Clinique de juillet 2023 - groupe Placebo 185
Illustration 125 : Pfizer - Rapport clinique du 9 avril 2021 – Temps de suivi des participants (p 13) 189
Illustration 126 : Pfizer - Rapport clinique du 9 avril 2021 – Cas sévères (p 23) 189
Illustration 127 : Pfizer - Rapport clinique du 9 avril 2021 - Bénéfices inconnus et données manquantes 190
Illustration 128 : Pfizer - Rapport clinique du 26 octobre 2021 - Durée de suivi chez les participants de 5 à 12 ans 192
Illustration 129 : Pfizer - Rapport clinique du 26 octobre 2021 – Covid sévère chez les participants de 5 à 12 ans 193
Illustration 130 : Pfizer - Rapport clinique du 26 octobre 2021 – Conclusion sur le Risque/bénéfice global 194
Illustration 131 : Pfizer - Rapport clinique du 26 octobre 2021 – Section 6. Evaluation des bénéfices et des risques 194
Illustration 132 : Clinicaltrial – Enregistrement de l'essai clinique des 14-15 juin 2022 196
Illustration 133 : Pfizer - Rapport clinique des 14-15 juin 2022- Durée de suivi chez les participants de 2 à <5 ans 197
Illustration 134 : Pfizer - Rapport clinique des 14-15 juin 2022- Durée de suivi chez les participants de 6 mois à < 2 ans 197
Illustration 135 : Pfizer Rapport clinique des 14-15 juin 2022 – Résultats d'efficacité – COVID-19 symptomatiques 198
Illustration 136 : Pfizer Rapport clinique des 14-15 juin 2022 – Résultats d'efficacité – COVID-19 symptomatiques au total et sur les variants 199
Illustration 137 : Pfizer Rapport clinique des 14-15 juin 2022 – Résultats d'efficacité – COVID-19 sévères 199
Illustration 138 : Pfizer Rapport clinique des 14-15 juin 2022 – Résultats d'efficacité – COVID-19 sévères 201
Illustration 139 : Pfizer - Rapport clinique du 26 octobre 2021 – Section 6. Evaluation des bénéfices et des risques 202
Illustration 140 : HAS – Avis du 19 septembre 2022– Objectif des essais 205
Illustration 141 : HAS – Avis du 19 septembre 2022– Vaccin Comirnaty Origninal / Omicron :Conclusion 205
Illustration 142 : HAS – Avis du 19 septembre 2022– Vaccin Comirnaty Origninal / Omicron :Conclusion 206
Illustration 143 : HAS – Avis du 19 septembre 2022- Bivalents - Grossesse 206
Illustration 144 : Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) du 11 octobre 2022 208
Illustration 145 : FDA – Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) – 175ème Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) du 28 juin 2022 – Minutes 209
Illustration 146 : FDA – Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)- 175ème Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) du 28 juin 2022 – Open sessions – Kena Swanson 210
Illustration 147 : Pfizer – Plan de gestion des risques- Résumé des problèmes de sécurité du 20 décembre 2020 212

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

Illustration 148 : Pfizer - Plan de Gestion des Risques du 29 avril 2021 – Informations manquantes 214
Illustration 149 : Memorandum des Dr Wollersheim et Schwartz du 23 août 2021 215
Illustration 150 : Pfizer - Plan de Gestion des Risques du 24 septembre 2021 – Risques importants identifiés 216
Illustration 151 : Pfizer - Plan de Gestion des Risques du 25 novembre 2021 – Informations manquantes 216
Illustration 152 : EMA - Comité d'évaluation des risques pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) – Communiqué du 28 octobre 2022 – Signal troubles menstruels 217
Illustration 153 : Union Européenne: Règlement sur les essais cliniques (Règlement (UE) n° 536/2014) 220
Illustration 154 : U.S. Federal Regulations (21 CFR 50 Subpart B) 221
Illustration 155 : Gouvernement anglais- Chapitre 3.4- Toxicologie 222
Illustration 156 : December 2020 French National Authority for Health (HAS) opinion – Pregnant women 223
Illustration 157 : 1.6.3 CORRESPONDANCE CONCERNANT LES RÉUNIONS – Chapitre 6.4 -Grossesse 224
Illustration 158 : FDA – 1.6.3 CORRESPONDANCE CONCERNANT LES RÉUNIONS – Pharmacovigilance des femmes enceintes 225
Illustration 159 : Clinicaltrial – Enregistrement de l'essai 225
Illustration 160 : Pfizer- Protocole essai sur les femmes enceintes - PASS 226
Illustration 161 : Pfizer- Final Protocol Amendment 5, 08 March on pregnant women - Background 227
Illustration 162 : Pfizer- Protocole essai sur les femmes enceintes – Amendement 3 du 14 mai 2021 228
Illustration 163 : Pfizer- Protocol Final Amendment 5 du 08 Mars 2022 – Page de couverture 228
Illustration 164 : Clinicaltrial- Essai sur les femmes enceintes – Dates 229
Illustration 165 : Clinicaltrial- Essai sur les femmes enceintes – Résultats d'efficacité du 24 juin 2024 230
Illustration 166 : EMA – Définition d'un PSUR 233
Illustration 167 : EMA – Liste des PSUR pour le vaccin Comirnaty® de Pfizer – extrait 234
Illustration 168 : FDA – CBER – 22 octobre 2020 – Tom Shimakuburo – Surveillance des vaccins COVID-19- Liste des événements indésirables d'intérêt particulier 236
Illustration 169 : FDA – CBER - 22 octobre 2020 – Surveillance des vaccins COVID-19 Surveillance des vaccins COVID-19- Liste des événements indésirables d'intérêt particulier 236
Illustration 170 : GlaxoSmithKline – Définition EISP 237
Illustration 171 : Pfizer- Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021 – Analyse générale 238
Illustration 172 : 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 239
Illustration 173 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements reportés ≥ 2% 239
Illustration 174 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Femmes enceintes 240
Illustration 175 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier 240

Ce document est protégé par l'objet du droit d'auteur et ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur

Illustration 176 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 1 241
Illustration 177 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 2 242
Illustration 178 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 3 243
Illustration 179 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 4 244
Illustration 180 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 5 245
Illustration 181 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 6 246
Illustration 182 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 7 247
Illustration 183 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 8 248
Illustration 184 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 9 249
Illustration 185 : CDC-Mises à jour de sécurité du 10 juin 2021 – Nombre de myocardites/ péricardites 250
Illustration 186 : CDC-Mises à jour de sécurité du 10 juin 2021 – Age des patients atteints de myocardites/ péricardites 250
Illustration 187 : CDC-Mises à jour de sécurité du 10 juin 2021 – Evaluation du risque de myocardites /péricardites 251
Illustration 188 : Pfizer – Rapport de sécurité 1 (PSUR1) –Signaux identifiés entre le19 décembre 2020 et le 18 juin 2021 253
Illustration 189 : Pfizer – Rapport de sécurité 1 (PSUR1) –Signal Troubles menstruels - 19 décembre 2020 et le 18 juin 2021 254
Illustration 190 : Pfizer – Rapport de sécurité 1 (PSUR1) – Résumé des nombres de cas entre le 19 décembre 2020 et le 18 juin 2021 255
Illustration 191 : CDC-Mises à jour de sécurité du 25 octobre 2021 – Nombre de myocardites /péricardites 256
Illustration 192 : CDC-Mises à jour de sécurité du 25 octobre 2021 – Evaluation du risque de myocardites /péricardites 256
Illustration 193 : EMA-Pfizer – Rapport de sécurité 2- PSUR2- 18 juin 2021 au 18 décembre 2021- Résumé des signaux 257
Illustration 194 : Pfizer – Rapport de sécurité 2 (PSUR2) – Résumé des problèmes de sécurité- 18 juin 2021 au 18 décémbre 2021 259
Illustration 195 : Pfizer – Rapport de sécurité 2 (PSUR2) – Résumé du signal myocardites / péricardites- 18 juin 2021 au 18 décémbre 2021 260
Illustration 196 : EMA-Pfizer – Rapport de sécurité 2- PSUR2- 18 juin 2021 au 18 décembre 2021- Cas déclarés 261

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

Illustration 197 : EMA-Pfizer – Rapport de sécurité 2- PSUR2- 18 juin 2021 au 18 décembre 2021– Caractéristiques des cas 263
Illustration 198 : Pfizer – Rapport de sécurité 3- PSUR 3 du 18 décembre 2021au 18 juin 2022 – Résumé des signaux 264
Illustration 199 : Pfizer – Rapport de sécurité 3- PSUR 3 du 18 décembre 2021au 18 juin 2022 – Cas déclarés 265
Illustration 200 : Pfizer – Rapport de sécurité 3- PSUR 3 du 18 décembre 2021au 18 juin 2022 – Nombre de décès au 18 juin 2022 267
Illustration 201 : Pfizer – Rapport de sécurité 3- PSUR 3 du 18 décembre 2021au 18 juin 2022 – Décès dus aux myocardites 268
Illustration 202 : Pfizer – Rapport de sécurité 3- PSUR 3 du 18 décembre 2021au 18 juin 2022 – Décès dus aux péricardites 269
Illustration 203 : Pfizer – Rapport de sécurité 3- PSUR 3 du 18 décembre 2021au 18 juin 2022 – Enfants décédés 269
Illustration 204 : Pfizer – Rapport de sécurité 3- PSUR 3 du 18 décembre 2021au 18 juin 2022 – Demande d'information supplémentaire du rapporteur 270
Illustration 205 : Pfizer – Rapport de sécurité 4- PSUR 4 du 19 juin 2022 au 18 décembre 2022 – Résumé des signaux par l'EMA 272
Illustration 206 : Pfizer – Rapport de sécurité 4- PSUR 3 du 18 décembre 2021 au 18 juin 2022 – Résumé des signaux 273
Illustration 207 : Pfizer – PSUR 4 du 19 juin 2022 au 18 décembre 2022 - Décès 274
Illustration 208 : Pfizer – PSUR 4 du 19 juin 2022 au 18 décembre 2022 - Décès post autorisation 275
Illustration 209 : EMA – Rapport de sécurité 4 (PSUR4) – Analyse de la thrombose veineuse cérébraile 276
Illustration 210 : Pfizer – Rapport de sécurité 5- PSUR 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 – Résumé des signaux par l'EMA 279
Illustration 211 : Pfizer – Rapport de sécurité 5- PSUR 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 –Résumé des signaux 279
Illustration 212 : Pfizer – Rapport de sécurité 5- PSUR 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 – Signaux de dernière minute 280
Illustration 213 : Pfizer – Rapport de sécurité 5- PSUR 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 –Résumé des signaux 282
Illustration 214 : Pfizer – Rapport de sécurité 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 – Informations sur les femmes enceintes 283
Illustration 215 : Pfizer – Rapport de sécurité 5du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 - Description des informations manquantes 283
Illustration 216 : EMA – Eudravigilance – nombre de cas TOZINAMERAN au 26 mai 2024 285
Illustration 217 : EMA – Eudravigilance – nombre de TOZINAMERAN graves par Système Organe au 26 mai 2024 286
Illustration 218 : EMA – Eudravigilance – nombre de cas TOZINAMERAN par Système Organe et tranche d'âge au 26 mai 2024 287
Illustration 219 : EMA – Eudravigilance – nombre de cas ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (TOZINAMERAN, FAMTOZINAMERAN) au 26 mai 2024 288
Illustration 220 : EMA – Eudravigilance – nombre de cas OMICRON XBB.1.5 (RAXTOZINAMERAN) au 26 mai 2024 289
Illustration 221 : EMA – Eudravigilance – nombre de cas graves par Système Organe OMICRON XBB.1.5 (RAXTOZINAMERAN) au 26 mai 2024 290
Illustration 222 : EMA - Conformité et inspection Document de réflexion sur la gestion de la qualité basée sur le risque dans les essais cliniques du 18 novembre 2013 – Bonnes Pratiques Cliniques 292

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

Illustration 223 : EMA - Conformité et inspection Document de réflexion sur la gestion de la qualité basée sur le risque dans les essais cliniques du 18 novembre 2013 – Risques acceptables 293
Illustration 224 : FDA - Audit du 13 août 2021 295
Illustration 225 : FDA - Audit du 13 août 2021 – Liste des sites investigateurs audités 296
Illustration 226 : Lettre de Maître Aaron Siri du 22 octobre 2021 297
Illustration 227 : Pfizer - Rapport clinique Pfizer du 09 avril 2021 – Effets graves 298
Illustration 228 : Dr Wollersheim & Schwartz - Mémorandum sur l'examen clinique de la BLA – Minimisation des biais 299
Illustration 229 : Dr Wollersheim & Schwartz - Mémorandum sur l'examen clinique de la BLA – 4.7 Évaluation des risques et bénéfices 300
Illustration 230 : Pfizer – Protocole de l'essai clinique – Historique des modifications au protocole 302
Illustration 231 : Pfizer – Protocole de l'essai clinique – Procédés de fabrication 303
Illustration 232 :EMA– Site - Liste des documents initiaux d'autorisation de mise sur le marché 303
Illustration 233 :EMA– Rapport d'évaluation du 19 February 2021 version corr 2 – Fabricants 304
Illustration 234 :EMA– Rapport d'évaluation du 19 February 2021 version corr 2 – Validation des procédés 305
Illustration 235 :EMA– Rapport d'évaluation du 19 February 2021 version corr 2 – Développement des procédés de fabrication 306
Illustration 236 :EMA– Rapport d'évaluation de la mesure post-autorisation du Comité des médicaments à usage humain – Fabrication non satisfaisante 307
Illustration 237 : MHRA answer to FOI 23/510 – Confirmation of process used in real life 307
Illustration 234 : Pfiser – Base de données – Listing des participants ayant reçu le procédé de fabrication 2 308
Illustration 238 :Pfizer– Protocole final du 15 septembre 2022 – Amendement 20 – Annulation des comparaison procédés 1 & 1 323
Illustration 239 : EMA – CMPH du 14 octobre 2021– Nouveau produit 323
Illustration 240 : EMA – CMPH du 14 octobre 2021– Listes des ingrédients du nouveau produit 324
Illustration 241 : FDA – Memorandum du 19 november 2021 – Nouvelle formulation pour les jeunes enfants 324
Illustration 242 : EMA – CMPH du 14 octobre 2021 – Démonstration de la comparabilité. 326
Illustration 243 : EMA – CMPH du 14 octobre 2021 – Démonstration de la comparabilité. 327
Illustration 244 : Comparaison des effets indésirables des 2 procédés de fabrications-échantillon 1 – Fixation % de comorbidités 328
Illustration 245 : Comparaison des effets indésirables des 2 procédés de fabrications-échantillon 2 – Fixation % de comorbidités 329
Illustration 246 : Comparaison des effets indésirables des 2 procédés de fabrications-échantillon 3 – Fixation % d'hommes et de femmes 329
Illustration 247 : Comparaison des effets indésirables des 2 procédés de fabrications-échantillon 4 – Fixation % d'hommes et de femmes 330
Illustration 248 : Comparaison des effets indésirables des 2 procédés de fabrications-échantillon 5 – Fixation % d'obèses 330
Illustration 249 : Comparaison des effets indésirables des 2 procédés de fabrications-échantillon 6 – Fixation % d'obèses 331
Illustration 250 : HAS- Avis du 23 décembre 2020 336
Illustration 251 : ANSM- Avis de décembre 2020 336
Illustration 252 : Pfizer - Notice d'emballage : Informations pour l'utilisateur 337
Illustration 253 : Vidal – Efficacité des vaccins contre la covid-19 341

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

Illustration 254 : FDA : Mémorandum du 20 novembre 2020 – Scénario protection 343
Illustration 255 : FDA : Mémorandum d'examen du 11 décembre 2020- Calendrier des visites 345
Illustration 256 : FDA : Mémorandum d'examen du 23 août 2021- Respect des PBC..... 348
Illustration 257 : FDA – Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)- 175th Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) du 28 juin 2022 – Transcription – Réponse de Kena Swanson..... 352
Illustration 258 : Memorandum Wollersheim et Schwartz du 23 août 2021 – Modélisation rapport bénéfices/risques..... 356
Illustration 259 : Pfizer – Rapport de sécurité 5- PSUR 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 – Limitations des études identifiées par l'EMA..... 359
Illustration 260 : Pfizer – Rapport de sécurité 5- PSUR 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 – Limitations dues au sous-report des effets indésirables identifiées par l'EMA..... 360
Illustration 261 : Pfizer – Rapport juillet 2023 –Mention de l'audit-trail..... 363
Illustration 262 : Article - Data Integrity in Global Clinical Trials: Discussions From Joint US Food and Drug Administration and UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Good Clinical Practice Workshop 363
Illustration 263 : Rapport de sécurité 4 - Problèmes liés aux lots..... 365

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

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-sequence-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 œuvr dans l'essai clinique de phase 1-2-3 de Pfizer/BioNtech et plus généralement à celles des essais COVID-
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 de personnes qui sont intervenues dans les 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.

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

2 Qui suis-je

Illustration 1 : CV

Christine Cotton

Fondatrice et directrice de Statitec, Société de Recherche sous Contrat spécialisée dans la gestion des données cliniques
Participation à des Data Safety Management Board (Comité de gestion de la sécurité des données) en tant qu'expert biostatisticienne
Participation à des essais internationaux et soumissions à la FDA
Expert en méthodologie des essais cliniques,
Ancien responsable de l'assurance qualité de ma société
Biostatisticien, programmeur SAS ®

Expérience dans toutes les phases des essais cliniques et dans de nombreux domaines thérapeutiques : arthrose, ostéoporose, diabète, grippe, hépatite C, VIH, tuberculose, cancer de l'ovaire, cancer colorectal, cancer du sein, lymphome folliculaire, leucémie lymphocytaire, myélome multiple, transplantation rénale, dépression, troubles cognitifs, maladie d'Alzheimer, sinusite, eczéma, psoriasis, hémangiome, colite ulcéreuse, maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, bronchite chronique, allergies, goutte, hypertension, insuffisance cardiaque, ménopause, incontinence, hypertrophie bénigne de la prostate, impuissance, lentille intraoculaire, nutrition infantile

Diplômes

1993-1997	Magistère d'économiste statisticien- Toulouse School of Economics / Université Paul Sabatier (Toulouse)
1997	DEA Marchés et Intermédiaires Financier
1992-1993	Licence en économétrie - Toulouse School of Economics
1988	BAC C

Langues

Français	Langue maternelle
Anglais	Bon niveau
Espagnol	Bonne connaissance

Expérience professionnelle

Période	Activité
Depuis 2023	**Consultante pour l'industrie pharmaceutique- essais cliniques, études observationnelles** : méthodologie, taille de l'échantillon, écriture du protocole, analyses statistiques
Depuis 2020	**Lanceuse d'alerte** Auteure d'une expertise sur l'essai clinique Pfizer pour son vaccin Covid en regard des Bonnes Pratiques Cliniques mettant en évidence de multiples biais méthodologiques et statistiques invalidant ses conclusions d'efficacité et de bonne tolérance Auteure du livre « ***Tous vaccinés, tous protégés ? Vaccins Covid-19, chronique d'une catastrophe sanitaire annoncée*** » préfacé par la sénatrice Laurence Muller-Bronn, l'euro-députée Michèle Rivasi; l'eurodéputée Virginie Joron et l'ex-députée Martine Wonner.

Page 1/5

Période	Activité
2018-2019	**Consultante pour l'industrie pharmaceutique**
2018	**Vente de Statitec au groupe MultiHealth**
1996-2018	**PDG de Statitec – Société de recherche sous contrat adhérente de la Société Française des CROs (AFCROs)** **Expert statisticien dans des comités de gestion de la sécurité des données (DSMB)** **Responsable de l'assurance qualité** • Maintenance et mise à jour des procédures opérationnelles standard • Respect des normes ISO9001, Bonnes Pratiques de data-management (GDMP, 21CFRpart11), Bonnes Pratiques Cliniques (ICH6), • Réception des auditeurs externes **Directrice biométrie** • Gestion des plannings • Supervision des data-managers et des biostatisticiens • Gestion des études observationnelles • Gestion d'ATUs et RTUs • Validation des activités de data-management (CRF, plans de validation des données, validation des tests de cohérence, rapport de data-management Validation des activités statistiques (plans d'analyse statistiques, programmation, rapports ...) **Biostatisticienne** • Elaboration des listes de randomisation • Calcul de la taille de l'échantillon • Rédaction de la section statistique du protocole • Rédaction du plan d'analyse statistique (PAS) • Développement des programmes d'analyses SAS • Participation à la réunion du comité de validation • Analyse statistique des essais cliniques et études observationnelles : statistiques descriptives, tests habituels, analyse de variance et covariance, analyse de survie, modèles multivariés, divers modèles d'étude (groupes parallèles, cross-over ...), • Participation à la rédaction des rapports cliniques conformément à la norme ICH E3
1995-1996	**Laboratoire Statistiques et Probabilités** Biostatisticienne en régie au sein du Laboratoire Pierre Fabre Programmeur SAS ®, statisticienne
1994-1995	**Traductrice de l'anglais au français du manuel d'utilisation du logiciel de statistique Student Systat** "Analyse de données avec Student Systat" – International Thomson Publishing France

d de l'auteur.

Compétences techniques

Systèmes	Windows XP/NT, SBS 2003, SBS 2008, SBS 2011
Logiciels	SAS®, Word, Excel, Powerpoint, Qualigram, NQuery, East, PASS, Ennov

Clients

Archimedes Pharma, AstraZeneca, Aventis, Bauch&Lomb, Galderma, Ipsen, Janssen-Cilag, LPG System, Medtronic, Menarini, Pherecydes Pharma Menarini, Roche, Orfagen, Pierre Fabre, Sanofi, Synthélabo, Servier, Takeda, Théa, Yamanouchi, CHUs, associations...

Exemples de publications directes ou de publications sur des études gérées par Statitec

Étude clinique randomisée et contrôlée de 8 semaines sur l'utilisation d'un bain de bouche à la chlorhexidine à 0,1 % par des patients atteints de parodontite chronique.

Tenenbaum H, Luc J, Schaaf JF, Federlin-Ducani M, Cotton C, Elkaim R, Cuisinier FJ, Roques C. An 8-week, randomized, controlled, clinical study of the use of a 0.1% chlorhexidine mouthwash by chronic periodontitis patients. J Investig Clin Dent. 2011 Feb;2(1):29-37. doi: 10.1111/j.2041-1626.2010.00031.x. Epub 2010 Nov 8. PMID: 25427325. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25427325/

Valeur ajoutée de la surveillance continue du glucose lors de l'instauration d'un traitement par pompe chez les patients atteints de diabète de type 1 mal contrôlé : l'étude RealTrend.

Diabetes Care. 2009 Dec;32(12):2245-50. doi: 10.2337/dc09-0750. Epub 2009 Sep 18. PMID: 19767384; PMCID: PMC2782985. Raccah D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, Jeandidier N, Nicolino M. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2782985/

Pomalidomide plus dexaméthasone à faible dose dans le myélome multiple avec délétion 17p et/ou translocation (4;14) : Résultats de l'essai IFM 2010-02

Leleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, Traulle C, Marit G, Mathiot C, Petillon MO, Macro M, Roussel M, Pegourie B, Kolb B, Stoppa AM, Hennache B, Bréchignac S, Meuleman N, Thielemans B, Garderet L, Royer B, Hulin C, Benboubker L, Decaux O, Escoffre-Barbe M, Michallet M, Caillot D, Fermand JP, Avet-Loiseau H, Facon T; Intergroupe Francophone du Myélome. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. Blood. 2013 Mar 14;121(11):1968-75. doi: 10.1182/blood-2012-09-452375. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23319574. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319574/

Entretien par lénalidomide après une greffe de cellules souches pour un myélome multiple

Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Garderet L, Decaux O, Leyvraz S, Vekemans MC, Voillat L, Michallet M, Pegourie B, Dumontet C, Roussel M, Leleu X, Mathiot C, Payen C, Avet-Loiseau H, Harousseau JL; IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1782-91. doi: 10.1056/NEJMoa1114138. PMID: 22571202 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22571202/

Ce r… …teur.

Etude prospective, internationale, randomisée et de non-infériorité comparant un dispositif implantable d'augmentation vertébrale en titane à la cyphoplastie par ballonnet dans la réduction des fractures vertébrales par compression (étude SAKOS).

AM, Kaya JM, Touta A, Noriega D, Marcia S, Theumann N, Blondel B, Simon A, Hassel F, Maestretti G, Petit A, Weidle PA, Gonzalez Fuentes S, Pflugmacher R. A prospective, international, randomized, noninferiority study comparing an titanium implantable vertebral augmentation device versus balloon kyphoplasty in the reduction of vertebral compression fractures (SAKOS study). Spine J. 2020 Dec;20(12):2039-2040. doi: 10.1016/j.spinee.2020.08.021. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32927099.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32927099/

Interféron-α2a pégylé plus ribavirine pour l'hépatite C chronique en vie réelle : la cohorte française Hepatys (2003-2007)

Bourlière M, Ouzan D, Rosenheim M, Doffoël M, Marcellin P, Pawlotsky JM, Salomon L, Fagnani F, Rouanet S, Pinta A, Vray M. Pegylated interferon-α2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in a real-life setting: the Hepatys French cohort (2003-2007). Antivir Ther. 2012;17(1):101-10. doi: 10.3851/IMP1935. PMID: 22267474.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22267474/

Les cellules B à mémoire sanguine sont perturbées et prédisent la réponse au rituximab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Sellam J, Rouanet S, Hendel-Chavez H, Abbed K, Sibilia J, Tebib J, Le Loët X, Combe B, Dougados M, Mariette X, Taoufik Y. Blood memory B cells are disturbed and predict the response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2011 Dec;63(12):3692-701. doi: 10.1002/art.30599. PMID: 22127692.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22127692/

Satisfaction des patients à l'égard du traitement de la douleur de rupture par le fentanyl pectine en spray nasal dans le cadre du cancer

Caroline Maindet, Alain Serrie, Philippe Janoray, Xavier Amores, Antoine Lemaire, Satisfaction des patients au traitement des accès douloureux paroxystiques par le fentanyl nasal pectiné dans le cancer, Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement, Volume 18, Issue 1, 2017, Pages 15-23, ISSN 1624-5687, https://doi.org/10.1016/j.douler.2017.01.005. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1624568717300069)

Facteurs prédictifs de l'inobservance médicamenteuse après transplantation rénale: une étude observationnelle française

Couzi L, Moulin B, Morin MP, Albano L, Godin M, Barrou B, Alamartine E, Morelon E, Girardot-Seguin S, Mendes L, Misdrahi D, Cassuto E, Merville P. Factors predictive of medication nonadherence after renal transplantation: a French observational study. Transplantation. 2013 Jan 27;95(2):326-32. doi: 10.1097/TP.0b013e318271d7c1. PMID: 23149477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23149477/

Résumé P6-11-04 : Traitement par la capécitabine du cancer du sein localement avancé ou métastatique : Une différence entre les essais cliniques rapportés et la pratique clinique de routine ?

Results from the ELIXIR Study in Routine Oncology Practice - P Dalivoust; M Debled; B Asselain; X Pivot; L Bobadilla; A Riviere; D Gedouin; J Dauba; I Marquis; I. Ray-Coquard
https://aacrjournals.org/cancerres/article/70/24_Supplement/P6-11-04/560776/Abstract-P6-11-04-Capecitabine-Therapy-for-Locally

Ce r… …teur.

Étude clinique pilote visant à évaluer l'efficacité d'une solution ophtalmique hypertonique sans conservateur pour les patients souffrant d'un œdème cornéen symptomatique

Clinical pilot study to evaluate the efficacy of a preservative-free hypertonic ophthalmic solution for patients with symptomatic corneal edema]. J Fr Ophtalmol. 2015 Nov;38(9):800-8. French. doi: 10.1016/j.jfo.2015.04.011. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26443383. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26443383/

Efficacité et tolérance d'un cocktail de bactériophages pour traiter les brûlures infectées par Pseudomonas aeruginosa (PhagoBurn) : essai de phase 1/2 randomisé, contrôlé et en double aveugle

Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, Rousseau AF, Ravat F, Carsin H, Le Floch R, Schaal JV, Soler C, Fevre C, Arnaud I, Bretaudeau L, Gabard J. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by Pseudomonas aeruginosa (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis. 2019 Jan;19(1):35-45. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30482-1. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30292481. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30292481/

Gestion complète de l'essai clinique européen Phagoburn (écriture des documents, monitoring, data-management, statistiques), premier essai clinique au monde sur la phagothérapie (utilisation de virus mangeurs de bactéries) du laboratoire Pherecydes Pharma, subventionné à hauteur de 5 millions d'euros par la Communauté européenne.

Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)

Gestion complète de plusieurs ATU et RTU (rédaction des documents, data-management, statistiques) dans les domaines suivants : lymphome à cellules du manteau ou leucémie lymphocytaire chronique en rechute ou réfractaire, cancer de la prostate métastatique, hépatite C chronique génotype 1, VIH, tuberculose pulmonaire multi résistante, amylose AL non IgM et maladie de Randall, colite ulcéreuse active, maladie de Crohn, hémangiomes infantiles prolifératifs.

Ce r… …teur.

Illustration 2 : Exemple d'études gérées

Titre de l'étude
Essai de phase III, multicentrique, randomisé, européen - Efficacité, pharmacocinétique et sécurité du 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 neurologique**s 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**.
Éssai 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 métaboliste 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.
Essai de phase I, en ouvert, visant à étudier l'influence de doses répétées de X sur le profil pharmacocinétique chez des volontaires sains.

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

Titre de l'étude
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, mutlticentrique 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 dermite 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.
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.

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

Titre de l'étude
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 »
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 mucovisidose
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

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

Titre de l'étude
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 pemphigoide bulleuse
Etude à grande échelle des variations du nombre de copies d'ADN et du profil d'expression génique des plasmocytes médullaires issus de gammapathies 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
Étude 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
ATU - Traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs entrainant 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-TNFα (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha) ou ayant été intolérants à ces traitements

Ce document est l'objet d'un copyright. Toute réutilisation sans l'accord de l'auteur.

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 représentent 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.

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

3.1.4 Les essais cliniques chez l'homme

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 (non malades), 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 (avec plusieurs gammes de doses et la 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 **à déterminer sa posologie optimale** (plusieurs doses testées ; détermination de la dose minimale efficace) chez des patients malades/ **participants exposés,** la dose retenue étant une dose efficace et engendrant le moins d'effets secondaires possibles.

- **Phase III :**

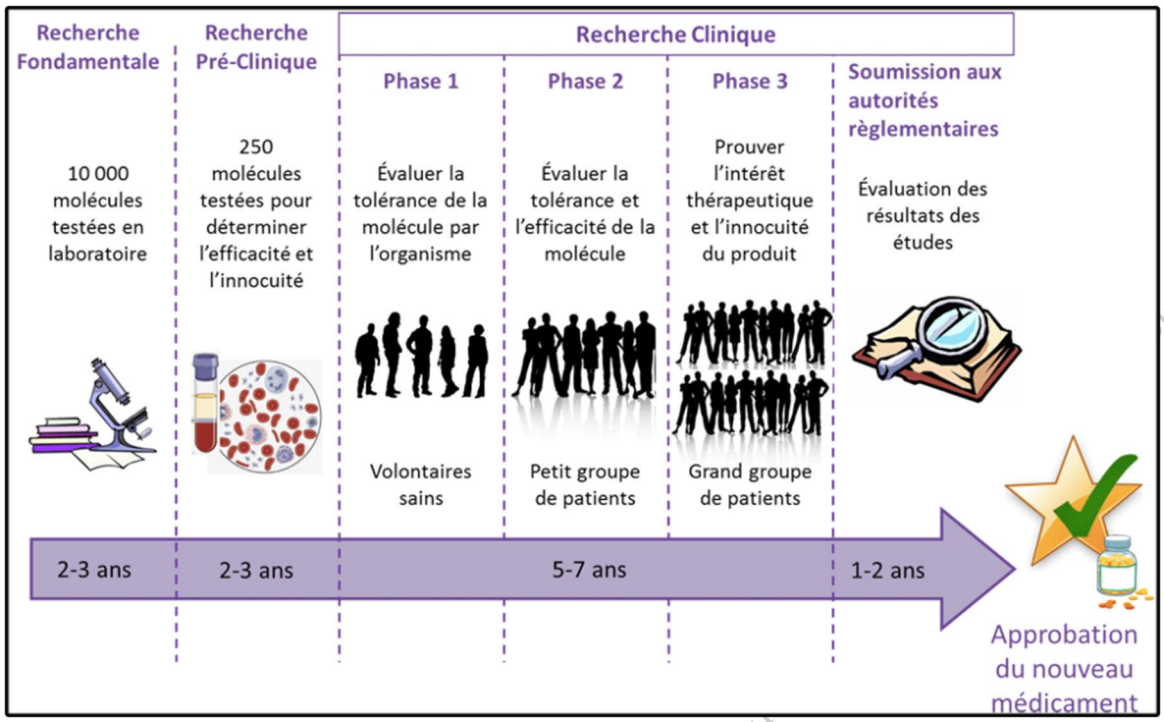
Les essais cliniques de phase III ont pour but de confirmer l'efficacité en comparant son efficacité du nouveau médicament par rapport au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) et/ou à un placebo (lorsqu'aucun traitement n'existe) et d'en évaluer la tolérance. Dans le cas d'un vaccin, il s'agit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

Ce document est protégé par le droit d'auteur et ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

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.

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être u

3.2 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 investigateur :** 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/monitoring 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 (cf data-management). 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 le site internet dans lequel les centres saisiront les mesures réalisées pendant l'essai, ils assurent également le contrôle des données afin d'obtenir des données fiables. Ils codent 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 protocole de l'étude en relation avec l'investigateur « dit principal » (notamment pour le choix des critères principaux et secondaires clinique et paracliniques d'efficacité pertinents pour l'objectif thérapeutique ou préventif visé) et le statisticien et 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

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

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... Il s'agit donc d'un suivi rapproché de l'essai (en période de préparation, en cours, et après l'essai) sur son état d'avancement, de contrôle et de validation des documents et données récoltées.

3.3 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.

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

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
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

Ce document est un objet protégé par le droit d'auteur et par un copyright et ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

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
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

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

3.4 Déroulement 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.

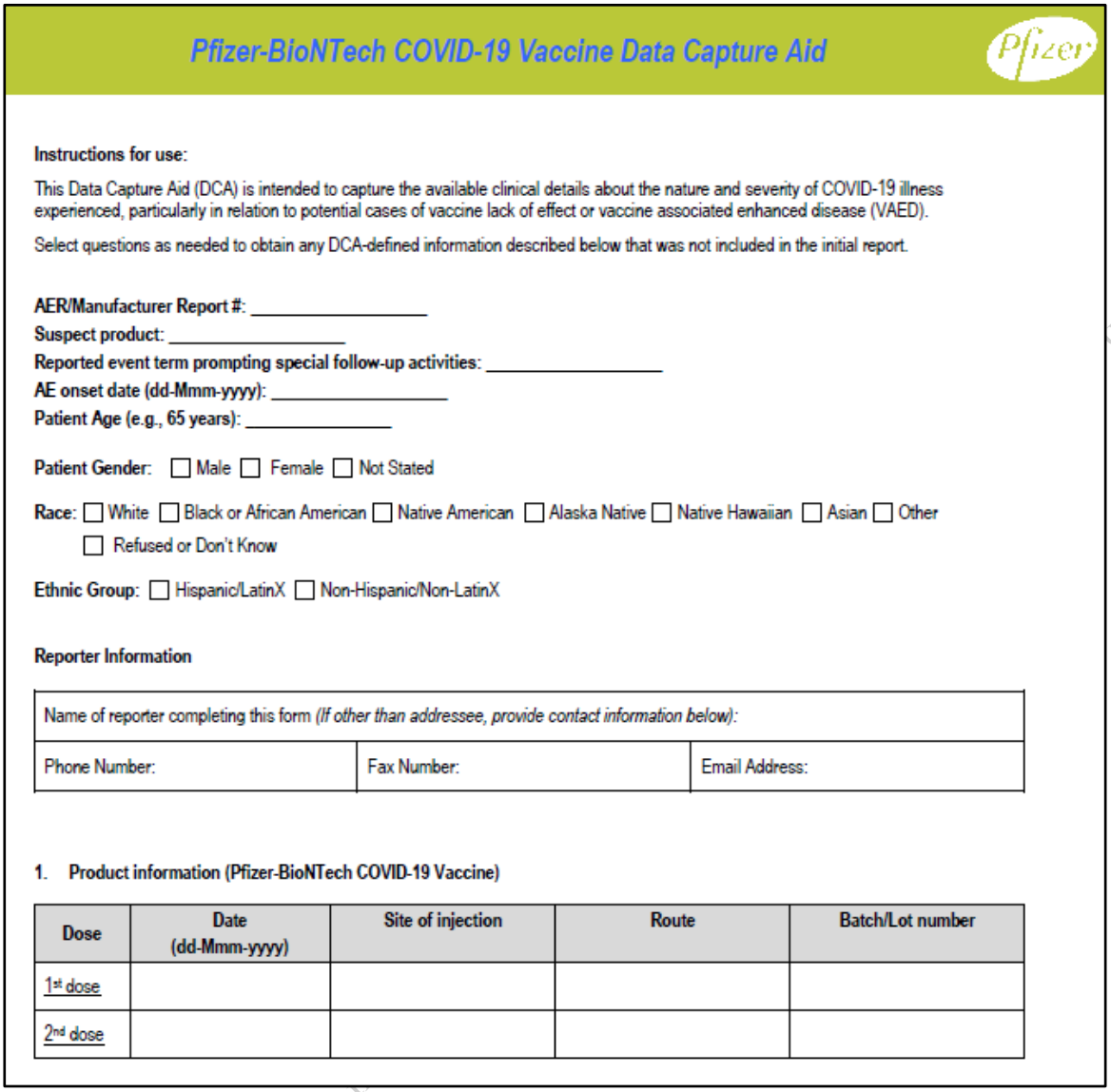
Avant le début de l'essai le(s) data-manager(s) doivent rédiger les documents suivants :

- 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).**

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

Illustration 4 : Exemple d'une page de CRF



Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Data Capture Aid

Instructions for use:

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).

Select questions as needed to obtain any DCA-defined information described below that was not included in the initial report.

AER/Manufacturer Report #: _____
Suspect product: _____
Reported event term prompting special follow-up activities: _____
AE onset date (dd-Mmm-yyyy): _____
Patient Age (e.g., 65 years): _____

Patient Gender: ☐ Male ☐ Female ☐ Not Stated

Race: ☐ White ☐ Black or African American ☐ Native American ☐ Alaska Native ☐ Native Hawaiian ☐ Asian ☐ Other ☐ Refused or Don't Know

Ethnic Group: ☐ Hispanic/LatinX ☐ Non-Hispanic/Non-LatinX

Reporter Information

Name of reporter completing this form *(If other than addressee, provide contact information below)*:		
Phone Number:	Fax Number:	Email Address:

1. Product information (Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine)

Dose	Date (dd-Mmm-yyyy)	Site of injection	Route	Batch/Lot number
1st dose				
2nd dose				

Il s'agit également de **programmer l'attribution correcte des traitements (ce qu'on appelle 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 …)**

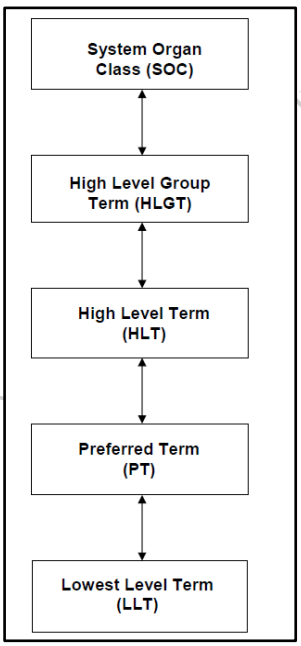
Selon les recommandations ICH, tous les antécédents médicaux des participants ainsi que les événements indésirables doivent être codés afin d'en faciliter l'analyse.
Comme pour toute activité faisant partie du développement du médicament, la codification des effets indésirables est réglementée. Pour aider les services de pharmacovigilance ainsi que les autorités de santé à évaluer les effets indésirables d'un produit, un **dictionnaire médical pour**

Ce rapport est l'objet d'un copyright et ne peut être cité sans l'accord de l'auteur

les activités réglementaires (MedDRA® Medical Dictionary for Regulatory Activities) a été élaboré à la fin des années 1990 par le l'ICH.
https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/french/welcome

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

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 participant 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 càd celles des dossiers médicaux des patients des centre hospitaliers ou en cabinet investigateurs) 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, de 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.

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

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 procèdera 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 (Independant Review Comittee).

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

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

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 ».

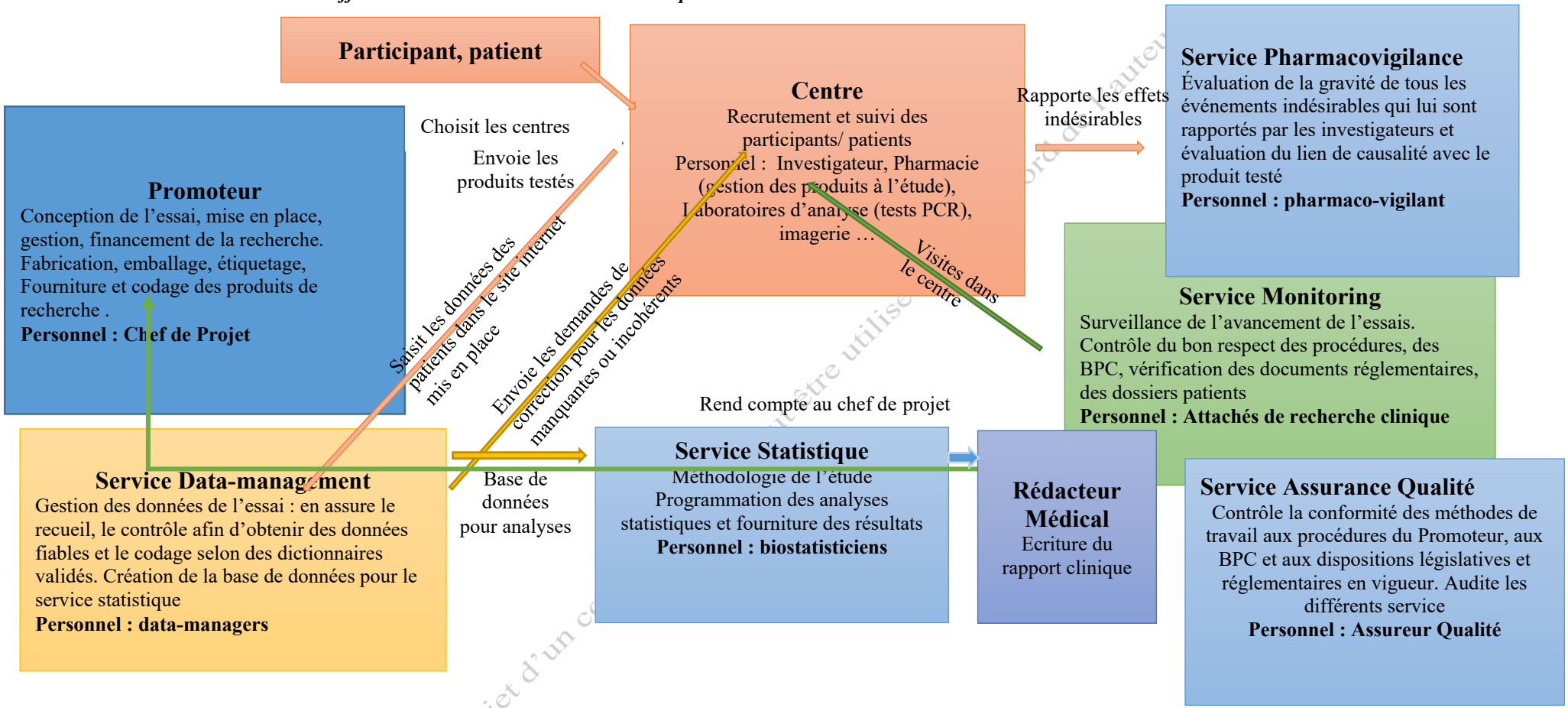
Sources : Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file- 06 December 2018 - Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-content-management-archiving-clinical-trial-master-file-paper/electronic_en.pdf
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.

Ce rapport tiers bénéficie du copyright. Il ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

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



Ce rapport fait l'objet d'un co… …être utilisé…

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

3.5 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.

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

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.

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

4 De l'importance du respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

Un grand nombre de documents réglementaires ainsi que de publications sur les sites des Agences font mention **des Bonnes Pratiques Cliniques**, elles constituent un élément essentiel de la recherche clinique car elles permettent d'obtenir des résultats fiables.

Sur le site de la FDA, les documents de référence pour la gestion des essais cliniques sont très nombreux les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) sont abondamment citées dans cette liste.

L'article « **Analyse descriptive des résultats des inspections des bonnes pratiques cliniques de la Food and Drug Administration américaine et de l'Agence européenne des médicaments** » du 24 mai 2022 ; soit après les autorisations d'urgence aux Etats-Unis et les multiples Autorisations de Mise sur le Marché conditionnelles rappelle dès son introduction que « *les inspections relatives aux **bonnes pratiques cliniques (BPC) sont menées par les agences réglementaires** afin d'évaluer **l'intégrité** des données **et de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à l'étude**, ainsi que pour s'assurer que les essais sont menés dans le respect des BPC et des lois et règlements applicables ».*

Illustration 7 : Article – Analyse descriptive des résultats des inspections des bonnes pratiques cliniques de la Food and Drug Administration américaine et de l'Agence européenne des médicaments

Introduction Go to:

Good clinical practice (GCP) inspections are conducted by regulatory agencies to assess data integrity and to safeguard the rights, safety, and well-being of study participants as well as to ensure trials are conducted in compliance with GCP and applicable laws and regulations [1–6]. challenges associated with the globalization of clinical trials, FDA and EMA began a GCP collaboration in 2009 to conduct collaborative GCP inspections; conduct periodic information exchanges on GCP-related activities; and share information on interpretation of GCP. This collaboration allowed for a better understanding of each other's inspection procedures [13]. Over time, this collaboration has expanded to include the regular exchange of inspection related information and the sharing of best inspection practices [14].

Source : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35610469/
Sellers JW, Mihaescu CM, Ayalew K, Kronstein PD, Yu B, Ning YM, Rodriguez M, Williams L, Khin NA. Descriptive Analysis of Good Clinical Practice Inspection Findings from U.S. Food and Drug Administration and European Medicines Agency. Ther Innov Regul Sci. 2022 Sep;56(5):753-764. doi: 10.1007/s43441-022-00417-w. Epub 2022 May 24. Erratum in: Ther Innov Regul Sci. 2022 May 30;. Erratum in: Ther Innov Regul Sci. 2022 Jun 6;. PMID: 35610469; PMCID: PMC9356921.

Cet article mentionne également que « *Ces inspections des BPC utilisent une approche axée sur les données et vérifient les **données relatives aux sujets individuels et la conduite des essais cliniques sur les sites des investigateurs**, **tout en évaluant les responsabilités de surveillance des promoteurs/organismes de recherche sous contrat**.* »

Les auteurs rappellent les documents de référence dont l'ICH E6 dont nous avons longuement parlé dans la section 3.4 - Réglementation dans les essais cliniques de ce rapport.

« Pour l'EMA, l'ICH E6 est la ligne directrice. Dans l'Union européenne**, dans le cadre de la procédure centralisée, les inspections des BPC sont demandées par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP), coordonnées par l'EMA et menées par des inspecteurs des différents États membres de l'Union européenne conformément aux lois de l'Union européenne, **aux lois nationales/locales applicables et aux lignes directrices du Conseil international d'harmonisation (CIH) sur les bonnes pratiques cliniques (CIH E6). La majorité des résultats des inspections de l'EMA se fondent sur la ligne directrice ICH E6.

Les inspections de l'EMA couvrent les systèmes et les processus de BPC en plus de la vérification des données ».

Illustration 8 : Article – Analyse descriptive des résultats des inspections des bonnes pratiques cliniques de la Food and Drug Administration américaine et de l'Agence européenne des médicaments

> FDA and EMA operate under different regulatory frameworks for GCP inspections. For FDA's Center for Drug Evaluation and Research, the assessment of GCP compliance and data integrity for marketing applications is performed by the Office of Scientific Investigations in collaboration with the Office of New Drugs and the Office of Regulatory Affairs. The GCP inspections are conducted by the FDA investigators under the agency wide bioresearch monitoring program using the 21 Code of Federal Regulations for clinical investigators and sponsors/contract research organizations. The basis for FDA inspection findings is 21 Code of Federal Regulations [1, 15]. These GCP inspections utilize a data-focused approach and verify individual subject level data and clinical trial conduct at investigator sites as well as assess sponsor/contract research organizations oversight responsibilities [1, 16]. For FDA, ICH E6 is guidance. In the European Union, in the context of the centralized procedure, GCP inspections are requested by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), coordinated by EMA, and conducted by inspectors from the individual European Union member states following European Union laws, applicable national/local laws, and the International Council for Harmonization (ICH) guideline on good clinical practice (ICH E6) [2, 6]. The basis for the majority of EMA inspection findings is the ICH E6 guideline. EMA's inspections cover GCP systems and processes in addition to data verification [6, 16].

Source : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35610469/
Sellers JW, Mihaescu CM, Ayalew K, Kronstein PD, Yu B, Ning YM, Rodriguez M, Williams L, Khin NA. Descriptive Analysis of Good Clinical Practice Inspection Findings from U.S. Food and Drug Administration and European Medicines Agency. Ther Innov Regul Sci. 2022 Sep;56(5):753-764. doi: 10.1007/s43441-022-00417-w. Epub 2022 May 24. Erratum in: Ther Innov Regul Sci. 2022 May 30;: Erratum in: Ther Innov Regul Sci. 2022 Jun 6;: PMID: 35610469; PMCID: PMC9356921.

L'OMS rappelle dans son document « Evaluation of the quality, safety and efficacy of RNA-based prophylactic vaccines for infectious diseases: regulatory considerations » que les études cliniques des vaccins COVID-19 doivent suivrent les Bonnes Pratiques Cliniques dans son chapitre **8. Évaluation clinique des vaccins à ARNm.**

"*Les attentes en matière d'évaluation clinique pour l'autorisation d'essais cliniques ou l'autorisation de mise sur le marché dépendront de la maladie contre laquelle le vaccin à ARNm est ou a été développé, ainsi que du mode d'action (ou mécanisme d'action) du vaccin, c'est-à-dire si un corrélat immunitaire de protection a été identifié ou non.*

Les études cliniques doivent respecter les principes décrits dans les ***Directives de l'OMS pour les bonnes pratiques cliniques (BPC)*** *applicables aux essais sur les produits pharmaceutiques, ainsi que dans les* ***Directives de l'OMS sur l'évaluation clinique des vaccins : attentes réglementaires****. Ces dernières directives abordent également la pharmacovigilance post-commercialisation.*

Les essais cliniques doivent inclure des données sur la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité, comme attendu pour tout autre type de vaccin, en tenant particulièrement compte des préoccupations potentielles suivantes, qui pourraient être davantage associées aux vaccins à ARNm qu'à d'autres types de vaccins déjà homologués."

https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/ecbs/reg-considerations-on-rna-vaccines_1st-draft_pc_tz_22122020.pdf?sfvrsn=c13e1e20_3

8. Clinical evaluation of mRNA vaccines

The clinical evaluation expectations for clinical-trial authorization or marketing authorization will be driven by the disease against which the mRNA vaccine is being or has been developed and the vaccine mode-of-action (or mechanism-of-action), i.e., whether or not an immune correlate of protection has been identified. Clinical studies should adhere to the principles described in the WHO Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products (23) and the WHO Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations (20). Likewise, post-marketing pharmacovigilance is discussed in this latter guideline.

Clinical trials should capture safety, immunogenicity, and efficacy data, as expected for any other type of vaccine, with particular consideration to the following potential concerns that may

Dans son rapport de 2020, l'ANSM cite également les Bonnes Pratiques Cliniques en tant que « référentiel pour les essais portant sur les médicaments »

Illustration 9 : ANSM – Rapport de 2020 - BPC

L'inspection des essais cliniques et non cliniques

L'inspection des essais précliniques

L'ANSM inspecte les installations d'essais en charge des essais de sécurité sur les médicaments à usage humain, les produits cosmétiques, les produits de tatouage et, sur saisine, les dispositifs médicaux.

Les principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent le référentiel appliqué par l'ensemble des installations d'essais des pays membres de l'OCDE pour assurer la qualité et l'acceptation mutuelle des données des essais de sécurité non cliniques.

L'inspection des essais cliniques

L'ANSM inspecte les sites où sont réalisés les essais cliniques ainsi que les promoteurs de ces recherches ou les sous-traitants de ces promoteurs (CRO). Ces inspections portent sur la sécurité et les droits des personnes qui participent à des essais et sur la vérification de la qualité et la crédibilité des données obtenues.

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) constituent le référentiel pour les essais portant sur les médicaments.

Source : https://ansm.sante.fr/uploads/2022/10/10/rapport-dactivite-2020-fr.pdf

Le rapport Pfizer du 28 juillet 2023 que nous examinerons plus loin mentionne même page 2 : « ***cette étude a été menée conformément aux directives des BPC et, le cas échéant, aux réglementations locales relatives à l'utilisation de nouveaux agents thérapeutiques dans le(s) pays concerné(s).*** »

Illustration 10 : Pfizer – Rapport de Juillet 2023 - BPC

Final Full Clinical Study Report
Protocol C4591001

GOOD CLINICAL PRACTICE STATEMENT

This study was conducted in compliance with GCP guidelines and, where applicable, local country regulations relevant to the use of new therapeutic agents in the country/countries of conduct, including the archiving of essential documents.

Nous allons démontrer dans ce rapport qu'il n'en est rien.

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

5.1 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 prévoyaient 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

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

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.clinicaltrias.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) publaient 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

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

Illustration 11 : 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 aigue (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 aigües associés au vaccin** à mesure que les réponses immunitaires diminuent.

Illustration 12 : 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 13 : 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

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

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 du BNT162b2 sur la population des plus de 16 ans, sur le critère principal choisi, soit le nombre d'infections COVID-19 symptomatiques 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

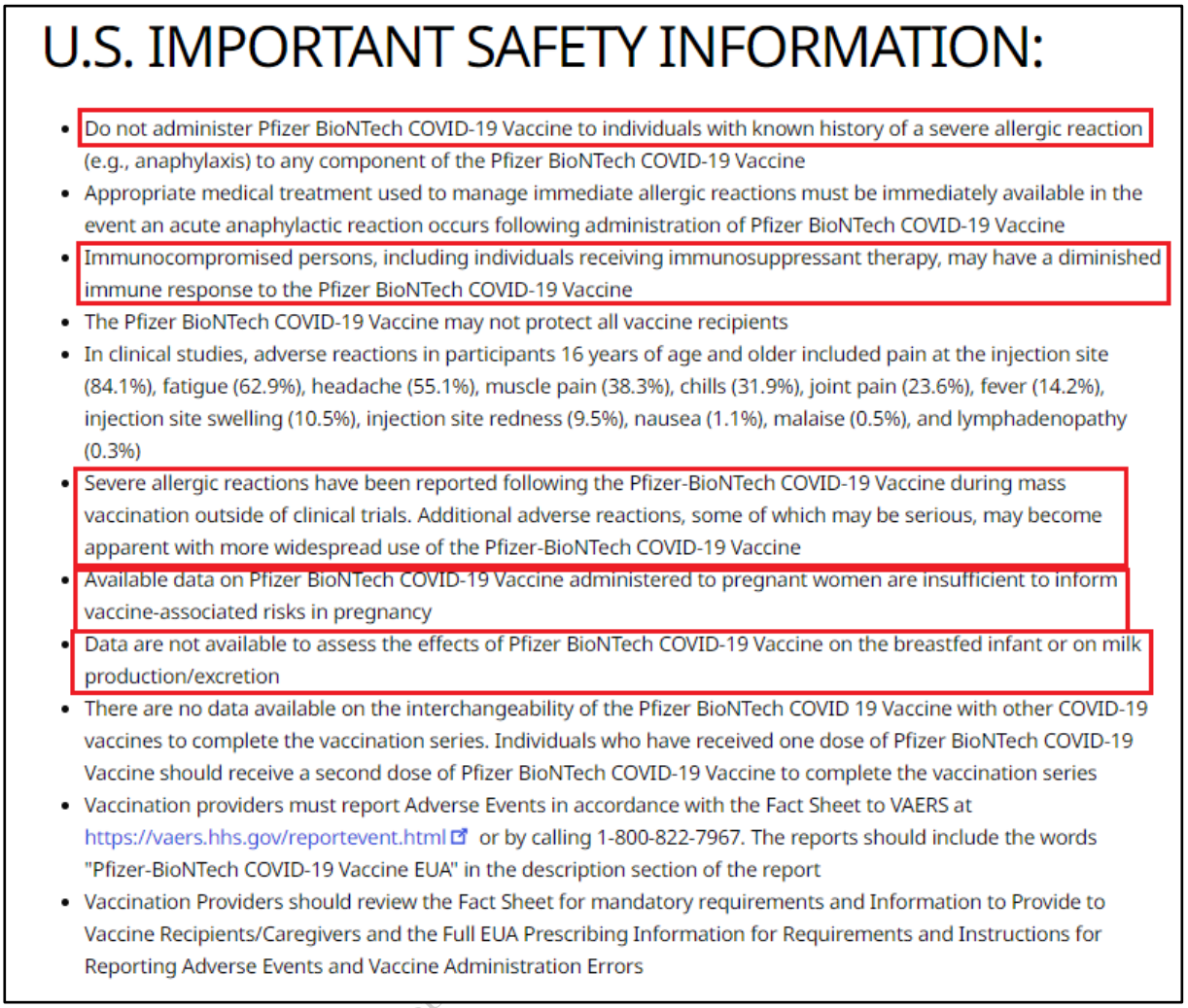
Le 14 décembre 2020, Pfizer/BioNtech présentait les résultats de l'étude allemande de phase 1/2 toujours en cours, *« l 'analyse des 37 participants immunisés avec BNT162b2 a montré une large réponse immunitaire avec des anticorps neutralisants spécifiques au SARS-CoV-2, des lymphocytes T CD4+ de type 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 14).

- 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.

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

Illustration 14 : 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.

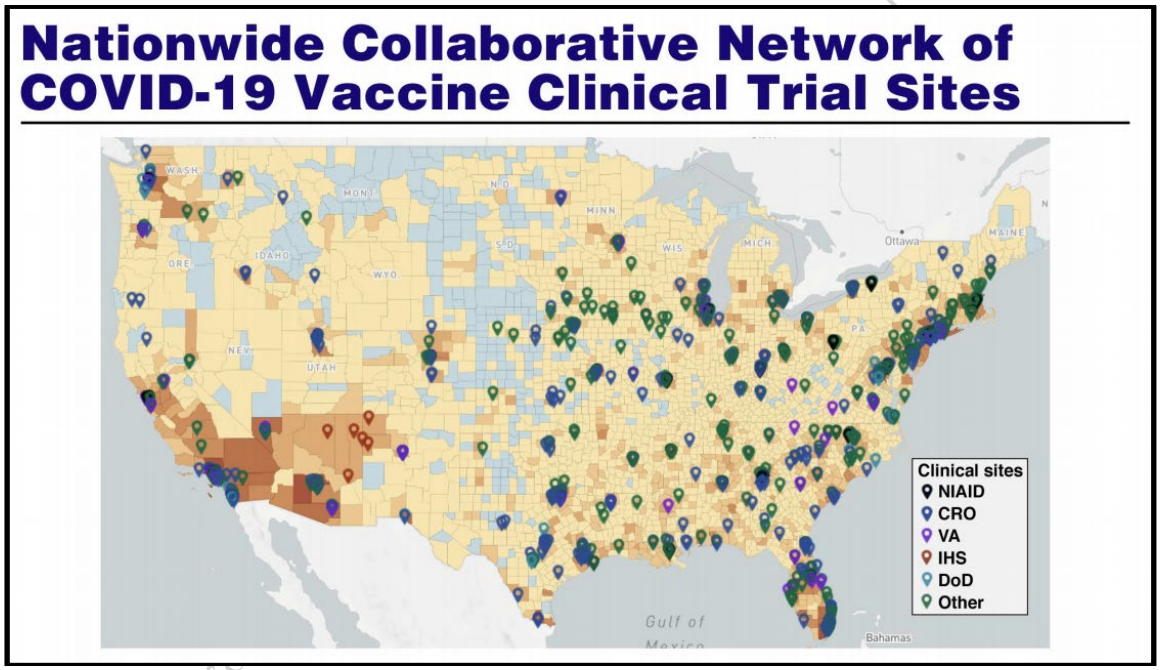
Ce rapport fait l'objet d'un dépôt

Illustration 15 : 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 16 : 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

Ce rapport est [illegible] l'accord de l'auteur.

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 17 : Déroulement classique des essais

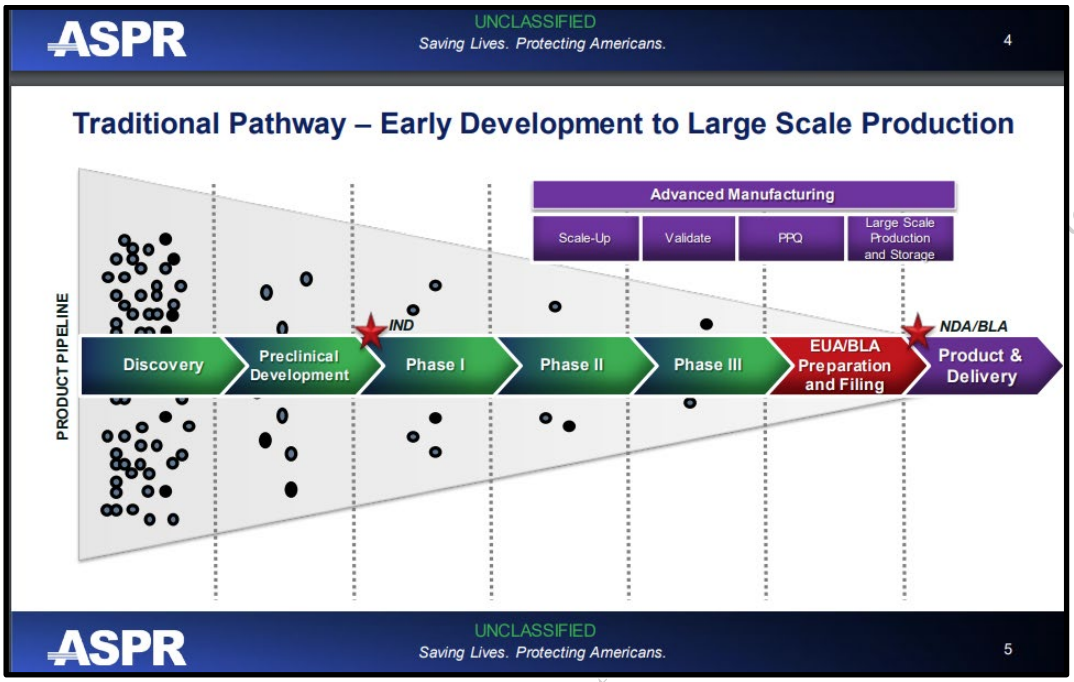
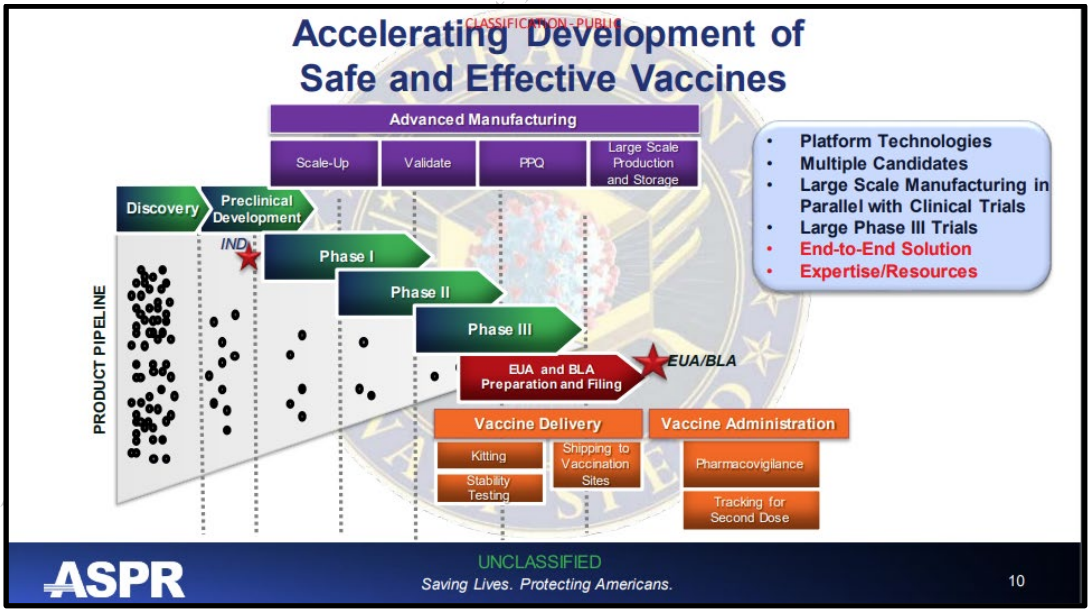


Illustration 18 : Déroulement accéléré des essais des COVID-19



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 de deux 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

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

5.2 Caractéristiques de l'essai de phase 1-2-3 Pfizer (essai principal ou pivot)

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 prévenir 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.
Il s'agit également d'évaluer la réponse immunitaire et sa persistance et ce **à titre exploratoire**.

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 exclues** 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: à 1 semaine après la dose 2 - phase 1-2*
- *Visite 4: à 2 semaines après la dose 2 - phase 1-2*
- Visite 5 : visite à 1 mois, entre 28 et 35 jours après la visite 2 (2ème dose),
- Visite 6 : visite à 6 mois, entre 175 et 189 jours après 2ème dose
- Visite 7: visite à 12 mois, entre 350 et 378 jours après 2ème 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.

Ce rapport est à libre de droit mais ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur

Illustration 19 : 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 20: 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 21 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3Schéma 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 19) devaient être réalisés le Jour 1, jour auquel le participent recevait sa première dose du produit expérimental, à la visite 3 (1 mois après la 2ème dose), à la visite 4 (6 mois après la 2ème dose), à la visite 5 (12 mois après la 2ème dose), à la visite 6 (à 24 mois après la 2ème 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*** » .

Ce document est la propriété d'un copyright et ne peut être utilisé sans l'accord

Illustration 22 : 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 23 : 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** investigateur , **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 24 page 134 du document pdf.

Illustration 24 : 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	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. Further nonclinical data are available to support the study of the BNT162b3 candidate in humans, and the candidate has been added to the protocol. 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. The COVID-19 illness visit has now added flexibility to permit a remote or in-person visit. 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.

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 la deuxième définition de la symptômatologie qui permet de déterminer la survenue d'un COVID-19 comme expliqué dans les sections 8.1 (Illustration 25), 8.14 (Illustration 31) et 8.13 (Illustration 30) du protocole.

Illustration 25 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 – Détermination du COVID-19 – Protocole du 04 janvier 2021

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, 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:

- 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)

- 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):
  - 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)

Ce rapport est

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 ambient 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.

Ce rapport ... peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

<u>Afin de suivre les réactions à l'injection des produits expérimentaux (réactogénicité) à distance, certains</u> 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 20.

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

- ***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 26 et Illustration 27), 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 ≥ 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.

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

Illustration 26 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 - Echelle d'évaluation des réactions locales - Protocole du 04 janvier 2021

Table 2. Local Reaction Grading Scale

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

Table 3. Systemic Event Grading Scale

	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 28 : 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

En janvier 2022, l'essai linique était sensé prendr fin le 15 mai 2023 tel qu'indiqué sur le site d'enregistrement des essais cliniques.

Illustration 29 : 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 COVID confirmé, oui ou non et de recueuillir la date de survenue de la maladie lorsqu'elle était avérée afin de pouvoir comptabiliser le nombre de malades à partir de 7 jours après la 2eme injection pour l'analyse principale. Les cas devaient être compatbilisés 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 30.
Notons 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 30 : 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)

Ce rapport fait l'objet d

Afin de signaler ses symptômes au centre l'ayant recruté, le participant disposait des moyens suivants (cf Illustration 31) :

- 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 31 : 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)

Certifié conforme à l'original - Droits réservés à l'auteur

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, devait réaliser l'écouvillonnage nasal pour analyse par un laboratoire local du test PCR. 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 22) que les symptômes pouvant être des **réactions** possibles au produit expérimental (fièvre, frissons, douleurs musculaires …) ne doicent pas faire l'objet d'une visite pour un COVID-19 potentiel, **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 et donc **une perte d'informations** sur les patients malades.

Les participants séléctionnés pour remplir 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 « s*i 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 le contacter ou contacter 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 31).
« *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*

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

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 un COVID-19. Ces mesures privent ainsu les patients de leur évaluation et du test PCR puisqu'ils sont rendus asymptomatiques.
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 dès lors qu'il présente au moins l'un des symptômes d'intérêt (tel que défini dans le protocole) **aurait dû bénéficier du test PCR**, test défini dans ce même protocole comme critère principal de l'étude pour confirmer ou infirmer une contamination au SARS-COV-2. Le fait de donner la possibilité à un interlocuteur téléphonique du centre investigateur d'intervenir de manière à exclure certains patients de l'évaluation de ce critère principal, se pose par définition en totale contradiction avec la bonne évaluation de ce critère principal.

Priver les participants de test diagnostic PCR de recherche de contamination induit un biais majeur dans l'évaluation de la survenue de la COVID-19, puisque, 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. Cela pose de plus une question éthique de surveillance médicale de ces patients symptomatiques COVID-19 non reconnus.

Afin de pallier ce biais majeur, comme le requièrenet toutes les normes mises en place dans les essais cliniques, il aurait été bien plus approprié de systématiser les tests PCR pour tous les participants, qu'ils soient symptomatiques ou non, ce qui aurait également permis de détecter des contamination au COVID-19 chez les patients 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.
A la lecture du protocole, il était d'ores et déjà clair que 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.

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

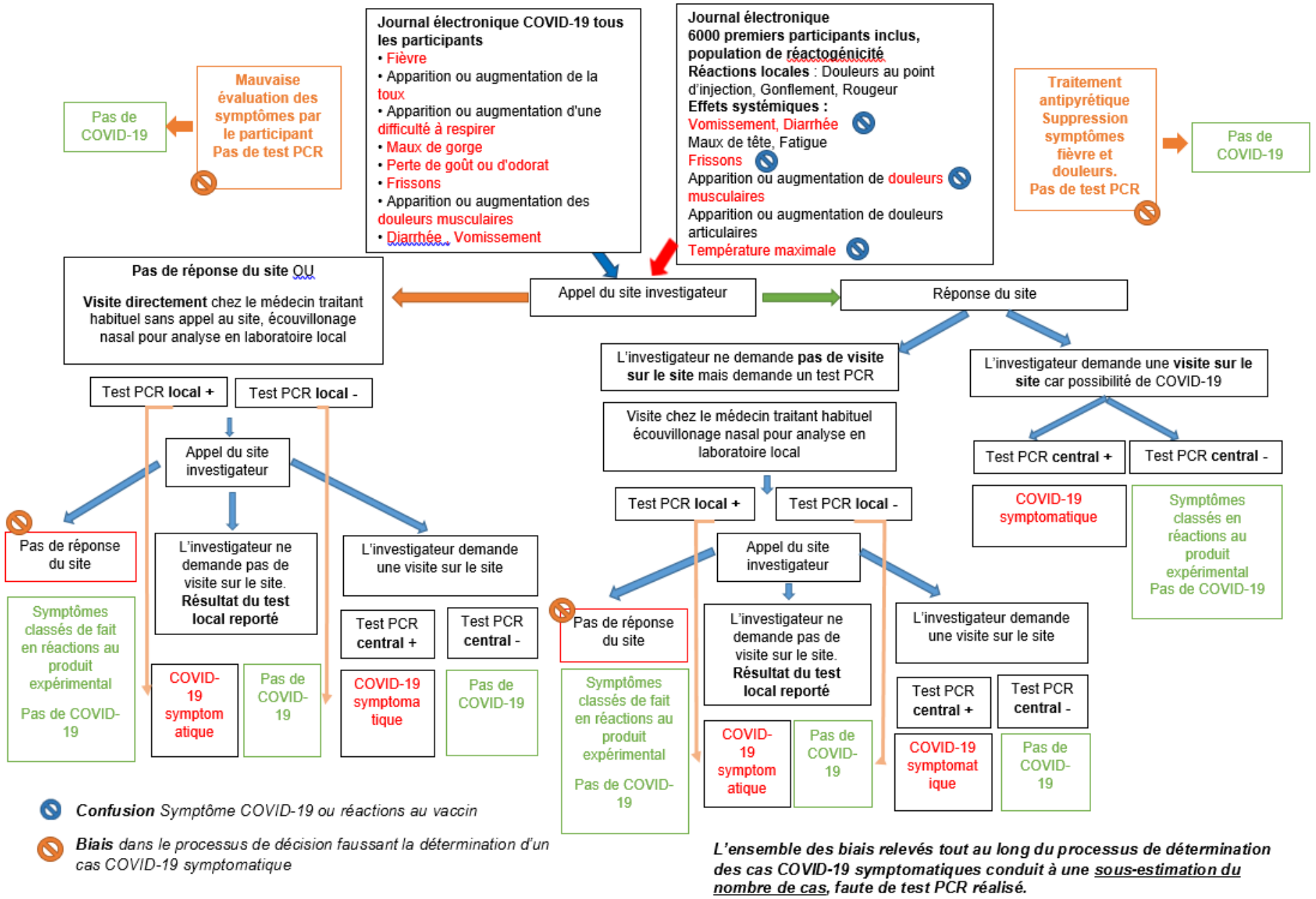
Ceci n'a visiblement pas beaucoup inquiété le laboratoire qui a laissé les participants livrés à eux-mêmes sans leur proposer de tests systématiques et réguliers comme on aurait pu s'y attendre.

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 donc de <u>multiples biais</u> pouvant sérieusement compromettre les résultats obtenus.

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

Illustration 32 : Méthode de diagnostic du critère principal, survenue d'un COVID-19 symptomatique confirmé par test PCR

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


Journal électronique COVID-19 tous les participants
• Fièvre
• Apparition ou augmentation de la toux
• Apparition ou augmentation d'une difficulté à respirer
• Maux de gorge
• Perte de goût ou d'odorat
• Frissons
• Apparition ou augmentation des douleurs musculaires
• Diarrhée , Vomissement
Journal électronique
6000 premiers participants inclus, population de réactogénicité
Réactions locales : Douleurs au point d'injection, Gonflement, Rougeur
Effets systémiques :
Vomissement, Diarrhée
Maux de tête, Fatigue
Frissons
Apparition ou augmentation de douleurs musculaires
Apparition ou augmentation de douleurs articulaires
Température maximale
Mauvaise évaluation des symptômes par le participant
Pas de test PCR
Pas de COVID-19
Traitement antipyrétique
Suppression symptômes fièvre et douleurs.
Pas de test PCR
Pas de COVID-19
Pas de réponse du site OU
Visite directement chez le médecin traitant habituel sans appel au site, écouvillonage nasal pour analyse en laboratoire local
Appel du site investigateur
Réponse du site
L'investigateur ne demande pas de visite sur le site mais demande un test PCR
L'investigateur demande une visite sur le site car possibilité de COVID-19
Visite chez le médecin traitant habituel écouvillonage nasal pour analyse en laboratoire local
Test PCR central +
Test PCR central -
COVID-19 symptomatique
Symptômes classés en réactions au produit expérimental
Pas de COVID-19
Test PCR local +
Test PCR local -
Appel du site investigateur
Pas de réponse du site
L'investigateur ne demande pas de visite sur le site. Résultat du test local reporté
L'investigateur demande une visite sur le site
Test PCR central +
Test PCR central -
COVID-19 symptomatique
Pas de COVID-19
Symptômes classés de fait en réactions au produit expérimental
Pas de COVID-19
Test PCR local +
Test PCR local -
Appel du site investigateur
Pas de réponse du site
L'investigateur ne demande pas de visite sur le site. Résultat du test local reporté
L'investigateur demande une visite sur le site
Test PCR central +
Test PCR central -
COVID-19 symptomatique
Pas de COVID-19
Symptômes classés de fait en réactions au produit expérimental
Pas de COVID-19
Confusion Symptôme COVID-19 ou réactions au vaccin
Biais dans le processus de décision faussant la détermination d'un cas COVID-19 symptomatique
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.

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 comme nous le démontrerons plus loin dans ce document.

Illustration 33 : Pfizer - Protocole Essai clinique de phase 1-2-3 –Résumé des changements

Protocol amendment 10	01 December 2020	• 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

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

En résumé,

Certains symptômes du Covid-19 se confondent avec les réactions au vaccin (réactogénicité), rendant difficiles l'identification des cas Covid-19 par le participant lui-même et par le centre l'ayant recruté.

Le participant **se retrouve responsable** d'apprécier et de signaler ses symptômes à l'investigateur qui l'a recruté afin de réaliser un test PCR.
L'usage de journaux éléctroniques n'est pas adaptée à une population âgée alors que c'est celle qui est la plus susceptible de contracter le SARS-COV-2.

Toute utilisation d'un traitement antipyrétique supprime la fièvre et atténue voire supprime les douleurs, symptômes faisant partie des premiers signaux pouvant évoquer un COVID-19. Ces mesures privent ainsi les patients de leur évaluation et du test PCR puisqu'ils sont rendus asymptomatiques.
L'usage d'antipyrétiques introduit donc un biais statistique en faisant disparaître des symptômes et donc des cas COVID-19 potentiels.

Des tests PCR réguliers ne sont pas prévus, ce qui, bien qu'usuel 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.

Cette façon de procéder induit un **biais majeur** dans l'évaluation de la survenue de la COVID-19.
En effet, l'absence de test PCR sur patient pourtant symptomatique sera assimilée comme une absence de COVID symptomatique et classée comme un succès thérapeutique.
L'absence de test PCR sur patient asymptomatique permet de ne pas comptabiliser tous les malades. Ceci augmente donc artificiellement le nombre de succès thérapeutiques et fausse le résultat de l'efficacité vaccinale.

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 invalidant les résultats obtenus.

De plus, l'efficacité contre la transmission n'est pas démontrée puisque non étudiée.

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

6 Résultats des essais - Rapport clinique sur la population des adultes âgés de 16 ans et plus

6.1 Rapport du 10 décembre 2020 – Analyse intermédiaire à 3 mois

6.1.1 Résultats initiaux

Les résultats ont été établis sur une base de données arrêtée au 14 novembre 2020, date dit de **cutoff**, le rapport étant daté du 10 décembre 2020.
Il s'agit donc d'une **analyse intermédiaire**, l'essai étant censé durer 2 ans.
La date de cutoff est indiquée sous les tableaux de résultats du rapport.

A cette date, 43 548 participants avaient été randomisés parmi les 44 820 sélectionnés, 21 220 participants avaient reçu le vaccin et 21 728, le placebo.

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 2eme dose de vaccin** (50.6% exactement), 91,6 % étaient suivis depuis plus d'un mois après la 1ere injection.
Le détail des temps de suivi des participants est présenté dans le tableau 3 du rapport clinique (page 30).

utilisé sans accord de l'auteur.

Illustration 34 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Durée du suivi des participants

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

Ce

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

Parmi les 37 706 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 35 : 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://web.archive.org/web/20131031205225/https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/clinical_considerations_oct10.pdf

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 36 : 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.

Ce rapport est protégé par le droit d'auteur et ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

Les résultats de la page 55 du rapport clinique (cf Illustration 37) portent sur la première apparition de la COVID-19 symptomatique confirmé par test PCR à partir de 7 jours après la dose 2 sur les participants sans preuve d'infection. 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

$$\text{Risque relatif (RR)} = \frac{8 / 18\,198}{162 / 18\,328} = \frac{0.0439}{0.8840} = 0.0497$$

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 37 : 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

	Vaccine Group (as Randomized)						
	BNT162b2 (30 µg) (N[a]=18198)		Placebo (N[a]=18325)				
Efficacy Endpoint	n1[b]	Surveillance Time[c] (n2[d])	n1[b]	Surveillance Time[c] (n2[d])	VE (%)	(95% CI[e])	Pr (VE >30% | data)[f]
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

Ce document ne peut être diffusé sans l'accord de l'auteur.

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 38 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Résultats d'efficacité – Résultats d'efficacité COVID-19 symptomatiques - Rapport de 53 pages

auteu

5.2.5. Vaccine Efficacy

Primary Efficacy Analyses

Efficacy Results – Primary Endpoint (Evaluable Efficacy Population)

For the first primary efficacy endpoint, vaccine efficacy (VE) for BNT162b2 against confirmed COVID-19 was evaluated in participants without 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 with and without 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.

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.

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

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*
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

*Success criterion: the posterior probability that true vaccine efficacy > 30% conditioning on the available data is >99.5% at the final analysis
[a] N = number of participants in the specified group.
[b] n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.
[c] 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.
[d] n2 = Number of participants 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.
[f] Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted to the surveillance time.

e rap

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 39 : 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**.

Il est commenté dans le rapport que « *Il est possible que le déséquilibre dans le nombre de cas de covid-19 suspéctés dans groupe vaccinal corresponde à des cas de réactogénicité* », ce qui confirme que la méthode choisie ne permet pas le comptage exhaustif des malades comme discuté plus haut.

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 6.5% !

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

Diminuer le pourcentage de cas COVID-19 revient à augmenter l'efficacité (voir l'Illustration 40: 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 40 : Simulation Efficacité du vaccin

Hypothèse % de cas +	BNT162b2	Placebo	BNT162b2	Placebo	IRR	VE
30%	122,7	86,1	0,720	1,353	0,532	46,8 %
25%	102,25	71,75	0,604	1,277	0,473	52,7%
20%	81,8	57,4	0,495	1,195	0,414	58,6%
15%	12,27	8,61	0,110	0,933	0,118	88,2%
10%	1,227	0,861	0,049	0,889	0,056	94,4%

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 41 : 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 ≤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 42 : 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

	Vaccine Group (as Randomized)					
	BNT162b2 (30 µg) (N[a]=21669)		Placebo (N[a]=21686)			
Efficacy Endpoint Subgroup	n1[b]	Surveillance Time[c] (n2[d])	n1[b]	Surveillance Time[c] (n2[d])	VE (%)	(95% CI[e])
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_pd1_aai

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

Ce rapport fait l'objet d'un copyright.

<u>Concernant les cas sévères dans les 7 jours après la dose 2</u>, les résultats sur l'efficacité vaccinale (VE) annoncée est de 66,4 %, cependant, l'intervalle de confiance de la VE de (-124.8,96.3). Les résultats statistiques **ne permettent 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 43 ci-dessous), et ce, par manque de cas.

Illustration 43 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d'efficacité – COVID-19 sévères- Rapport de 92 pages

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

	Vaccine Group (as Randomized)						
	BNT162b2 (30 µg) (N[a]=18198)		Placebo (N[a]=18325)				
Efficacy Endpoint	n1[b]	Surveillance Time[c] (n2[d])	n1[b]	Surveillance Time[c] (n2[d])	VE (%)	(95% CI[e])	Pr (VE >30% | data)[f]
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 <u>erroné</u> d'affirmer que le BNT162b2 protégeait des cas sévères après deux doses tels que définis dans le protocole.

Ce rapport fait partie intégrante du dossier.

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 44 : 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

	18 to 55 Years of Age		>55 Years of Age and Older	
Adverse Event	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				
≥38.0°C	331 (15.8)	10 (0.5)	181 (10.9)	4 (0.2)
>38.0°C to 38.4°C	194 (9.2)	5 (0.2)	131 (7.9)	2 (0.1)
>38.4°C to 38.9°C	110 (5.2)	3 (0.1)	45 (2.7)	1 (0.1)
>38.9°C to 40.0°C	26 (1.2)	2 (0.1)	5 (0.3)	1 (0.1)
>40.0°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 45 (page 26 du rapport), présente le dosage moyen des anticorps neutralisants sur les participants âgés de 18 à 55 ans, l'Illustration 46 (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.

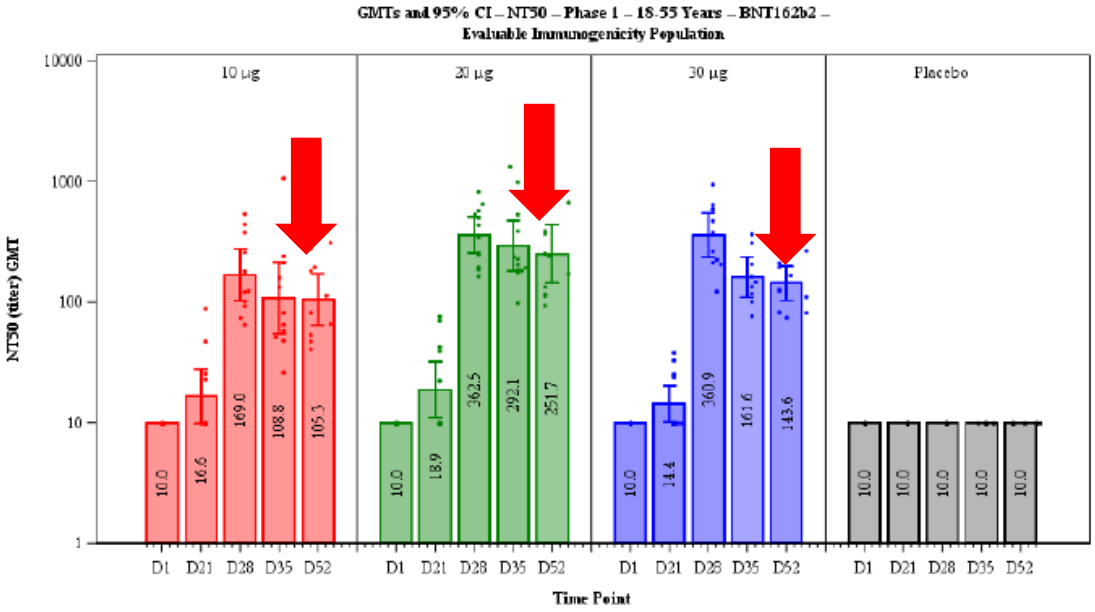
Il est important de noter que le laboratoire connaissait les produits administrés à chaque participant puisqu'il n'était pas en aveugle (cf paragraphe *6.3.3-Blinding of the Sponsor*).

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

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

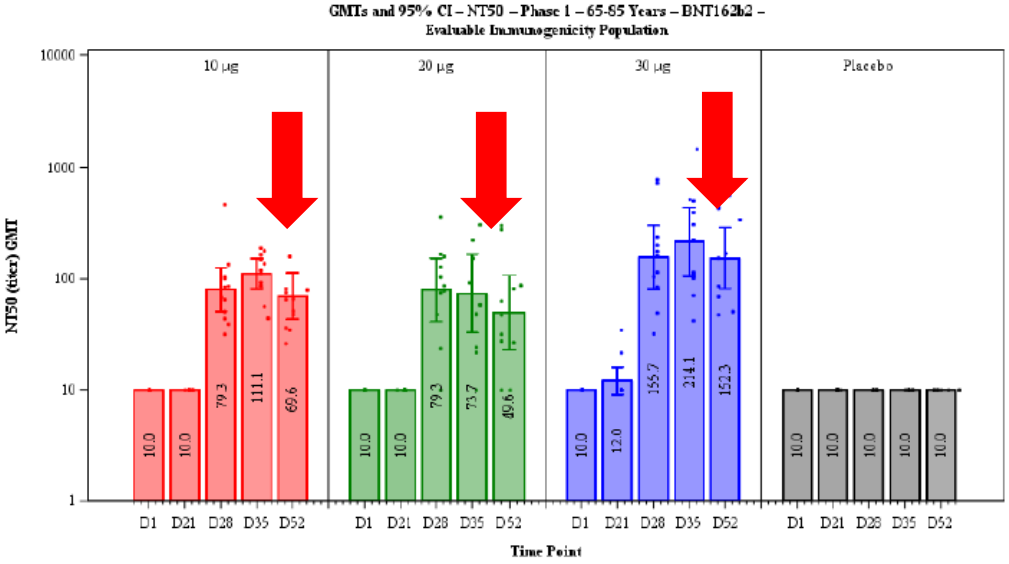


Abbreviations: GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
Note: Dots present individual antibody levels.
Note: Number within each bar denotes geometric mean.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17SEP2020 (22:01) Source Data: adva Table Generation: 17SEP2020 (23:29)
(Cutoff Date: 24AUG2020, Snapshot Date: 17SEP2020) Output File: /nda3/C4591001 IA P1 Serology/adva f002 sars 50 18 b2 p1

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

Illustration 46 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Résultats d'immunogénicité – Phase 1,2 – 65-85 ans – Rapport de 92 pages

Figure 7. Geometric Mean Titers and 95% CI: SARS-CoV-2 Neutralization Assay - NT50 – Phase 1, 2 Doses, 21 Days Apart – 65-85 Years of Age – BNT162b2 – Evaluable Immunogenicity Population



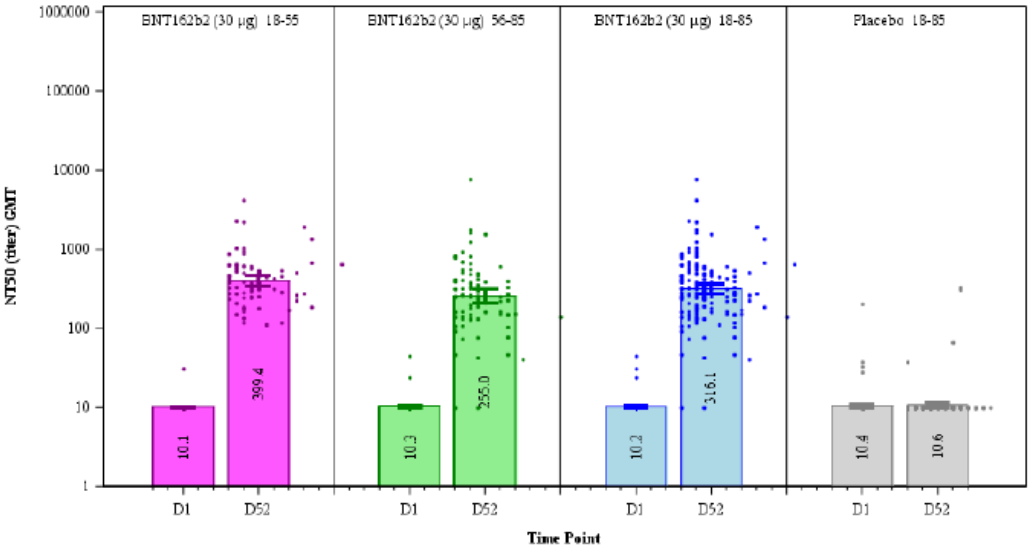
Abbreviations: GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
Note: Dots present individual antibody levels.
Note: Number within each bar denotes geometric mean.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17SEP2020 (22:01) Source Data: adva Table Generation: 17SEP2020 (23:29)
(Cutoff Date: 24AUG2020, Snapshot Date: 17SEP2020) Output File: ./nda3/C4591001_IA_F1_Serology/adva_f002_sars_50_65_b2_p1

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

Pour la phase 2, les résultats n'étaient présentés que pour J1 et J52 (cf Illustration 47 page 35 du rapport), les dosages intermédiaires ayant été supprimés pour une raison inconnue.

Illustration 47 : Pfizer - Rapport clinique du 10 décembre 2020 - Résultats d'immunogénicité – 65-85 ans - Rapport de 92 pages

Figure 8. Geometric Mean Titers: SARS-CoV-2 Neutralization Assay – NT50 – Evaluable Immunogenicity Population – Phase 2



Abbreviations: GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
Note: Dots present individual antibody levels.
Note: Number within each bar denotes geometric mean.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02NOV2020 (19:23) Source Data: adva Table Generation: 12NOV2020 (00:12)
(Cutoff Date: 12OCT2020, Snapshot Date: 02NOV2020) Output File: ./nda2_unblinded/C4591001_IA_P2_Serology/adva_f002_sars_50_p2

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'<u>aucun marqueur immunitaire n'a été identifié pour établir une protection contre la COVID-19</u>**. Les anticorps neutralisants ont donc été utilisés, faute de mieux, pour évaluer l'immunogénicité.

Illustration 48 : 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

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

En résumé,

Sur la base des résultats présentés par le laboratoire en décembre 2020, nous pouvons conclure

- Aucune efficacité sur la transmission du SARS-CoV-2 statistiquement démontrée car non étudiée
- Aucune efficacité statistiquement démontrée sur les cas sévères
- Aucune efficacité statistiquement démontrée sur les plus de 75 ans
- Aucune efficacité statistiquement démontrée **contre les infections asymptomatiques**
- Résultats sur le critère principal faux du fait de multiples biais statistiques
- Aucune efficacité statistiquement démontrée contre la mortalité COVID-19

- Absence de mesure des anticorps à plus de 2 mois après la dose 2 alors que la phase 2 montrait un début chute.
- Aucun marqueur identifié pour prédire une protection contre le COVID-19 selon les guideleints "Autorisation d'Urgence pour les vaccins contre la COVID-19" de la FDA : *https://www.fda.gov/media/142749/download*

- Durée de la protection inconnue

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

6.1.2 Analyse de la base de données de l'essai

Aux Etats-Unis, l'avocat Aaron Siri a intenté une procédure afin que la FDA rende publics les documents utilisés pour l'évaluation du dossier du vaccin en vue de la délivrance de l'autorisation d'urgence.
Les documents relatifs à cette procédure judiciaire sont sur le site :
https://phmpt.org/pfizer-court-documents

Illustration 49 : Transcription de la conférence de programmation - Aaron Siri devant le juge Mark Pittman - Transcript of Scheduling Conference (December 14, 2021).pdf

IN THE UNITED STATES DISTRICT COURT
FOR THE NORTHERN DISTRICT OF TEXAS
FORT WORTH DIVISION

PUBLIC HEALTH AND MEDICAL PROFESSIONALS FOR TRANSPARENCY	CASE NO. 4:21-CV-01058-P
vs.	FORT WORTH, TEXAS
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION	DECEMBER 14, 2021 9:05 A.M.

VOLUME 1
TRANSCRIPT OF SCHEDULING CONFERENCE
BEFORE THE HONORABLE MARK T. PITTMAN
UNITED STATES DISTRICT COURT JUDGE

A P P E A R A N C E S:

FOR THE PLAINTIFF:	AARON SIRI Siri & Glimstad, LLP 200 Park Avenue New York, New York 10166 Telephone: 212.532.1091
	JOHN HOWIE Howie Law, PC 2608 Hibernia Street Dallas, Texas 75204 Telephone: 214.622.6340
FOR THE DEFENDANT:	ANTONIA KONKOLY U.S. Department of Justice Civil Division Federal Programs Branch 1100 L. Street NW Washington, DC 20005 Telephone: 202.514.2395
COURT REPORTER:	MONICA WILLENBURG GUZMAN, CSR, RPR 501 W. 10th Street, Room 310 Fort Worth, Texas 76102 Telephone: 817.850.6681 E-Mail: mguzman.csr@yahoo.com

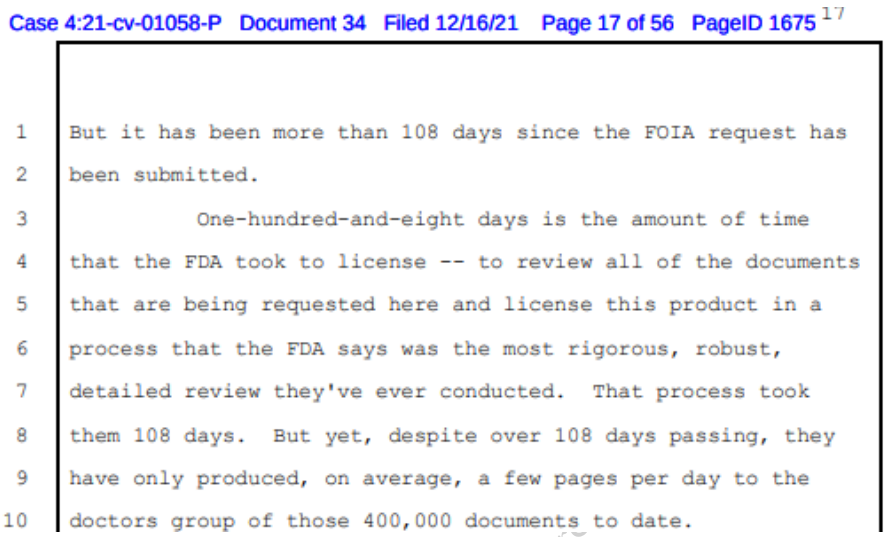
Proceedings reported by mechanical stenography, transcript produced by computer.

Source :Transcript of Scheduling Conference (December 14, 2021).pdf
https://phmpt.org/pfizer-court-documents/

Nous avons longuement argumenté dans ce rapport la rapidité du développement des vaccins Covid en général et du vaccin Comirnaty ® de Pfizer en particulier. Maître Siri revient sur cette performance sans précédent ; la FDA ayant examiné ***400 000 documents*** en 108 jours afin de délivrer cette autoriation d'utilisation d'urgence.

*« **Cent huit jours**, c'est le temps qu'il a fallu à la FDA pour examiner tous les documents demandés ici et homologuer ce produit dans le cadre d'un processus qui, selon la FDA, est l'examen le plus rigoureux, le plus solide et le plus détaillé qu'elle n'ait jamais mené. **Cette procédure a duré 108 jours. Et pourtant, malgré ces 108 jours, elle n'a fourni, en moyenne, que quelques pages par jour au groupe de médecins sur ces 400 000 documents à ce jour.** »*

Illustration 50 : Transcription de la conférence de programmation - Aaron Siri devant le juge Mark Pittman - Transcript of Scheduling Conference (December 14, 2021).pdf



Case 4:21-cv-01058-P Document 34 Filed 12/16/21 Page 17 of 56 PageID 1675 17

But it has been more than 108 days since the FOIA request has been submitted.

One-hundred-and-eight days is the amount of time that the FDA took to license -- to review all of the documents that are being requested here and license this product in a process that the FDA says was the most rigorous, robust, detailed review they've ever conducted. That process took them 108 days. But yet, despite over 108 days passing, they have only produced, on average, a few pages per day to the doctors group of those 400,000 documents to date.

Source :Transcript of Scheduling Conference (December 14, 2021).pdf
https://phmpt.org/pfizer-court-documents/

Le 2 février 2022 ; le juge Pittman a ordonné la divulgation progressive des documents soumis par le laboratoire Pfizer à la FDA, cette décision incluant la base de données de l'essai clinique utilisée par les biostatisticiens pour fournir l'ensemble des résultats attendus et planifiés dans le protocole de l'essai.
« Conformément au calendrier de production convenu par les parties et détaillé dans le rapport conjoint sur l'état d'avancement, la Cour ORDONNE que :

1. Les productions continues de la Food and Drug Administration ("FDA") seront dues le premier jour ouvrable de chaque mois, au lieu d'une fois tous les trente jours.
2. La FDA produira 10 000 pages pour les deux premières productions, qui seront dues au plus tard le 1er mars et le 1er avril 2022.
3. La FDA produira 80 000 pages au plus tard le 2 mai, le 1er juin et le 1er juillet 2022 ; 70 000 pages au plus tard le 1er août 2022 ; puis 55 000 pages au plus tard le premier jour ouvrable de chaque mois par la suite.
4. La FDA peut "mettre en réserve" toutes les pages traitées qui dépassent son quota mensuel, de sorte que, par exemple, si la FDA produit 90 000 pages en mai 2022 (ou 65 000 pages en septembre 2022), elle mettra en réserve 10 000 pages. Ensuite, au cours d'un mois ultérieur, si la FDA n'est pas en mesure de produire la totalité des pages requises, elle peut appliquer les pages mises en réserve à son quota pour ce mois.
5. **Pour les fichiers SAS qui reproduisent les données des fichiers CRF, la FDA comptera chaque « 40 lignes » comme une page au lieu de chaque**

Ce rapport est la propriété d'un tiers qui a un droit d'auteur.

Illustration 51 : ORDONNANCE FAISANT DROIT EN PARTIE À LA DEMANDE DE MODIFICATION DU CALENDRIER DE PRODUCTION ET ADOPTE LE RAPPORT DE SITUATION CONJOINT MODIFIÉ PRODUCTION CONVENUE.pdf

UNITED STATES DISTRICT COURT
FOR THE NORTHERN DISTRICT OF TEXAS
FORT WORTH DIVISION

PUBLIC HEALTH AND MEDICAL PROFESSIONALS FOR TRANSPARENCY,

Plaintiff,

v. **No. 4:21-cv-1058-P**

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION,

Defendant.

ORDER

Before the Court is Defendant Food and Drug Administration's Motion to Partially Modify Scheduling Order ("Motion"). ECF No. 36. Also before the Court is a Joint Status Report that articulates the Parties' agreed production schedule. ECF No. 55. Having considered the Joint Status Report, the Court will adopt the Parties' agreed-upon terms; the Motion is therefore **GRANTED in part**.

In accordance with the Parties' agreed production schedule detailed in the Joint Status Report, the Court **ORDERS** that:

1. The Food and Drug Administration's ("FDA") rolling productions will each be due on the first business day of each month, instead of once every thirty days.
2. The FDA will produce 10,000 pages for the first two productions, which will be due on or before March 1 and April 1, 2022.
3. The FDA will produce 80,000 pages on or before May 2, June 1, and July 1, 2022; 70,000 pages on or before August 1, 2022; and then 55,000 pages on or before the first business day of each month thereafter.
4. The FDA can "bank" any processed pages in excess of its monthly quota, such that, for example, if the FDA produces 90,000 pages in May 2022 (or 65,000 pages in September 2022), it would bank 10,000 pages. Then, in a subsequent month, if the FDA is unable to produce the full amount of pages required, it can apply the banked pages toward its quota for that month.

ord de l'auteur.

5. For the SAS files that duplicate the data in CRF files, the FDA will count every 40 rows as one page instead of every 20 rows as one page.

SO ORDERED on this **2nd day** of **February, 2022.**

Mark T. Pittman
UNITED STATES DISTRICT JUDGE

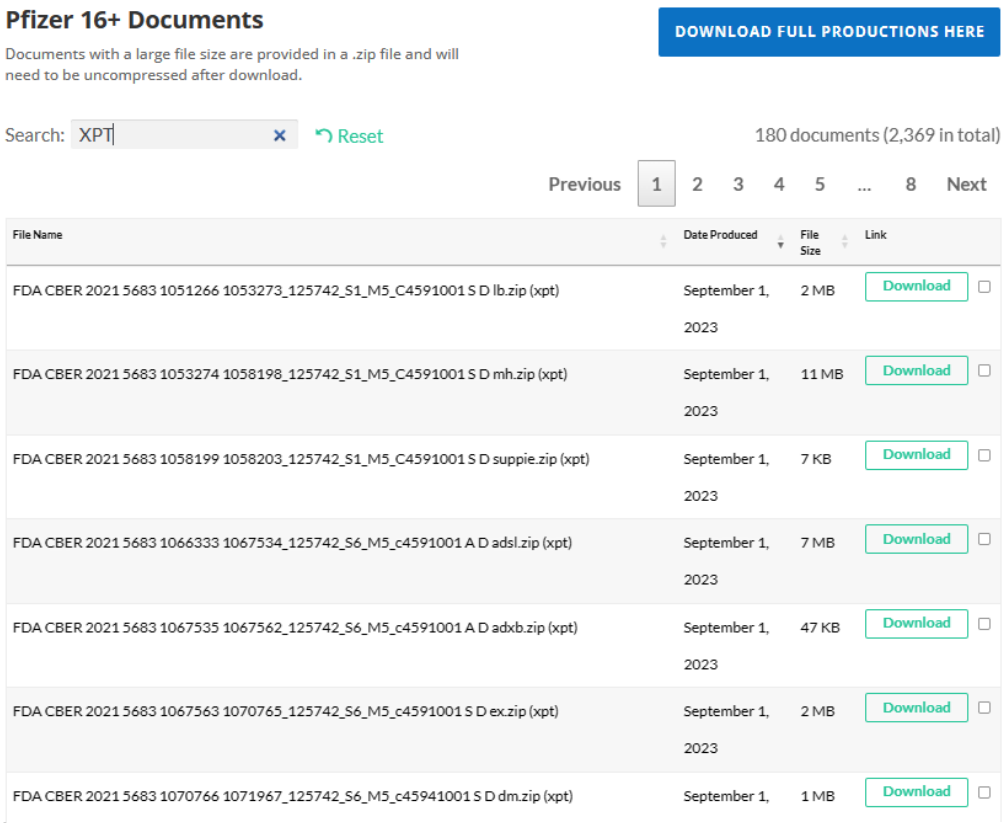
Ce rapport fait

Source : 056 – ORDER GRANTING IN PART THE MOTION TO MODIFY THE PRODUCTION SCHEDULE AND ADDOPTS THE JOINT STATUS REPORT MODIFIED AGREED PRODUCTION SCHEDULE.pdf
https://phmpt.org/pfizer-court-documents/

6.1.2.1 Structure de la Base de données

A la suite de l'obligation de divulgation, la FDA a transmis selon le calendrier prévu la base de données (BDD) Pfizer ainsi qu'un certain nombre de documents relatifs à cette base. La BDD contient toutes les données des paramètres mesurés au cours de l'essai pour tous les participants : démographie, dates de vaccination, dates de visites, effets indésirables, données d'efficacité ou d'immunogénicité …
Les documents sont mis à disposition du public sur le site : https://phmpt.org/pfizer-16-plus-documents
La base de données se présente sous forme de multiples fichier XPT, fichiers de transport SAS® standards qui peuvent être aisément importés sous le logiciel SAS® avec quelques lignes de programmation, procès tout à fait usuel dans les essais cliniques.
Au total, 180 fichiers XPT sont disponibles et concernent plusieurs essais cliniques dont celui ayant donné lieu à la première autorisation d'urgence et aux différentes AMM en Europe.
Les données de l'essai pivot datent du 13 mars 2021 (date du cutoff).

Illustration 52 : Extrait des fichiers XPT constituant la base de données



Pfizer 16+ Documents

Documents with a large file size are provided in a .zip file and will need to be uncompressed after download.

DOWNLOAD FULL PRODUCTIONS HERE

Search: XPT ✕ Reset

180 documents (2,369 in total)

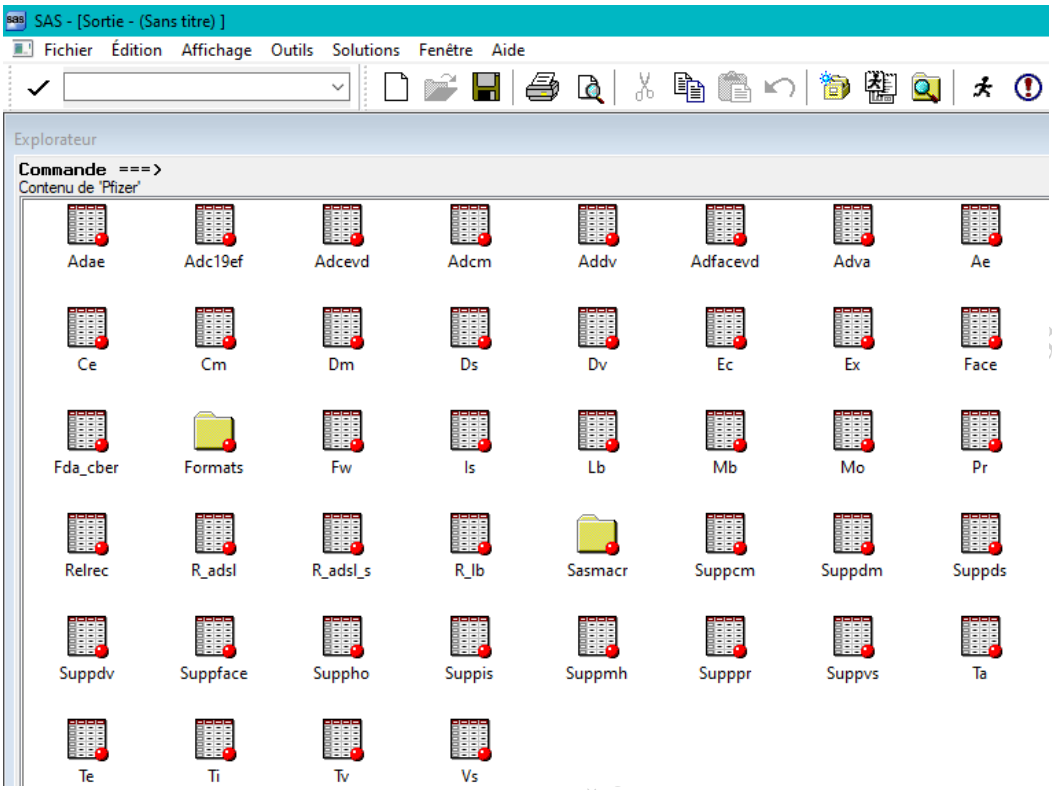
Previous 1 2 3 4 5 … 8 Next

File Name	Date Produced	File Size	Link
FDA CBER 2021 5683 1051266 1053273_125742_S1_M5_C4591001 S D lb.zip (xpt)	September 1, 2023	2 MB	Download
FDA CBER 2021 5683 1053274 1058198_125742_S1_M5_C4591001 S D mh.zip (xpt)	September 1, 2023	11 MB	Download
FDA CBER 2021 5683 1058199 1058203_125742_S1_M5_C4591001 S D suppie.zip (xpt)	September 1, 2023	7 KB	Download
FDA CBER 2021 5683 1066333 1067534_125742_S6_M5_c4591001 A D adsl.zip (xpt)	September 1, 2023	7 MB	Download
FDA CBER 2021 5683 1067535 1067562_125742_S6_M5_c4591001 A D adxb.zip (xpt)	September 1, 2023	47 KB	Download
FDA CBER 2021 5683 1067563 1070765_125742_S6_M5_c4591001 S D ex.zip (xpt)	September 1, 2023	2 MB	Download
FDA CBER 2021 5683 1070766 1071967_125742_S6_M5_c45941001 S D dm.zip (xpt)	September 1,	1 MB	Download

l'accord de l'auteur
Ce rap

Une fois les fichiers XPT importés sour le logiciel SAS® version 9.4, la base de données contient les tables SAS suivantes. Les consignes d'importation sont disponibles sur le site des CDC.
https://wwwn.cdc.gov/nchs/data/tutorials/file_download_import_SAS.sas

Illustration 53 : Tables SAS® constituant la base de données



Le détail des tables est obtenu après quelques lignes de codes
proc contents data=pfizer._all_ varnum;
run;

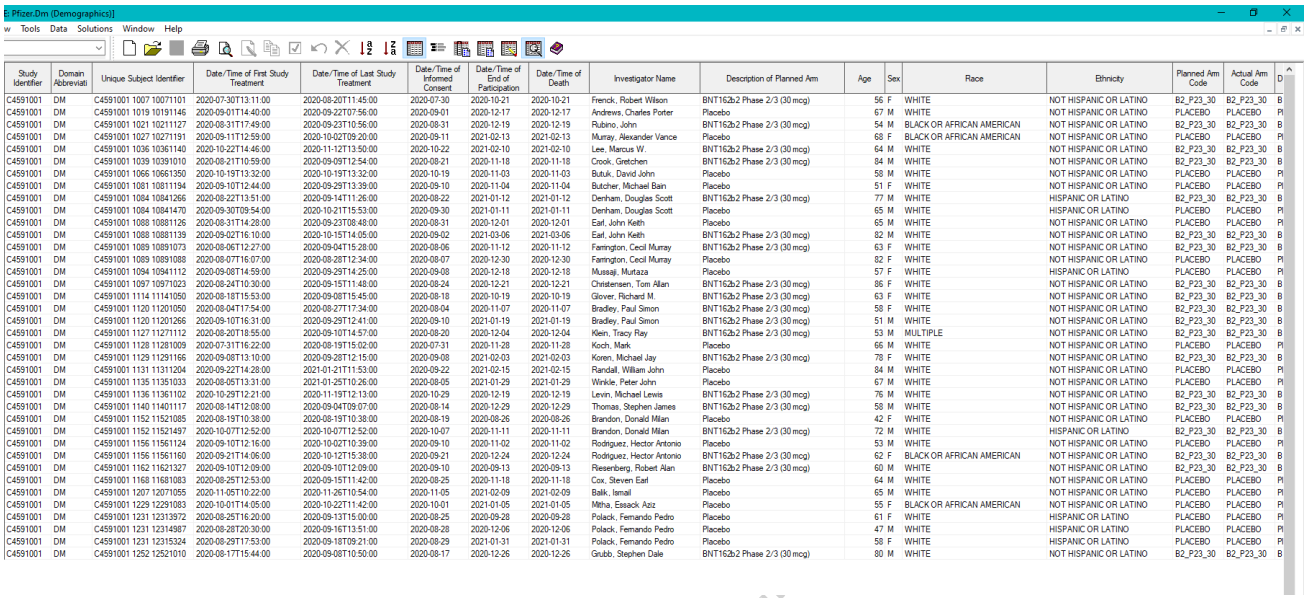
Illustration 54 : Liste des tables SAS® constituant la base de données

#	Nom	Type de membre	Taille du fichier	Modifié(e) le
1	ADAE	DATA	85MB	24/04/2024 22:14:54
2	ADC19EF	DATA	1GB	24/04/2024 22:14:42
3	ADCEVD	DATA	432MB	24/04/2024 22:11:23
4	ADCM	DATA	47MB	24/04/2024 22:11:50
5	ADDV	DATA	44MB	24/04/2024 22:10:14
6	ADFACEVD	DATA	4GB	24/04/2024 22:12:49
7	ADMH_EXA	DATA	371MB	24/04/2024 22:15:01
8	ADSYMPT	DATA	199MB	24/04/2024 22:14:15
9	ADVA	DATA	164MB	24/04/2024 22:11:15
10	ADXB	DATA	640KB	24/04/2024 22:15:07
11	AE	DATA	37MB	24/04/2024 22:14:54
12	C4591001	DATA	16MB	24/04/2024 22:14:56
13	CE	DATA	367MB	24/04/2024 22:11:45
14	CM	DATA	4MB	24/04/2024 22:12:52
15	CO_2	DATA	49MB	24/04/2024 22:15:01
16	DD	DATA	128KB	24/04/2024 22:14:55
17	DI	DATA	128KB	24/04/2024 22:14:46
18	DM	DATA	16MB	24/04/2024 22:14:56
19	DS	DATA	128KB	24/04/2024 22:14:48
20	DV	DATA	12MB	24/04/2024 22:11:28
21	EC	DATA	47MB	24/04/2024 22:11:30
22	EX	DATA	45MB	24/04/2024 22:15:08
23	FACE	DATA	1GB	24/04/2024 22:14:05
24	FAHO	DATA	2MB	24/04/2024 22:15:01
25	FDA_CBER	DATA	44MB	24/04/2024 22:15:02
26	FORMATS	CATALOG	21KB	08/04/2024 21:41:36
27	FW	DATA	192KB	24/04/2024 22:14:48
28	HO	DATA	22MB	24/04/2024 22:15:02
29	IE	DATA	576KB	24/04/2024 22:12:52
30	IS	DATA	30MB	24/04/2024 22:11:32
31	LB	DATA	3MB	24/04/2024 22:14:49
32	MB	DATA	49MB	24/04/2024 22:12:52
33	MH	DATA	154MB	24/04/2024 22:15:04
34	MO	DATA	192KB	24/04/2024 22:12:53
35	PE	DATA	9MB	24/04/2024 22:12:53
36	PR	DATA	128KB	24/04/2024 22:13:05
37	RELREC	DATA	640KB	24/04/2024 22:12:53
38	R_ADSL	DATA	121MB	24/04/2024 22:15:07
39	R_ADSL_S	DATA	121MB	24/04/2024 22:14:53
40	R_LB	DATA	11MB	24/04/2024 22:14:49

Ce rapport fait l'objet d'un droit d'auteur. Copyright et ne peut

Voici un extrait de la table SAS® DM contenant les données démographiques ainsi qu'un certain nombre de variables relatives à l'administration du vaccin, groupe (Placebo ou BNT162b2) ainsi que des dates importantes telle la date de dèces.

Illustration 55 : Table SAS® DM (démographie)



E Pfizer.Dm (Demographics)]

w Tools Data Solutions Window Help

Study Identifier	Domain Abbreviati	Unique Subject Identifier	Date/Time of First Study Treatment	Date/Time of Last Study Treatment	Date/Time of Informed Consent	Date/Time of End of Participation	Date/Time of Death	Investigator Name	Description of Planned Arm	Age	Sex	Race	Ethnicity	Planned Arm Code	Actual Arm Code	D
C4591001	DM	C4591001 1007 10071101	2020-07-30T13:11:00	2020-08-20T11:45:00	2020-07-30	2020-10-21	2020-10-21	Frenck, Robert Wilson	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	56	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1019 10191146	2020-09-01T14:40:00	2020-09-22T07:56:00	2020-09-01	2020-12-17	2020-12-17	Andrews, Charles Porter	Placebo	67	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1021 10211127	2020-08-31T17:49:00	2020-09-23T10:56:00	2020-08-31	2020-12-19	2020-12-19	Rubino, John	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	54	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1027 10271191	2020-09-11T12:59:00	2020-10-02T09:20:00	2020-09-11	2021-02-13	2021-02-13	Murray, Alexander Vance	Placebo	68	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1036 10361140	2020-10-22T14:46:00	2020-11-12T13:50:00	2020-10-22	2021-02-10	2021-02-10	Lee, Marcus W.	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	64	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1039 10391010	2020-08-21T10:59:00	2020-09-09T12:54:00	2020-08-21	2020-11-18	2020-11-18	Crook, Gretchen	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	84	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1066 10661350	2020-10-19T13:32:00	2020-10-19T13:32:00	2020-10-19	2020-11-03	2020-11-03	Butuk, David John	Placebo	58	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1081 10811194	2020-09-10T12:44:00	2020-09-29T13:39:00	2020-09-10	2020-11-04	2020-11-04	Butcher, Michael Bain	Placebo	51	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1084 10841266	2020-08-22T13:51:00	2020-09-14T11:26:00	2020-08-22	2021-01-12	2021-01-12	Denham, Douglas Scott	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	77	M	WHITE	HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1084 10841470	2020-09-30T09:54:00	2020-10-21T15:53:00	2020-09-30	2021-01-11	2021-01-11	Denham, Douglas Scott	Placebo	65	M	WHITE	HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1088 10881126	2020-08-31T14:28:00	2020-09-23T08:48:00	2020-08-31	2020-12-01	2020-12-01	Earl, John Keith	Placebo	65	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1088 10881139	2020-09-02T16:10:00	2020-10-15T14:05:00	2020-09-02	2021-03-06	2021-03-06	Earl, John Keith	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	82	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1089 10891073	2020-08-06T12:27:00	2020-09-04T15:28:00	2020-08-06	2020-11-12	2020-11-12	Farrington, Cecil Murray	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	63	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1089 10891088	2020-08-07T16:07:00	2020-08-28T12:34:00	2020-08-07	2020-12-30	2020-12-30	Farrington, Cecil Murray	Placebo	82	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1094 10941112	2020-09-08T14:59:00	2020-09-29T14:25:00	2020-09-08	2020-12-18	2020-12-18	Musaaj, Murtaza	Placebo	57	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1097 10971023	2020-08-24T10:30:00	2020-09-15T11:48:00	2020-08-24	2020-12-21	2020-12-21	Christensen, Tom Allan	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	86	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1114 11141050	2020-08-18T15:53:00	2020-09-08T15:45:00	2020-08-18	2020-10-19	2020-10-19	Glover, Richard M.	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	63	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1120 11201050	2020-08-04T17:54:00	2020-08-27T17:34:00	2020-08-04	2020-11-07	2020-11-07	Bradley, Paul Simon	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	58	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1120 11201266	2020-09-10T16:31:00	2020-09-29T12:41:00	2020-09-10	2021-01-19	2021-01-19	Bradley, Paul Simon	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	51	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1127 11271112	2020-08-20T18:55:00	2020-09-10T14:57:00	2020-08-20	2020-12-04	2020-12-04	Klein, Tracy Ray	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	53	M	MULTIPLE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1128 11281009	2020-07-31T16:22:00	2020-08-19T15:02:00	2020-07-31	2020-11-28	2020-11-28	Koch, Mark	Placebo	66	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1129 11291166	2020-09-08T13:10:00	2020-09-28T12:15:00	2020-09-08	2021-02-03	2021-02-03	Koren, Michael Jay	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	78	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1131 11311204	2020-09-22T14:28:00	2021-01-21T11:53:00	2020-09-22	2021-02-15	2021-02-15	Randall, William John	Placebo	84	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1135 11351033	2020-08-05T13:31:00	2021-01-25T10:26:00	2020-08-05	2021-01-29	2021-01-29	Winkle, Peter John	Placebo	67	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1136 11361102	2020-10-29T12:21:00	2020-11-19T12:13:00	2020-10-29	2020-12-19	2020-12-19	Levin, Michael Lewis	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	76	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1140 11401117	2020-08-14T12:08:00	2020-09-04T09:07:00	2020-08-14	2020-12-29	2020-12-29	Thomas, Stephen James	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	58	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1152 11521085	2020-08-19T10:38:00	2020-08-19T10:38:00	2020-08-19	2020-08-26	2020-08-26	Brandon, Donald Milan	Placebo	42	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1152 11521497	2020-10-07T12:52:00	2020-10-07T12:52:00	2020-10-07	2020-11-11	2020-11-11	Brandon, Donald Milan	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	72	M	WHITE	HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1156 11561124	2020-09-10T12:16:00	2020-10-02T10:39:00	2020-09-10	2020-11-02	2020-11-02	Rodriguez, Hector Antonio	Placebo	53	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1156 11561160	2020-09-21T14:06:00	2020-10-12T15:38:00	2020-09-21	2020-12-24	2020-12-24	Rodriguez, Hector Antonio	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	62	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1162 11621327	2020-09-10T12:09:00	2020-09-10T12:09:00	2020-09-10	2020-09-13	2020-09-13	Riesenberg, Robert Alan	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	60	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B
C4591001	DM	C4591001 1168 11681083	2020-08-25T12:53:00	2020-09-15T11:42:00	2020-08-25	2020-11-18	2020-11-18	Cox, Steven Earl	Placebo	64	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1207 12071055	2020-11-05T10:22:00	2020-11-26T10:54:00	2020-11-05	2021-02-09	2021-02-09	Balik, Ismail	Placebo	65	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1229 12291083	2020-10-01T14:05:00	2020-10-22T11:42:00	2020-10-01	2021-01-05	2021-01-05	Mitha, Essack Aziz	Placebo	55	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1231 12313972	2020-08-25T16:20:00	2020-09-13T15:00:00	2020-08-25	2020-09-28	2020-09-28	Polack, Fernando Pedro	Placebo	61	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1231 12314987	2020-08-28T20:30:00	2020-09-16T13:51:00	2020-08-28	2020-12-06	2020-12-06	Polack, Fernando Pedro	Placebo	47	M	WHITE	HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1231 12315324	2020-08-29T17:53:00	2020-09-18T09:21:00	2020-08-29	2021-01-31	2021-01-31	Polack, Fernando Pedro	Placebo	58	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	PLACEBO	PLACEBO	Pl
C4591001	DM	C4591001 1252 12521010	2020-08-17T15:44:00	2020-09-08T10:50:00	2020-08-17	2020-12-26	2020-12-26	Grubb, Stephen Dale	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	80	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	B2_P23_30	B2_P23_30	B

Le détail donné par la procédure Contents de SAS® pour la table DM permet d'obtenir la date de création du fichier (21/03/2023), le nombre d'observations dans la la table, soit 48 091 correspondant au nombre de participants, la taille du fichier (16 Mb) le nombre de variables, (26) ainsi que des noms des variables contenant les données des participants.

Nom de la table	PFIZER.DM	**Observations**	48091
Type de membre	DATA	**Variables**	26
Moteur	V9	**Index**	0
Créée	21/03/2023 13:10:51	**Longueur d'observation**	352
Dernière modification	21/03/2023 13:10:51	**Observations supprimées**	0
Protection		**Compressée**	NON
Type de table		**Triée**	NON
Libellé	Demographics		
Représentation des données	WINDOWS_64		
Codage	wlatin1 Western (Windows)		

Informations dépendantes de la machine/de l'hôte	
Taille de la page	65536
Nombre de pages	259
Première page de données	1
Nb max. d'obs. par page	186
Obs. sur première page de données	174
Nombre de corrections dans la table	0
ExtendObsCounter	YES
Nom du fichier	F:\Vaccine\exp\Pfizer\BDD\dm.sas7bdat
Version de création	9.0401M7
Hôte de création	
Nom du propriétaire	
Taille du fichier	16MB
Taille de fichier (octets)	17039360

Ce rapport fa... right ... peut être u...

Variables par ordre de création					
#	Variable	Type	Long.	Format	Libellé
1	STUDYID	Texte	8		Study Identifier
2	DOMAIN	Texte	2		Domain Abbreviation
3	USUBJID	Texte	22		Unique Subject Identifier
4	SUBJID	Texte	8		Subject Identifier for the Study
5	RFSTDTC	Texte	19		Subject Reference Start Date/Time
6	RFENDTC	Texte	10		Subject Reference End Date/Time
7	RFXSTDTC	Texte	19		Date/Time of First Study Treatment
8	RFXENDTC	Texte	19		Date/Time of Last Study Treatment
9	RFICDTC	Texte	10		Date/Time of Informed Consent
10	RFPENDTC	Texte	10		Date/Time of End of Participation
11	DTHDTC	Texte	10		Date/Time of Death
12	DTHFL	Texte	1		Subject Death Flag
13	SITEID	Texte	4		Study Site Identifier
14	INVID	Texte	7		Investigator Identifier
15	INVNAM	Texte	37		Investigator Name
16	BRTHDTC	Texte	10		Date/Time of Birth
17	AGE	Num.	8	BEST12.	Age
18	AGEU	Texte	5		Age Units
19	SEX	Texte	1		Sex
20	RACE	Texte	41		Race
21	ETHNIC	Texte	22		Ethnicity
22	ARMCD	Texte	9		Planned Arm Code
23	ARM	Texte	29		Description of Planned Arm
24	ACTARMCD	Texte	9		Actual Arm Code
25	ACTARM	Texte	29		Description of Actual Arm
26	COUNTRY	Texte	3		Country

La liste de toutes les tables se trouve en annexes.

Comme toutes les bases de données d'essai clinique, la structure de la base de données Pfizer semble suivre les standards CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) évoqués page 27 de ce rapport qui, pour rappel, sont la référence en matière de standard de base de données pour les essais cliniques.

Le document « Analysis Data Reviewer Guide (ADRG)- BLA Analysis for Participants ≥16 Years of Age BioNTech SE and PFIZER INC. Study C4591001 » Guide de l'évaluateur des données Analyse BLA (Biologics License Application ou Demande de licence de produit biologique) pour les participants âgés de ≥16 ans est particulièrement intéressant pour des contrôleurs qualité **puisqu'il couvre les méthodes et les anomalies qu'il est nécessaire de documenter (sujets inscrits sur plusieurs sites …)**:

Ce document détaille les calculs des critères afin que les agences de santé puissent reprogrammer les calculs afin de vérifier les résultats soumis par le laboratoire.

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

Illustration 56 : BioNTech SE et PFIZER INC. étude C4591001- Guide de l'évaluateur des données Analyse BLA pour les participants âgés de ≥16 ans – Extrait de la liste des tables SAS dans la base de données

No. Objectives on VE against asymptomatic infection and Phase 1 booster are not assessed. The booster and variant strain assessment in Protocol amendment 14 and SAP V5 are also not included.

Additional Content of Interest

No additional content of Interest.

5.2 Analysis Datasets

Dataset Label	Class	Efficacy	Safety	Baseline or other subject	PK/PD	Primary	Structure
ADSL Subject-Level Analysis Dataset	SUBJECT LEVEL ANALYSIS DATASET			X			One record per subject
ADAE Adverse Events Analysis Dataset	OCCURRENCE DATA STRUCTURE		X			X	One record or multiple records per subject per adverse event per event start date
ADCEVD Diary and CRF Event Analysis Dataset	OCCURRENCE DATA STRUCTURE		X				One record or multiple records per subject per clinical event
ADFACEVD Diary and Non-event Analysis Dataset	BASIC DATA STRUCTURE		X			X	One record or multiple records per subject per analysis parameter per analysis timepoint
ADCM Concomitant Medications Analysis Dataset	OCCURRENCE DATA STRUCTURE		X				One record or multiple records per subject per recorded medication occurrence or constant-dosing interval
ADDS Disposition Analysis Dataset	OCCURRENCE DATA STRUCTURE			X			One record or multiple records per subject per disposition status or protocol milestone
ADDV Protocol Deviation Analysis Dataset	OCCURRENCE DATA STRUCTURE			X			One record or multiple records per subject per protocol deviation per event start date
ADMH Medical History Analysis Dataset	OCCURRENCE DATA STRUCTURE			X			One record or multiple records per subject per medical history event

FDA-CBER-2021-5683-0023087

090177e196f38d37\Final\Final On: 04-May-2021 20:03 (GMT)

Dataset Label	Class	Efficacy	Safety	Baseline or other subject	PK/PD	Primary	Structure
ADC19EF Covid-19 Efficacy Analysis	BASIC DATA STRUCTURE	X				X	One record or multiple records per subject per analysis parameter per analysis timepoint
ADSYMPT Covid-19 Signs and Symptoms	BASIC DATA STRUCTURE	X				X	One record or multiple records per subject per analysis parameter per analysis timepoint
ADVA Immunogenicity Analysis Dataset	BASIC DATA STRUCTURE	X					One record or multiple records per subject per analysis parameter per analysis visit

Source : Documents rendus publics par décision de justice aux Etats-Unis
https://phmpt.org/wp-content/uploads/2022/03/125742_S1_M5_c4591001-A-adrg.pdf

Les tables SAS®, le protocole et le Guide de l'évaluateur des données Analyse BLA fournissent de précieuses indications devant permettre de retrouver les résultats présentés lors des différents rapports cliniques.

6.1.2.2 Problèmes dans les centres recrutant les participants

Le nombre de participants par site investigateur peut être calculé simplement à partir de la table SAS® ADSL.
Dès qu'un participant est randomisé, un produit lui est attribué de manière aléatoire par le système informatique gérant la randomisation.
Les tableaux ci-dessous donnent le nombre de participants par pays et par site investigateur.

Illustration 57 : Nombre de participants vaccinés par pays

COUNTRY	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	Placebo	Total
USA	16493	16520	33013
ARGENTINE	2883	2881	5764
BRESIL	1452	1448	2900
AFRIQUE DU SUD	401	399	800
ALLEMAGNE	249	250	499
TURQUIE	249	249	498

Le tableau ci-dessous présente le nombre de participants recrutés par site investigateur.

Illustration 58 : Nombre de participants vaccinés par site classés par ordre décroissant

SITEID	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg) Nombre de patients vaccinés	Placebo Nombre de patients vaccinés	Total Nombre de patients vaccinés
1231	2883	2881	5764
1241	774	774	1548
1226	678	674	1352
1013	400	391	791
1008	373	372	745
1056	304	306	610
1133	307	303	610
1087	298	296	594
1152	286	288	574
1162	283	285	568
1177	282	282	564
1109	275	277	552
1135	266	268	534
1090	265	265	530
1084	261	260	521
1170	248	248	496
1232	213	214	427
1134	212	209	421
1123	196	197	393
1066	192	195	387
1005	193	192	385
1091	189	189	378

SITEID	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg) Nombre de patients vaccinés	Placebo Nombre de patients vaccinés	Total Nombre de patients vaccinés
1096	189	189	378
1110	186	188	374
1128	188	186	374
1146	187	187	374
1085	184	185	369
1120	184	183	367
1007	177	180	357
1057	177	176	353
1037	174	173	347
1089	173	174	347
1112	170	171	341
1046	168	169	337
1149	167	167	334
1018	163	164	327
1047	165	162	327
1019	157	156	313
1178	157	156	313
1116	154	157	311
1079	156	153	309
1016	153	154	307
1171	153	151	304
1142	148	148	296
1140	147	144	291
1028	144	145	289
1095	141	143	284
1156	137	140	277
1204	139	135	274
1092	134	138	272
1088	132	131	263
1015	130	131	261
1077	130	131	261
1083	127	129	256
1098	127	129	256
1251	128	128	256
1141	127	128	255
1021	126	126	252
1247	125	124	249
1223	122	126	248
1042	122	123	245
1055	122	122	244
1129	122	120	242
1168	119	120	239
1071	119	117	236
1124	118	117	235

SITEID	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg) Nombre de patients vaccinés	Placebo Nombre de patients vaccinés	Total Nombre de patients vaccinés
1131	118	117	235
1147	118	117	235
1248	117	116	233
1009	113	116	229
1167	114	114	228
1011	114	113	227
1039	111	113	224
1044	111	113	224
1264	111	112	223
1235	111	110	221
1125	109	108	217
1027	109	107	216
1080	107	108	215
1082	105	106	211
1229	105	106	211
1230	105	105	210
1081	105	101	206
1126	103	103	206
1254	104	102	206
1111	103	102	205
1054	100	102	202
1093	100	101	201
1107	100	100	200
1012	93	92	185
1094	93	92	185
1117	91	91	182
1265	91	87	178
1052	88	87	175
1179	87	86	173
1157	86	85	171
1006	83	86	169
1022	83	83	166
1224	82	84	166
1195	80	78	158
1030	79	77	156
1270	78	77	155
1036	70	70	140
1269	68	72	140
1163	68	71	139
1048	66	65	131
1260	64	67	131
1246	66	64	130
1118	64	65	129
1024	64	64	128

SITEID	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg) Nombre de patients vaccinés	Placebo Nombre de patients vaccinés	Total Nombre de patients vaccinés
1038	63	64	127
1114	62	63	125
1139	62	63	125
1150	62	63	125
1073	62	62	124
1003	59	61	120
1097	60	60	120
1121	59	61	120
1068	59	57	116
1101	57	59	116
1127	54	54	108
1166	53	53	106
1145	53	52	105
1194	52	52	104
1136	51	52	103
1072	50	51	101
1197	50	50	100
1130	51	48	99
1261	42	41	83
1205	40	39	79
1169	36	39	75
1258	37	37	74
1207	35	34	69
1001	34	34	68
1174	34	34	68
1185	32	33	65
1210	31	31	62
1217	31	31	62
1203	29	31	60
1213	30	30	60
1208	27	28	55
1214	28	27	55
1122	26	26	52
1161	21	22	43
1219	17	23	40
1252	19	20	39
1220	18	18	36
1212	17	18	35
1221	15	17	32
1218	10	15	25
1209	10	11	21
1202	6	6	12

Ce tableau nous apprend que les cinq plus grands sites ont recruté plus de 10 000 participants, soit ¼ de la population totale analysée pour le rapport de décembre 2020, le record étant pour le site 1231, le seul et unique centre en Argentine.
Il s'agit d'un hôpital militaire qui a commencé la vaccination le 06/08/2020, avec une intensification à partir du 14/08/2020. Entre le 06/08/2020 et le 27/09/2020, ce centre a donc recruté 5764 participants, soit entre 10 et 280 personnes par jour !
Ce nombre de participants quotidiens, de **2 à 35 patients à vacciner et à former aux pratiques de l'étude par heure**, nécessite une équipe minimale de 15 personnes en supposant 8 heures de travail et 30 minutes par patient.

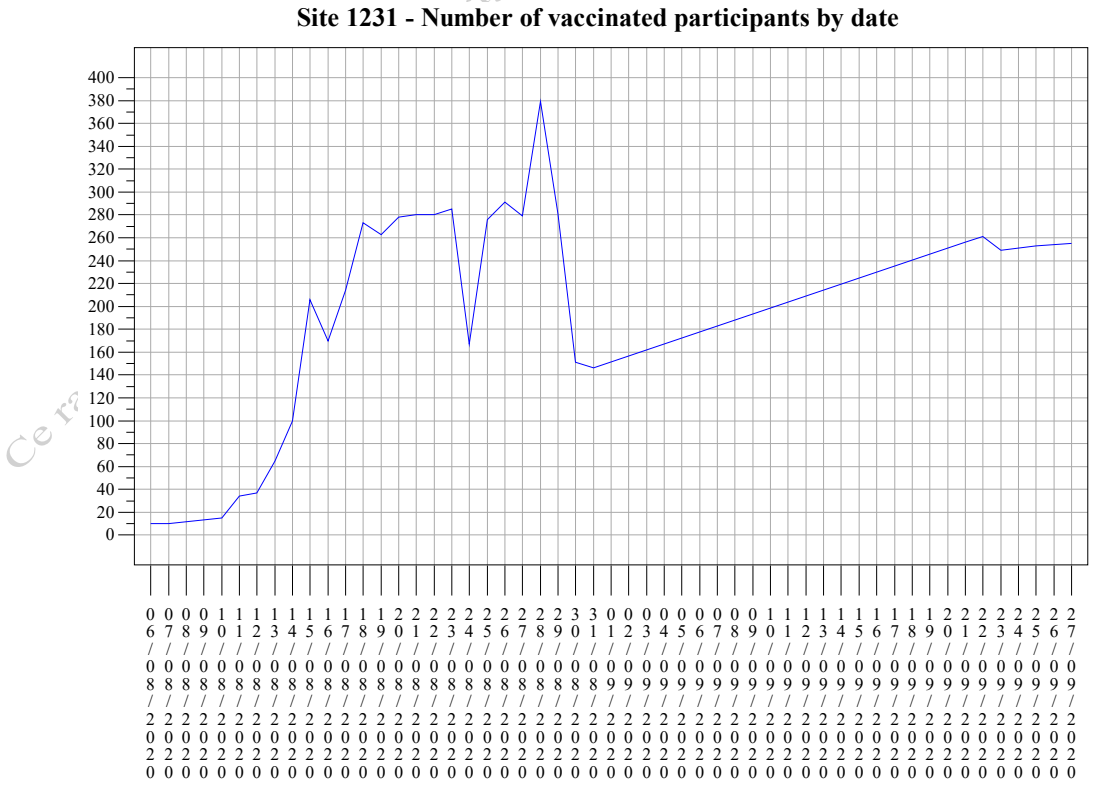
Illustration 59 : Nombre de participants vaccinés par date – Site 1231

Vaccination Date 01	Nombre de patients vaccinés
06AUG2020	10
07AUG2020	10
10AUG2020	15
11AUG2020	34
12AUG2020	37
13AUG2020	65
14AUG2020	100
15AUG2020	206
16AUG2020	170
17AUG2020	214
18AUG2020	273
19AUG2020	263
20AUG2020	278
21AUG2020	280
22AUG2020	280

Vaccination Date 01	Nombre de patients vaccinés
23AUG2020	285
24AUG2020	167
25AUG2020	276
26AUG2020	291
27AUG2020	279
28AUG2020	379
29AUG2020	281
30AUG2020	151
31AUG2020	146
21SEP2020	256
22SEP2020	261
23SEP2020	249
25SEP2020	253
27SEP2020	255

Ce rapport est protégé par le droit d'auteur et ne peut être diffusé sans l'accord de l'auteur.

Illustration 60 : Nombre de participants vaccinés par date – Site 1231 – Représentation graphique



De plus, il apparaît que des numéros de participants du centre, au lieu de contenir le numéro du centre comme le demandent les Bonnes Pratiques de Data-Management contiennent le nombre 4444.
Le centre a recruté 4501 participants jusqu'au 31/08/2020 puis 1275 via un **site virtuel** identifié sous le numéro 4444 à partir du 20/09/2020. Cet arrêt de recrutement de trois semaines correspond au temps nécessaire pour que tous les participants précédemment inclus reçoivent la deuxième dose.

Dans la base de données, on identifie les participants recrutés sous le numéro 4444, non pas par la variables SAS® SITEID qui est toujours égale à 1231 mais parce que le code participant contien 4444 au lieu de 1231, en dépit de la réglementation en vigueur.

Ce rapport fait l'objet d'un accord de l'auteur.

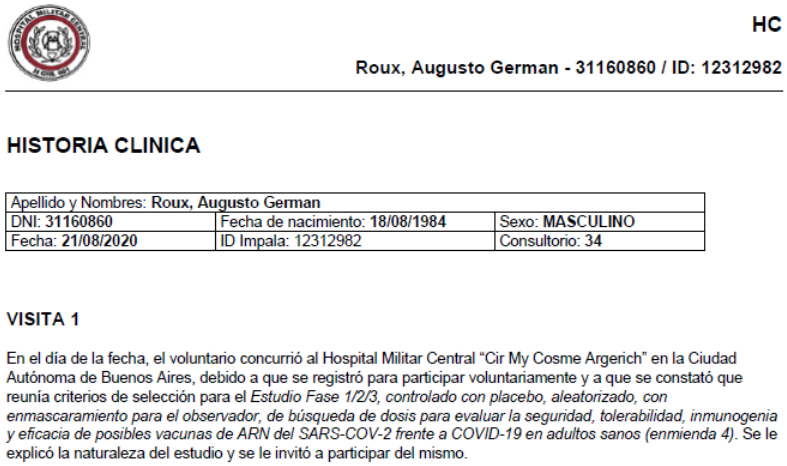
Illustration 61 : Pfizer : Base de données - Exemple de participants– Site 1231

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Country	Description of Actual Arm	Date of Randomization	Side ID calculated from the participant number (15 to 19)
C4591001 1231 12315664	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	31AUG2020	1231
C4591001 1231 12315665	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	31AUG2020	1231
C4591001 1231 12315666	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	31AUG2020	1231
C4591001 1231 12315667	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	31AUG2020	1231
C4591001 1231 12315670	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	31AUG2020	1231
C4591001 1231 12315671	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	31AUG2020	1231
C4591001 1231 12315676	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	31AUG2020	1231
C4591001 1231 12315677	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	31AUG2020	1231
C4591001 1231 12315679	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	31AUG2020	1231
C4591001 1231 12315680	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	31AUG2020	1231
C4591001 1231 12315684	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	31AUG2020	1231
C4591001 4444 44441001	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	21SEP2020	4444
C4591001 4444 44441003	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	21SEP2020	4444
C4591001 4444 44441006	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	21SEP2020	4444
C4591001 4444 44441008	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	21SEP2020	4444
C4591001 4444 44441010	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	21SEP2020	4444
C4591001 4444 44441011	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	21SEP2020	4444
C4591001 4444 44441016	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	21SEP2020	4444
C4591001 4444 44441018	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	21SEP2020	4444
C4591001 4444 44441020	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	21SEP2020	4444
C4591001 4444 44441022	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	21SEP2020	4444
C4591001 4444 44441023	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	21SEP2020	4444
C4591001 4444 44441026	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	21SEP2020	4444
C4591001 4444 44441027	1231	ARG	BNT162B2 PHASE 2/3 (30 MCG)	21SEP2020	4444

La création d'un site virtuel pour augmenter le recrutement dans un seul site ne fait pas partie des Bonnes Pratiques Cliniques, surtout que c'est loin d'être le seul problème dans ce site.

En effet, l'un des volontaires de centre, l'avocat à la Haute cour de justice de Buenos Aires, Augusto Roux, déclare avoir souffert d'une péricardite à la suite de sa vaccination avec le BNT162b2, preuves médicales à l'appui.
Il est enregistré sous le numéro 12312982 dans la base de données, les documents transmis confirment qu'il a bien participé à l'essai clinique sous ce numéro.

Illustration 62 : Document Visite 1 d'Augusto Roux



HC

Roux, Augusto German - 31160860 / ID: 12312982

HISTORIA CLINICA

Apellido y Nombres: **Roux, Augusto German**		
DNI: **31160860**	Fecha de nacimiento: **18/08/1984**	Sexo: **MASCULINO**
Fecha: **21/08/2020**	ID Impala: 12312982	Consultorio: **34**

VISITA 1

En el día de la fecha, el voluntario concurrió al Hospital Militar Central "Cir My Cosme Argerich" en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, debido a que se registró para participar voluntariamente y a que se constató que reunía criterios de selección para el *Estudio Fase 1/2/3, controlado con placebo, aleatorizado, con enmascaramiento para el observador, de búsqueda de dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad, inmunogenia y eficacia de posibles vacunas de ARN del SARS-COV-2 frente a COVID-19 en adultos sanos (enmienda 4)*. Se le explicó la naturaleza del estudio y se le invitó a participar del mismo.

Aucune trace de la péricardite de Mr Roux dans la base de données, le personnel en charge de gérer l'essai clinique l'ayant enregistré une pneumonie, qui a ensuite été modifiée en COVID-19, et ce malgré un test PCR négatif. Dans la table SAS® des effets indésirables (ADAE), il est également mentionné des troubles psychologiques diagnostiqués par le responsable du centre argentin, Mr Fernando Pollack.

Illustration 63 : Listing des événements indésirables enregistrés pour Augusto Roux dans la BDD

Subject Identifier for the Study	Study Site Identifier	Planned Arm Code	Description of Actual Arm	Ag	Age Units	Race	Sex	Ethnicity	Country	Date of First Exposure to Treatment	Time of First Exposure to Treatment	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02	Se Nu	Category for Adverse Event	Spo Iden	Reported Term for the Adverse Event	Body System or Organ Class
12312982	1231	B2_P23_30	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	36	YEARS	WHITE	M	NOT HISPANIC OR LATINO	ARG	21AUG2020	18:50:00	21AUG2020	09SEP2020	1	ADVERSE EVENT	3	severe anxiety	PSYCHIATRIC DISORDERS
12312982	1231	B2_P23_30	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	36	YEARS	WHITE	M	NOT HISPANIC OR LATINO	ARG	21AUG2020	18:50:00	21AUG2020	09SEP2020	2	ADVERSE EVENT	2	mild pain at the injection site	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS
12312982	1231	B2_P23_30	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	36	YEARS	WHITE	M	NOT HISPANIC OR LATINO	ARG	21AUG2020	18:50:00	21AUG2020	09SEP2020	3	ADVERSE EVENT	1	Suspected COVID-19 Illness	INFECTIONS AND INFESTATIONS

Mr Roux a informé l'agence de santé argentine, ainsi que les agences européennes et américaines, dont le CDC.
Voici un bref extrait du courriel qu'il a envoyé au département "Compliance issues with pharmacovigilance obligations / Questions de conformité avec les obligations de pharmacovigilance " de l'EMA le 27 mars 2021, courrier dans lequel Mr Roux explique clairement ses symptômes à l'agence.

Ce rapport fait l'objet d'une cop... ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

Illustration 64 : Courrier d'Augusto Roux à l'EMA

27 de marzo de 2021 02:40

Rv: URGENT COMPLAINT PFIZER VACCINE BNT162B2

De: Augusto Roux <augustoroux@gmail.com>

Para: qdefect@ema.europa.eu <qdefect@ema.europa.eu>

Enviado desde mi teléfono Huawei

-------- Mensaje original --------
De: Augusto Roux <augustoroux@gmail.com>
Fecha: sáb., 27 mar. 2021 02:06
Para: phv-noncompliance@ema.europa.eu
Asunto: URGENT COMPLAINT PFIZER VACCINE BNT162B2

Attached complaint made to the FDA inspector's office, I hope that one day someone can read me, it is a disgrace to all this and not have to go to the television channels, it is requested that the severity of the case that is used with other laboratories be applied.

COMPLAINT ADVERSE EFFECTS OF THE PFIZER BNT162B2 VACCINE, ALTERATION OF THE RESULTS OF THE CLINICAL TRIAL INVESTIGATION PHASE 2/3, REQUESTS OPENING OF THE INVESTIGATION REPORT BY THE AUTHORITIES

Dear Office of Inspector General´ s, my name is Augusto German Roux, 36 years old, born on August 18, 1984, domiciled in Buenos Aires City, Argentina.
I wanted to file a complaint regarding the adverse effects I suffered after volunteering for the SarsCov2 Pfizer vaccine, having been a volunteer at the Cosme Argerich Central Military Hospital in Buenos Aires City, carried out by Dr. Fernando Polack.
The first dose was on August 19, 2020, and the second application was on September 9 of the same year.
After the second dose I began to feel fevers greater than 40 degrees Celsius temperature (which lasted for several weeks), I suffered loss of consciousness, fainting, a tachycardia that almost left me near death, and extremely dark urine that they were referred on September 12 to be admitted to the German Hospital in Buenos Aires.
The reason for admission was because, according to an X-ray, my lungs had found grinding teeth compatible with incipient bilateral pneumonia, which is why I had to be admitted to an emergency room to perform the corresponding swab.
The coronavirus swab gave a negative result, so I asked the medical team to perform a complete hepatogram in order to find out the reasons for the urine staining.
I have many suspicions about everything that happened and I believe that the German Hospital laboratory under the influence of the medical research team of the Pfizer laboratory altered the results of the analysis in the hospitalization´s day, since supposedly they came out perfect,

Ce rapport ' auteur.

Illustration 65 : Réponse de l'EMA à Augusto Roux

Classified as restricted by the European Medicines Agency

From: augustoroux@gmail.com <augustoroux@gmail.com>
Sent: 30 May 2021 19:13
To: Antonelli Maria Antonietta <Maria Antonietta.Antonelli@ema.europa.eu>
Subject: Re: FW: ROUX AUGUSTO GERMAN, PFIZER COMPLAINT

Dear Maria Antonieta Antonelli, how are you?, Did you have any news or news about me? I'm worried, sorry for the inconvenience.

AUGUSTO GERMAN ROUX

–
Enviado desde myMail para Android

jueves, 13 mayo 2021, 05:07a. m. -03:00 de Antonelli Maria Antonietta Maria-Antonietta.Antonelli@ema.europa.eu:

> Dear Augusto,
>
> Thank you, we will take it into account.
>
> Kind Regards
>
> Maria Antonietta Antonelli
>
> Scientific Administrator
>
> Inspections
>
> Quality and Safety of Medicines Department
>
> European Medicines Agency
>
> Domenico Scarlattilaan 6 | 1083 HS Amsterdam | The Netherlands
>
> Telephone +31 (0)88 781 7697
> Maria-Antonietta.Antonelli@ema.europa.eu| www.ema.europa.eu | For directions, see How to find us
>
> Follow us: Twitter icon RSS icon Youtube icon

Ce rapport fait l' objet d'un droit d'auteur.

En résumé,

Le nombre de participants recrutés dans le centre argentin et le déséquilibre entre les centres aurait dû attirer l'attention des autorités de santé afin de demander au laboratoire des précisions sur la gestion de l'essai clinique en Argentine

La création d'un numéro de centre virtuel (4444) est totalement inhabituelle
Ce centre a été mis en place pile après administration des premiers participants recrutés.

Le laboratoire et les agences de santé auraient dû diligenter un audit au plus tôt afin d'aclaicir le cas d'Augusto Roux, volontaire accusant le laboratoire de fraude.

Rien n'a été fait. **Tenter de discréditer le participant en lui diagnostiquant des troubles psychologiques imaginaires** n'est pas non plus conforme à la Déclaration d'Helsinki, Mr Pollack n'ayant aucune compétence en matière de psychologie.

Cette affaire gravissime visant à minimiser les problèmes de tolérance du produit à l'étude confirme la non validité des données de la base ainsi que celle des résultats obtenus.

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

6.1.2.3 Patients manquants

Dans les documents déclassifiés, nous disposons de deux versions de listes des investigateurs ayant recruté les participants, la première version date du 26 novembre 2020, le second du 29 mars 2021. Le tableau suivant résume les nombres de participants séléctionnés et randomisés à ces deux dates **par pays**.

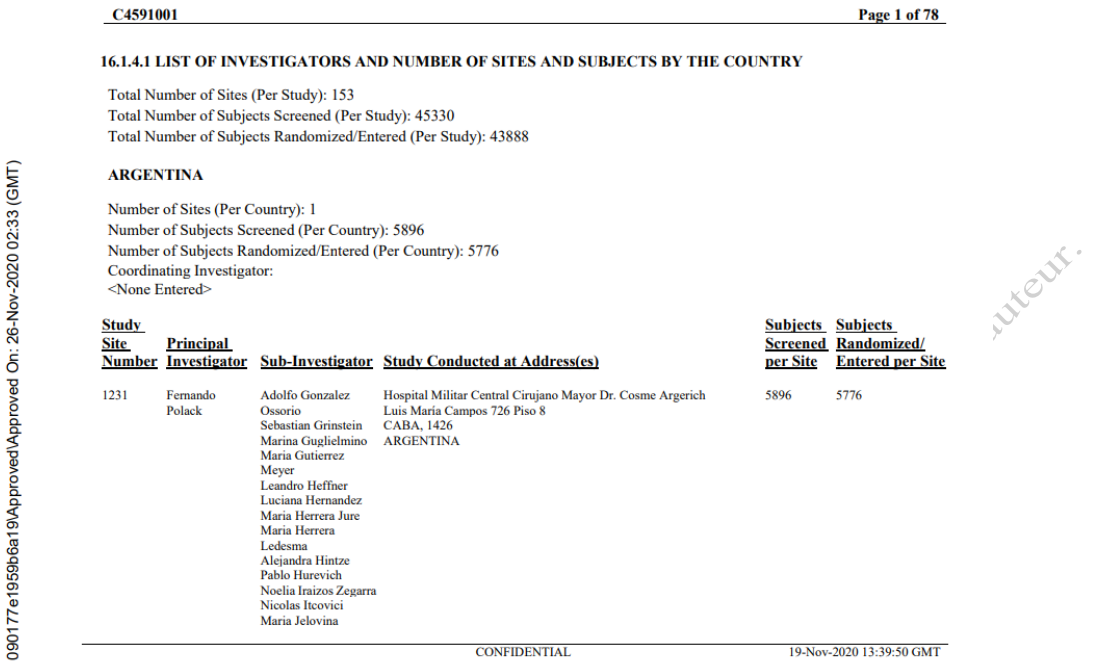
Illustration 66 : Pfizer – Comparatif des documents listes des investigateurs et nombre de sujets par pays au 26 novembre 2021 et 29 mars 2021

	Document du 26/11/2020	**Document du 29/03/2021**	**Nombre de participants manquants**
Nombre total de sites (par étude)	153	153	
Nombre total de sujets sélectionnés (par étude)	45330	48092	
Nombre total de sujets randomisés/inscrits (par étude)	43888	45121	
Argentine			
Nombre de sites (par pays) :	1	1	
Nombre de sujets sélectionnés (par pays)	5896	5896	
Nombre de sujets randomisés/entrés (par pays) :	5776	5615	**161**
Brésil			
Nombre de sites (par pays) :	2	2	
Nombre de sujets sélectionnés (par pays)	2927	2927	
Nombre de sujets randomisés/entrés (par pays) :	2900	2880	**20**
ALLEMAGNE			
Nombre de sites (par pays) :	6	6	
Nombre de sujets sélectionnés (par pays)	514	514	
Nombre de sujets randomisés/entrés (par pays) :	500	492	**8**
AFRIQUE DU SUD			
Nombre de sites (par pays) :	4	4	
Nombre de sujets sélectionnés (par pays)	842	842	
Nombre de sujets randomisés/entrés (par pays) :	800	788	**12**
TURQUIE			
Nombre de sites (par pays) :	9	9	
Nombre de sujets sélectionnés (par pays)	500	500	
Nombre de sujets randomisés/entrés (par pays) :	500	487	**13**
ÉTATS-UNIS			
Nombre de sites (par pays) :	131	131	
Nombre de sujets sélectionnés (par pays)	34651	37413	
Nombre de sujets randomisés/entrés (par pays) :	33412	34859	

Note : les chiffres sont donnés par site, il n'a pas été vérifié que le total indiqué par pays correspond à la somme des sites investigateurs du pays.

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

Illustration 67 : BioNTech / PFIZER - étude C4591001- 16.1.4.1 List of investigators and number of sites and subjects by the country au 26/11/2020



C4591001 Page 1 of 78

16.1.4.1 LIST OF INVESTIGATORS AND NUMBER OF SITES AND SUBJECTS BY THE COUNTRY

Total Number of Sites (Per Study): 153
Total Number of Subjects Screened (Per Study): 45330
Total Number of Subjects Randomized/Entered (Per Study): 43888

ARGENTINA

Number of Sites (Per Country): 1
Number of Subjects Screened (Per Country): 5896
Number of Subjects Randomized/Entered (Per Country): 5776
Coordinating Investigator:
<None Entered>

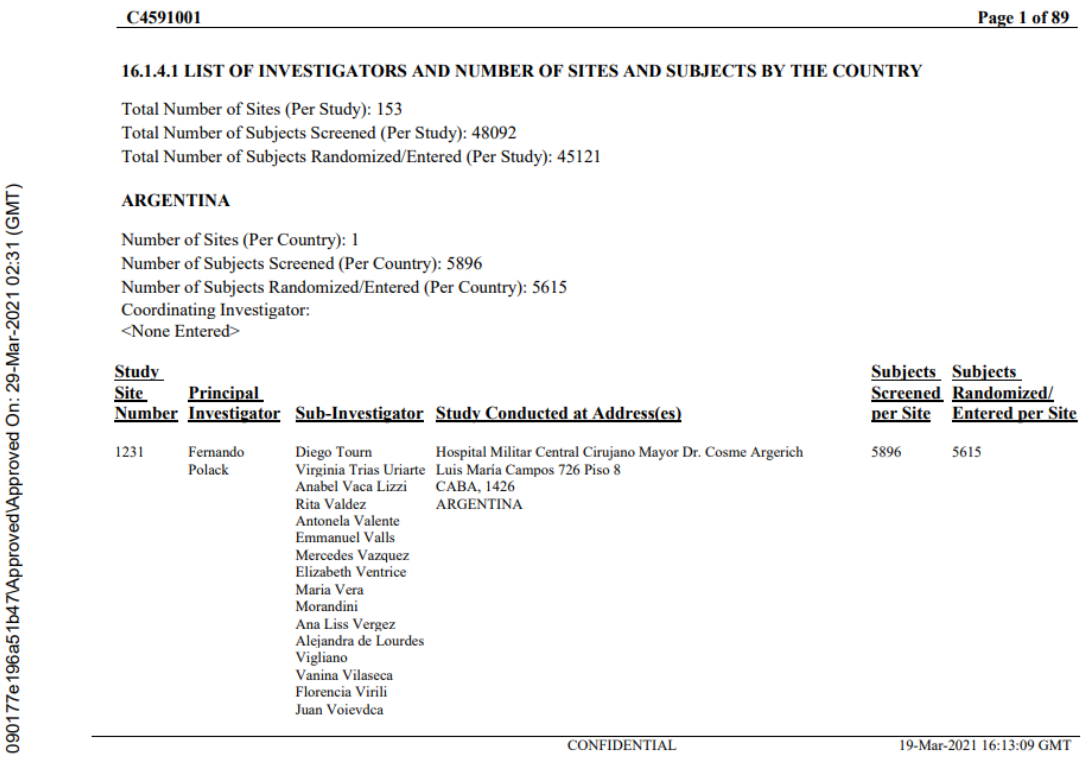
Study Site Number	Principal Investigator	Sub-Investigator	Study Conducted at Address(es)	Subjects Screened per Site	Subjects Randomized/ Entered per Site
1231	Fernando Polack	Adolfo Gonzalez Ossorio Sebastian Grinstein Marina Guglielmino Maria Gutierrez Meyer Leandro Heffner Luciana Hernandez Maria Herrera Jure Maria Herrera Ledesma Alejandra Hintze Pablo Hurevich Noelia Iraizos Zegarra Nicolas Itcovici Maria Jelovina	Hospital Militar Central Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich Luis Maria Campos 726 Piso 8 CABA, 1426 ARGENTINA	5896	5776

CONFIDENTIAL 19-Nov-2020 13:39:50 GMT

090177e1959b6a19\Approved\Approved On: 26-Nov-2020 02:33 (GMT)

Source : https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/10/125742_S1_M5_5351_c4591001-fa-interim-investigators.pdf

Illustration 68 : BioNTech / PFIZER - étude C4591001- 16.1.4.1 List of investigators and number of sites and subjects by the country au 29/03/2021



C4591001 Page 1 of 89

16.1.4.1 LIST OF INVESTIGATORS AND NUMBER OF SITES AND SUBJECTS BY THE COUNTRY

Total Number of Sites (Per Study): 153
Total Number of Subjects Screened (Per Study): 48092
Total Number of Subjects Randomized/Entered (Per Study): 45121

ARGENTINA

Number of Sites (Per Country): 1
Number of Subjects Screened (Per Country): 5896
Number of Subjects Randomized/Entered (Per Country): 5615
Coordinating Investigator:
<None Entered>

Study Site Number	Principal Investigator	Sub-Investigator	Study Conducted at Address(es)	Subjects Screened per Site	Subjects Randomized/ Entered per Site
1231	Fernando Polack	Diego Tourn Virginia Trias Uriarte Anabel Vaca Lizzi Rita Valdez Antonela Valente Emmanuel Valls Mercedes Vazquez Elizabeth Ventrice Maria Vera Morandini Ana Liss Vergez Alejandra de Lourdes Vigliano Vanina Vilaseca Florencia Virili Juan Voievdca	Hospital Militar Central Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich Luis Maria Campos 726 Piso 8 CABA, 1426 ARGENTINA	5896	5615

CONFIDENTIAL 19-Mar-2021 16:13:09 GMT

090177e196a51b47\Approved\Approved On: 29-Mar-2021 02:31 (GMT)

Source : https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/10/125742_S1_M5_5351_c4591001-interim-mth6-investigators.pdf

Au total, 214 participants randomisés ont disparu, le centre argentin en compte 161.

Comme dans de nombreux essais cliniques, c'est le cahier électronique ou eCRF qui permet à l'investigateur de randomiser les participants. Le processus de randomisation est expliqué dans la section 6.3.1 du protocole.
« *L'attribution (randomisation) des participants aux groupes de vaccins se fera à l'aide d'un système IRT (IWR). Le personnel du site (coordinateur de l'étude ou personne désignée) devra saisir ou sélectionner des informations, y compris, mais sans s'y limiter, l'identifiant et le mot de passe de l'utilisateur, le numéro du protocole et le numéro du participant.* ***Le personnel du site recevra ensuite un numéro d'assignation du vaccin et de randomisation****.* ***Le système IRT fournira un rapport de confirmation contenant le numéro du participant, le numéro de randomisation et l'attribution de l'intervention de l'étude****. Le rapport de confirmation doit être conservé dans les dossiers du site.* »

Illustration 69 : BioNTech / PFIZER – Protocole de l'essai clinique- Processus de randomisation

6.3. Measures to Minimize Bias: Randomization and Blinding

6.3.1. Allocation to Study Intervention

Allocation (randomization) of participants to vaccine groups will proceed through the use of an IRT system (IWR). The site personnel (study coordinator or specified designee) will be required to enter or select information including but not limited to the user's ID and password, the protocol number, and the participant number. The site personnel will then be provided with a vaccine assignment and randomization number. The IRT system will provide a confirmation report containing the participant number, randomization number, and study intervention allocation assigned. The confirmation report must be stored in the site's files.

The study-specific IRT reference manual and IP manual will provide the contact information and further details on the use of the IRT system.

6.3.2. Blinding of Site Personnel

In this observer blinded study, the study staff receiving, storing, dispensing, preparing, and administering the study interventions will be unblinded. All other study and site personnel,

PFIZER CONFIDENTIAL
CT02-GSOP Clinical Protocol Template Phase 1 2 3 4 (05 December 2019)
Page 56

Ce rapport fait foi d'accord de l'auteur

Chaque participant reçoit donc un numéro automatique attribué par le système lors de la création de son dossier. Les informations de connection, randomisation … sont enregistrées dans l'audit-trail déjà évoqué dans ce document.

Il est donc totalement impossible que des participants soient dérandomisés.

Ces 214 participants ont donc été visiblement été purement et simplement supprimés de la base de données, ce qui est totalement anormal dans les Bonnes Pratiques de Data-Management, d'autant plus, qu'il faut disposer des droits appropriés pour pouvoir se livrer à de telles pratiques.
Il est nécessaire d'obtenir des explications du laboratoire sur ce point.

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

6.1.2.4 Visites non faites pour Covid potentiel

La table SAS® ADDV contenant les déviations de protocole permet d'obtenir la fréquence pour les dix catégories de déviation de protocole, à savoir

- Inclusion/Exclusion
- Consentement éclairé
- Produit à l'étude
- Laboratoire
- Procédures/tests
- Traitements concomitants
- Randomisation
- Rapports sur la sécurité
- Calendrier des visites
- Autre

En excluant les déviations postérieures au 14 novembre 2020, date du cutoff, nous constatons qu'il y a davantage de participants avec visite pour Covid-19 potentiel non faites pour le groupe BNT162b2 que pour le groupe placebo avec 652 participants contre 517, soit 135 personnes non testées pour covid potentiel en moins pour le groupe vaccin.

Illustration 70 : Pfizer – Base de données – Table SAS® ADVV- Déviations de protocole – Visites pour COVID

	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	**Placebo**	**Total**
Autre déviation de visite	1	2	3
La visite pour maladie potentielle COVID-19 n'a pas été effectuée alors qu'elle était requise par le protocole.	652	517	1169
Visite effectuée alors qu'elle n'est pas requise par le protocole	2	9	11

Le groupe vacciné étant moins testé, le nombre de cas covid confirmés par test PCR est sous-estimé pour le vaccin, **ce qui constitue un biais majeur dans l'évaluation du critère principal d'efficacité** faussant le résultat.
Ceci pourrait expliquer, du moins en partie, la différence du nombre de cas identifiés par la méthode de comptage et tests PCR et la sérologie anti-nucléocapside.

Ce rapport ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

6.1.2.5 *Sérologie anti-nucléocapside*

Comme indiqué dans le guide, la table SAS® ADVA "*contient des* ***évaluations d'immunogénicité pour les sujets de la phase 1, de la phase 2 et de l'analyse pédiatrique (groupe d'âge 12-15 ans et sujets sélectionnés au hasard dans le groupe d'âge 16-25 ans)***."

Illustration 71 : BioNTech SE et PFIZER INC. étude C4591001- Guide de l'évaluateur des données Analyse BLA pour les participants âgés de ≥16 ans – Table SAS ADVA contenant les résultats des paramètres d'immunogénicité

090177e196f38d3

5.2.11 ADVA – Immunogenicity Analysis Dataset

This dataset contains immunogenicity assessments for subjects for Phase 1, Phase 2 and pediatric analysis (12-15 years age group and randomly selected subjects from 16-25 years age group). Due to additional follow-up as well as ongoing data cleaning, there may be minor differences due to difference in database snapshots and cutoff dates applied to SDTM and ADaM in this case. Subjects excluded from the evaluable immunogenicity populations were identified programmatically for samples outside the visit window, not receiving correct vaccination as randomized, no valid assay result; exclusion due to important deviations were provided in SUPPDV dataset.

de l'auteur.

FDA-CBER-2021-5683-0023097

For Phase 1 for BNT162b2 30 mcg and equivalent Placebo subjects (30 subjects in total), visits 'V1_DAY1_VAX1_S',' V4_WEEK3_VAX2_S' and 'V7_MONTH1_S' were retested by lab. And for these retested visits (flagged as 'REPEAT TEST' in ISTSTDTL), only the retested values were used for analysis.

Assay results collected within a dose-specified sample collection window, either Dose 1 or Dose 2, that were not distinguished by the dose-specified immunogenicity population flags (EVIMMFL for evaluable immunogenicity population, AAIMMFL for all-available immunogenicity population), were excluded from analysis of the corresponding immunogenicity population.

Flags (ABLFL/APSBLFL/ABLPBLFL) used for identifying baseline and post baseline records are also available for each parameter. The ratio from post-baseline to baseline (R2BASE) was calculated as AVAL/BASE for fold rise summaries.

Assay results collected at COVID convalescent visit within 28-42 days after Dose 2, were used for the 1-month post Dose 2 analysis for subjects without a Visit 3 serology assay collected.

Assay results below the corresponding LLOQ were set to 0.5 × LLOQ and missing assay results were not imputed. DTYPE was set to "LLOQIMP" for parameters that needed imputation for LLOQ. All analysis parameters are presented in below table.
Note: When determinate subjects achieved 4-fold rise post baseline, assay results at baseline below the corresponding LLOQ were set to LLOQ.

PARCAT1	PARAMCD	PARAMN	PARAM	ISLLOQ
SEROLOGY	C2NGNT50	1	SARS-CoV-2 serum neutralizing titer 50 (titer) - Virus Neutralization Assay	20
SEROLOGY	C2NGNT90	2	SARS-CoV-2 serum neutralizing titer 90 (titer) - Virus Neutralization Assay	20
SEROLOGY	C19S1IGG	3	COVID-19 S1 IgG (U/mL) - Luminex Immunoassay	1.2665
SEROLOGY	C19RBDIG	4	COVID-19 RBD IgG (U/mL) - Luminex Immunoassay	1.1505
SEROLOGY	C19NIG	5	N-binding antibody - N-binding Antibody Assay	NA
SEROLOGY	NT50_S1	11	SARS-CoV-2 serum neutralizing titer 50 to COVID-19 S1 IgG	NA
SEROLOGY	NT90_S1	12	SARS-CoV-2 serum neutralizing titer 90 to COVID-19 S1 IgG	NA

al On: 04-May-2021 20:03 (GMT)

Ce rapport

Source : Documents rendus publics par décision de justice aux Etats-Unis
https://phmpt.org/wp-content/uploads/2022/03/125742_S1_M5_c4591001-A-adrg.pdf

Pour cette table SAS®, la procédure contents de SAS® donne les informations suivantes:
114 365 obervations correspondant aux différents paramètres mesurés pour l'immunogénécité aux différentes visites.

Nom de la table	PFIZER.ADVA	**Observations**	114365
Type de membre	DATA	**Variables**	126
Moteur	V9	**Index**	0
Créée	21/03/2023 13:09:32	**Longueur d'observation**	1496
Dernière modification	21/03/2023 13:09:32	**Observations supprimées**	0
Protection		**Compressée**	NON
Type de table		**Triée**	NON
Libellé			
Représentation des données	WINDOWS_64		
Codage	wlatin1 Western (Windows)		

Variables par ordre de création

COVID-19 RBD IgG (U/mL) - Luminex Immunoassay	1074
COVID-19 S1 IgG (U/mL) - Luminex Immunoassay	1897
N-binding antibody - N-binding Antibody Assay	102281
SARS-CoV-2 serum neutralizing titer 50 (titer) - Virus Neutralization Assay	2814
SARS-CoV-2 serum neutralizing titer 50 to COVID-19 S1 IgG	1748
SARS-CoV-2 serum neutralizing titer 90 (titer) - Virus Neutralization Assay	2809
SARS-CoV-2 serum neutralizing titer 90 to COVID-19 S1 IgG	1742

Nous disposons donc de 102 281 mesures au total pour la sérologie qui nous intéresse.

Lorsque l'on calcule le nombre de participants qui sont devenus positifs au COVID (séroconversion) pendant l'essai jusqu'au 14 novembre 2020, date du cutoff utilisée pour la première analyse intermédiaire, on obtient 235 participants positifs en conservant **tous** les participants.
Si l'on exclut ceux qui sont indiqués en non évaluables dans la base de données (variable EVALEFFL=Y).

Illustration 72 : Nombre de participants avec un COVID à partir de la table SAS® ADVA – Population totale – Sous groupe des participants sans antécédents de SARS-Cov2

	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	**Placebo**	**Total**
NEG / NEG	15914	15709	31623
NEG / POS	75	160	235
Total	15989	15869	31858

L'efficacité du vaccin se calcule comme suit

EV = (1 - (taux d'attaque chez vaccinés/ taux d'attaque chez les placebo)) x 100

Sur la population totale,

EV= (1- (75 / 15 989) / (160 / 15 869)) x 100= (1-0,0047/0,01008) x 100=53,5%

Nous sommes bien loin des 95% d'efficacité annoncé.
Pour rappel, on avait 8 participants vaccinés ayant eu un Covid à partir de 7 jours après la dose 2 sur un nombre total de participants de 36 523 participants.

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

Illustration 73 : 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

	Vaccine Group (as Randomized)						
	BNT162b2 (30 µg) (N[a]=18198)		Placebo (N[a]=18325)				
Efficacy Endpoint	n1[b]	Surveillance Time[c] (n2[d])	n1[b]	Surveillance Time[c] (n2[d])	VE (%)	(95% CI[e])	Pr (VE >30% | data)[f]
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

l'auteur.
Ce document fait l'objet d'un copyright à son nom !

On détecte près de **10 fois plus de cas covid dans le groupe vaccin avec la sérologie qu'avec le test PCR que les participants soient symptomatiques ou non.**

Ceci confirme le choix discutable du critère principal d'efficacité qui ne compte donc pas <u>toutes</u> les personnes atteintes du Covid mais seulement un sous-groupe faussant ainsi l'efficacité réelle.

Les résultats de ce critère n'ont jamais été présentés par le laboratoire Pfizer dans AUCUN des rapports cliniques intermédiaires ayant donné lieu à autorisation de mise sur le marché pour une raison inconnue.

Pourquoi le critère sérologique, beaucoup plus facile à évaluer qu'un test PCR sur participants symptomatiques n'a-t-il pas été privilégié pour évaluer l'efficacité ? Ceci est d'autant plus curieux que « *des tests sérologiques permettant de détecter avec précision les anticorps anti-nucléocapside du SRAS-CoV-2, qui seraient provoqués par* ***une infection naturelle mais pas par une vaccination à base de protéine de pointe du SRAS-CoV-2, ont été mis au point et validés****, fournissant ainsi la technologie nécessaire pour permettre l'évaluation de l'efficacité contre le critère d'infection*. » comme l'indique la publication « Critères cliniques d'évaluation de l'efficacité dans les essais du vaccin COVID-19 »[1]

1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7596738/
Mehrotra DV, Janes HE, Fleming TR, Annunziato PW, Neuzil KM, Carpp LN, Benkeser D, Brown ER, Carone M, Cho I, Donnell D, Fay MP, Fong Y, Han S, Hirsch I, Huang Y, Huang Y, Hyrien O, Juraska M, Luedtke A, Nason M, Vandebosch A, Zhou H, Cohen MS, Corey L, Hartzel J, Follmann D, Gilbert PB**. Clinical Endpoints**

Selon la publication « Caractéristiques de performance du test Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG et séroprévalence à Boise, Idaho » [2], les auteurs assurent une sensibilité et une spécificité de 100%, cela signifiant que la sérologie Abbott permet bien de détecter tous les cas covid.

Illustration 74 : Publication - Critères cliniques d'évaluation de l'efficacité dans les essais du vaccin COVID-19

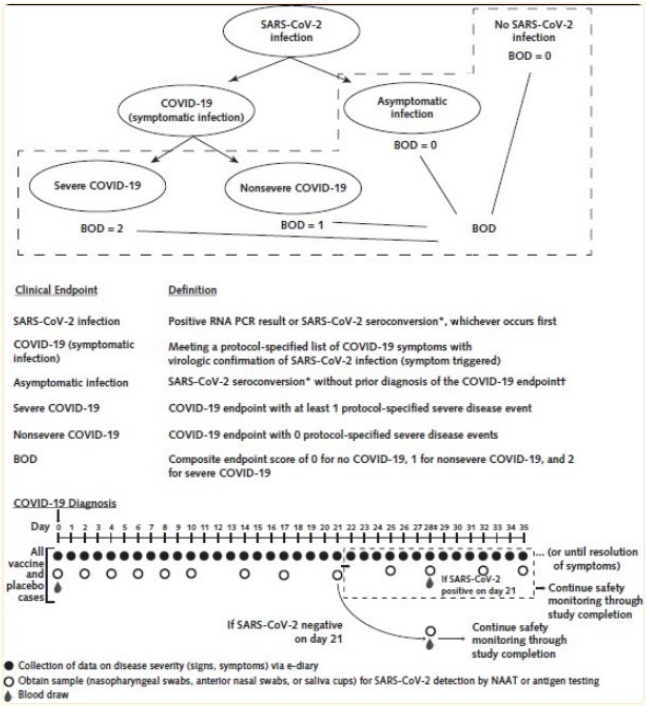


Figure 1.

Clinical endpoint relationships, definitions, and example sampling scheme for diagnosed COVID-19 cases.

Serologic assays to accurately detect anti–SARS-CoV-2 nucleocapsid antibodies, which would be elicited by naturally acquired infection but not by SARS-CoV-2 spike protein–based vaccination, have been developed and validated (8), providing the technology required to enable evaluation of efficacy against the infection endpoint. The nesting of endpoints and their partitioning into mutually exclusive and exhaustive categories aid in the interpretation of results (Figure 1 , *top)*. Every infection endpoint is either a COVID-19 endpoint or an asymptomatic infection endpoint, and a harmonized analysis of these 3 endpoints can assess the overall vaccine effect on infection and the proportion of this effect on each component endpoint. Similarly, every COVID-19 endpoint is either a nonsevere or severe COVID-19 endpoint, and a harmonized analysis of these 3 endpoints can elucidate the proportion of the vaccine effect on each component endpoint.

[2] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32381641/
Bryan A, Pepper G, Wener MH, Fink SL, Morishima C, Chaudhary A, Jerome KR, Mathias PC, Greninger AL. Performance Characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG Assay and Seroprevalence in Boise, Idaho. J Clin Microbiol. 2020 Jul 23;58(8):e00941-20. doi: 10.1128/JCM.00941-20. PMID: 32381641; PMCID: PMC7383515.

6.1.2.6 *Décès non saisis à la date de l'analyse intermédiaire*

La première analyse intermédiaire de décembre 2020 a été réalisée sur une base de données arrêtée au 14 novembre 2020, c'est ce que l'on appelle une date de cutoff.
Le rapport clinique présenté à la FDA lors de la réunion du 10 décembre 2020 fait état de 6 décès, 2 dans le groupe BNT162b2, 4 dans le groupe placebo.

Illustration 75 : Pfizer : Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Effets indésirables graves et décès

Table 8. Number (%) of Subjects Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to Data Cutoff Date (14NOV2020) – Phase 2/3 (All Subjects) – Safety Population

	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 (30 µg) (N[a]=21621)	Placebo (N[a]=21631)
Adverse Event	n[b] (%)	n[b] (%)
Any event	5770 (26.7)	2638 (12.2)
Related[c]	4484 (20.7)	1095 (5.1)
Severe	240 (1.1)	139 (0.6)
Life-threatening	21 (0.1)	24 (0.1)
Any serious adverse event	126 (0.6)	111 (0.5)
Related[c]	4 (0.0)	0
Severe	71 (0.3)	68 (0.3)
Life-threatening	21 (0.1)	23 (0.1)
Any adverse event leading to withdrawal	37 (0.2)	30 (0.1)
Related[c]	16 (0.1)	9 (0.0)
Severe	13 (0.1)	9 (0.0)
Life-threatening	3 (0.0)	6 (0.0)
Death	2 (0.0)	4 (0.0)

Note: Data for subjects randomized on or after 10OCT2020 are included to comprehensively show all data reported but are subject to change with additional follow-up.
a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.
c. Assessed by the investigator as related to investigational product.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:29) (Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File: ./nda2_unblinded/C4591001_IA_P3_2MPD2/adae_s091_all_p23_saf

Source: https://www.fda.gov/media/144246/download
Le rapport stipule que
« *Six participants, tous en phase 3, sont décédés à la date de clôture des données, le 14 novembre 2020. Il s'agit de 2 participants du groupe BNT162b2 et de 4 participants du groupe placebo. Aucun de ces décès n'a été évalué par l'investigateur comme étant lié à l'intervention de l'étude.* »

Les détails des 6 décès rapportés parmi tous les participants enrôlés sont les suivants :
-« *Un participant du groupe BNT162b2 (>16 ans) a présenté un EIG d'artériosclérose et est décédé 3 jours après la dose 1.* »

Après recherche dans la base de données, il s'agit du patient **11621327** de sexe masculin âgé de 60 ans. Vacciné le 10/09/2020, il décède le 13 d'une Artériosclérose, ce décès n'a pas été évalué comme étant relié au vaccin.

-« Un participant du groupe BNT162b2 (> 16 ans) a présenté un EIG d'arrêt cardiaque 60 jours après la dose 2 et est décédé 3 jours plus tard. »

Après recherche dans la base de données, il s'agit du patient **10071101**, une femme de 56 ans, vaccinée les 30/07/2020 et 20/08/2020. Elle est décédée le 21/10/2020 d'un arrêt cardiaque, soit 62 jours après sa deuxième dose.

Illustration 76 : Pfizer : Base de données de l'essai clinique – Table SAS ADAE – Décès reportés dans le rapport de décembre 2020

Unique Subject Identifier	Subject Identifier for the Study	Study Site Identifier	Description of Actual Arm	Age	Age Units	Race	Sex	Country	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02	Baseline SARS-CoV-2 Status	HIV Positive Subjects Flag	Double Blinded Follow-up Censor Date	Reported Term for the Adverse Event	Body System or Organ Class	Start Date/Time of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event	End Date/T Adverse Ev
C4591001 1007 10071101	10071101	1007	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	56	YEARS	WHITE	F	USA	30JUL2020	20AUG2020	NEG	N	21OCT2020	Cardiac Arrest	CARDIAC DISORDERS	2020-10-18	81	2020-10-21
C4591001 1162 11621327	11621327	1162	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	60	YEARS	WHITE	M	USA	10SEP2020	.	POS	N	13SEP2020	Atherosclerotic Disease	VASCULAR DISORDERS	2020-09-13	4	2020-09-13

Illustration 77 : Pfizer : Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Narratif des décès

6.3.3.2.3. Deaths in Study C4591001 Phase 2/3

There were 6 participants, all in Phase 3, who died through the data cutoff date of 14 November 2020. This included 2 participants in the BNT162b2 group and 4 participants in the placebo group. None of these deaths were assessed by the investigator as related to study intervention.

Details of the 6 reported deaths among all enrolled participants include:

- One participant in the older BNT162b2 group experienced an SAE of arteriosclerosis and died 3 days after Dose 1.
- One participant in the older BNT162b2 group experienced an SAE of cardiac arrest 60 days after Dose 2 and died 3 days later.
- One participant in the younger placebo group experienced an SAE of unevaluable event (unknown of unknown origin; no additional information currently available at the time of this report) 8 days after Dose 1 and died the same day.
- One participant in the older placebo group experienced an SAE of hemorrhagic stroke 15 days after Dose 2 and died the next day.
- One participant in the younger placebo group experienced an SAE of death (cause unknown; no additional information currently available at the time of this report) 34 days after Dose 2.
- One participant in the older placebo group experienced an SAE of myocardial infarction 16 days after Dose 1 and died the same day.

Page 50

Concernant les décès dans le groupe placebo, le rapport faisait état des décès suivants :
-« *Un participant du groupe placebo (<=16 ans) a subi un EIG d'événement non évaluable (d'origine inconnue ; aucune information supplémentaire n'était disponible au moment de la rédaction de ce rapport) 8 jours après la dose 1 et est décédé le même jour.*
-Un participant du groupe placebo (>16 ans) a subi un EIG d'accident vasculaire cérébral hémorragique 15 jours après la dose 2 et est décédé le jour suivant.
-Un participant du groupe placebo (<=16 ans) a présenté un EIG de décès (cause inconnue ; aucune information supplémentaire n'était disponible au moment de la rédaction de ce rapport) 34 jours après l'administration de la dose 2.
-Un participant du groupe placebo (> 16 ans) a présenté un EIG d'infarctus du myocarde 16 jours après l'administration de la dose 1 et est décédé le même jour. »

En reprenant la base de données, il apparaît que le participant **11201050**, une femme de 58 ans, vaccinée les 4 et 27 août 2020 est décédée d'un arrêt cardiaque le 07 novembre 2020, soit 72 jours après la 2ème dose, dècès non imputé au vaccin.
Ce décès n'est pas mentionné dans le tableau des patients décédés ni dans la liste alors qu'elle fait partie de la population de tolérance à analyser.

Illustration 78 : Pfizer : Base de données de l'essai clinique – Table SAS ADAE – Participante 11201050 - Décès non reporté dans le rapport de décembre 2020

	Unique Subject Identifier	Subject Identifier for the Study	Study Site Identifier	Description of Actual Arm	Age	Age Units	Race	Sex	Country	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02	Baseline SARS-CoV-2 Status	HIV Positive Subjects Flag	Double Blinded Follow-up Censor Date	Reported Term for the Adverse Event	Body System or Organ Class	Start Date/Time of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event	End Date/Tim Adverse Event
14050	C4591001 1120 11201050	11201050	1120	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	58	YEARS	WHITE	F	USA	04AUG2020	27AUG2020	NEG	N	07NOV2020	Cardiac arrest	CARDIAC DISORDERS	2020-11-07	96	2020-11-07

Le **cahier d'observation contenant toutes les données** de cette participante est disponible dans les documents rendus publics.
A la date du 14 novembre 2020, ce décès était bien saisi dans la base de données de sécurité du laboratoire au 07 novembre 2020 donc avant la date du cutoff fixée pour l'analyse intermédiaire. **Cependant, le centre l'avait saisi au 24 novembre 2020**, la date a été corrigée suite à une demande de correction de la pharmacovigilance du laboratoire comme l'indique l'audit-trail présent dans le cahier d'obervation.
« *SAE RECON: AER#2020477313, la date du décès a été signalée comme étant le 07Nov2020 dans la base de données de sécurité mais enregistrée comme étant le 24Nov2020 dans le CRF des événements indésirables. Veuillez confirmer la date correcte du décès. Si une mise à jour de la sécurité est nécessaire, veuillez soumettre un formulaire de suivi.* »

Cette erreur a permi de ne pas communiquer sur ce décès dès décembre 2020. Il aurait été plus qu'approprié d'investiguer sur ce décès avant de rendre les résultats afin de ne pas cacher un effet indésirable grave à l'issue fatale.

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

Illustration 79 : Pfizer : Cahier d'observation de la participante 11201050 rendu public le 01 mai 2023 – Décès par arrêt cardiaque

Header Text: c4591001

Visit: Logs - Unscheduled	**Form:** ADVERSE EVENT REPORT
Form Version: 22-Apr-2020 21:02	**Form Status:** Data Complete, Frozen
Site No: 1120	**Site Name:** (1120) Meridian Clinical Research
Subject No: 11201050	**Subject Initials:** ---
Generated By: (b) (4)	**Generated Time (GMT):** 29-Mar-2021 11:09

Back to Form
eCRF Audit Trail History
Form Audit Trail

Adverse Event Report

1.	Category:	ADVERSE EVENT
2.	AE ID:	[1]
3.	Adverse Event: (If possible specify diagnosis, not individual symptoms)	[Cardiac arrest]
4.	Start Date Time:	Nov/7/2020 UNK:UNK
5.	Is the adverse event still ongoing?	NO End Date Time: Nov/7/2020 UNK:UNK
6.	Toxicity Grade:	4
7.	Is the adverse event serious? If Yes, NOTIFY PFIZER IMMEDIATELY. Fatal; Life-threatening; Inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization; Persistent or significant disability/incapacity; Congenital anomaly/birth defect; Important medical event (i.e. may jeopardize subject and may require medical/surgical intervention to prevent above outcomes).	YES Is this serious event associated with congenital anomaly or birth defect? NO Did this serious event result in death? YES Did this serious event require or prolong hospitalization? NO Did this serious event result in persistent or significant disability/incapacity? NO Is this serious event life threatening? YES Other medically important serious event NO
8.	Is this adverse event the result of a study Medication Error? If Yes, record the type of medication error on the Medication Error Log.	NO

090177e196ae3ff7\Final\Final On: 01-Apr-2021 05:27 (GMT)

Source :
https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/05/125742_S1_M5_CRF_c4591001-1120-11201050.pdf

Ce rapport
uteur.

Illustration 80 : Pfizer : Cahier d'observation de la participante 11201050 rendu public le 01 mai 2023 – Décès par arrêt cardiaque – Audit trail

090177e196ae3ff7\Final\Final On: 01-Apr-2021 05:27 (GMT)

Header Text: c4591001
Visit: Follow-Up - Unscheduled
Form: DISPOSITION - FOLLOW-UP - eCRF Audit Trail History
Form Version: 15-Sep-2020 21:53
Form Status: Data Complete, Frozen, Verified
Site No: 1120
Site Name: (1120) Meridian Clinical Research
Subject No: 11201050
Subject Initials: ---
Generated By: (b) (4)
Generated Time (GMT): 29-Mar-2021 11:09

Back to Form

1. Date of Completion/Discontinuation/Death :

Date	Location	User	Value	Reason
Dec-07-2020 05:10:57 (UTC-05:00) Eastern Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b) (4), (b) (6)	Query 1: Closed	issue resolved
Dec-04-2020 13:06:21 (UTC-05:00) Eastern Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	auto query (autoquery)	Query 1: Answered	Changed Information
Dec-04-2020 13:06:21 (UTC-05:00) Eastern Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b) (4), (b) (6)	Data Entry: Nov/7/2020	Changed Information
Dec-04-2020 05:22:25 (UTC-05:00) Eastern Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b) (4), (b) (6)	Query 1: Opened	SAE RECON: AER#2020477313, the date of death was reported as 07Nov2020 in Safety database but recorded as 24Nov2020 in AE CRF. Please confirm correct date of death. If safety update is required, please submit a follow-up form.
Dec-03-2020 12:49:40 (UTC-05:00) Eastern Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b) (4), (b) (6)	Data Entry: Nov/24/2020	Changed Information
Dec-03-2020 12:48:29 (UTC-05:00) Eastern Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b) (4), (b) (6)	Data Entry: Nov/7/2020	Initial Entry

2. Phase of Disposition:

Date	Location	User	Value	Reason
Dec-03-2020 12:48:29 (UTC-05:00) Eastern	ACV0PFEINFP6000	auto calc (autocalc)	Data Entry: FOLLOW-UP	Initial Entry

Page 145 of 158

Confidential

FDA-CBER-2021-5683-0798677

Source :
https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/05/125742_S1_M5_CRF_c4591001-1120-11201050.pdf

Le cas de la patiente **11141050** est tout à fait similaire : âgée de 63 ans, elle reçoit le vaccin les 18 août et 08 septembre 2020, elle décède le 19 octobre 2020 par **arrêt cardiaque**. Ce décès n'apparaît pas dans le rapport fourni aux autorités en décembre 2020 du fait d'une **erreur de saisie du centre qui l'avait noté au 25 novembre 2020** comme l'indique l'audit trail présent du cahier d'observation de cette participante disponible dans les documents rendus publics.

Illustration 81 : Pfizer : Base de données de l'essai clinique– Table SAS ADAE – Participante 11141050 - Décès non reporté dans le rapport de décembre 2020

Subject Identifier for the Study	Study Site Identifier	Description of Actual Arm	Age	Age Units	Race	Sex	Country	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02	Baseline SARS-CoV-2 Status	HIV Positive Subjects Flag	Double Blinded Follow-up Censor Date	Reported Term for the Adverse Event	Body System or Organ Class	Start Date/Time of Adverse Event	Study Day of Start of Adverse Event	End Date/T Adverse Ev
11141050	1114	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	63	YEARS	WHITE	F	USA	18AUG2020	08SEP2020	NEG	N	19OCT2020	Sudden cardiac death	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2020-10-19	63	2020-10-19

Illustration 82 : Pfizer : Cahier d'observation de la participante 11141050 rendu public le 01 mai 2023 – Décès par arrêt cardiaque

Ce rapport a été rendu public le 1
090177e196ae3d50\Final\Final On: 01-Apr-2021 04:30 (GMT)

Header Text: c4591001
Visit: Logs - Unscheduled
Form: ADVERSE EVENT REPORT
Form Version: 22-Apr-2020 21:02
Form Status: Data Complete, Frozen, Verified
Site No: 1114
Site Name: (1114) Alliance for Multispecialty Research Inc
Subject No: 11141050
Subject Initials: ---
Generated By: (b) (4)
Generated Time (GMT): 29-Mar-2021 10:58

Back to Form
eCRF Audit Trail History
Form Audit Trail

Adverse Event Report

1.	Category:	ADVERSE EVENT
2.	AE ID:	[1]
3.	Adverse Event: (If possible specify diagnosis, not individual symptoms)	[Sudden cardiac death]
4.	Start Date Time:	Oct/19/2020 UNK:UNK
5.	Is the adverse event still ongoing?	NO End Date Time: Oct/19/2020 UNK:UNK
6.	Toxicity Grade:	4
7.	Is the adverse event serious? If Yes, NOTIFY PFIZER IMMEDIATELY. Fatal; Life-threatening; Inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization; Persistent or significant disability/incapacity; Congenital anomaly/birth defect; Important medical event (i.e. may jeopardize subject and may require medical/surgical intervention to prevent above outcomes).	YES Is this serious event associated with congenital anomaly or birth defect? NO Did this serious event result in death? YES Did this serious event require or prolong hospitalization? NO Did this serious event result in persistent or significant disability/incapacity? NO Is this serious event life threatening? NO Other medically important serious event NO
8.	Is this adverse event the result of a study Medication Error? If Yes, record the type of medication error on the Medication Error Log.	NO
9.	Is this event related to study treatment:	NOT RELATED If Not Related to study treatment(s), this event is due to: OTHER If Other, specify: [unknown]

Page 45 of 137

Confidential

Source : https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/05/125742_S1_M5_CRF_c4591001-1114-11141050.pdf

Illustration 83 : Pfizer : Cahier d'observation de la participante 11141050 rendu public le 01 mai 2023 – Décès par arrêt cardiaque – Audit trail

Header Text: c4591001
Visit: Disposition - Unscheduled
Form: DEATH DETAILS CODED - eCRF Audit Trail History
Form Version: 22-Apr-2020 21:03
Form Status: Data Complete, Verified
Site No: 1114
Site Name: (1114) Alliance for Multispecialty Research Inc
Subject No: 11141050
Subject Initials: ---
Generated By: (b) (4)
Generated Time (GMT): 29-Mar-2021 10:58

Back to Form

1. Date of Collection / Notification of Death:

Date	Location	User	Value	Reason
Nov-26-2020 00:26:54 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b) (4), (b) (6)	Query 1: Closed	Response satisfies query
Nov-25-2020 19:12:33 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b) (4), (b) (6)	Query 1: Answered	Yes because we were notified after they died.
Nov-25-2020 19:10:32 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	auto query (autoquery)	Query 1: Opened	Date of Collection / Notification of Death is greater than the Date of Completion/Discontinuation /Death on the Disposition form 19/Oct/2020. Please review and update as appropriate
Nov-25-2020 19:03:29 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b) (4), (b) (6)	**Data Entry:** Nov/25/2020	Initial Entry

2.a

Date	Location	User	Value	Reason
Nov-25-2020 19:04:53 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b) (4), (b) (6)	**Data Entry:** **Cause of Death Status:** PRIMARY CAUSE OF DEATH **Cause of Death:** Currently unknown-pending records	Initial Entry

2.a Cause of Death Status:

Date	Location	User	Value	Reason
Nov-25-2020 19:04:53 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b) (4), (b) (6)	**Data Entry:** PRIMARY CAUSE OF DEATH	Initial Entry

2.a Cause of Death:

Date	Location	User	Value	Reason
Mar-12-2021 15:53:22	ACV0PFEINFP6000	(b) (4), (b) (6)	Query 1: Closed	Response satisfies

Page 134 of 137

Confidential

FDA-CBER-2021-5683-0792408

090177e196ae3d50\Final\Final On: 01-Apr-2021 04:30 (GMT)

Source : https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/05/125742_S1_M5_CRF_c4591001-1114-11141050.pdf

Le patient 11521497 âgé de 72 ans, reçoit le vaccin le 07 octobre 2020, il décède le 11 novembre 2020 d'une **septicémie liée à l'infection par Shigella**.

Ce décès n'apparaît pas dans le rapport fourni aux autorités en décembre 2020.
Il semble que les pages des effets indésirables aient été supprimées par le centre.
La resaisie des EI aurait eu lieu le 12 novembre 2020.
Des demandes de corrections ont été envoyées au centre mais postérieurement à la date de cuttoff.

Illustration 84 : Pfizer : Base de données de l'essai clinique– Table SAS ADAE – Participant 11141050 - Décès non reporté dans le rapport de décembre 2020

Subject Identifier for the Study	Age	Sex (N)	Race	countryn	Description of Planned Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02	End Of Study Discontinuation Date	End Of Study Discontinuation Reason	End Of Treatment Discontinuation Date	Baseline SARS-CoV-2 Status	Category for Adverse Event	Reported Term for the Adverse Event	Body System or Organ Class
11521497	72	M	WHITE	USA	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	07OCT2020	.	11NOV2020	DEATH	11NOV2020	NEG	ADVERSE EVENT	sepsis related to Shigella infection	INFECTIONS AND INFESTATIONS
11521497	72	M	WHITE	USA	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	07OCT2020	.	11NOV2020	DEATH	11NOV2020	NEG	ADVERSE EVENT	vasovagal syncope	NERVOUS SYSTEM DISORDERS

Illustration 85 : Pfizer : Cahier d'observation du participant 11521497 rendu public le 3 juillet 2023– Décès par septicémie

Header Text: c4591001
Visit: Disposition - Unscheduled
Form: DEATH DETAILS CODED
Form Version: 22-Apr-2020 21:03
Form Status: Data Complete, Frozen, Verified
Site No: 1152
Site Name: (1152) California Research Foundation
Subject No: 11521497
Subject Initials: ---
Generated By: (b) (4)
Generated Time (GMT): 29-Mar-2021 11:56

eCRF Audit Trail History

Death Details

1.	Date of Collection / Notification of Death:	Nov/11/2020

Cause of Death

2.a	Cause of Death Status:	PRIMARY CAUSE OF DEATH
	Cause of Death:	[SEPSIS RELATED TO SHIGELLA INFECTION]

Source :
https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/07/125742_S1_M5_CRF_c4591001-1152-11521497.pdf

Ce rapport fait l'objet

Illustration 86 : Pfizer : Cahier d'observation du participant 11521497 rendu public le 3 juillet 2023– Audit-trail

Header Text: c4591001
Visit: Logs - Unscheduled
Form: ADVERSE EVENT REPORT - eCRF Audit Trail History
Form Version: 22-Apr-2020 21:02
Form Status: Data Complete, Frozen
Site No: 1152
Site Name: (1152) California Research Foundation
Subject No: 11521497
Subject Initials: ---
Generated By: (b) (4)
Generated Time (GMT): 29-Mar-2021 11:56

Jan-08-2021 05:44:35 (UTC-08:00) Pacific Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	auto query (autoquery)	Query 3: Answered	This was a symptom of the actual SAE, per PI.
Jan-08-2021 05:44:35 (UTC-08:00) Pacific Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b)(4), (b)(6)	**Data Entry:** NO	This was a symptom of the actual SAE, per PI.
Jan-08-2021 03:46:32 (UTC-08:00) Pacific Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b)(4),(b)(6)	Query 3: Reissued:Opened	SAE RECON: Form is not frozen. please updated accordingly
Jan-05-2021 13:42:51 (UTC-08:00) Pacific Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b)(4), (b)(6)	Query 3: Answered	PI says this was due to the shigellosis and thus not an SAE in itself. Please unfreeze this line and I will make the change. Thank you.
Jan-05-2021 05:27:12 (UTC-08:00) Pacific Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b)(4),(b)(6)	Query 3: Reissued:Opened	SAE RECON 1: Please submit a follow up AEM form to clarify with Pfizer Safety that VASOVAGAL SYNCOPE is still a valid SAE.
Jan-04-2021 07:51:03 (UTC-08:00) Pacific Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b)(4), (b)(6)	Query 3: Answered	This was the reason the subject was hospitalized. Doesn't that make it an SAE?
Jan-04-2021 02:42:00 (UTC-08:00) Pacific Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b)(4),(b)(6)	Query 3: Opened	SAE RECON: AER#2020437859,vasovagal syncope event is no longer listed in Safety database but recorded as serious in AE CRF.Please confirm event seriousness.If event is not serious, please downgrade in AE CRF.

Source :
https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/07/125742_S1_M5_CRF_c4591001-1152-11521497.pdf

Là encore, il s'agit de graves manquements aux Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance, aux Bonnes Pratiques Cliniques et aux Bonnes Pratiques de data-management …

La patiente 10891073 âgée de 63 ans, reçoit le vaccin les 06 août 2020 et 04 septembre 2020, elle décède le 12 novembre 2020 d'une **aggravation d'une bronchite chronique obstructive.** Le décès a été signalée par la sœur de la participante le 12 novembre, il n'a été saisi que le 04 décembre par le centre, une violation grave aux BPC de plus.

Subject Identifier for the Study	Age	Sex (N)	Race	countryn	Description of Planned Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02	End Of Study Discontinuation Date	End Of Study Discontinuation Reason	End Of Treatment Discontinuation Date	Baseline SARS-CoV-2 Status	Category for Adverse Event	Reported Term for the Adverse Event	Body System or Organ Class	Lowest Level Term
10891073	63	F	WHITE	USA	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	06AUG2020	04SEP2020	12NOV2020	DEATH	.	NEG	ADVERSE EVENT	Worsening of COPD	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	COPD exacerbation

Source : https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/08/125742_S1_M5_CRF_c4591001-1089-10891073.pdf

Illustration 87 : Pfizer : Cahier d'observation de la participant 10891073 rendu public le 01 août 2023– Décès par septicémie

Header Text: c4591001
Visit: Follow-Up - Unscheduled
Form: DISPOSITION - FOLLOW-UP
Form Version: 15-Sep-2020 21:53
Form Status: Data Complete, Frozen, Verified
Site No: 1089
Site Name: (1089) PMG Research of Salisbury
Subject No: 10891073
Subject Initials: ---
Generated By: (b) (4)
Generated Time (GMT): 29-Mar-2021 10:22

eCRF Audit Trail History

Disposition - Follow-Up

1.	Date of Completion/Discontinuation/Death :	Nov/12/2020
2.	Phase of Disposition:	FOLLOW-UP
3.	Status:	DEATH
4.	Specify Status:	[ ]

Illustration 88 : Pfizer : Cahier d'observation de la participant 10891073 rendu public le 01 août 2023– Audit-trail

Header Text: c4591001
Visit: Follow-Up - Unscheduled
Form: DISPOSITION - FOLLOW-UP - eCRF Audit Trail History
Form Version: 15-Sep-2020 21:53
Form Status: Data Complete, Frozen, Verified
Site No: 1089
Site Name: (1089) PMG Research of Salisbury
Subject No: 10891073
Subject Initials: ---
Generated By: (b) (4)
Generated Time (GMT): 29-Mar-2021 10:22

4. Specify Status:

Date	Location	User	Value	Reason
Dec-04-2020 15:27:26 (UTC-05:00) Eastern Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b) (4), (b) (6)	Data Entry:	Transcription Error
Dec-04-2020 15:24:56 (UTC-05:00) Eastern Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	(b) (4), (b) (6)	Data Entry: Subjects sister-in-law notified s ite the patient deceased on 12N ov2020 due to chronic lung die sease	Initial Entry

<u>Ces retards ou erreurs de saisie sur les dates de décès persistantes</u> au moment d'une analyse intermédiaire de cette importance sont totalement inhabituelles, les data-managers, pharmacovigilants étant particulièrement vigilants sur la question des décès.

Elles constituent <u>un grave manquement invalidant les résultats de tolérance</u> puisqu'en décembre 2020, il n'y a pas 2 décès dans le groupe vaccin comme indiqué dans le rapport mais 6, dont <u>3 arrêts cardiaques</u>. Ceci jette la suspicion sur l'ensemble des résultats fournis.
Ceci met également en évidence le risque pris par les agences de santé à évaluer un produit aussi innovant sur la base d'une analyse intermédiaire à 3 mois de suivi. Les données n'étant pas figées, les résultats présentés sont faux ou largement incomplets.

Ce rapport est protégé par le droit d'auteur et ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

En effet, si l'on reprend les décès identifiés dans la base de données du 13/03/2021

- Le patient **10391010**, un homme de 84 ans vacciné les 21/08/2020 et 09/09/2020 avec le BNT162b2 s'est plaint à chaque administration de dose, d'une douleur au site d'injection (classe Troubles généraux et conditions du site de l'administration). Le jour de la première dose, il souffrait également de contusions (classe Lésions, empoisonnements et complications procedurals). Le lendemain de la deuxième dose, il a présenté une fièvre (10/09/2020). Le 21/08/2020, il présente des **effets indésirables cardio-vasculaires à type d'Artériosclérose** (classe Troubles vasculaires) et une **cardiopathie hypertensive** (classe troubles cardiaques). Ce patient décède de ces deux pathologies le 18/11/2020; **soit 4 jours après la date du cutoff.** Ces effets ont été évalués comme non-reliés au vaccin.

- Le patient **11271112**, un homme de 53 ans, vacciné les 20/08/2020 et 10/09/2020 est décédé le **04/12/2020** (85 jours après la deuxième dose) d'un **arrêt cardio-respiratoire**. Ce décès ne figure pas dans le rapport du 10 décembre 2020 puisque postérieur à la date du cutoff. Ce décès a été évalué comme non imputé au vaccin.

- Le patient **10211127**, un homme de 54 ans, vacciné les 31/08/2020 et 23/09/2020 avec le BNT162b2 a tout d'abord développé une **défaillance ventriculaire gauche aiguë** (classe organe, troubles cardiaques) et une hypokaliémie (classe Troubles du métabolisme et de l'alimentation) le 19/10/2020, ce qui correspond à un délai de 50 jours après sa première injection. Ces effets indésirables ont été notés comme RÉCUPÉRÉ/RÉSOLU. Or, le 30 novembre 2020, soit après la date du cutoff, ce patient est décédé d'une **défaillance cardiaque congestive**. Ces effets ont été évalués comme étant non-reliés au vaccin.

Cette analyse a été confirmée par le Docteur australien Jeyanthi Kunadhasan, qui a elle-aussi examiné la base de données de l'essai clinique pivot.

Le Dr a informé les autorités de santé australienne le 21 mars 2024
Voici un extrait de sa lettre de 9 pages étayée et sourcée :

« *Le protocole de l'essai clinique de Pfizer exigeait la déclaration rapide - dès qu'ils en avaient connaissance et en aucun cas au-delà de 24 heures - des événements indésirables graves (EIG), au moyen du formulaire de déclaration des EIG du vaccin, au service de sécurité de Pfizer. Les investigateurs étaient chargés de documenter tous les événements indésirables observés directement et signalés spontanément, y compris les événements indésirables graves signalés par les participants, dans le formulaire de rapport de cas du patient (Case Report Form - CRF).*

Dans le cas malheureux d'un décès, le plus proche parent ou la personne à contacter en cas d'urgence avait la responsabilité d'informer rapidement le site de l'essai clinique, ce qui le distingue du processus d'autodéclaration pour les autres événements indésirables. La notification rapide d'un EIG par le site d'essai clinique au promoteur de l'essai, BioNTech en l'occurrence, a joué un rôle crucial dans le respect des obligations légales et des responsabilités éthiques concernant la sécurité des participants et l'intervention faisant l'objet de l'étude clinique. BioNTech, en tant que promoteur, avait l'obligation légale de notifier rapidement à l'autorité réglementaire locale et aux autres agences réglementaires la sécurité de l'intervention étudiée dans le cadre de l'investigation clinique. Le respect des exigences réglementaires propres à chaque pays en matière de notification de la sécurité à l'autorité réglementaire, aux comités d'examen indépendants (CEI)/comités d'éthique (CE) et aux investigateurs était également obligatoire.

L'examen du tableau ci-dessous, qui est adapté du document intitulé "Forensic Analysis of the 38 Subject deaths in the 6-Month Interim Report of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccine Clinical Trial" (Michels et al., 2023), ***révèle qu'à la date de clôture des données, le 14 novembre 2020, un total de 11 décès (six décès dans le groupe vacciné de l'étude et cinq dans le groupe placebo) a été enregistré****.*

Illustration 89 : Décès reportés tardivement – Analyse du Dr Kunadhasan

Days of delay in recording subject deaths

BNT162b2 arm

Period	Subject ID	Date of Death	Officially Recorded Date (from Case Report Form)	Delay Recording Death (Days)
*P-C	11621327	13Sept2020	24Sept2020	11
P-C	11141050	19Oct2020	25Nov2020	37
*P-C	10071101	21Oct2020	5Nov2020	15
P-C	11201050	07Nov2020	3Dec2020	26
P-C	11521497	11Nov2020	18Nov2020	7
P-C	10891073	12Nov2020	4Dec2020	22

Placebo arm

Period	Subject ID	Date of Death	Officially Recorded Date (from Case Report Form)	Delay Recording Death (Days)
#P-C	11521085	26Aug2020	27Aug2020	1
#P-C	12313972	28Sept2020	1Oct2020	3
P-C	11561124	02Nov2020	19Nov2020	17
#P-C	10661350	03Nov2020	10Nov2020	7
#P-C	10811194	04Nov2020	11Nov2020	7

SHADING — undisclosed at the Dec 10th VRPBAC meeting

Cela contraste avec les six décès divulgués publiquement lors de la réunion du VRBPAC et dans l'article de Polack. Le taux de saisie semble être de 33 % dans le groupe vacciné (deux décès signalés sur six) et de 80 % dans le groupe placebo (quatre décès signalés sur cinq).

Pour élucider les ***divergences entre les décès signalés****, mes coauteurs et moi-même avons entamé notre enquête en partant du principe qu'au 14 novembre 2020, Pfizer-BioNTech n'avait connaissance d'aucun décès survenu au cours de l'essai. La seule façon de réfuter cette hypothèse de manière convaincante était de démontrer, à l'aide de documents accessibles au public, que Pfizer-BioNTech avait connaissance des décès. L'examen de ces dossiers nous a permis de démontrer que Pfizer-BioNTech avait effectivement connaissance de ces décès. En examinant les notes de chaque patient accessibles sur le site Web de Public Health and Medical Professionals for Transparency (PHMPT), nous avons identifié les six sujets décédés, dont les décès ont été signalés dans la publication initiale de Polack et lors de la réunion du VRBPAC du 10 décembre 2020.*

Ces sujets sont les suivants vaccinés 11621327 et 10071101 ainsi que les sujets non vaccinés 11521085, 12313972, 10661350 et 10811194. Leurs décès sont survenus avant le 14 novembre 2020 et la documentation de leurs décès était disponible dans leurs formulaires de rapport de cas (CRF) respectifs avant le 14 novembre 2020. »

La lettre est téléchargable sur le lien suivant
https://openvaet.substack.com/p/pfizerbiontech-c4591001-trial-audit#footnote-93-144275433

Illustration 90 : Lettre du Dr Kunadhasan concernant les décès cachés à l'agence australienne (TGA) – page 1

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

21 March, 2024

Dr Tony Lawler, head of the TGA
Anthony.lawler@health.gov.au

Copied to:
Professor Paul Kelly
Paul.kelly@health.gov.au
Dr Blair Comley, Chair of the Department of Health
Blair.Comley@health.gov.au
Professor Nigel Crawford ATAGI
nigel.crawford@mcri.edu.au
Minister Mark Butler
minister.butler@health.gov.au

RE: Undisclosed Deaths in C4591001 Trial at the Vaccine and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) on December 10, 2020.

Dear Dr Tony Lawler

You will find at the end of this paper three specific questions which are being directed to you. This letter comes to you not only on my own behalf, but on behalf of The Australian Medical Professionals Society. Please treat it as being on the record.

I am Dr. Jeyanthi Kunadhasan, an anaesthetist and perioperative physician. I investigated the data, released on the Public Health and Medical Professionals for Transparency website,[1] which formed the basis of the Food and Drug Administration's emergency use authorization (EUA) of Pfizer-BioNTech's BNT162b2 mRNA COVID vaccine. Additionally, I serve as Treasurer of the Australian Medical Professionals Society.[2]

I co-authored Pfizer reports 42[3] and 76[4], available on dailyclout.io. Additionally, I contributed as a coauthor of "Forensic Analysis of the 38 Subject deaths in the 6-Month Interim Report of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccine Clinical Trial."[5] This analysis of the Pfizer's COVID vaccine represents the inaugural examination of the original trial data by a group unaffiliated with clinical trial sponsorship.

I wish to highlight two undisclosed deaths of American trial participants in the BNT162b2-vaccinated arm of Pfizer's clinical trial. Pfizer's nondisclosure of these deaths occurred before Pfizer's data cut-off date for its EUA submission to the FDA (Michels et al., 2023).

The clinical trial data reportedly supporting the safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA vaccine have been published twice. Polack et al. released their findings, 'Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine,' [6] on December 10, 2020, one day before the FDA issued Pfizer's EUA. Subsequently, on September 15, 2021, Stephen J. Thomas, MD, et al. published, 'Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months.'[7] The Polack publication in the *New England Journal of Medicine* stated, 'All the trial data were available to all the authors, who vouch for its accuracy and completeness and for adherence of the trial to the protocol,

Illustration 91 : Lettre du Dr Kunadhasan concernant les décès cachés à l'agence australienne (TGA) – page 2

which is available with the full text of this article at NEJM.org. An independent data and safety monitoring board reviewed efficacy and unblinded safety data' (Polack et al., 2020).

The Polack paper disclosed six deaths — two in the BNT162b2 arm and four in the placebo arm. Both the journal article and the EUA approval documentation[8] showed the six deaths during the period of July 27, 2020, till November 14, 2020. This letter will demonstrate that Pfizer-BioNTech had records showing eight deaths, four in the BNT162b2 arm and four in the placebo arm, that Pfizer should have disclosed to the FDA. Additionally, the two undisclosed deaths indicated a cardiac event signal in the clinical trial's BNT162b2 recipients (Michels et al., 2023).

Pfizer's clinical trial protocol required prompt reporting – immediately upon awareness and, under no circumstances, to exceed 24 hours – of serious adverse events (SAE), via the Vaccine SAE Reporting Form, to Pfizer Safety.[9] Investigators were responsible for documenting all directly observed and spontaneously reported adverse events, including serious adverse events reported by participants, into the patient's Case Report Form (CRF). In the unfortunate event of a death, the next of kin or emergency contact had the responsibility to promptly inform the clinical trial site, distinguishing it from the self-reporting process for other adverse events. The clinical trial site's swift notification about an SAE to the trial sponsor, BioNTech in this instance, played a crucial role in meeting legal obligations and ethical responsibilities concerning participant safety and the study intervention under clinical investigation. BioNTech, as the sponsor, bore the legal duty to quickly notify both the local regulatory authority and other regulatory agencies about the safety of the study intervention under clinical investigation. Compliance with country-specific regulatory requirements for safety reporting to the regulatory authority, Independent Review Boards (IRBs)/Ethics Committees (ECs), and investigators was also obligatory.

Examining the table below, which is adapted from the 'Forensic Analysis of the 38 Subject deaths in the 6-Month Interim Report of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccine Clinical Trial' (Michels et al., 2023), reveals that as of the data cut-off date of November 14, 2020, a total of 11 deaths (six deaths in the vaccinated arm of the study and five in the placebo arm) were recorded. This stands in contrast to the six deaths publicly disclosed at the VRBPAC meeting and in the Polack article. The capture rate seems to be 33% in the vaccinated arm (two reported deaths out of six) and 80% in the placebo arm (four reported deaths out of five).

Days of delay in recording subject deaths

BNT162b2 arm

Period	Subject ID	Date of Death	Officially Recorded Date (from Case Report Form)	Delay Recording Death (Days)
*P-C	11621327	13Sept2020	24Sept2020	11
P-C	11141050	19Oct2020	25Nov2020	37
*P-C	10071101	21Oct2020	5Nov2020	15
P-C	11201050	07Nov2020	3Dec2020	26
P-C	11521497	11Nov2020	18Nov2020	7
P-C	10891073	12Nov2020	4Dec2020	22

Placebo arm

Period	Subject ID	Date of Death	Officially Recorded Date (from Case Report Form)	Delay Recording Death (Days)
#P-C	11521085	26Aug2020	27Aug2020	1
#P-C	12313972	28Sept2020	1Oct2020	3
P-C	11561124	02Nov2020	19Nov2020	17
#P-C	10661350	03Nov2020	10Nov2020	7
#P-C	10811194	04Nov2020	11Nov2020	7

SHADING — undisclosed at the Dec 10th VRPBAC meeting

To unravel the discrepancies in reported deaths, my co-authors and I initiated our investigation with the assumption that, as of November 14, 2020, Pfizer-BioNTech had no knowledge of any deaths during the trial. The only way to convincingly disprove this was to demonstrate, through publicly available records, that Pfizer-BioNTech had knowledge of the deaths. By examination of these records, we were able to show Pfizer-BioNTech indeed did possess knowledge of them. Scrutinizing each patient's notes accessible on the Public Health and Medical Professionals for Transparency (PHMPT) website, we identified the six deceased subjects, whose deaths were reported in the initial Polack publication and at the VRBPAC meeting on December 10, 2020. These subjects include

En résumé,

Les recherches et programmations dans la base de données :

- Mettent en évidence la disparition de participants entre 2 versions de documents

- Mettent en évidence la gestion trouble du centre argentin, plus gros recruteur de participants dans l'essai : création d'un centre virtuel, non report d'effets indésirables graves par l'investigateur principal Fernando Polack, auteur de la première publication des résultats dans le New England Journal of Medecin

- Confirment les biais évoqué lors de **l'analyse méthodologique du protocole de l'essai clinique section** 5.2 Caractéristiques de l'essai de phase 1-2-3 Pfizer (essai principal ou pivot) déjà évoqués précedemment dans ce document pour le calcul du critère principal d'efficacite.
  Les participants ayant reçu le vaccin étant moins testés que ceux du groupe placebo, cela induit une sous-estimation du nombre de cas pour le vaccin et une sur-estimation de l'efficacité.
  Le résultat annoncé de 95 % ainsi que tous les résultats fournis ultérieurement sur ce critère sont donc purement et simplement faux.

- Mettent en évidence les différences dans le comptage de cas Covid-19 entre le critère principal d'efficacité choisi et la sérologie antinucléocapside qui est un critère plus objectif puisqu'issu d'une prise de sang comptant tous les cas Covid symptomatiques ou non.
  L'analyse statistique de ce critère donnait un résultat d'efficacité autour de 54 % sur la base de données figée au 14 novembre 2020.
  Le résultat n'en avait pas été fourni par le laboratoire Pfizer/BioNtech, ce qui s'est avéré fort commode puisque l'efficacité réelle sur <u>tous les cas COVID, symptomatiques ou non est à peine de plus de 50%.</u>

- **Mettent en évidence des retards, erreurs et dissimulations de décès alors même que le laboratoire en avait connaissance**. Les analyses du Dr Khunadasian confirment nos travaux dans la base de données et dans les cahiers participants rendus publics au cours de l'année 2023. Il manque 4 décès dans le groups vacciné et 1 décès dans le groupe placebo.
  Le taux est donc de 33 % dans le groupe vacciné et de 80 % dans le groupe placebo (4 décès signalés sur cinq).
  Ces « erreurs » sont impardonables quand on connaît les process de réconciliation des effets indésirables graves entre le service de pharmacoviligance et le service de data-management.
  Une violation de plus aux Bonnes Pratiques Cliniques.
  La tolérance annoncée en décembre 2020 est donc également erronée.

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

6.2 Analyse intermédiaire à 6 mois du 15 septembre 2021

Les résultats du suivi des participants à 6 mois ont été publiés dans le NewEngland Journal of Medecine par Thomas SJ, Moreira ED Jr et al. le 15 septembre 2021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34525277/
https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2110345

Ils proviennent d'une analyse intermédiaire au bout de 6 mois de suivi des participants, la base de données ayant été « arrêtée » au 13 mars 2021 (date de cutoff).

Nous ne commenterons pas les résultats d'efficacité, le présent rapport ayant fait la demonstration des biais dans leur mode de recueil et de calcul, ils sont, de fait, non fiables.

En revanche, il est intéressant de noter les limites relevées par les auteurs :
« *Ce rapport présente plusieurs limites.*
La durée de la protection et les données d'innocuité qui ont pu être recueillies en aveugle et contre placebo ***ont été limitées par la nécessité éthique et pratique de vacciner les personnes éligibles ayant reçu le placebo initial*** *en vertu d'une autorisation d'utilisation d'urgence et conformément aux recommandations des autorités de santé publique.*

Les données présentées ici ne permettent pas de savoir si la vaccination prévient l'infection asymptomatique *; cependant, l'évaluation de cette question est en cours dans le cadre de cet essai, et les données du monde réel suggèrent que le BNT162b2 prévient l'infection asymptomatique.*
Les analyses préliminaires des cas n'ont pas encore permis d'identifier un corrélat de la protection, étant donné que les taux de protection vaccinale restent élevés*.*
Ce rapport ne traite pas de l'efficacité et de la sécurité du vaccin chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans.
Des études évaluant le BNT162b2 dans ces populations sont en cours. »

Illustration 92 : Publication des résultats à 6 mois : Article NEJM du 15 septembre 2021 – Effets indésirables et décès dans le texte

including North America, Europe, South Africa, and Latin America. Although vaccine efficacy was slightly lower in Latin American countries, BNT162b2 had a high efficacy of approximately 86% in Argentina and Brazil. Circulation of SARS-CoV-2 variants — some of which are associated with more rapid transmission and potentially greater pathogenicity[27] — has raised concerns that such variants could evade vaccine-mediated protection. Our studies of in vitro neutralization of a variety of SARS-CoV-2 variants have, to date, showed that all tested BNT162b2-immune sera neutralize all tested variants.[14,28-32] The beta variant, which has shown the greatest reduction in neutralization and was the dominant strain in South Africa during the reported observation period, is still neutralized at serum titers higher than those observed at the onset of protection against Covid-19 after the first vaccine dose.[9,14,20] We found that BNT162b2 had an observed efficacy of 100% (95% CI, 53.5 to 100) against Covid-19 in South Africa (9 cases occurred in the placebo recipients and 0 cases in the BNT162b2 recipients), and 8 of 9 cases for which sequence information could be obtained involved the beta variant of SARS-CoV-2.

Safety data are now available for approximately 44,000 participants 16 years of age or older; 12,006 participants have at least 6 months

This report has several limitations. Duration of protection and safety data that could be collected in a blinded, placebo-controlled manner were limited by the ethical and practical need to immunize eligible initial placebo recipients under emergency use authorization and according to the recommendations of public health authorities. The data presented here do not address whether vaccination prevents asymptomatic infection; however, evaluation of that question is ongoing in this trial, and real-world data suggest that BNT162b2 prevents asymptomatic infection.[33,34] Preliminary analyses of breakthrough cases have not yet identified a correlate of protection, since vaccine protection rates remain high. This report does not address vaccine efficacy and safety in pregnant women and in children younger than 12 years of age. Studies evaluating BNT162b2 in these populations are ongoing.

The data in this report show that BNT162b2 prevents Covid-19 effectively for up to 6 months after the second dose across diverse populations, despite the emergence of SARS-CoV-2 variants, including the beta variant, and the vaccine continues to show a favorable safety profile.

Supported by BioNTech and Pfizer.
Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.
A data sharing statement provided by the authors is available with the full text of this article at NEJM.org.

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

Concernant les décès, les auteurs font état de **15 participants décédés dans le groupe BNT162b2 versus 14 dans le groupe groupe placebo.**
3 participants du groupe BNT162b2 et 2 du groupe placebo initial qui ont reçu le BNT162b2 après la levée de l'aveugle sont décédés.

Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au BNT162b2 par les investigateurs.

Illustration 93 : Publication des résultats à 6 mois : Article NEJM du 15 septembre 2021 – Effets indésirables et décès dans le texte

Adverse Events

Analyses of adverse events during the blinded period included 43,847 participants 16 years of age or older (Table S3). Reactogenicity events among the participants who were not in the reactogenicity subgroup were reported as adverse events, which resulted in imbalances between the BNT162b2 group and the placebo group with respect to adverse events (30% vs. 14%), related adverse events (24% vs. 6%), and severe adverse events (1.2% vs. 0.7%). New adverse events attributable to BNT162b2 that were not previously identified in earlier reports included decreased appetite, lethargy, asthenia, malaise, night sweats, and hyperhidrosis. Few participants had serious adverse events or adverse events that led to trial withdrawal. No new serious adverse events were considered by the investigators to be related to BNT162b2 after the data cutoff date of the previous report.[9]

During the combined blinded and open-label periods, cumulative safety data during follow-up were available through 6 months after the second dose for 12,006 participants who were originally randomly assigned to the BNT162b2 group. No new safety signals relative to the previous report were observed during the longer follow-up period in the current report, which included open-label observation of the original BNT162b2 recipients and placebo recipients who received BNT162b2 after unblinding.[9]

Le tableau indiquant les décès dans les annexes ne correspond pas au commentaire, puisqu'il ne mentionne que 3 décès dans le groupe BNT162b2 et 5 dans le groupe placebo, ce qui est totalement impossible étant donné que 11 décès avaient été identifiés dans la base de données dès décembre 2020, 6 dans le groupe vacciné et 5 dans le groupe placebo.

La note en bas du tableau indique que « *ces données ne concernent que les effets indésirables survenus* ***entre la première dose et UN mois après la deuxième dose*** *durant la période de suivi en aveugle* ».
Présenter uniquement les EIG ou les décès un mois après la dose 2 est un moyen de réduire le nombre de problèmes de sécurité. Encore une méthode contestable qui revient à ne pas présenter l'intégralité des risques.

Ce rapport fait l'objet d'un copyrig

Illustration 94 : Publication des résultats à 6 mois : Article NEJM du 15 septembre 2021 – Effets indésirables

Adverse Event	BNT162b2 (N[a]=21,926) n[b] (%)	Placebo (N[a]=21,921) n[b] (%)
Any event	6617 (30.2)	3048 (13.9)
Related[c]	5241 (23.9)	1311 (6.0)
Severe	262 (1.2)	150 (0.7)
Life-threatening	21 (0.1)	26 (0.1)
Any serious adverse event	127 (0.6)	116 (0.5)
Related[c,d]	3 (0.0)	0
Severe	71 (0.3)	66 (0.3)
Life-threatening	21 (0.1)	26 (0.1)
Any adverse event leading to withdrawal	32 (0.1)	36 (0.2)
Related[c]	13 (0.1)	11 (0.1)
Severe	10 (0.0)	10 (0.0)
Life-threatening	3 (0.0)	7 (0.0)
Death	3 (0.0)	5 (0.0)

Table S3 | Participants Reporting at Least 1 Adverse Event from Dose 1 to 1 Month After Dose 2 During the Blinded Follow-up Period. The population included all ≥16-year-old participants who received ≥1 dose of vaccine irrespective of follow-up time. a. N=number of participants in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations. b. n=Number of participants reporting ≥1 occurrence of the specified event category. For 'any event', n=number of participants reporting ≥1 occurrence of any event. c. Assessed by the investigator as related to investigational product. d. Shoulder injury related to vaccine administration, right axillary lymphadenopathy, and paroxysmal ventricular arrhythmia (as previously reported). Adverse events for 12–15-year-old participants were reported previously.[11]

En refaisant les calculs à partir de la base de données du 31 mars 2021, nous trouvons **38 personnes décédées, 19 dans le groupe ayant reçu le BNT162b2, 17 dans le groupe placebo et 2 dans le groupe placebo puis BNT162b2**.
Ces chiffres ne correspondent pas non plus à ceux du texte de la publication.

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et

Illustration 95 : Liste des participants décédés à partir de la base de données de mars 2021

Subject Identifier	Age at Vaccination 01	Sex	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02	Vaccination Date 03	Actual Sequence of Treatments	AE start date	del1	Nb	Primary System Organ Class	Dictionary-Derived Term	Causality	Outcome of Adverse Event	Date of Death
10071101	56	F	30juil20	20AUG20	.	BNT162b2	18oct20	81	1	Cardiac disorders	Cardiac arrest	NOT RELATED	FATAL	21-oct-20
10191146	67	M	01sept20	22sept20	.	Placebo	27oct20	57	1	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Biliary cancer metastatic	NOT RELATED	FATAL	17DEC2020
					.	Placebo	27oct20	57	2	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Metastases to liver	NOT RELATED	FATAL	17DEC2020
10211127	54	M	31AUG20	23sept20	.	BNT162b2	19oct20	50	1	Cardiac disorders	Acute left ventricular failure	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	19DEC2020
					.	BNT162b2	30nov20	92	2	Cardiac disorders	Cardiac failure congestive	NOT RELATED	FATAL	19DEC2020
					.	BNT162b2	19oct20	50	3	Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	19DEC2020
10271191	68	F	11sept20	02oct20	.	Placebo	12janv21	124	1	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Acute respiratory failure	NOT RELATED	FATAL	13FEB2021
					.	Placebo	12janv21	124	2	Infections and infestations	COVID-19	NOT RELATED	FATAL	13FEB2021
10361140	64	M	22oct20	12nov20	.	BNT162b2	10FEB21	112	1	Injury, poisoning and procedural complications	Injury	NOT RELATED	FATAL	10FEB2021
					.	BNT162b2	10FEB21	112	2	Injury, poisoning and procedural complications	Road traffic accident	NOT RELATED	FATAL	10FEB2021
10391010	84	M	21AUG20	09sept20	.	BNT162b2	18nov20	90	1	Vascular disorders	Arteriosclerosis	NOT RELATED	FATAL	18-nov-20

Subject Identifier	Age at Vaccination 01	Sex	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02	Vaccination Date 03	Actual Sequence of Treatments	AE start date	del1	Nb	Primary System Organ Class	Dictionary-Derived Term	Causality	Outcome of Adverse Event	Date of Death
					.	BNT162b2	21AUG20	1	6	Injury, poisoning and procedural complications	Contusion	RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	18-nov-20
					.	BNT162b2	18nov20	90	2	Cardiac disorders	Hypertensive heart disease	NOT RELATED	FATAL	18-nov-20
					.	BNT162b2	21AUG20	1	3	General disorders and administration site conditions	Injection site pain	RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	18-nov-20
					.	BNT162b2	09sept20	20	4	General disorders and administration site conditions	Injection site pain	RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	18-nov-20
					.	BNT162b2	10sept20	21	5	General disorders and administration site conditions	Pyrexia	RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	18-nov-20
10661350	58	M	19oct20	.	.	Placebo	03nov20	16	1	Cardiac disorders	Myocardial infarction	NOT RELATED	FATAL	03-nov-20
10811194	51	F	10sept20	29sept20	.	Placebo	04nov20	56	1	Cardiac disorders	Myocardial infarction	NOT RELATED	FATAL	04-nov-20
10841266	77	M	22AUG20	14sept20	.	BNT162b2	03nov20	74	1	Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	NOT RELATED	RECOVERING /RESOLVING	12-janv-21
					.	BNT162b2	03nov20	74	2	Cardiac disorders	Atrial fibrillation	NOT RELATED	RECOVERING /RESOLVING	12-janv-21
					.	BNT162b2	03nov20	74	3	Infections and infestations	Emphysematous cholecystitis	NOT RELATED	FATAL	12-janv-21
					.	BNT162b2	28oct20	68	4	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscular weakness	NOT RELATED	RECOVERING /RESOLVING	12-janv-21
					.	BNT162b2	02nov20	73	5	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Rhabdomyolysis	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	12-janv-21
					.	BNT162b2	03nov20	74	6	Infections and infestations	Sepsis	NOT RELATED	FATAL	12-janv-21

Subject Identifier	Age at Vaccination 01	Sex	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02	Vaccination Date 03	Actual Sequence of Treatments	AE start date	del1	Nb	Primary System Organ Class	Dictionary-Derived Term	Causality	Outcome of Adverse Event	Date of Death
10841470	65	M	30sept20	21oct20	.	Placebo	31DEC20	93	1	Infections and infestations	COVID-19	NOT RELATED	FATAL	11-janv-21
					.	Placebo	31DEC20	93	2	General disorders and administration site conditions	Multiple organ dysfunction syndrome	NOT RELATED	FATAL	11-janv-21
10881126	65	M	31AUG20	23sept20	.	Placebo	29nov20	91	1	Infections and infestations	COVID-19	NOT RELATED	UNKNOWN	01DEC2020
					.	Placebo	01DEC20	93	2	Cardiac disorders	Cardiac arrest	NOT RELATED	FATAL	01DEC2020
					.	Placebo	01DEC20	93	3	Cardiac disorders	Coronary artery disease	NOT RELATED	UNKNOWN	01DEC2020
10881139	82	M	02sept20	15oct20	.	BNT162b2	24FEB21	176	1	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Metastases to lung	NOT RELATED	FATAL	06-mars-21
					.	BNT162b2	24FEB21	176	2	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Pancreatic carcinoma metastatic	NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	06-mars-21
10891073	63	F	06AUG20	04sept20	.	BNT162b2	12nov20	99	1	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Chronic obstructive pulmonary disease	NOT RELATED	FATAL	12-nov-20
10891088	82	F	07AUG20	28AUG20	.	Placebo	20DEC20	136	1	Nervous system disorders	Dementia Alzheimer's type	NOT RELATED	FATAL	30DEC2020
10941112	57	F	08sept20	29sept20	.	Placebo	28nov20	82	1	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Acute respiratory failure	NOT RELATED	FATAL	18DEC2020
					.	Placebo	26nov20	80	2	Infections and infestations	COVID-19	NOT RELATED	FATAL	18DEC2020
					.	Placebo	26nov20	80	3	Infections and infestations	Pneumonia	NOT RELATED	FATAL	18DEC2020

Subject Identifier	Age at Vaccination 01	Sex	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02	Vaccination Date 03	Actual Sequence of Treatments	AE start date	del1	Nb	Primary System Organ Class	Dictionary-Derived Term	Causality	Outcome of Adverse Event	Date of Death
10971023	86	F	24AUG20	15sept20	.	BNT162b2	16DEC20	115	1	Infections and infestations	Septic shock	NOT RELATED	FATAL	21DEC2020
11141050	63	F	18AUG20	08sept20	.	BNT162b2	19oct20	63	1	General disorders and administration site conditions	Sudden cardiac death	NOT RELATED	FATAL	19-oct-20
					.	BNT162b2	07nov20	96	1	Cardiac disorders	Cardiac arrest	NOT RELATED	FATAL	07-nov-20
11201266	51	M	10sept20	29sept20	.	BNT162b2	04DEC20	86	1	Eye disorders	Blindness unilateral	NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	19-janv-21
					.	BNT162b2	04DEC20	86	2	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Lung cancer metastatic	NOT RELATED	FATAL	19-janv-21
11271112	53	M	20AUG20	10sept20	.	BNT162b2	04DEC20	107	1	Cardiac disorders	Cardio-respiratory arrest	NOT RELATED	FATAL	04DEC2020
11281009	66	M	31juil20	19AUG20	.	Placebo	27oct20	89	1	Cardiac disorders	Myocardial infarction	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	28-nov-20
					.	Placebo	28oct20	90	2	Infections and infestations	Pneumonia	NOT RELATED	FATAL	28-nov-20
11291166	78	F	08sept20	28sept20	.	BNT162b2	03FEB21	149	1	Cardiac disorders	Myocardial infarction	NOT RELATED	FATAL	03FEB2021
11311204	84	M	22sept20	15oct20	21janv21	Placebo => BNT162b2	05FEB21	137	1	Vascular disorders	Aortic stenosis	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	15FEB2021
						Placebo => BNT162b2	15FEB21	147	2	Cardiac disorders	Cardio-respiratory arrest	NOT RELATED	FATAL	15FEB2021
11351033	67	M	05AUG20	27AUG20	25janv21	Placebo => BNT162b2	29janv21	178	1	Psychiatric disorders	Completed suicide	NOT RELATED	FATAL	29-janv-21
						Placebo => BNT162b2	04sept20	31	2	Nervous system disorders	Hypoaesthesia	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	29-janv-21

Subject Identifier	Age at Vaccination 01	Sex	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02	Vaccination Date 03	Actual Sequence of Treatments	AE start date	del1	Nb	Primary System Organ Class	Dictionary-Derived Term	Causality	Outcome of Adverse Event	Date of Death
11361102	76	M	29oct20	19nov20	.	BNT162b2	19DEC20	52	1	Cardiac disorders	Cardiac arrest	NOT RELATED	FATAL	19DEC2020
11361102	76	M	29oct20	19nov20	.	BNT162b2	29oct20	1	3	General disorders and administration site conditions	Injection site pain	RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	19DEC2020
					.	BNT162b2	20nov20	23	2	General disorders and administration site conditions	Injection site pain	RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	19DEC2020
11401117	58	M	14AUG20	04sept20	.	BNT162b2	29DEC20	138	1	Cardiac disorders	Cardiac arrest	NOT RELATED	FATAL	29DEC2020
11521085	42	F	19AUG20	.	.	Placebo	26AUG20	8	1	General disorders and administration site conditions	Death	NOT RELATED	FATAL	26AUG2020
11521497	72	M	07oct20	.	.	BNT162b2	26oct20	20	1	Infections and infestations	Shigella sepsis	NOT RELATED	FATAL	11-nov-20
					.	BNT162b2	26oct20	20	2	Nervous system disorders	Syncope	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	11-nov-20
11561124	53	M	10sept20	02oct20	.	Placebo	02nov20	54	1	Injury, poisoning and procedural complications	Overdose	NOT RELATED	FATAL	02-nov-20
					.	Placebo	02nov20	54	2	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Respiratory arrest	NOT RELATED	FATAL	02-nov-20
11561160	62	F	21sept20	12oct20	.	BNT162b2	24DEC20	95	1	Injury, poisoning and procedural complications	Road traffic accident	NOT RELATED	FATAL	24DEC2020
11621327	60	M	10sept20	.	.	BNT162b2	13sept20	4	1	Vascular disorders	Arteriosclerosis	NOT RELATED	FATAL	13-sept-20
11681083	64	M	25AUG20	15sept20	.	Placebo	18nov20	86	1	Vascular disorders	Aortic rupture	NOT RELATED	FATAL	18-nov-20
12071055	65	M	05nov20	26nov20	.	Placebo	05FEB21	93	1	Infections and infestations	Pneumonia bacterial	NOT RELATED	FATAL	09FEB2021

Subject Identifier	Age at Vaccination 01	Sex	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02	Vaccination Date 03	Actual Sequence of Treatments	AE start date	del1	Nb	Primary System Organ Class	Dictionary-Derived Term	Causality	Outcome of Adverse Event	Date of Death
12291083	55	F	01oct20	22oct20	.	Placebo	01janv21	93	1	Infections and infestations	COVID-19 pneumonia	NOT RELATED	FATAL	05-janv-21
					.	Placebo	28DEC20	89	2	Metabolism and nutrition disorders	Diabetes mellitus	NOT RELATED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	05-janv-21
12313972	61	F	25AUG20	13sept20	.	Placebo	27sept20	34	1	Nervous system disorders	Haemorrhagic stroke	NOT RELATED	FATAL	28-sept-20
12314987	47	M	28AUG20	16sept20	.	Placebo	05DEC20	100	1	Cardiac disorders	Cardio-respiratory arrest	NOT RELATED	FATAL	06DEC2020
12315324	58	F	29AUG20	18sept20	.	Placebo	25DEC20	119	1	Infections and infestations	COVID-19	NOT RELATED	FATAL	31-janv-21
					.	Placebo	25DEC20	119	2	Infections and infestations	Septic shock	NOT RELATED	FATAL	31-janv-21
12521010	80	M	17AUG20	08sept20	.	BNT162b2	25DEC20	131	1	Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	26DEC2020
					.	BNT162b2	25DEC20	131	2	Infections and infestations	COVID-19 pneumonia	NOT RELATED	FATAL	26DEC2020
					.	BNT162b2	08DEC20	114	3	Injury, poisoning and procedural complications	Skin laceration	NOT RELATED	RECOVERED/ RESOLVED	26DEC2020

Note: plusieurs effets indésirables peuvent être reportés pour un même participant

Ce rapport fait l'objet d'un cop

Pour les EI sévères, les % étaient respectivement de 1.2 % pour le groupe vaccin et 0.7 % pour le groupe placebo.

On notait 4 arrêts cardiaques chez les participants vaccinés versus 1 pour le placebo.

On retrouvait bien les effets indésirables cardio-vasculaires à type d'Artériosclérose (classe Troubles vasculaires) et une cardiopathie hypertensive (classe troubles cardiaques) du participant 10391010 , l'arrêt cardio-respiratoire du patient 11271112 (53 ans) et la défaillance ventriculaire gauche aiguë du participant 10211127 (54 ans)

On comptait 1 décès du au Covid-19 chez les vaccinés et 1 pour chez les personnes recevant le placebo.

Il était donc clair <u>qu'aucune efficacité contre la mortalité Covid-19 ne pouvait être démontrée.</u>

Illustration 96 : Publication des résultats à 6 mois : Article NEJM du 15 septembre 2021 – Effets indésirables

Reported Cause of Death[a]	BNT162b2 (N=21,926) n	Placebo (N=21,921) n
Deaths	15	14
Acute respiratory failure	0	1
Aortic rupture	0	1
Arteriosclerosis	2	0
Biliary cancer metastatic	0	1
COVID-19	0	2
COVID-19 pneumonia	1	0
Cardiac arrest	4	1
Cardiac failure congestive	1	0
Cardiorespiratory arrest	1	1
Chronic obstructive pulmonary disease	1	0
Death	0	1
Dementia	0	1
Emphysematous cholecystitis	1	0
Hemorrhagic stroke	0	1
Hypertensive heart disease	1	0
Lung cancer metastatic	1	0
Metastases to liver	0	1
Missing	0	1
Multiple organ dysfunction syndrome	0	2
Myocardial infarction	0	2
Overdose	0	1
Pneumonia	0	2
Sepsis	1	0
Septic shock	1	0
Shigella sepsis	1	0
Unevaluable event	1	0

Table S4 | Causes of Death from Dose 1 to Unblinding (Safety Population, ≥16 Years Old). a. Multiple causes of death could be reported for each participant. There were no deaths among 12–15-year-old participants.

Source; https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2110345/suppl_file/nejmoa2110345_appendix.pdf

En résumé

En septembre 2021, les résultats de l'analyse à 6 mois de suivi permettent d'affirmer les éléments suivants :

- L'efficacité sur les cas Covid-19 et les cas sévères est invalide du fait de la méthode de recueil comme déjà démontrée.

- Le **nombre de décès** présenté dans la publication est **incomplet** car seuls ceux survenant jusqu'à 1 mois après la dose 2 sont comptabilisés dans le tableau
  En refaisant les calculs à partir de la base de données du 31 mars 2021, nous trouvons **38 personnes décédées**, 19 dans le groupe ayant reçu le BNT162b2, 17 dans le groupe placebo et 2 dans le groupe placebo puis BNT162b2.
  Ces chiffres ne correspondent pas à ceux du texte de la publication.
  De plus, les résultats de tolérance ont été présentés de manière tronquée, ce qui a pour conséquence de minimiser les risques.

- **Aucune efficacité sur la mortalité** Covid-19 n'était statistiquement démontrée.

- Il n'existe **pas de lien statistique établi entre le nombre de cas et le taux des anticorps**.

- Le nombre d'effets indésirables était **2 fois plus importants chez les vaccinés** que les participants ayant reçu le placebo

- Le doute persiste quant à l'intégrité et la fiabilité des données, les résultats ne pouvant être considérés comme exacts.

Sources :
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34525277/
https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2110345

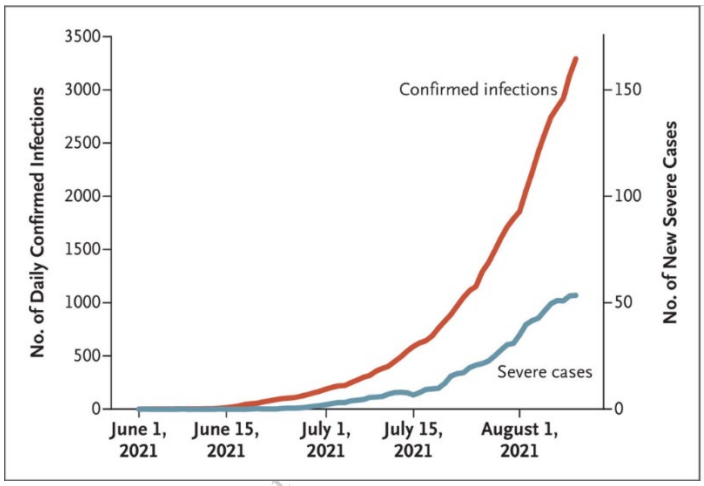
Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur

6.3 Résultats de l'essai clinique sur le booster du 17 septembre 2021

Le 25 août 2021, Pfizer a soumis un complément à sa demande de licence biologique (BLA) pour COMIRNATY afin d'obtenir l'autorisation d'administrer une dose de rappel environ 6 mois après les deux premières doses dite série primaire.

Le rapport clinique sur la **3ème dose ou booster** a été mis à disposition sur le site de la FDA le 17 septembre 2021 sur le lien : https://www.fda.gov/media/152161/download.

Pour justifier la nécessité d'une dose de rappel, la demande fait référence à plusieurs études d'observation établissant une diminution de la protection due à l'apparition de variants, notamment le delta, chez les personnes qui ont déjà reçu une série de deux doses.
La publication « Immunité décroissante après le vaccin BNT162b2 en Israël » Yair Goldberg and al. démontrait une augmentation des cas Covid, notamment des cas graves.



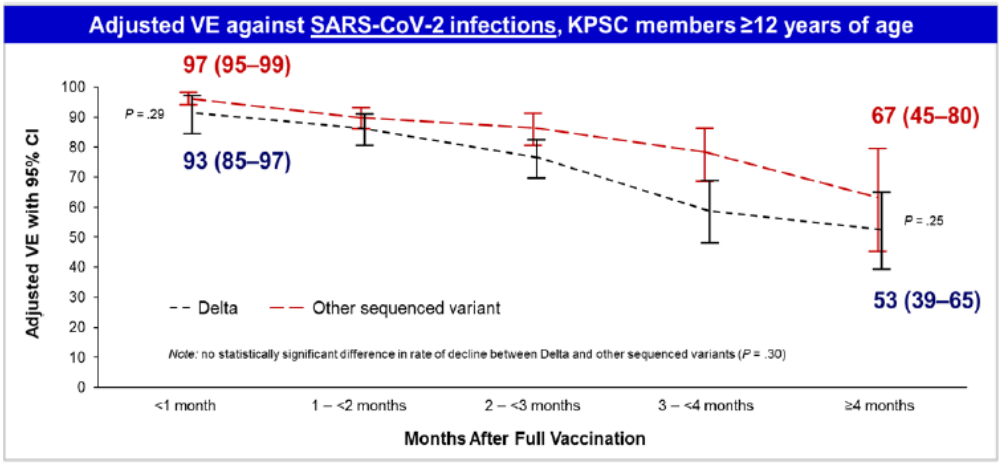
Source : https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114228

Ce rapport présente clairement la chute de l'efficacité des 2 doses initiales, l'efficacité annoncée de 95 % était de 53 % (IC 95% 39-65) sur le variant delta selon les études présentées.

Illustration 97 : Pfizer - Rapport clinique du 17 septembre 2021 – Efficacité vaccinale Ajustée chez les plus de 12 ans

Ce rapport fait l'objet d'un copyright
Accord de l'auteur

Figure 1. Adjusted VE Against SARS-CoV-2 Infections: KPSC Members ≥12 Years of Age



*Whole genome sequencing was performed on all PCR+ samples collected Mar 4, 2021 – Jul 21, 2021.

Concernant les résultats du rapport, ils ont été établis sur un sous-groupe d'un p**eu plus de 300 participants de l'essai pivotal** comme indiqué dans la section 2.2.2.1. Critères d'évaluation de l'immunogénicité et méthodes d'analyse - Sous-étude de rappel de phase 3 :

*« Dans la sous-étude de phase 3 du C4591001, la base de la démonstration de l'efficacité du rappel du BNT162b2 (dose 3) est **l'immunobriging : démonstration que la réponse immunitaire au BNT162b2 30 µg 1 mois après la dose 3 est non inférieure à celle observée 1 mois après la dose 2 (lorsque l'efficacité à 95 % a été établie dans l'analyse primaire de cette étude)**, sur la base des titres de neutralisation du SARS-CoV-2 à 50 % par rapport à la souche de référence chez les participants sans preuve antérieure d'infection par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 3.*

*Les critères de réussite de l'immunobridging comprenaient des marges préspécifiées pour le rapport des moyennes géométriques (GMR) et la séro-réponse. La non-infériorité a été évaluée sur la base du GMR des titres de neutralisation du SARSCoV- 2 un mois après la dose 3 par rapport à un mois après la dose 2, en utilisant une marge de 1,5 fois et en comparant l'estimation ponctuelle du GMR à 0,8. **La non-infériorité a été déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le GMR était > 0,67 et si l'estimation ponctuelle du GMR était ≥0,8**. La non-infériorité a également été évaluée sur la base de la différence entre les pourcentages de participants présentant une séro-réponse 1 mois après la dose 3 et 1 mois après la dose 2 en utilisant une marge de 10 %. La non-infériorité a été déclarée si la limite inférieure de l'IC à 97,5 % pour la différence entre les pourcentages de participants présentant une séro-réponse était supérieure à -10 %. »*

Illustration 98 : Pfizer - Rapport clinique du 17 septembre 2021 – Méthodes statistiques

Ce rapport est protégé par le droit d'auteur. Copyright et droits d'auteur.

In the Phase 3 substudy of C4591001, the basis for demonstrating BNT162b2 booster (Dose 3) effectiveness is immunobridging: demonstration that the immune response to BNT162b2 30 µg at 1 month after Dose 3 is noninferior to that observed at 1 month after Dose 2 (when 95% efficacy was established in the primary analysis for this study), based on SARS-CoV-2 50% neutralizing titers to the reference strain in participants without prior evidence of SARS-CoV-2 infection up to 1 month following Dose 3.[a]

The immunobridging success criteria included prespecified margins for the geometric mean ratio (GMR) and seroresponse. Noninferiority was assessed based on the GMR of SARS-CoV-2 neutralizing titers at 1 month after Dose 3 to 1 month after Dose 2 using a 1.5-fold margin and comparison of the point estimate of the GMR to 0.8. Noninferiority was declared if the lower bound of the 2-sided 97.5% CI for the GMR was >0.67 and the point estimate of the GMR was ≥0.8.

Noninferiority was also assessed based on the difference in percentages of participants with seroresponse at 1 month after Dose 3 and 1 month after Dose 2 using a 10% margin. Noninferiority was declared if the lower limit of the 97.5% CI for the difference in percentages of participants with seroresponse was greater than -10%.

The statistical analyses of immunogenicity data from Study C4591001 were based on the evaluable immunogenicity populations and all-available immunogenicity populations.

---

[a] Prior serological or virological evidence of SARS-CoV-2 infection was determined by N-binding antibody or nucleic acid amplification test (NAAT), respectively.

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être

Cela signifie qu'il suffit de démontrer que les taux d'anticorps après la dose 3 sont statistiquement non inférieurs à ceux de la dose 2 pour démontrer l'efficacité.
Il ne s'agit plus ici de compter le nombre de malades du Covid mais d'analyser uniquement les anticorps et d'en déduire une efficacité sur le nombre de malades.

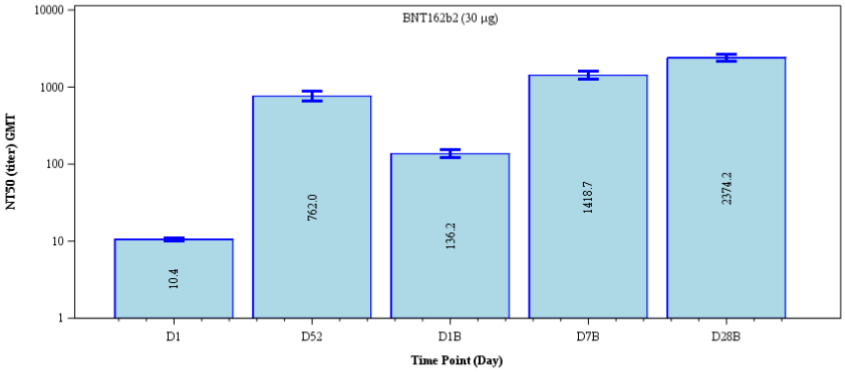
Pour rappel, les anticorps neutralisants ont été utilisés, faute de mieux, pour évaluer l'immunogénicité puisqu'aucun marqueur immunitaire n'avait été identifié pour établir une protection contre la COVID-19 selon le document « *Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19* »[3] rédigé par la FDA stipulait

Comme déjà vu dans le chapitre précédent, il n'y a pas de corrélation établie entre le niveau des anticorps et le fait de tomber malade à cause du virus SARS-CoV2.
Ce choix de critère d'efficacité est donc plus que discutable puisque démontrer une hausse des anticorps ne permet en rien de conclure que le vaccin empêche la maladie.
Cet essai n'est donc pas scientifiquement valide pour prouver l'efficacité du vaccin.

Pour en revenir aux résultats des dosages, ils étaient présentés au jour 1, avant la dose 1, au jour 52 soit après les 2 premières doses. Ils étaient ensuite remesurés avant l'administration de la dose 3 puis 7 jours après et 28 jours après, la barre étant plus haute pour un taux d'anticorps plus élevé.
On observe une baisse des anticorps entre J52 et avant administration du booster, indiquant clairement une baisse de la protection.

Illustration 99 : Pfizer - Rapport clinique du 17 septembre 2021 – Evolution du taux d'anticorps neutralisants

Figure 4. Geometric Mean Titers and 95% Confidence Intervals, Reference Strain SARS-CoV-2 Neutralization Assay – NT50 – Phase 3 – BNT162b2-Experienced Subjects Without Evidence of Infection up to 1 Month After Booster Dose Who Were Rerandomized to Receive 1 Booster Dose of BNT162b2 (30 µg) – Dose 3 Booster Evaluable Immunogenicity Population

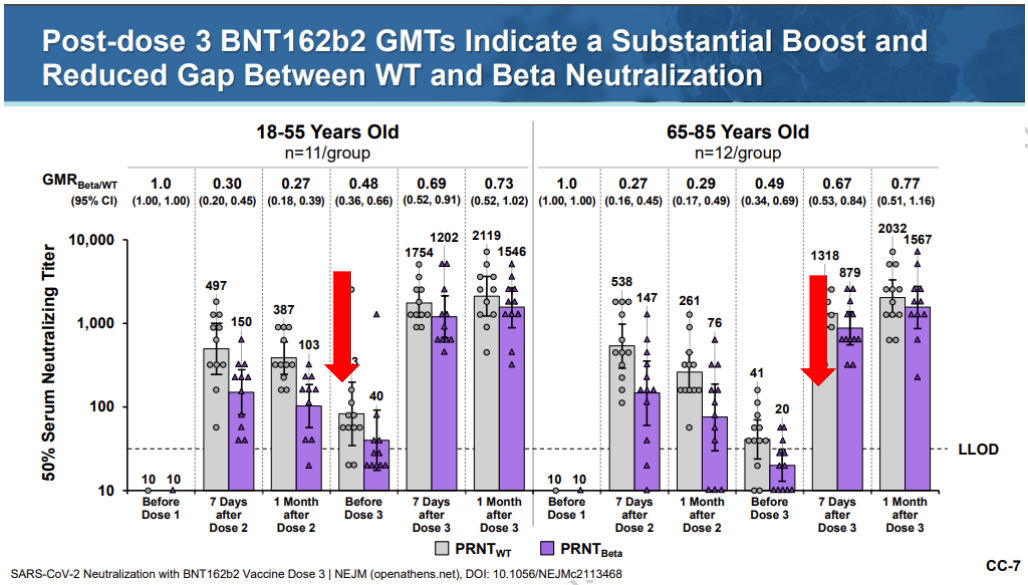


Abbreviations: B = booster vaccination; D = day; GMT = geometric mean titer; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
Note: Subjects who had no serological or virological evidence (up to 1 month after receipt of booster vaccination) of past SARS-CoV-2 infection (i.e., N-binding antibody [serum] negative at Visit 1, 3, 301, and 303 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1, 2, and 301) and had a negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit up to 1 month after booster vaccination were included in the analysis.
Note: Number within each bar denotes geometric mean titer.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 16AUG2021 (09:19) Source Data: advs Table Generation: 18AUG2021 (22:21)
(Data Cutoff Date: 17JUN2021, Database Snapshot Date: 27JUL2021) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_G1/advs_f002_nt50_p3_g1

[3] *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

Le 22 septembre 2021, Pfizer admettait 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 chute de protection du vaccin.

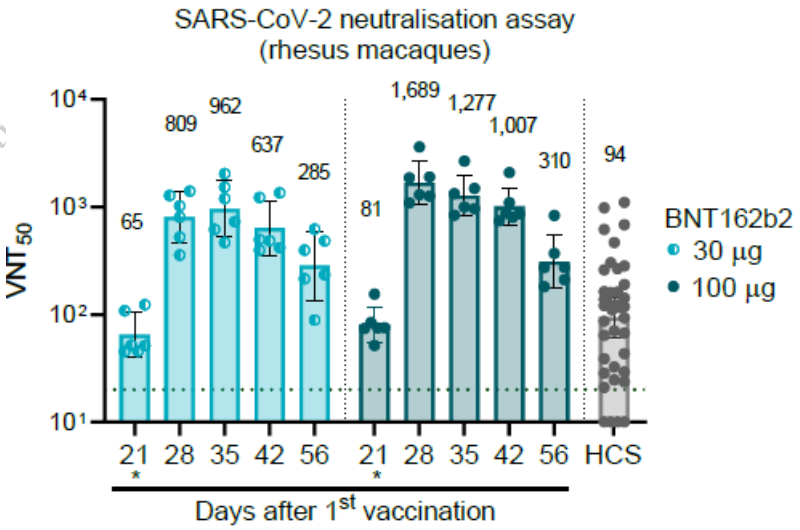
Illustration 100 : Pfizer - Présentation du 22 septembre 2021 – Evaluation de l'immunogénicité



Source: 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

Cette chute de l'immunité était pourtant prévisible puisqu'on l'obervait 2 mois après la dose 2 dans la pré-publication sur les singes du 8 septembre 2020.

Illustration 101 : Pfizer – Pre-publication du 8 septembre 2020– Evaluation des anticorps neutralisants sur les singes



Source: preprint https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.08.280818v1.full.pdf
Source: final https://www.nature.com/articles/s41586-021-03275-y
***Ce graphique se trouve** Uniquement dans l'article preprint mais pas dans le final*

https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-data-preclinical-studies-mrna

En résumé

Les résultats du sous-essai sur le booster démontre la chute de l'efficacité vaccinale que le laboratoire impute aux variants du SARS-CoV2.

Il démontre également la chute des anticorps 4 à 5 mois après la 2ème dose.

Cette chute des anticorps et donc de la protection **aurait pu être observée 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 2ème dose et 6 mois après la 2ème dose, ce qui paraît être le bon sens même pour un produit aussi innovant.

Le design de l'essai a donc bel et bien contribué à masquer cette chute, qui était pourtant prévisible

- dès l'obtention des résultats sur les singes
- et dès le premier rapport de décembre 2020, le taux d'anticorps mesuré à 2 mois après la dose 2 (J52) étant inférieur au taux de 1 mois après la dose 2 (J35).

Ne pas avoir prévu de mesurer les anticorps sur une longue période constitue un grave manquement voire une fraude méthodologique puisqu'aucune autorisation n'aurait été donnée sur un vaccin dont la protection dure maximum 6 mois.

Il est admis dans la publication à 6 mois qu'il n'y a pas de corrélation établie entre le niveau des anticorps et le fait de tomber malade à cause du virus SARS-CoV2.
Ce choix de critère d'efficacité est donc plus que discutable puisque démontrer une hausse des anticorps ne permet en rien de conclure que le vaccin empêche la maladie.
Cet essai n'est donc pas scientifiquement valide pour prouver l'efficacité du vaccin.

Malgré l'absence de corrélat établi entre le taux d'anticorps et la survenue de la maladie, la FDA autorisait le booster le 22 septembre 2021 pour

- les personnes âgées de 65 ans et plus,
- les personnes âgées de 18 à 64 ans présentant un risque élevé de développer une forme grave de COVID-19 et
- les personnes âgées de 18 à 64 ans dont l'exposition fréquente au SARS-CoV-2 en institution ou au travail les expose à un risque élevé de complications graves de COVID-19, y compris une forme grave de COVID-19.

https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-booster-dose-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-certain-populations

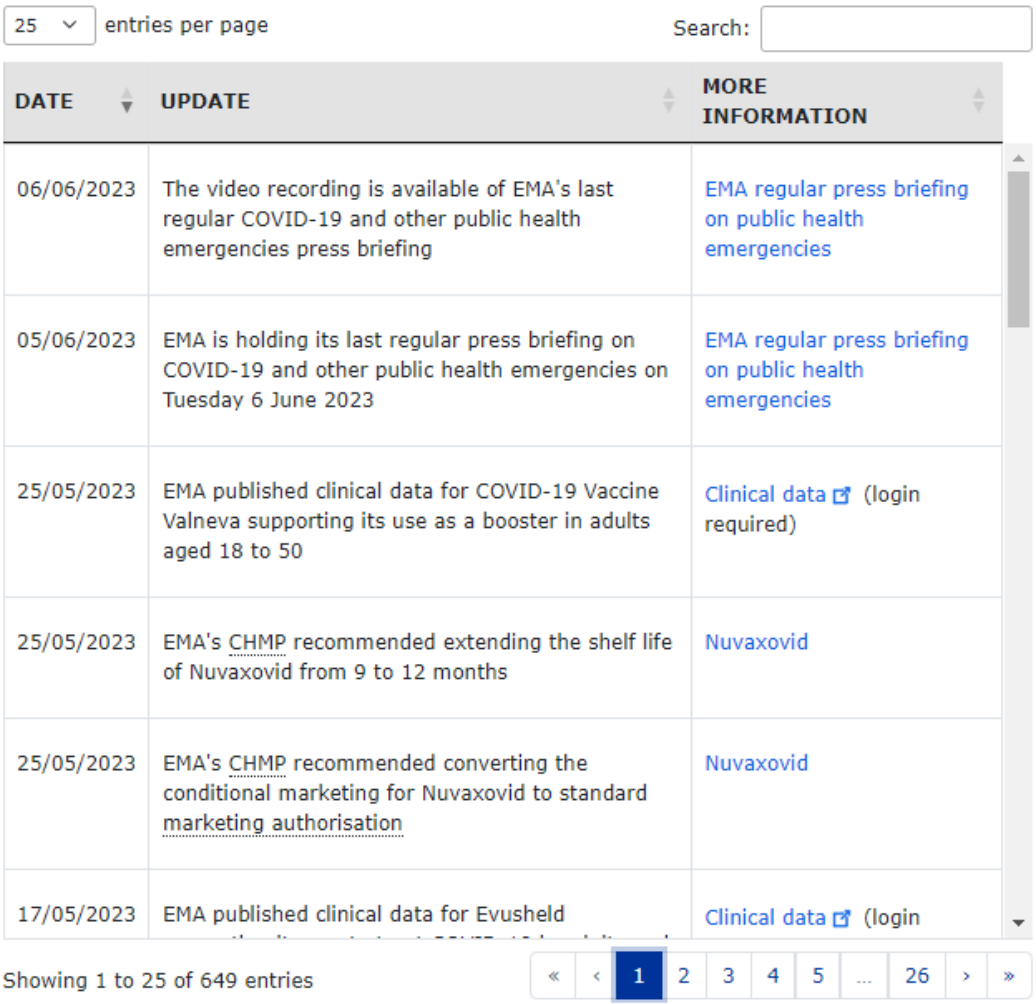
Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

6.4 Rapport clinique final du 28 juillet 2023

Le rapport clinique final ainsi que de nombreux documents relatifs à l'essai clinique peuvent être téléchargés sur le site de l'EMA sur le lien suivant après création d'un compte, https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/login
Note : pour créer un compte, https://register.ema.europa.eu/identityiq/help/selfregister.html

On notera que les rapports sont en accès libre mais qu'il est nécessaire de créer un compte pour récupérer les documents concernant les vaccins COVID.

Illustration 102 : EMA – Site Données cliniques – Liste des documents de l'EMA


25 entries per page

Search:

DATE	UPDATE	MORE INFORMATION
06/06/2023	The video recording is available of EMA's last regular COVID-19 and other public health emergencies press briefing	EMA regular press briefing on public health emergencies
05/06/2023	EMA is holding its last regular press briefing on COVID-19 and other public health emergencies on Tuesday 6 June 2023	EMA regular press briefing on public health emergencies
25/05/2023	EMA published clinical data for COVID-19 Vaccine Valneva supporting its use as a booster in adults aged 18 to 50	Clinical data (login required)
25/05/2023	EMA's CHMP recommended extending the shelf life of Nuvaxovid from 9 to 12 months	Nuvaxovid
25/05/2023	EMA's CHMP recommended converting the conditional marketing for Nuvaxovid to standard marketing authorisation	Nuvaxovid
17/05/2023	EMA published clinical data for Evusheld	Clinical data (login

Showing 1 to 25 of 649 entries

« ‹ 1 2 3 4 5 … 26 › »

Source ; https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-public-health-emergency-international-concern-2020-23/covid-19-latest-updates-archive

Le rapport a été mis à disposition sur le lien suivant par des personnes soucieuses de rendre accessibles les documents sans enregistrement ici
https://mega.nz/file/XJ5mGTQY#6sGKu79MXyJXxhiWlEYOOrxeuea1wSTRMO01cppULOQ

Illustration 103 : EMA – Site Données cliniques – Extrait des résultats de la recherche pour le vaccin COMIRNATY

Show 20 entries

	Name	Active substance	MAH Name	Product Status	Publication Date	Procedure Type	
☐	COMIRNATY	Tozinameran	BioNTech Manufacturing GmbH	Authorised	20/12/2023	Grouped Type II Variation	⌄
☐	COMIRNATY	Tozinameran	BioNTech Manufacturing GmbH	Authorised	19/12/2023	Type II variation	⌄
☐	COMIRNATY	Tozinameran	BioNTech Manufacturing GmbH	Authorised	19/09/2023	Line Extension	⌄
☐	COMIRNATY	COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)	BioNTech Manufacturing GmbH	Authorised	19/09/2023	Extension of Indication	⌄
☐	COMIRNATY	COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)	BioNTech Manufacturing GmbH	Authorised	17/05/2023	Type II variation	⌄

Au total, 245 documents sont disponibles au nom de BioNTech et non pas Pfizer comme l'indique le tableau suivant :

Illustration 104 : EMA – Site Données cliniques – Résultats de la recherche pour le vaccin COMIRNATY

Product Status	Publication Date	Procedure Type	AtcCode	Procedure Number	Number Of Documents
Authorised	20/12/2023	Grouped Type II Variation	J07BN01	EMEA/H/C/005735/II/0188/G	16
Authorised	19/12/2023	Type II variation	J07BN01	EMEA/H/C/005735/II/0187	11
Authorised	19/09/2023	Line Extension	J07BX03	EMEA/H/C/005735/X/0176	27
Authorised	19/09/2023	Extension of Indication	J07BN01	EMEA/H/C/005735/II/0177/G	2
Authorised	17/05/2023	Type II variation	J07BX03	EMEA/H/C/005735/II/0139	17
Authorised	17/05/2023	Type II variation	J07BX03	EMEA/H/C/005735/II/0160	10
Authorised	03/02/2023	Line Extension	J07BX03	EMEA/H/C/005735/X/0138	11
Authorised	23/01/2023	Line Extension	J07BX03	EMEA/H/C/005735/X/0147	6
Authorised	23/11/2022	Type II variation	J07BX03	EMEA/H/C/005735/II/0143	8
Authorised	09/11/2022	Type II variation	J07BX03	EMEA/H/C/005735/II/0141	2
Authorised	28/10/2022	Type II variation	J07BX03	EMEA/H/C/005735/II/0140	28
Authorised	25/10/2022	Type II variation	J07BX03	EMEA/H/C/005735/II/0129	10
Authorised	01/08/2022	Type II variation	J07BX03	EMEA/H/C/005735/II/0102	10
Authorised	21/07/2022	Type II variation	J07BX03	EMEA/H/C/005735/II/0104	3
Authorised	06/07/2022	Type II variation	J07BX03	EMEA/H/C/005735/II/0093	8

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne

Product Status	Publication Date	Procedure Type	AtcCode	Procedure Number	Number Of Documents
Authorised	02/06/2022	Type II variation	J07BX03	EMEA/H/C/005735/II/0111	2
Authorised	13/04/2022	Line Extension	J07BX03	EMEA/H/C/005735/X/0077	15
Authorised	16/02/2022	Extension of Indication	J07BX03	EMEA/H/C/005735/II/0030	12
Authorised	02/02/2022	Type II variation	J07BX03	EMEA/H/C/005735/II/0067	11
Authorised	02/02/2022	Type II variation	J07BX03	EMEA/H/C/005735/II/0036	17
Authorised	10/09/2021	Initial Marketing Authorisation	J07BX03	EMEA/H/C/005735/0000	19

A noter que la classe ATC pour Anatomic Therapeutic Classe a été modifié entre les autorisations.
La classe J07BN01 signifiant « *covid-19, vaccin à base d'ARN* »,
J ANTIINFECTIFS À USAGE SYSTÉMIQUE
J07 VACCINS
J07B VACCINS VIRAUX
J07BN Vaccins covid-19
Source
https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=J07BN&showdescription=no

a été remplacée par la classe J07BX01 « *vaccins contre la variole et la variole du singe* »
J07B VACCINS VIRAUX
J07BX Autres vaccins viraux
J07BX01 vaccins contre la variole et/ou la variole du singe
J07BX02 vaccins contre l'Ebola
J07BX04 vaccins contre le virus de la dengue
J07BX05 vaccins contre le virus respiratoire syncytial
J07BX06 vaccins contre l'entérovirus 71

https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=J07BX&showdescription=yes

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

6.4.1 Historique du protocole de l'essai clinique pivot (phase 3 n° C459001)

Le rapport clinique final de l'étude Pfizer fait état de toutes les dates de rapports cliniques ayant donné lieu à des soumissions.
L'essai clinique de phase 3 a débuté en avril 2020, le premier rapport a été soumis à la FDA le 01/10/2020, le rapport ayant donné à une autorisation de mise sur le marché date du 03/10/2020, les rapports suivants s'étalent d'avril 2021 à juillet 2023.

Illustration 105 : Pfizer – Rapport Clinique 2023– Historique des rapports

Regulatory Agency or Public Disclosure Identifier Number:	EudraCT 2020-002641-42 (NCT04368728)
CSR Version and Report Date:	

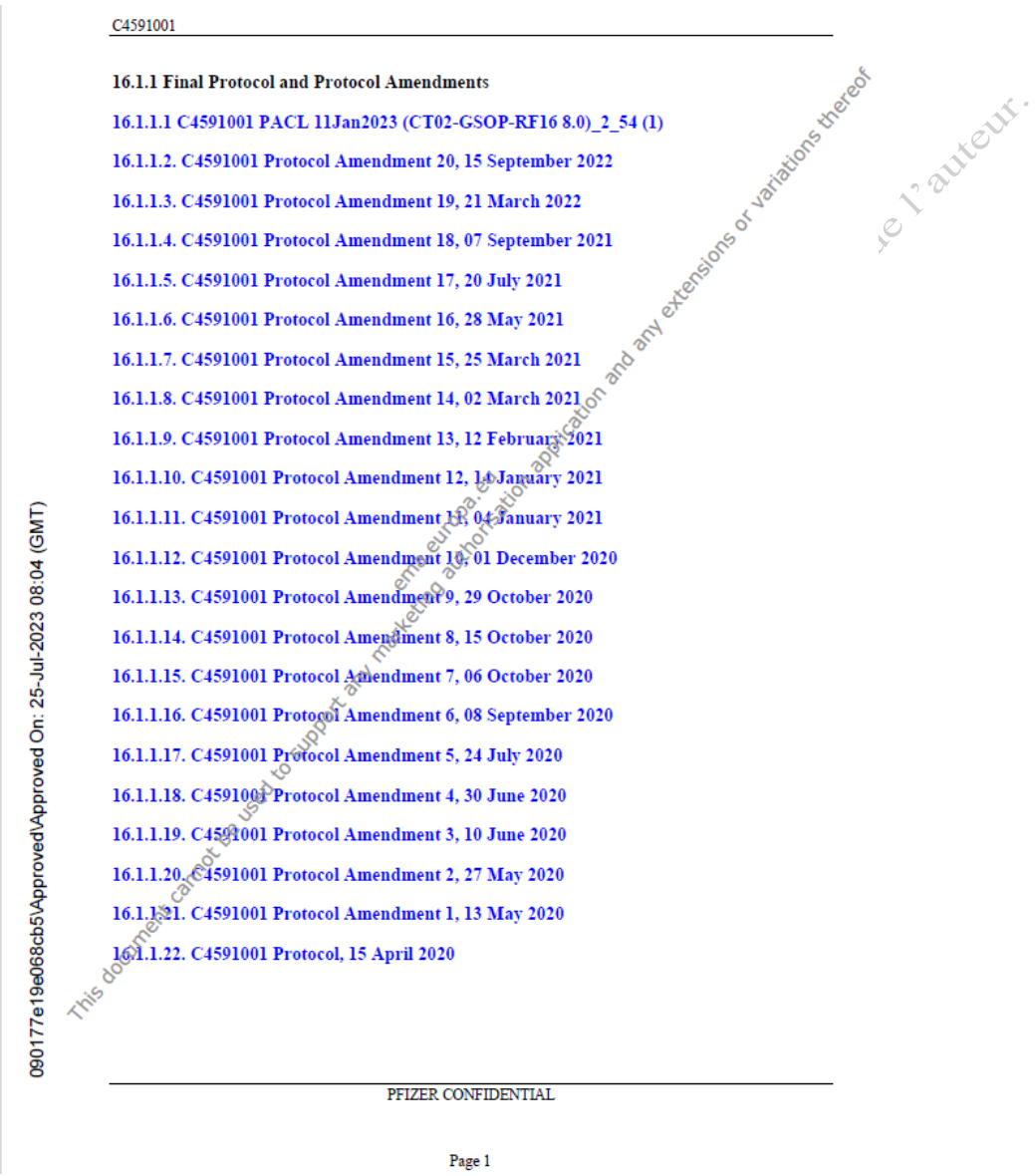
Document Version	Report Date
C4591001 Final Report Version 1.0	28 July 2023
C4591001 Interim Report – 6-Month Analysis – BNT162b2 Booster (Dose 3) – Participants 12 Through 15 Years of Age Version 1.0	13 January 2023
C4591001 Interim Report - BNT162b2$_{SA}$ VOC Booster Subset Version 1.0	20 May 2022
C4591001 Interim Report - BNT162b2 (30 µg) Booster (Dose 3) – Phase 1 (4-Month Update) and Phase 3 (6-Month Update) Version 1.0	19 May 2022
C4591001 Interim Report - Adolescent 6-Month Update Version 2.0	12 December 2021
C4591001 Interim Report – BNT162b2 Booster (Dose 3) Version 1.0	23 August 2021
C4591001 Interim Report - 6-Month Update Version 1.0	29 April 2021
C4591001 Interim Report - Adolescent Version 1.0	14 April 2021
C4591001 Final Analysis Interim Report Version 1.0	03 December 2020
C4591001 Interim Report Version 1.0	12 November 2020
C4591001 Interim Phase 1 Report Version 1.0	01 October 2020

This document cannot be used to support a marketing authorisation application and any extensions or variations thereof
Ce rapport f
de l'auteur.

Le protocole final de l'étude C4591001 a été publié sur le site de l'Agence européenne des médicaments (EMA) les 19 et 20 décembre 2023.

Le protocole initial a été déposé le 15 avril 2020, les différents amendements sont résumés page 1 du protocole :

Illustration 106 : Pfizer – Rapport Clinique 2023– Historique des amendements au protocole



C4591001

16.1.1 Final Protocol and Protocol Amendments

16.1.1.1 C4591001 PACL 11Jan2023 (CT02-GSOP-RF16 8.0)_2_54 (1)

16.1.1.2. C4591001 Protocol Amendment 20, 15 September 2022

16.1.1.3. C4591001 Protocol Amendment 19, 21 March 2022

16.1.1.4. C4591001 Protocol Amendment 18, 07 September 2021

16.1.1.5. C4591001 Protocol Amendment 17, 20 July 2021

16.1.1.6. C4591001 Protocol Amendment 16, 28 May 2021

16.1.1.7. C4591001 Protocol Amendment 15, 25 March 2021

16.1.1.8. C4591001 Protocol Amendment 14, 02 March 2021

16.1.1.9. C4591001 Protocol Amendment 13, 12 February 2021

16.1.1.10. C4591001 Protocol Amendment 12, 14 January 2021

16.1.1.11. C4591001 Protocol Amendment 11, 04 January 2021

16.1.1.12. C4591001 Protocol Amendment 10, 01 December 2020

16.1.1.13. C4591001 Protocol Amendment 9, 29 October 2020

16.1.1.14. C4591001 Protocol Amendment 8, 15 October 2020

16.1.1.15. C4591001 Protocol Amendment 7, 06 October 2020

16.1.1.16. C4591001 Protocol Amendment 6, 08 September 2020

16.1.1.17. C4591001 Protocol Amendment 5, 24 July 2020

16.1.1.18. C4591001 Protocol Amendment 4, 30 June 2020

16.1.1.19. C4591001 Protocol Amendment 3, 10 June 2020

16.1.1.20. C4591001 Protocol Amendment 2, 27 May 2020

16.1.1.21. C4591001 Protocol Amendment 1, 13 May 2020

16.1.1.22. C4591001 Protocol, 15 April 2020

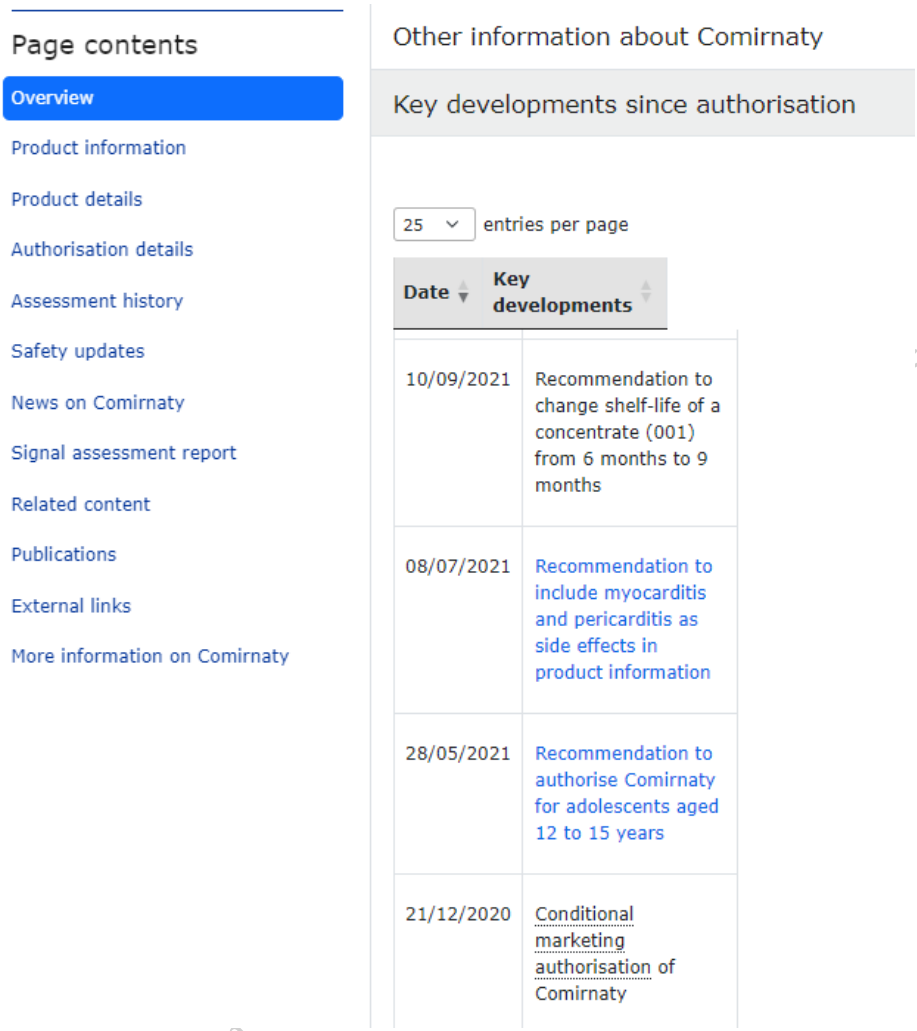
PFIZER CONFIDENTIAL

Page 1

090177e19e068cb5\Approved\Approved On: 25-Jul-2023 08:04 (GMT)
This document cannot be used to support any marketing authorisation application and any extensions or variations thereof
emea.europa.eu
de l'auteur.
Ce rapport

L'historique des changements sur le site clinicaltrial.gov fait état de 43 mises à jour, la date de début de l'étude est le 29 avril 2020, la date de fin étude estimée (Study Completion [Estimated]) étant fixée au 23 janvier 2023.
Source:
https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04368728?term=NCT04368728&draw=2&rank=1

L'historique des évaluations et autorisations de l'EMA se trouve ici
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty



Page contents

- Overview
- Product information
- Product details
- Authorisation details
- Assessment history
- Safety updates
- News on Comirnaty
- Signal assessment report
- Related content
- Publications
- External links
- More information on Comirnaty

Other information about Comirnaty

Key developments since authorisation

25 entries per page

Date	Key developments
10/09/2021	Recommendation to change shelf-life of a concentrate (001) from 6 months to 9 months
08/07/2021	Recommendation to include myocarditis and pericarditis as side effects in product information
28/05/2021	Recommendation to authorise Comirnaty for adolescents aged 12 to 15 years
21/12/2020	Conditional marketing authorisation of Comirnaty

Ce rapport fait l'objet d'un
l'auteur.

6.4.2 Vaccination du groupe placebo

La réglementation des essais cliniques a prévu la possibilité de donner le traitement à l'étude une fois son efficacité prouvée. Ceci se comprend facilement dans le cadre d'un essai testant un nouvel anti-cancéreux puiqu'il ne serait pas éthique de ne pas donner le nouveau traitement s'il s'est avéré plus efficace que les traitements sur le marché aux patients de l'autre groupe, cela représenterait une perte de chance pour leur guérison et/ou leur survie.

Dans le cadre des essais Covid-19, il ne s'agit ni de patients malades, ni de patients souffrant d'un cancer en phase terminale mais de volontaires pour la plupart en bonne santé. Le risque de developer un covid sévère, d'hospitalisation ou de décès a été largement commenté, il était extrêmement faible surtout pour les personnes jeunes. Il n'y avait donc à priori aucune urgence à vacciner les participants ayant reçu le placebo dans les essais covid.

La publication "**Considérations éthiques relatives à la levée de l'insu et à la vaccination des participants du groupe placebo de l'essai vaccinal COVID-19**" [4] argumente que les participants du groupe placebo, qui **croient** avoir été vaccinés peuvent modifier leur comportement, intentionnellement ou non, et relâcher les précautions à la suite des résultats publiés sur l'efficacité des vaccins. Ceci les exposerait donc à un risque accru de COVID-19.

Il s'agit donc de procéder à la levée de l'aveugle ou levée de l'insu au bout de quelques mois de suivi afin de connaître le type de produit administré, le vaccin ou le placebo, puis d'administrer les doses de vaccin aux participants ayant reçu le placebo.

Nous pouvons nous interroger sur ce raisonnement partiel car il vaut également pour le groupe ayant reçu le vaccin. Une fois le produit identifié, lorsque les personnes se rendront compte qu'elles ont bien été vaccinées, elles adopteront probablement un comportement plus risqué que les patients ayant reçu le placebo, se croyant protégées par le vaccin. L'efficacité sur la transmission n'ayant jamais été prouvée, vacciner les participants ayant reçu le placebo ne les protégeait en rien d'attrapper un Covid léger ou modéré, ce qui ne constitue donc pas un risque pour leur vie.

Malgré les critiques logiques que nous pouvons faire sur cette publication du 24 juin 2021, c'est le choix qui a été fait dans l'essai clinique Pfizer sans faire cas des problèmes méthodologiques associés.
Du point de vue méthodologique, la vaccination du groupe placebo induit un biais majeur dans l'évaluation du vaccin puisqu'elle supprime le groupe contrôle faussant non seulement les résultats d'efficacité mais aussi ceux de la tolérance.
Ce que reconnaît le laboratoir Pfizer dans le protocole final de l'essai clinique (Page 42)
"*En vertu de l'amendement 20 du protocole, étant donné que* ***l'étude est maintenant entièrement désaveuglée, sans bras de contrôle, ce qui la rend de nature observationnelle****, et que la période de surveillance active de la sécurité pour la majorité des participants est terminée, suite à l'accord avec la FDA et l'EMA, l'étude sera achevée de manière anticipée. Suite à l'approbation de l'amendement 20 du protocole, les participants actifs à l'étude seront informés de la fin anticipée de l'étude et la collecte de données sera interrompue*."

[4] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8264198/

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

Illustration 107 : Pfizer – Protocol de l'essai clinique Pfizer du 15 septembre 2022

PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines)
Protocol C4591001
Final Protocol Amendment 20, 15 September 2022

As part of protocol amendment 19, the study may be terminated early for reasons including but not limited to the increased access and availability of BNT162b2 in the real world, reducing the value of participant involvement and observation in this clinical trial. Further to this, participants who are offered the possibility to participate in a future study within the Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine development program will be discontinued from this study.

As of protocol amendment 20, because the study is now being fully unblinded with no control arm, making it observational in nature, and with the active safety surveillance period for the majority of participants completed, following agreement with the FDA and EMA, the study will be concluded early. Following approval of protocol amendment 20, active study participants will be informed of the early completion of the study and further data collection will be ceased.

Pfizer lui-même reconnaît que l'essai clinique n'en est plus un et qu'il <u>perd donc toute sa capacité méthodologique à prouver correctement l'efficacité et la tolérance</u> puisqu'il est transformé en simple étude observationnelle.

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être utilisé sans l'

6.4.3 Critère principal d'efficacité

Dans le rapport Clinique de juillet 2023, concernant le critère principal d'efficacité, on compte 2 868 participants avec un covid selon la méthode décrite 4.2 Caractéristiques de l'essai de phase 1-2-3 Pfizer.
Pour les participants vaccinés, on note 2 868 cas covid, 1 135 pour les participants ayant reçu le placebo, 4 144 participants ayant eu le placebo puis le vaccin, ont déclaré un COVID-19.

L'efficacité vaccinale n'est pas calculée puisque les périodes d'observation des 3 groupes de participants n'est pas identique rendant impossible toute comparaison.
Ceci confirme le biais majeur évoqué dans le paragraphe Vaccination du groupe placebo.

Illustration 108 : Pfizer – Rapport Clinique 2023– Critère d'efficacité, incidence des cas covid

Final Full Clinical Study Report
Protocol C4591001

Table 37. Incidence Rates of First COVID-19 Occurrence After Vaccination – All-Available Efficacy Population

	Vaccine Group								
	Original BNT162b2 (30 µg)			Original Placebo Prior to Crossover			Placebo Crossover to BNT162b2 (30 µg)		
Efficacy Endpoint	n1[a]	Surveillance Time[b] (n2[c])	IR (/1000 PY)[d]	n1[a]	Surveillance Time[b] (n2[c])	IR (/1000 PY)[d]	n1[a]	Surveillance Time[b] (n2[c])	IR (/1000 PY)[d]
First COVID-19 occurrence after vaccination	2868	27.429 (21300)	104.562	1135	9.036 (22362)	125.722	4144	24.501 (19527)	169.138

a. n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.
b. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. For the original
BNT162b2 arm, time period for COVID-19 case accrual is from the dose 1 vaccination date to the earliest of confirmed case, death, withdrawn from the study,
study completion date, or their first dose of BNT162b2SA vaccination. For original Placebo arm, the time period between vaccination in blinded period and the
crossover date is considered. For the Placebo crossover to BNT162b2 (30 µg) arm, the time period from first BNT162b2 vaccination is considered as the starting
point for surveillance.
c. n2 = Number of participants at risk for the endpoint.
d. Incidence rate (IR) is calculated as number of participants meeting the endpoint definition/total surveillance time across all participants at risk for the
endpoint within the specific group.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10MAR2023 (16:40) Source Data: adc19eu Table Generation: 17MAY2023 (00:35)
(Database Snapshot Date: 28APR2023) Output File: ./nda2_unblinded/C4591001_CSR/adc19ef_ve_overall_d1_aai

Ce rapport est la propriété de l'auteur.
Ce rapport est la propriété de l'auteur.
Ce rapport est la propriété de l'auteur.

Il est étonnant de lire dans la correspondance entre Pfizer et la FDA qu'en juin 2020, le laboratoire tablait initialement sur une efficacité de 20 %.

« *Pfizer reconnaît la position du CBER selon laquelle le critère de réussite pour l'efficacité devrait être basé sur la démonstration d'une efficacité vaccinale (EV) >30%, et un cadre statistique correspondant à ce critère est décrit ci-dessous.* ***Pfizer préfère toutefois conserver dans le protocole un critère basé sur la démonstration d'une efficacité du vaccin > 20 %, car les résultats de cette étude seront utilisés pour obtenir une licence auprès d'autres autorités réglementaires internationales qui pourraient accepter un seuil de 20 % pour l'efficacité du vaccin***.

Nous reconnaissons que le CBER pourrait en fin de compte exiger un VE >30% pour l'autorisation d'exercer aux États-Unis. Nous attendons avec impatience des discussions supplémentaires et un alignement avec le CBER sur ce sujet avant la levée de l'insu.

De plus, comme indiqué ci-dessous, l'utilisation d'une VE >30% plutôt que d'une VE >20% nécessite environ 50% de cas supplémentaires (selon les hypothèses de conception actuelles), ce qui est susceptible d'allonger la durée et/ou d'augmenter la complexité de l'étude.
D'un point de vue pratique, les deux approches nécessiteraient une VE observée d'environ 50 % pour satisfaire aux critères de réussite respectifs, sur la base du nombre de cas proposé.

Pour ces raisons, Pfizer maintient que le seuil initial est approprié. »

Le 8 juillet 2020, la FDA demandait au laboratoire un seuil d'efficacité minimale de 50 %

« *Comme nous l'avons déjà indiqué,* ***nous ne sommes pas d'accord avec un critère de réussite défini comme la limite inférieure de l'évaluation de l'efficacité > 20 %****. Pour garantir qu'un vaccin largement déployé est plus que modestement efficace, nous demandons que le critère de réussite soit défini comme équivalent à une estimation ponctuelle du critère d'efficacité primaire d'au moins 50 % et à la limite inférieure de l'IC 95 % ajusté à l'alpha autour de cette estimation ponctuelle de >30 %.*»

Ce document fait partie des informations rendues publiques sur décision judiciaire.

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

Illustration 109 : Correspondance Pfizer-EMA- Efficacité vaccinale envisagée

090177e193aefb15\Approved\Approved On: 10-Jun-2020 17:38 (GMT)

Phase 2b safety and immunogenicity analysis

It is anticipated that up to 3000 subjects (1500 active, 1500 placebo) will have completed a 1-month post-dose 2 visit in September 2020 for at least one candidate vaccine, and that clinical data together with immunogenicity (including virus neutralizing assay results) on a subset would be available within a few weeks. As enrollment would continue during this analysis at a substantial rate, this could be supplemented by safety data on an additional 3000 participants (1500 active, 1500 placebo) within 60 days. This analysis would be performed and reported by a defined unblinded team separate from staff managing the clinical study as blinded assessment of efficacy would continue.

Efficacy interim and final analyses

The primary efficacy analysis will be efficacy against COVID-19 at least 14 days after the last dose of vaccine in participants without evidence of prior SARS-CoV-2 infection at baseline, as such infection induces strong neutralizing antibody responses likely to prevent further infection (Okba et al. 2020).

Pfizer acknowledges CBER's position that the criterion of success for efficacy should be based on demonstrating vaccine efficacy (VE) >30%, and a statistical framework corresponding to this criterion is described below. Pfizer's preference, however, is to retain a criterion based on demonstrating VE >20% in the protocol because results from this study will be used to seek licensure from other global regulatory authorities who may accept a threshold of 20% for VE. We acknowledge that CBER may ultimately require VE >30% for US licensure. We look forward to additional discussions and alignment with CBER on this topic prior to unblinding.

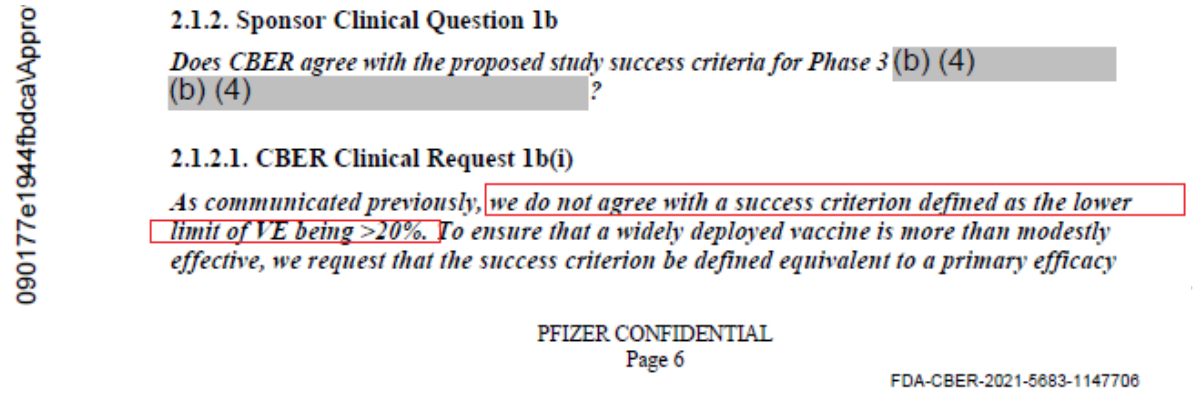
FDA-CBER-2021-5683-1147686

Also, as shown below, using VE >30% rather than VE >20% requires approximately 50% more cases (under current design assumptions), which is likely to extend the length and/or increase the complexity of the study. From a practical perspective, both approaches would require an observed VE of approximately 50% to meet the respective success criteria, based on the proposed number of cases. For these reasons, Pfizer maintains that the original threshold is appropriate.

Source :
https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/10/125742_S1_M1_meeting-correspondence.pdf

Ce rapport fait

Illustration 110 : Correspondance Pfizer-EMA- Efficacité vaccinale demandée par la FDA



090177e1944fbdca\Appro

2.1.2. Sponsor Clinical Question 1b

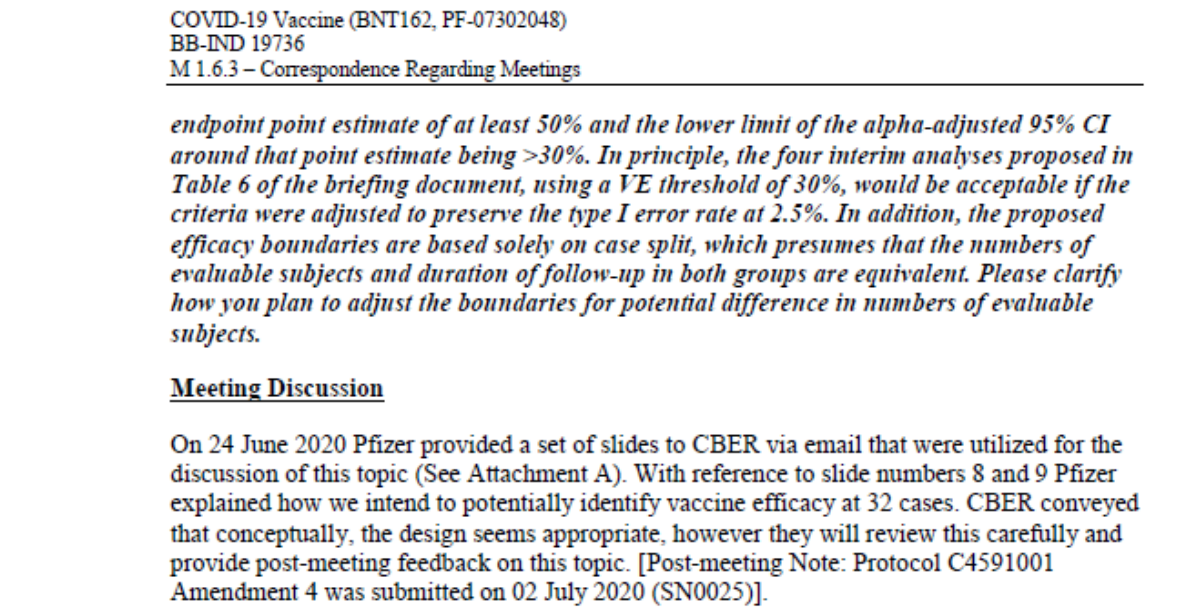
Does CBER agree with the proposed study success criteria for Phase 3 (b) (4) (b) (4) *?*

2.1.2.1. CBER Clinical Request 1b(i)

As communicated previously, we do not agree with a success criterion defined as the lower limit of VE being >20%. To ensure that a widely deployed vaccine is more than modestly effective, we request that the success criterion be defined equivalent to a primary efficacy

PFIZER CONFIDENTIAL
Page 6

FDA-CBER-2021-5683-1147706



COVID-19 Vaccine (BNT162, PF-07302048)
BB-IND 19736
M 1.6.3 – Correspondence Regarding Meetings

endpoint point estimate of at least 50% and the lower limit of the alpha-adjusted 95% CI around that point estimate being >30%. In principle, the four interim analyses proposed in Table 6 of the briefing document, using a VE threshold of 30%, would be acceptable if the criteria were adjusted to preserve the type I error rate at 2.5%. In addition, the proposed efficacy boundaries are based solely on case split, which presumes that the numbers of evaluable subjects and duration of follow-up in both groups are equivalent. Please clarify how you plan to adjust the boundaries for potential difference in numbers of evaluable subjects.

Meeting Discussion

On 24 June 2020 Pfizer provided a set of slides to CBER via email that were utilized for the discussion of this topic (See Attachment A). With reference to slide numbers 8 and 9 Pfizer explained how we intend to potentially identify vaccine efficacy at 32 cases. CBER conveyed that conceptually, the design seems appropriate, however they will review this carefully and provide post-meeting feedback on this topic. [Post-meeting Note: Protocol C4591001 Amendment 4 was submitted on 02 July 2020 (SN0025)].

Source :
https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/10/125742_S1_M1_meeting-correspondence.pdf

Ce rapport fait l'objet

6.4.4 Efficacité sur les cas sévères

Les résultats d'efficacité sur les cas sévères ne sont plus présentés dans le rapport final, pourquoi ?

6.4.5 Efficacité du vaccin contre l'infection asymptomatique par le SARS-CoV-2

L'efficacité contre l'infection asymptomatique par le SRAS-CoV-2 faisait partie des critères secondaires d'efficacité.
Le rapport clinique final indique également que
44 cas ont été comptabilisés sur la population des 3921 participants (2092 dans le groupe BNT162b2 et 1829 dans le groupe placebo) sans preuve d'infection jusqu'au début de la période de surveillance asymptomatique (janvier 2021)**.**

La VE estimée était de 37,2 % (IC à 95 % bilatéral : -20,0 %, 66,7 %) (tableau 33).
L'IC (intervalle de confiance) allant de -20 à 66.7 %, aucune efficacité n'est donc statistiquement démontrée sur ce critère.

« *l'efficacité contre l'infection asymptomatique par le SRAS-CoV-2 était de* ***40,4 % (IC à 95 % bilatéral : -10,8 %, 67,8 %)*** *pour la dose 2 dans la population dont l'efficacité est entièrement disponible ».*
L'IC allant de -10.8 à 66.8 %, aucune efficacité n'est donc statistiquement démontrée sur ce critère.

Illustration 111 : Pfizer – Rapport Clinique 2023– Critère d'efficacité contre l'infection asymptomatique

5. EVALUATION OF RESPONSE TO STUDY INTERVENTION

5.1. Efficacy

5.1.1. Phase 2/3

5.1.1.1. Vaccine Efficacy Against Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection

Vaccine Efficacy in Participants Without Evidence of SARS-CoV-2 Infection

For the secondary efficacy endpoint, VE for BNT162b2 30 µg (2-dose primary series) against asymptomatic SARS-CoV-2 infection was evaluated in participants without evidence of infection up to the start of the asymptomatic surveillance period (January 2021). Note that the median time between Dose 2 and the start of the asymptomatic surveillance period was 2.9 months for participants in the United States and 5.3 months for participants in Argentina. Cases were counted from the start of the asymptomatic surveillance period.

Among participants included in the evaluable efficacy (asymptomatic surveillance) population, 3921 participants (2092 in BNT162b2 group and 1829 in placebo group) did not have evidence of infection with SARS-CoV-2 prior to the start of the asymptomatic surveillance period (Table 25). There were 24 asymptomatic SARS-CoV-2 infections in the BNT162b2 (30 µg) group compared to 20 infections reported in the placebo group. The estimated VE was 37.2% (2-sided 95% CI: -20.0%, 66.7%) (Table 33). This descriptive analysis was limited by the accrual of only 44 cases total, resulting in a wide 2-sided 95% CI and limiting the precision of this estimate.

VE against asymptomatic SARS-CoV-2 infection was 40.4% (2-sided 95% CI: -10.8%, 67.8%) for Dose 2 all-available efficacy population (Supplemental Table 14.27 and Supplemental Table 14.28).

Ce r… …rt any marketing authorisation application and any extensions or variations …ise dans l'accord de l'auteur.

Illustration 112 : Pfizer – Rapport Clinique 2023– Critère d'efficacité contre l'infection asymptomatique basée sur les résultats du laboratoire centralisé NAAT

Table 33. Vaccine Efficacy – Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection Based on Central Laboratory–Confirmed NAAT Result – Subjects Without Evidence of Infection Prior to the Start of the Asymptomatic Surveillance Period – Evaluable Efficacy (Asymptomatic Surveillance) Population

	Vaccine Group (as Randomized)					
	BNT162b2 (30 µg) (N[a]=2092)		Placebo (N[a]=1829)			
Efficacy Endpoint	n[b]	Surveillance Time[c]	n[b]	Surveillance Time[c]	VE (%)	(95% CI[d])
Asymptomatic SARS-CoV-2 infection based on central laboratory–confirmed NAAT result during asymptomatic surveillance period	24	0.383	20	0.200	37.2	(-20.0, 66.7)

Abbreviations: NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein–binding; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.
Note: Subjects who had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection (i.e, negative N-binding antibody [serum] result at Visits 1 and 201, SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visits) prior to the start of the asymptomatic surveillance period were included in the analysis.
a. N = number of subjects in the specified group.
b. n = 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. Time period for case accrual is from the start of the asymptomatic surveillance period to the end of the surveillance period.
d. Two-sided confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10MAR2023 (16:40) Source Data: adc19nat Table Generation: 18JUL2023 (22:33)
(Snapshot Date: 28APR2023) Output File: nda2 unblinded/C4591001 ASYMP CSR/adc19nat ve as nat wo pd2 eval

Ce rapport fait l'objet d'un copyright
Marketing authorisation application and any extensions or variations thereof

6.4.6 Efficacité du vaccin contre la non-séroconversion au SARS-CoV-2

L'efficacité contre la non séroconversion est basée sur le dosage des anticorps par sérologie anti-nucléocapcide que nous avons évoquée à maintes reprises dans ce document.

Parmi les participants inclus dans la population déterminée comme étant évaluable de l'efficacité (séroconversion), 41 564 participants (20 872 dans le groupe BNT162b2 et 20 692 dans le groupe placebo) n'avaient pas de preuve d'infection par le SRAS-CoV-2 avant leur inclusion dans l'essai selon le test de liaison à l'azote post-dose 2.

Après 2 doses, on compte **612 infections par le SRAS-CoV-2 dans le groupe BNT162b2 (30 µg) et 608 dans le groupe placebo**.
Malgré ce faible écart de 4 participants, l'efficacité vaccinale estimée sur les maladies asymptomatiques était de 52,9 % (IC à 95 % bilatéral : 47,2 %, 57,9 %).

Illustration 113 : Pfizer – Rapport Clinique 2023– Critère d'efficacité contre l'infection asymptomatique basée sur la sérologie anti-nucléocapcide

Final Full Clinical Study Report
Protocol C4591001

Table 35. Vaccine Efficacy – Asymptomatic Infection Based on N-Binding Antibody Seroconversion – Subjects Without Evidence of Infection Prior to the First Post–Dose 2 N-Binding Test – Evaluable Efficacy (Seroconversion) Population

	Vaccine Group (as Randomized)					
	BNT162b2 (30 µg) (N[a]=20872)		Placebo (N[a]=20692)			
Efficacy Endpoint	n[b]	Surveillance Time[c]	n[b]	Surveillance Time[c]	VE (%)	(95% CI[d])
Asymptomatic infection based on N-binding antibody seroconversion after Dose 2	612	13.840	608	6.481	52.9	(47.2, 57.9)

Abbreviations: NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein–binding; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.
Note: Subjects who had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection before Dose 2 (ie, negative N-binding antibody [serum] result at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2) and had a negative NAAT (nasal swab) result at any unscheduled visit and without any important protocol deviation prior to the first post–Dose 2 N-binding test result were included in the analysis.
a. N = number of subjects in the specified group.
b. n = 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. Time period for case accrual is from Dose 2 to the end of the surveillance period.
d. Two-sided confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10MAR2023 (16:40) Source Data: adc19asm Table Generation: 18JUL2023 (22:31)
(Snapshot Date: 28APR2023) Output File: /nda2 unblinded/C4591001 ASYMP CSR/adc19asm ve as nig pd2 eval

Il convient de noter que la durée de surveillance dans le groupe placebo était plus courte que dans le groupe BNT162b2.

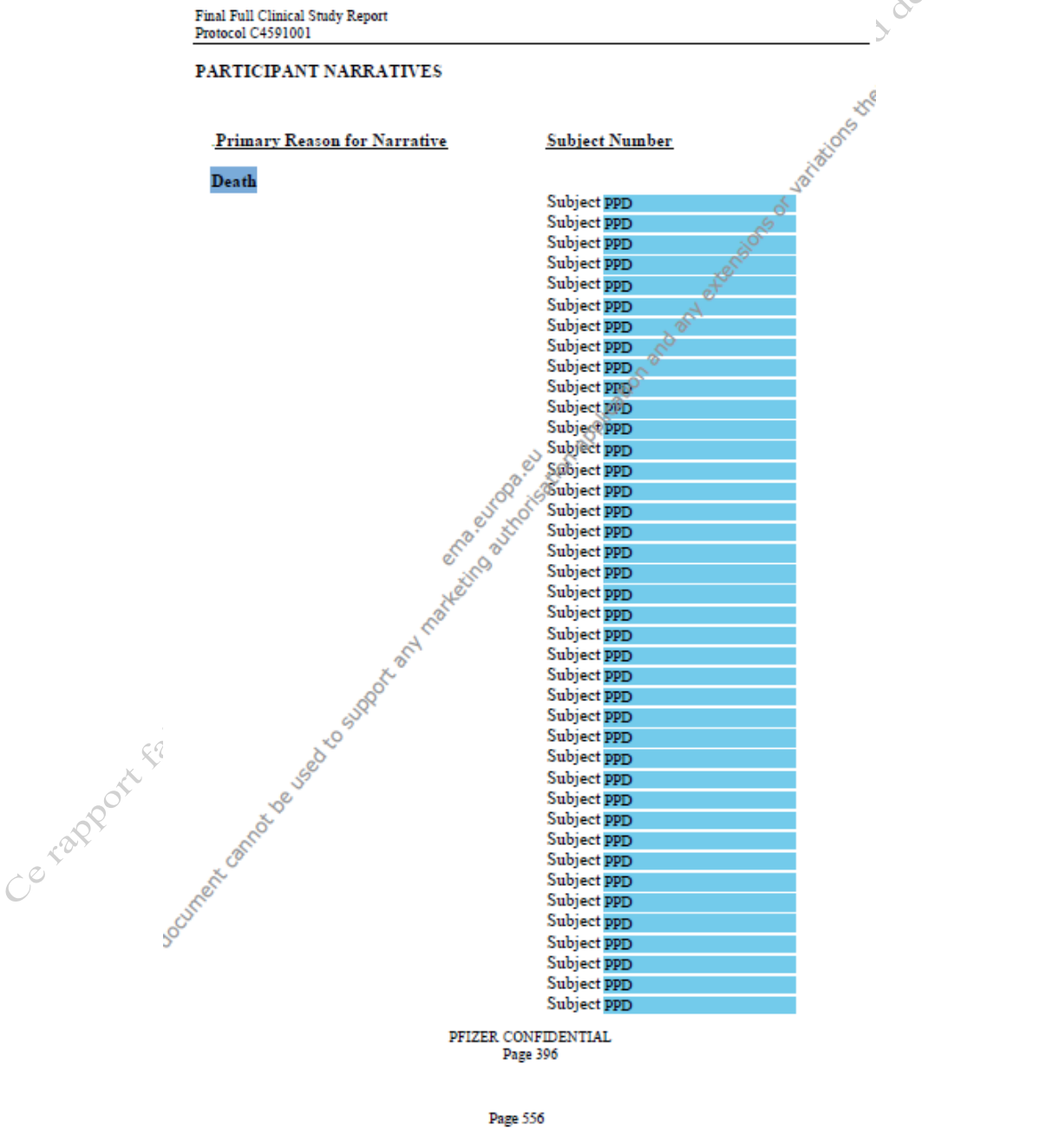
Les résultats de la séroconversion sur l'ensemble des infections asymptomatiques ET symptomatiques n'est pas fourni.
Fort commode puisqu'ils auraient permis de comparer l'efficacité obtenue par comptage des cas selon la méthode choisie dans le protocole aux cas objectifs donnés par une prise de sang, c'est-à-dire le nombre de cas covid réel quelle que soit la symptomatologie. Un manquement de plus. Pourquoi ce résultat n'est-il pas fourni ?

6.4.7 Analyse de la tolérance – Les décès

Le nombre de décès n'est pas clairement indiqué dans le rapport clinique mais il a été rendu possible de retrouver certains identifiants-patients, de reconstituer leur historique en connaissance de la nature des produits administrés et des événements indésirables survenus depuis cette 1ière injection à partir des narratifs. Pour rappel, les narratifs des dèces sont une section obligatoire dans tout rapport clinique.

Sur les pages 556, 557, 558 et 559, on compte respectivement, 40, 46, 45 et 39 décès, soit 170 décès au total.

Illustration 114 : Pfizer – Rapport Clinique de juillet 2023– Liste des participants décèdés – page 1



Final Full Clinical Study Report
Protocol C4591001

PARTICIPANT NARRATIVES

Primary Reason for Narrative	Subject Number
Death	Subject PPD
	Subject PPD
	Subject PPD

Illustration 115 : Pfizer – Rapport Clinique de juillet 2023– Liste des participants décèdés – page 2

Subject	PPD
Subject	PPD
Subject	PPD

Illustration 116 : Pfizer – Rapport Clinique de juillet 2023– Liste des participants décèdés – page 3

Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD (also Ischemic Stroke)
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD

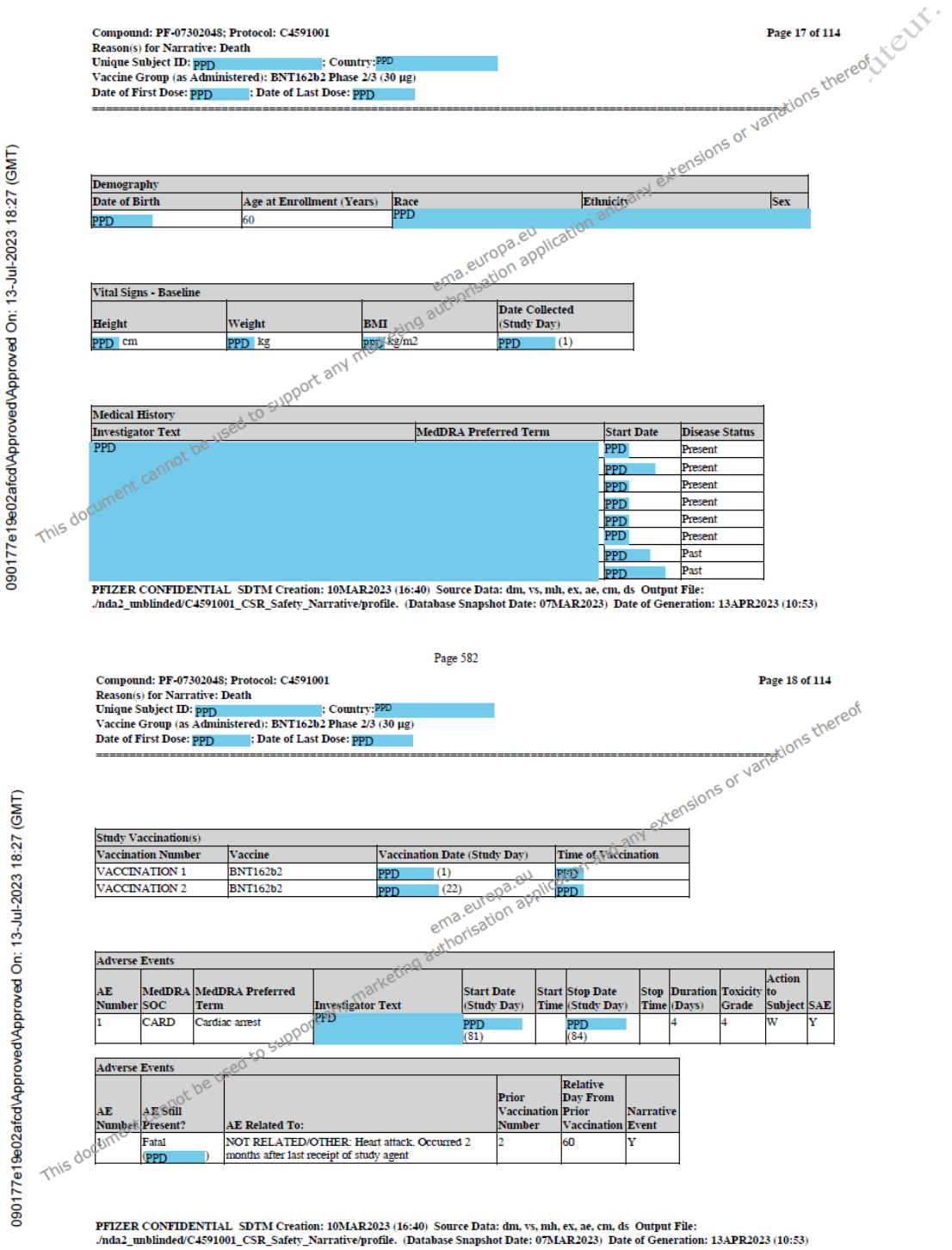
090177e19e2baf81\Approved\Approved On: 31-Jul-2023 07:57 (GMT)
This document cannot be used to support any marketing authorisation application and any extensions or variations thereof
ema.europa.eu
auteur.
Ce rapport

Illustration 117 : Pfizer – Rapport Clinique de juillet 2023– Liste des participants décèdés – page 4

Subject PPD
Subject PPD
Subject PPD

A partir des informations notées dans les narratifs, il est possible de retrouver quelques identifiants patients ainsi que le produit administré, le jour du décès par rapport à la première vaccination. Nous pouvons ainsi retrouver le nombre de doses reçues avant le décès.
Dans l'exemple ci-dessous, le participant a reçu 2 doses, les jours 1 et 22 de l'étude, il décède d'un arrêt cardiaque survenu 81 jours après la dose 1. A noter que toutes les informations permettant d'identifier le participant ont été masqués (Date de naissance, âge, poids, Indice de Masse Corporelle, éthnicité, antécédents, dates de vaccination…

Illustration 118 : Pfizer – Rapport Clinique de juillet 2023 – Exemple de narratif



Compound: PF-07302048; Protocol: C4591001 Page 17 of 114
Reason(s) for Narrative: Death
Unique Subject ID: PPD ; Country: PPD
Vaccine Group (as Administered): BNT162b2 Phase 2/3 (30 µg)
Date of First Dose: PPD ; Date of Last Dose: PPD

Demography				
Date of Birth	Age at Enrollment (Years)	Race	Ethnicity	Sex
PPD	60	PPD		

Vital Signs - Baseline			
Height	Weight	BMI	Date Collected (Study Day)
PPD cm	PPD kg	PPD kg/m2	PPD (1)

Medical History			
Investigator Text	MedDRA Preferred Term	Start Date	Disease Status
PPD		PPD	Present
		PPD	Present
		PPD	Present
		PPD	Present
		PPD	Present
		PPD	Present
		PPD	Past
		PPD	Past

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10MAR2023 (16:40) Source Data: dm, vs, mh, ex, ae, cm, ds Output File:
./nda2_unblinded/C4591001_CSR_Safety_Narrative/profile. (Database Snapshot Date: 07MAR2023) Date of Generation: 13APR2023 (10:53)

Page 582

Compound: PF-07302048; Protocol: C4591001 Page 18 of 114
Reason(s) for Narrative: Death
Unique Subject ID: PPD ; Country: PPD
Vaccine Group (as Administered): BNT162b2 Phase 2/3 (30 µg)
Date of First Dose: PPD ; Date of Last Dose: PPD

Study Vaccination(s)			
Vaccination Number	Vaccine	Vaccination Date (Study Day)	Time of Vaccination
VACCINATION 1	BNT162b2	PPD (1)	PPD
VACCINATION 2	BNT162b2	PPD (22)	PPD

Adverse Events											
AE Number	MedDRA SOC	MedDRA Preferred Term	Investigator Text	Start Date (Study Day)	Start Time	Stop Date (Study Day)	Stop Time	Duration (Days)	Toxicity Grade	Action to Subject	SAE
1	CARD	Cardiac arrest	PPD	PPD (81)		PPD (84)		4	4	W	Y

Adverse Events				
AE Number	AE Still Present?	AE Related To:	Prior Vaccination Number	Relative Day From Prior Vaccination	Narrative Event
1	Fatal (PPD)	NOT RELATED/OTHER: Heart attack. Occurred 2 months after last receipt of study agent	2	60	Y

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10MAR2023 (16:40) Source Data: dm, vs, mh, ex, ae, cm, ds Output File:
./nda2_unblinded/C4591001_CSR_Safety_Narrative/profile. (Database Snapshot Date: 07MAR2023) Date of Generation: 13APR2023 (10:53)

Page 583

090177e19e02afcd\Approved\Approved On: 13-Jul-2023 18:27 (GMT)
This document cannot be used to support any marketing authorisation application and any extensions or variations thereof
ema.europa.eu

Sur la base des narratifs, nous pouvons néanmoins retrouver les décès par produit et par événement indésirable.

On compte 85 décès dans le groupe vacciné dès le début de l'étude et, 62 décès parmi les participants qui ont reçu le placebo puis le vaccin, comme prévu par le protocole (voir 6.4.1), soit au total 147 décès post administration du BNT162b2.

Pour ceux ayant reçu uniquement le BNT162b2, la raison du décès est inconnue pour 10 participants.
14 décès font suite à un arrêt cardiaque, une insuffisance cardiaque congestive, un arrêt cardio-respiratoire, un infarctus du myocarde ou infarctus aigu du myocarde, 3 des participants ayant reçu 3 doses.
Le délai moyen de survenue du décès est de 345 jours allant de 4 à 755 jours.
Sur les 240 événement indésirables reportés, on compte 34 événements cardiaques, 27

Chez les participants ayant reçu le placebo puis le BNT162b2, nous comptons 16 décès de raison inconnue.
Le délai moyen de survenue du décès est de 428 jours à partir de la première injection de placebo ; en prenant la première vaccination avec le BNT162b2, ce délai passe à 281 jours.
8 décès sont dus à des arrêts cardiaques, arrêt cardio-respiratoire, insuffisance cardiaque congestive ou autre problèmes cardiaques, 4 participants n'ayant reçu qu'une dose de BNT162b2.

Concernant les participants n'ayant reçu que du placebo, nous comptons 23 décès, la plupart pouvant être identifiés dans la base de données, **1 seul est de cause inconnue**.

Sur un total de 148 décès post administration du BNT162b2, il est fort étonnant que la cause du décès soit indéterminée pour 16 d'entre eux, soit, plus de 10 % !
Ce qui est peu habituel dans les essais cliniques et totalement impardonable pour un essai de cette importance.

Les effets indésirables les plus fréquemment reportés pour les participants ayant reçu le BNT162b2 sont de nature cardiaques (51), sont des troubles généraux et affections au site d'administration (58), troubles infectieux (50) et des cancers (32).

Dans le groupe placebo, on note 7 COVID-19, soit 30.5 %, 2 pour le groupe BNT162b2 et 1 seul pour les participants placebo-BNT162b2.

Le laboratoire a donc bien pris soin d'obtenir les résultats des tests PCR pour le placebo contrairement aux autres groupes.
On note 4 décès par BPCO, Pneumonie ou insuffisance respiratoire aiguë pour le groupe placebo-BNT162b2 et 3 pour le groupe BNT162b2 sans qu'un test n'ait été réalisé pour exclure le COVID-19. Ceci confirme la différence de gestion des participants déjà mise en évidence dans la section 6.1.2.4.

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

Illustration 119 : Nombre d'effets indésirables par Système organe élaborée selon le Rapport Clinique du 28 juillet 2023

	BNT162b2 **N=85 décès**	**Placebo puis BNT162b2** **N=62 décès**	**Placebo** **N=23 décès**
CARD Troubles cardiaques	34	17	9
GENRL Troubles généraux et affections au site d'administration	27	31	5
INFEC Infections et infestations	25	25	13
NEOPL Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)	25	7	3
INJ&P Blessures, empoisonnements et complications procédurales	17	12	5
GASTR Troubles gastro-intestinaux	16	13	3
VASC Troubles vasculaires	15	4	2
RESP Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	13	15	3
MUSC Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	12	7	2
HEPAT Troubles hépatobiliaires	11	1	0
NERV Troubles du système nerveux	10	10	5
INV Investigations	9	1	0
PSYCH Troubles psychiatriques	6	4	1
RENAL Troubles rénaux et urinaires	5	6	0
METAB Troubles du métabolisme et de la nutrition	4	2	1
SKIN Affections de la peau et du tissu sous-cutané	4	2	0
BLOOD Troubles du système sanguin et lymphatique	3	0	0
EAR Troubles de l'oreille et du labyrinthe	1	0	0
EYE Troubles oculaires	1	1	0
REPRO Troubles de l'appareil reproducteur et du sein	1	0	0
IMMUN Troubles du système immunitaire	0	1	0
SOCCI Circonstances sociales	0	1	0
NOMBRE TOTAL D'EFFETS INDESIRABLES	**240**	**160**	**52**

Note : plusieurs effets indésirables peuvent être notés pour 1 décès

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

Illustration 120 : Pfizer – Liste des participants décédés élaborée selon le Rapport Clinique de juillet 2023 –- groupe BNT162b2

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 BNT162b2	Vacc. 02 BNT162b2	Vacc. 03 BNT162b2	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	Day since vaccination	Fin	Duration	Death	day of death	Dose s
1		>75		1	22		1	GASTR	Abdominal rigidity	34	276	243	BLOOD	276	2
							2	GASTR	Constipation	39	276	238			
							3	GENRL	Death	276	276	1			
							4	BLOOD	Immune thrombocytopenia	243	-	-			
							5	MUSC	Muscle spasms	34	276	243			
2	10071101	56	F	1	22		1	CARD	**Cardiac arrest**	81	84	4	CARD	84	2
3		60		1	22	414	1	INJ&P	???	533	533	1	INJ&P	?	3
							2	INFEC	Skin infection	38	233	196			
4		50		1	22		1	GENRL	Death				**Unknown**	unknown	2
5		60		1	24		1	CARD	**Myocardial infarction**	226	226	1	CARD	226	2
6		30		1	21		1	RESP	Pulmonary embolism	277	277	1	RESP	277	2
7		70		1	21		1	CARD	Coronary artery disease	28	-	-	NERV	200	2
							2	NERV	Haemorrhagic stroke	197	200	4			
8		60		1	23		1	MUSC	Pain in extremity	28	29	2	**Unknown**	265	2
							2	GENRL	Chest pain	198	-				
							3	GENRL	death	265	265	1			
9	10211127	54	M	1	24		1	CARD	Acute left ventricular failure	50	52	3	CARD	111	2
							2	CARD	**Cardiac failure congestive**	92	111	20			
							3	METAB	Hypokalaemia	50	52	3			
10		70		1	23	377	1	NEOPL	Glioblastoma	512	554	43	NEOPL	554	3
11	10361140	64	M	1	22		1	INJ&P	Traumatic injury	112	112	1	INJ&P	112	2
							2	INJ&P	Motor vehicle accident	112	112	1			
12	10391010	84	M	1	20		1	VASC	Arteriosclerosis	90	90	1	CARD	90	2
							2	CARD	Hypertensive heart disease	90	90	1			
							3	GENRL	Injection site pain	1	3	3			
							4	GENRL	Injection site pain	20	22	3			
							5	GENRL	Pyrexia	21	21	1			

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 BNT162b2	Vacc. 02 BNT162b2	Vacc. 03 BNT162b2	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	Day since vaccination	Fin	Duration	Death	day of death	Doses
							6	INJ&P	Contusion	1	13	13			
13		70		1	21		1	CARD	**Acute myocardial infarction**	231	238	8	CARD	238	2
							2	RESP	Haemoptysis	231	238	8			
							3	GASTR	Melaena	231	238	8			
14		70		1	22		1	RESP	Chronic obstructive pulmonary disease	283	283	1	RESP	283	2
15		70		1	21		1	INFEC	Pneumonia aspiration	121	131	11	INFEC	131	2
16		70		1	20		1	INFEC	Peritonicis	461	461	1	INFEC	461	2
17		>75		1	22	399	1	INV	Blood lactic acid increased	310	523	214	NEOPL		3
							2	INV	**Fibrin D dimer increased**	309	523	215		523	
							3	NEOPL	Triple negative breast cancer	316	523	208			
18		70		1	21		1	INJ&P	???	371	371	1	INJ&P	371	
19		70		1	22		1	GASTR	Duodenal perforation	271	293	23	GASTR	293	2
							2	METAB	Hyperlipidaemia	185	-	-			
							3	VASC	Hypertension	183	-	-			
20	10841266	77	M	1	24		1	RENAL	Acute kidney injury	74	-	-	INFEC	144	2
							2	CARD	Atrial fibrillation	74	-	-			
							3	INFEC	Emphysematous cholecystitis	74	144	71			
							4	MUSC	Muscular weakness	68	-	-			
							5	MUSC	Rhabdomyolysis	73	84	12			
							6	INFEC	Sepsis	74	144	71			
21		>75		1	20	448	1	NEOPL	adenocarcinoma pancreas	469	517	49	NEOPL	517	3
							2	VASC	aneurysm	469	-	-			
							3	VASC	aortic aneurysm	469	-	-			
							4	VASC	arteriosclerosis	469	517	49			
							5	HEPAT	biliary obstruction	469	-	-			
							6	HEPAT	jaundice cholestatic	469	-	-			
							7	BLOOD	Splenic vein thrombosis	469	-	-			

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 BNT162b2	Vacc. 02 BNT162b2	Vacc. 03 BNT162b2	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	Day since vaccination	Fin	Duration	Death	day of death	Doses
22		>75					1	NEOPL	Acute myeloid leukemia	485	511	27	NEOPL	511	
23		70		1	22	428	1	CARD	**Acute myocardial infarction**	664	664	1	CARD	664	3
							2	METAB	Hypercholesterolaemia	410	-	-			
							3	INFEC	Prostate infection	13	20	8			
							4	INV	Prostatic specific antigen increased	13	20	8			
24	10881139	82	M	1	44		1	NEOPL	Metastases to lung	176	186	11	NEOPL	186	2
							2	NEOPL	Pancreatic carcinoma metastatic	176	186	11			
25	10891073	63	F	1	30		1	RESP	Chronic obstructive pulmonary disease	99	99	1	RESP	99	2
26		70		1	22	422	1	VASC	Aortic rupture	556	556	1	VASC	556	3
27		>75		1	23		1	NEOPL	Bladder cancer	247	408	162	NEOPL	408	2
28		60		1	24		1	VASC	Arteriosclerosis	217	217	1	VASC	217	2
							2	GASTR	Gastrointestinal haemorrhage	217	217	1			
							3	NERV	Restless legs syndrome	99	-	-			
29		50		1	20		1	NERV	**Cerebrovascular accident**	314	316	3	NERV	316	2
							2	GASTR	Gastritis	309	316	8			
30	10971023	86	F	1	23		1	SKIN	Actinic keratosis	65	65	1	INFEC	120	2
							2	EAR	Cerumen impaction	31	31	1			
							3	INFEC	**Septic shock**	115	120	6			
							4	SKIN	Skin lesion	65	71	7			
							5	NEOPL	Squamous cell carcinoma of skin	71	71	1			
31		>75		1	25		1	RENAL	Acute kidney injury	144	151	8	CARD	218	2
							2	CARD	Atrial fibrillation	127	129	3			
							3	CARD	Atrial fibrillation	144	218	75			
							4	CARD	**Cardiac failure congestive**	114	218	105			
							5	CARD	Mitral valve incompetence	144	218	75			
							6	INV	Troponine increased	144	151	8			

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 BNT162b2	Vacc. 02 BNT162b2	Vacc. 03 BNT162b2	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	Day since vaccination	Fin	Duration	Death	day of death	Doses
32		>75		1	23	409	1	INFEC	Bacterial sepsis	29	41	13	NEOPL	733	3
							2	NERV	Dizziness	166	-	-			
							3	INJ&P	Fall	166	166	166			
							4	NEOPL	Neoplasm malignant	733	733	1			
							5	INFEC	Urinary tract infection	29	41	13			
33		50		1	20		1	GENRL	Death	266	266	1	**unknown**	266	2
34		70		1	22	444	1	CARD	Acute myocardial infarction	593	593	1	CARD	593	3
							2	NERV	Haemorragic stroke	593	593	1			
							3	INFEC	septic endocarditis	593	593	1			
35		>75		1	29		1	CARD	**Cardio-respiratory arrest**	402	402	1	CARD	402	
36	11141050	63	F	1	22		1	VASC	Arteriosclerosis	63	63	1	VASC	63	
							2	CARD	Hypertensive heart disease	63	63	1			
37		>75		1	23	415	1	RESP	Acute respiratory failure	603	-	-	VASC	605	
							2	INV	biopsy skin	513	513	1			
							3	GENRL	Chills	38	39	2			
							4	HEPAT	Cholelithiasis	3	85	83			
							5	SKIN	Dermal cyst	46	46	1			
							6	INFEC	Diverticulitis	47	47	1			
							7	INJ&P	Fall	603	603	1			
							8	MUSC	Myalgia	38	39	2			
							9	GASTRO	Nausea	38	39	2			
							10	VASC	Neurogenic shock	603	605	3			
							11	RESP	Pulmonary embolism	603	-	-			
							12	MUSC	Rhabdomyolysis	603	605	3			
							13	INFEC	Sepsis	603	-	-			
							14	INJ&P	Spinal cord injury	603	605	3			
							15	MUSC	Spondylitis	3	435	433			

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 BNT162b2	Vacc. 02 BNT162b2	Vacc. 03 BNT162b2	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	Day since vaccination	Fin	Duration	Death	day of death	Dose s
38	11201050	58	F	1	24		1	CARD	**Cardiac arrest**	96	96	1	CARD	96	
39	11201266	51	M	1	20		1	EYE	Blindness unilateral	86	-	-	NEOPL	132	
							2	NEOPL	Lung cancer metastatic	86	132	47			
40		>75		1	22		1	GENRL	Death	672	672	1	**unknown**	672	
							2	VASC	Hypertension	1	-	-			
41	11271112	53	M	1	22		1	CARD	**Cardio-respiratory arrest**	107	107	1	CARD	107	
42	11291166	78	F	1	21		1	CARD	**Myocardial infarction**	149	149	1	CARD	149	
43		40		1	21		1	GENRL	Death	579	579	1	**unknown**	579	
							2	INJ&P	Fall	-	-	-			
							3	MUSC	Rotator cuff syndrome	-	-	-			
44	11361102	76	M	1	22		1	CARD	**Cardiac arrest**	52	52	1	CARD	52	
							2	GENRL	Injection site pain	23	24	2			
							3	GENRL	Injection site pain	1	1	1			
45	11401117	58	M	1	22		1	CARD	**Cardiac arrest**	138	138	1	CARD	138	
46		70		1	22	414	1	GASTR	Abdominal pain upper	415	415	1	NEOPL	617	
							2	GENRL	Asthenia	415	415	1			
							3	GENRL	Chills	415	415	1			
							4	NEOPL	Colon cancer stage III	518	617	100			
							5	NERV	**Syncope**	415	415	1			
47	11521497	72	M	1			1	INFEC	Shigella sepsis	20	36	17	INFEC	36	1
							2	NERV	**Syncope**	20	20	1			
48	11561160	62	F	1	22		1	INJ&P	Motor vehicle accident	95	95	1	INJ&P	95	
49		60		1	21	363	1	GENRL	Sudden death	428	428	1	**Unknown**	428	
50		>75		1	23		1	CARD	**Cardio-respiratory arrest**	234	234	1	CARD	234	
51		70		1	23	475	1	NEOPL	Hepatic cancer	-	580	-	NEOPL	580	
52	11621327	60	M	1			1	VASC	Arteriosclerosis	4	4	1	VASC	4	

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 BNT162b2	Vacc. 02 BNT162b2	Vacc. 03 BNT162b2	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	Day since vaccination	Fin	Duration	Death	day of death	Doses
53		60		1	20		1	CARD	**Cardio-respiratory arrest**	345	350	6	CARD	350	
54		>75		1	22								**unknown**	unknown	
55		60		1	23		1	GENRL	Chills	24	25	2	RESP	306	
							2	GENRL	Injection site erythema	24	25	2			
							3	GENRL	injection site pain	2	4	3			
							4	GENRL	injection site pain	24	25	2			
							5	GENRL	injection site swelling	24	25	2			
							6	GASTR	Large intestine perforation	-	296	-			
							7	MUSC	Myalgia	24	25	2			
							8	RESP	Pulmonary embolism	306	306	1			
56		50		1	22								**unknown**	unknown	
57		60		1	20		1	INFEC	Staphylococcal sepsis	371	376	6	INFEC	376	
58		70		1	22		1	NERV	Basilar artery aneurysm	173	-	-	NERV	301	
							2	NERV	Ischaemic stroke	299	301	3			
59		70		1	20		1	NEOPL	Adenocarcinoma pancreas	58	459	402	NEOPL	459	
							2	SKIN	Decubitus ulcer	-	169	-			
							3	INFEC	Escherichia sepsis	85	87	3			
							4	HEPAT	hepatic cyst	83	459	377			
							5	GENRL	Impaired healing	120	125	6			
							6	GENRL	Oedema peripheral	-	117	-			
							7	CARD	Tachycardia	99	106	8			
60		30		1	29		1	PSYCH	???	258	258	1	PSYCH	258	
61		40		1	20	354							**unknown**	unknown	
62		30		1	22		1	PSYCH	???	114	114	1	PSYCH	114	
63		40		1	20		1	PSYCH	???	131	131	1	PSYCH	131	
64		70		1	22		1	NEOPL	???	43	-	-	NEOPL	319	
							2	NEOPL	???	318	319	2			

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 BNT162b2	Vacc. 02 BNT162b2	Vacc. 03 BNT162b2	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	Day since vaccination	Fin	Duration	Death	day of death	Doses
65		30		1	24		1	PSYCH	???	219	219	1	PSYCH	219	
66		60		1	21		1	NEOPL	Glioblastoma	219	321	103	NEOPL	321	2
							2	VASC	Hypertensive emergency	229	232	4			
							3	INFEC	Pneumonia aspiraton	222	236	5			
67		>24		1			1	PSYCH	???	415	415	1	PSYCH	415	1
							2	INJ&P	???	415	415	1			
68		70		1	23	450	1	CARD	**Cardiac arrest**	744	744	1	CARD	744	3
69		60		1	20		1	CARD	**Cardio-respiratory arrest**	383	383	1	CARD	383	2
70		>75		1	22	446	1	CARD	Aortic valve incompetence	582	582	1	INFEC	674	3
							2	HEPAT	hepatic cyst	516	516	1			
							3	GASTR	Hiatus hernia	516	516	1			
							4	CARD	Mitral valve incompetence	582	582	1			
							5	NEOPL	Mucincus breast carcinomia	447	-	-			
							6	INFEC	Pneumonia	663	674	12			
							7	CARD	Tricuspid valve incompetence	582	582	1			
71		60		1	20		1	NEOPL	Gastric cancer	155	461	307	NEOPL	461	2
							2	GASTR	Gastric ulcer	63	208	146			
							3	GASTR	Gastrooesophageal reflux disease	35	63	29			
							4	GASTR	Intestinal obstruction	416	461	46			
							5	RENAL	Oliguria	416	461	46			
72		70		1	20		1	CARD	Atrial fibrillation	211	284	74	NEOPL	407	2
							2	CARD	Atrial flutter	211	284	74			
							3	HEPAT	Bile duct stenosis	398	407	10			
							4	MUSC	Bursitis	209	243	35			
							5	NEOPL	Pancreatic neoplam	398	407	10			
							6	GASTR	Pancreatitis necrotising	401	407	7			
							7	RESP	Pulmonary emnolism	406	407	2			

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 BNT162b2	Vacc. 02 BNT162b2	Vacc. 03 BNT162b2	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	Day since vaccination	Fin	Duration	Death	day of death	Doses
							8	RENAL	Renal infact	404	-	-			
							9	INFEC	Sepsis	403	407	5			
73		60		1	20	545	1	NEOPL	Clear cell renal carcinoma	286	677	392	NEOPL	677	3
							2	INJ&P	Fall	427	427	1			
							3	GENRL	Injection site pain	546	546	1			
							4	INJ&P	Joint dislocation	427	509	83			
							5	INFEC	Mastoiditis	540	-	-			
							6	NEOPL	Meningioma	477	-	-			
							7	MUSC	Pathological fracture	427	614	188			
74		60		1	20		1	INFEC	Sepsis	282	330	49	INFEC	330	2
75		60		1	21	391	1	RESP	Chronic obstructive pulmonary disease	602	602	1	RESP	602	2
76	12521010	80	M	1	23		1	RENAL	Acute kidney injury	131	132	2	INFEC	132	2
							2	INFEC	COVID 19	131	132	2			
							3	INJ&P	Skin laceration	114	114	1			
77		>75		1	24	438	1	BLOOD	Anaemia	143	147	5	RESP		3
							2	RESP	Chronic obstructive pulmonary disease	143	147	5			
							3	RESP	Chronic obstructive pulmonary disease	631	664	34			
							4	METAB	Hyperkalaemia	143	147	5			
							5	INV	Lymphocyte count decreased	143	147	5			
							6	INV	Platelet count decreased	143	147	5			
							7	RESP	Respiratory failure	143	147	5			
							8	INFEC	Sepsis	143	147	5			
							9	INV	Troponin increased	143	147	5			
78		60		1	24		1	INFEC	COVID 19	351	355	5	INFEC	355	2
							2	MUSC	Intervertebral disc disorder	186	352	167			
79		70		1	22		1	GENRL	Death	382	382	1	**unknown**	382	2

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 BNT162b2	Vacc. 02 BNT162b2	Vacc. 03 BNT162b2	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	Day since vaccination	Fin	Duration	Death	day of death	Dose s
							2	GASTR	Diarrhoea	1	3	3			
							3	GASTR	Diarrhoea	22	23	2			
80		70		1	22	386	1	CARD	**Cardiac arrest**	478	478	1	RESP	484	3
							2	VASC	Hypertension	41	83	43			
							3	NERV	Hypoxic-ischaemic encephalopathy	481	-	-			
							4	RESP	Pulmonary embolism	478	484	7			
81		60		1	23	431	1	CARD	**Acute myocardial infarction**	665	665	1	CARD	665	3
82		40		1	22	429	1	PSYCH	???	751	751	1	PSYCH	751	3
							2	GENRL	injection site pain	429	430	2			
							3	GENRL	Pyrexia	23	23	1			
83		60		1	22	419	1	CARD	**Cardiac arrest**	755	755	1	CARD	755	
84		>75		1	21		1	NEOPL	Benign gastrointestinal neoplasm	95	95	1	NEOPL	357	2
							2	HEPAT	Cholangitis	343	357	15			
							3	HEPAT	Cholelithiasis	80	105	26			
							4	INJ&P	Craniocerebral injury	343	357	15			
							5	VASC	**Deep vein thrombosis**	315	357	43			
							6	INJ&P	fall	343	343	1			
							7	NEOPL	**Pancreatic carcinoma metastatic**	137	357	221			
							8	GASTR	Pancreatitis acute	83	105	23			
							9	INFEC	Sepsis	343	357	15			
							10	INJ&P	Subdural haematoma	343	357	15			
85		>75		1	19	417	1	NEOPL	Adrenal adenoma	478	-	-	INFEC	513	3
							2	BLOOD	Anaemia	495	-	-			
							3	VASC	Aortic arteriosclerosis	478	-	-			
							4	REPRO	Benign prostatic hyperplasia	478	-	-			
							5	HEPAT	Bile duct stenosis	472	-	-			
							6	HEPAT	Bile duct stone	472	-	-			

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 BNT162b2	Vacc. 02 BNT162b2	Vacc. 03 BNT162b2	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	Day since vaccination	Fin	Duration	Death	day of death	Dose s
							7	HEPAT	Cholangitis	513	-	-			
							8	INV	Liver scan	478	-	-			
							9	NEOPL	Pancreatic carcinoma metastatic	486	-	-			
							10	INFEC	Septic shock	513	-	-			

Note :
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities,
SOC = System Organ Class

BLOOD = Troubles du système sanguin et lymphatique
CARD Troubles cardiaques
CONG Troubles congénitaux, familiaux et génétiques
EAR Troubles de l'oreille et du labyrinthe
ENDO Troubles endocriniens
EYE Troubles oculaires
GASTR Troubles gastro-intestinaux
GENRL Troubles généraux et affections au site d'administration
HEPAT Troubles hépatobiliaires
IMMUN Troubles du système immunitaire
INFEC Infections et infestations
INJ&P Blessures, empoisonnements et complications procédurales
INV Investigations
METAB Troubles du métabolisme et de la nutrition
MUSC Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
NEOPL Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)
NERV Troubles du système nerveux
PREG Grossesse, puerpéralité et affections périnatales
PSYCH Troubles psychiatriques
RENAL Troubles rénaux et urinaires
REPRO Troubles de l'appareil reproducteur et du sein
RESP Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
SKIN Affections de la peau et du tissu sous-cutané
SOCCI Circonstances sociales
SURG Interventions chirurgicales et médicales
VASC Troubles vasculaires

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

Illustration 121 :Liste des participants décédés élaborée selon le Rapport Clinique de juillet 2023 – groupe Placebo puis BNT162b2

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 PLA	Vacc. 02 PLA	Vacc. 03 BNT162	Vacc. 04 BNT162	Vacc. 05 BNT162	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	debut	Fin	Duration	Death	day of death	day of death from BNT162 injection
1		60		1	22	164	183		1	GASTR	Abdominal compartment symdrome	309	363	55	INFEC	412	248
									2	INFEC	Abdominal wall abscess	393	412	20			
									3	RENAL	Acute kidney injury	337	412	76			
									4	RESP	Acute respiratory distress syndrome	309	412	104			
									5	CARD	Atrial fibrillation	311	323	13			
									6	GENRL	Chills	3	7	5			
									7	MUSC	Flank pain	3	7	5			
									8	GASTR	Gastrointestinal necrosis	309	412	104			
									9	HEPAT	hepatic steatosis	307	319	13			
									10	NERV	Metabolic encephalopathiy	329	412	84			
									11	GASTR	Pancreatitis necrotising	307	412	106			
									12	INFEC	Sepsis	412	412	1			
									13	BLOOD	Thrombocytopenia	324	335	12			
									14	GASTR	Vomiting	3	9	7			
2		70		1	21	106	128	379	1	GENRL	Injection site pain	106	107	2	**Unknown**	**unknown**	
3		60		1	24	144	165								**Unknown**	**unknown**	
4		70		1	22	57	78		1	GENRL	Injection site pain	79	82	3	**Unknown**	**unknown**	
5		70		1	20	149	169		1	RESP	Respiratory failure	512	519	8	RESP	519	370
6		60		1	20	153	180	400	1	RESP	Acute respiratory failure	546	582	37	RESP	582	429
7		30		1	21	155	176		1	INJ&P	???	208	208	1	INJ&P	208	53
8		70		1	22	134	155	435	1	CARD	**Cardiac disorder**	543	-	-	CARD	543	409
									2	GENRL	???	543	-	-			
									3	GENRL	Injection site pain	156	156	1			

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 PLA	Vacc. 02 PLA	Vacc. 03 BNT162	Vacc. 04 BNT162	Vacc. 05 BNT162	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	debut	Fin	Duration	Death	day of death	day of death from BNT162 injection
9		60		1	22	127	148		1	CARD	**Coronary artery disease**	402	406	5	CARD	406	279
									2	NERV	Headache	127	128	2			
									3	GENRL	Injection site pain	127	128	2			
									4	GENRL	Injection site pain	148	150	3			
10		70		1	20	162	187	416	1	NERV	Haemorrhage intracranial	737	751	15	NERV	751	589
11		60		1	21	144	164	437	1	INJ&P	???	582	582	1	INJ&P	582	438
12		30		1	22	161	180	414	1	GENRL	Chills	181	182	**2**	**Unknown**	**unknown**	
									2	GENRL	Fatigue	181	183	3			
									3	INFEC	Fungal skin infection	15	76	62			
									4	GENRL	Injection site pain	180	182	3			
									5	GENRL	Injection site pain	161	164	4			
									6	GENRL	Pyrexia	181	182	2			
13		60		1	19	151	172		1	CARD	Coronary artery disease	368	-	-	INFEC	435	284
									2	INFEC	postoperative wound infection	411	435	25			
14		70		1	23	155	176	425	1	INJ&P	Arthropod bite	325	362	38	CARD	777	622
									2	INJ&P	Arthropod bite	372	380	9			
									3	CARD	Cardiac failure congestive	712	777	66			
15		40		1	24	173	193		1	INJ&P	Toxicity to various agents	297	300	4	INJ&P	300	127
16		50		1	22	164	186	418	1	IMMUN	Haemophagocytic lymphohistiocytosis	692	-	-	IMMUN	???	
									2	MUSC	Musculoskeletal chest pain	419	430	12			
17		>75		1	22	153	176		1	NEOPL	Adenocarcinoma	-	461	-	NEOPL	461	308
									2	CARD	Cardiac failure congestive	214	220	7			
									3	INFEC	Cellulitis	198	461	264			
									4	RESP	Chronic obstructive pulmonary disease	141	461	321			

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 PLA	Vacc. 02 PLA	Vacc. 03 BNT162	Vacc. 04 BNT162	Vacc. 05 BNT162	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	debut	Fin	Duration	Death	day of death	day of death from BNT162 injection
									5	INFEC	Urinary tract infection	139	153	15			
18		60		1	22	169	189		1	RESP	Pulmonary fibrosis	399	399	1	RESP	399	230
19		70		1	22	113	136	380	1	NEOPL	Pancreatic carcinoma	-	643	-	NEOPL	643	530
20		>75		1	21	109	130		1	RESP	Acute respiratory failure	332	332	1	RESP	332	223
									2	RESP	Chronic obstructive pulmonary disease	332	332	1			
21		50		1	23	202	225		1	INFEC	Diabetic foot infection	166	198	33	CARD	282	80
									2	VASC	Hypertension	194	282	89			
									3	CARD	Myocardial infaction	282	282	1			
22		40		1	22	135	154	463	1	SOCCI	???	598	598	1	SOCCI	598	463
23		60		1	24	176	198	425	1	GENRL	Death	-	-	-	**Unknown**	**Unknown**	
									2	INV	Hepatic enzyme increased	35	56	22			
24		>75		1	22	148	169		1	RENAL	Acute kidney injury	288	299	12	NERV	417	269
									2	NERV	**Cerebrovascular accident**	417	427	11			
									3	NERV	**Cerebrovascular accident**	185	207	23			
									4	NERV	**Cerebrovascular accident**	418	427	10			
									5	INJ&P	subdural haematoma	389	427	39			
									6	RENAL	Urinary retention	270	427	158			
									7	INFEC	Urinary tract infection	417	427	11			
25		40		1	23	111	132	457	1	PSYCH	???	557	557	1	PSYCH	557	446
									2	INJ&P	???	557	557	1			
									3	GENRL	Pain	132	133	2			
									4	GENRL	Pyrexia	132	133	2			
									5	GENRL	Injection site pain	132	133	2			
26		60		1	21	183	204		1	CARD	**Acute myocardial infarction**	267	267	1	CARD	267	84

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 PLA	Vacc. 02 PLA	Vacc. 03 BNT162	Vacc. 04 BNT162	Vacc. 05 BNT162	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	debut	Fin	Duration	Death	day of death	day of death from BNT162 injection
27		60		1	24	212	231		1	GENRL	Death	316	-	-	**Unknown**	316	104
									2	METAB	Hyperkalaemia	191	204	14			
									3	METAB	Obesity	204	316	113			
									4	INFEC	Urinary tract infection	191	199	9			
28		30		1	22	204	225		1	INJ&P	Injury	573	573	1	INJ&P	573	369
									2	INJ&P	???	573	573	1			
29		70		1	22	165	186	473							**Unknown**	**Unknown**	
30		60		1	21	153	175		1	PSYCH	???	248	248	1	PSYCH	248	95
31	11311204	84	M	1	24	122			1	VASC	Aortic stenosis	137	145	9	VASC	147	25
									2	CARD	**Cardio-respiratory arrest**	147	147	1			
32		70		1	23	159	180	441	1	NEOPL	Adenocarcinoma pancreas	-	562	-	NEOPL	562	403
									2	CARD	**Cardiac failure congestive**	558	562	5			
									3	CARD	**Cardio-respiratory arrest**	562	562	1			
									4	INFEC	Pneumonia	558	562	5			
33	11351033	67	M	1	23	174			1	PSYCH	Suicide	178	178	1	PSYCH	178	4
									2	NERV	Hypoaesthesia	31	31	1			
34		70		1	21	195	216	512	1	MUSC	Back pain	6	6	1	NATURAL DEATH	552	357
									2	GENRL	Death	552	552	1			
									3	GASTR	Inguinal hernia	-	552	-			
									4	GENRL	Vaccination site pain	196	198	3			
									5	GASTR	Nausea	195	195	1			
35		70		1	22	174	195		1	RENAL	Acute kidney injury	366	-	-	CARD	388	214
									2	CARD	Aortic valve incompetence	44	-	-			
									3	CARD	**Cardiac arrest**	388	388	1			

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 PLA	Vacc. 02 PLA	Vacc. 03 BNT162	Vacc. 04 BNT162	Vacc. 05 BNT162	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	debut	Fin	Duration	Death	day of death	day of death from BNT162 injection
									4	GENRL	Injection site pain	175	176	2			
									5	INFEC	Kidney infection	366	-	-			
									6	INFEC	Renal abscess	-	-	-			
									7	INFEC	Subcutaneous abscess	-	-	-			
36		>24		1	21	183	202		1	INJ&P	???	624	624	1	INJ&P	624	441
37		50		1	22	142	161		1	NERV	Amyotrophic lateral sclerosis	-	337	-	NERV	337	195
97		50		1	22	91	113		1	GENRL	Death	-	-	-	**Unknown**	**Unknown**	
				1	22	91	113		2	MUSC	Pain in extremity	113	114	2			
99		60		1	25	146	167		-						**Unknown**	**Unknown**	
107		70		1	23	177	198	407	1	GENRL	Death	764	764	1	**Unknown**	**764**	587
109		70		1	23	176	197		1	CARD	**Cardiac arrest**	256	256	1	CARD	256	80
116		>75		1	22	114	135		1	VASC	Shock haemorrhagic	351	351	1	VASC	351	237
121		50		1	22	80	99	447	1	RESP	Chronic obstructive pulmonary disease	337	339	3	**Unknown**	498	418
									2	GENRL	Death	498	498	1			
									3	GASTR	Gastritis	327	-	-			
									4	GENRL	Injection site pain	80	81	2			
126		50		1	22	194	214		1	INFEC	???	235	272	38	INFEC	272	78
									2	RESP	Acute respiratory failure	272	272	1			
									3	INFEC	???	255	272	18			
									4	GENRL	Injection site erythema	194	196	3			
									5	GENRL	Injection site pain	194	196	3			
									6	INFEC	Lower respiratory tract infection	272	272	1			
									7	INFEC	Pneumonia	235	264	30			
									8	SKIN	Pruritus	95	136	42			
									9	CARD	Supraventricular tachycardia	246	247	2			

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 PLA	Vacc. 02 PLA	Vacc. 03 BNT162	Vacc. 04 BNT162	Vacc. 05 BNT162	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	debut	Fin	Duration	Death	day of death	day of death from BNT162 injection
127		>75		1	20	105	127		1	GENRL	Injection site pain	359	361	3	**Unknown**	**Unknown**	
130		60		1	22	140	161	445	1	GENRL	Death	783	783	1	**Unknown**	**Unknown**	
131		50		1	22	209	228	471	1	RENAL	Acute kidney injury	639	652	14	NEOPL	718	509
									2	NEOPL	Adenocarcinoma of colon	635	718	84			
									3	INFEC	Douglas abscess	698	718	21			
									4	GASTR	Duodenal stenosis	668	-	-			
									5	GASTR	Intestinal obstruction	639	652	14			
									6	GASTR	Intestinal obstruction	693	718	26			
									7	GENRL	Multi-organ disorder	693	718	26			
									8	INFEC	Septic shock	693	718	26			
132		60		1	22	187	207		1	CARD	**Cardiac arrest**	295	295	1	CARD	295	108
									2	MUSC	Tendonitis	228	232	5			
138		70		1	22	165	197		1	RESP	Pulmonary embolism	412	414	3	RESP	414	249
									2	NERV	Tension headache	52	57	6			
142		60		1	50	162	183		1	RESP	Bronchospasm	2	19	18	GASTR	336	174
									2	GASTR	Intestinal ischaemia	333	336	4			
									3	INFEC	Septic shock	334	336	3			
146		70		1	20	175	196		1	RESP	Acute respiratory distress syndrome	260	263	4	RESP	263	88
				1	20	175	196		2	INFEC	COVID 19 Pneumonia	260	263	4			
148		70		1	21	142	163		1	MUSC	Back pain	239	248	10	INFEC	248	106
									2	EYE	Optic ischaemic neuropathy	219	244	26			
									3	INFEC	Pneumonia	245	248	4			
150		60		1	21	141	162	471	1	GASTR	Abdominal hernia obstructive	609	610	2	GASTR	610	610
151		60		1	22	135	156		1	GASTR	Gastrointestinal haemorrhage	177	181	5	2	181	181

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex	Vacc. 01 PLA	Vacc. 02 PLA	Vacc. 03 BNT162	Vacc. 04 BNT162	Vacc. 05 BNT162	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	debut	Fin	Duration	Death	day of death	day of death from BNT162 injection
									2	VASC	Hypovolaemic shock	181	181	1			
152		>75		1	22	118	139	433	1	RENAL	Acute kidney injury	193	198	6	4	554	554
									2	NEOPL	Adenocarcinoma of colon	-	547	-			
									3	INFEC	Gastroenteritis	191	198	8			
									4	INFEC	Septic shock	552	554	3			
153		50		1	21	143	164		1	PSYCH	???	335	335	1	1	335	192
159		50		1	22	153	174	406							**Unknown**	**Unknown**	
160		70		1	22	148	169		1	NEOPL	Angiosarcoma	-	348	-	1	348	200
									2	CARD	**Cardio-respiratory arrest**	-	348	-			
									3	NEOPL	Vascular neoplasm	-	348	-			
161		40		1	22	140	161		1	INJ&P	???	215	215	1	1	215	75
163		60		1	22	165	186		1	NERV	Hypoaesthesia	435	-	-	**Unknown**	**Unknown**	
									2	MUSC	Muscular weakness	453	-	-			
									3	INJ&P	Wound dehiscence	418	-	-			
164		60		1	23	168	189	521	1	RESP	Brochopleural fistula	664	695	32	1	695	527
									2	INFEC	Infectious pleural effusion	690	695	6			
									3	GENRL	injection site pain	521	523	3			
									4	RESP	Pneumothorax spontaneous	661	695	35			
									5	RESP	**Pulmonary embolism**	677	695	19			
									6	SKIN	Subcutaneous emphysema	664	695	32			
168		60		1	22	150	170		1	GENRL	Sudden death	257	257	1	**Unknown**	257	107

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

Illustration 122 : Liste des participants décédés élaborée selon le Rapport Clinique de juillet 2023 - groupe Placebo

N°	Unique subject ID	Age	Sex (N)	Vaccination 01	Vaccination 02	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	debut	Fin	Duration	Death	day of death
14	10191146	67	M	1	22	1	NEOPL	Biliary cancer metastatic	57	108	52	NEOPL	108
						2	NEOPL	metastases to liver	57	108	52		
16	10271191	68	F	1	22	1	RESP	Acute respiratory failure	124	156	33	INFEC	156
						2	INFEC	**COVID**	124	156	33		
24		50		1	22	1	NEOPL	Brest cancer metastatic	79	-	-	NEOPL	291
						2	GENRL	Death	291	291	1		
						3	GASTR	Mouth ulceration	27	29	3		
						4	GASTR	Stomatitis	27	29	3		
28		50		1	21	1	NERV	Basal ganglia haemorrhage	210	225	16	NERV	225
						2	PSYCH	???	210	225	16		
						3	VASC	Hypertensive urgency	210	-	-		
						4	NERV	Seizure	210	210	1		
35	10661350	58	M	1		1	CARD	Myocardial infaction	16	16	1	CARD	16
40	10811194	51	F	1	20	1	CARD	Myocardial infaction	56	56	1	CARD	56
42		>75		1	30	1	INFEC	Abdominal abscess	212	-	-	GASTR	225
						2	GASTR	Acute abdomen	212	-	-		
						3	CARD	Acute myocardial infarction	217	-	-		
						4	CARD	**Cardiac arrest**	225	225	1		
						5	GENRL	Complication associated with device	213	213	1		
						6	INJ&P	Contusion	57	-	-		
						7	INJ&P	Fall	28	28	1		
						8	INJ&P	Fall	57	57	1		
						9	GENRL	Multiple organ dysfunction syndrom	225	-	-		
						10	MUSC	Musculoskeletal stiffness	25	28	4		
						11	MUSC	Rotator cuff syndrome	28	-	-		
						12	INFEC	Sepsis	225	-	-		
						13	INJ&P	Skin abrasion	57	-	-		

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

N°	Unique subject ID	Age	Sex (N)	Vaccination 01	Vaccination 02	AE number	Med DRASOC	MedDRA Preferred term	debut	Fin	Duration	Death	day of death
43		40		1	22	1	GENRL	Death	702	702	1	**unknown**	702
46	10841470	65	M	1	22	1	INFEC	**COVID 19**	93	104	12	INFEC	104
						2	GENRL	Multiple organ dysfunction syndrome	93	104	12		
52	10881126	65	M	1	24	1	INFEC	**COVID 19**	91	-	-	INFEC	93
						2	CARD	Cadiac arrest	93	93	1		
						3	CARD	Coronary artery disease	93	93	1		
58	10891088	82	F	1	22	1	NERV	Dementia Alzeheimer's type	136	147	12	NERV	147
62	10941112	57	F	1	22	1	RESP	Acute respiratory failure	82	102	21	RESP	102
						2	INFEC	**COVID 19**	80	102	23		
						3	INFEC	Pneumonia	80	102	23		
76		>75		1	22	1	NERV	Dementia Alzeheimer's type	233	233	1	NERV	233
84	11281009	66	M	1	20	1	CARD	**Myocardial infarction**	89	90	2	INFEC	121
						2	INFEC	Pneumonia	90	121	32		
100	11521085	42	F	1		1	CARD	Cardiac failure	8	8	1	CARD	8
102	11561124	53	M	1	23	1	INJ&P	Multiple drug overdose	54	54	1	INJ&P	54
						2	RESP	Respiratory arrest	54	54	1		
12	11681083	64	M	1	22	1	VASC	Aortic dissection	86	-	-	CARD	86
						2	CARD	Pericardial haemorrhage	86	86	86		
113						1	INFEC	**COVID 19**	144	197	54	INFEC	197
120	12071055	65	M	1	22	1	INFEC	Pneumonia bacterial	93	97	5	INFEC	97
128	12291083	55	F	1	22	1	INFEC	**COVID 19**	93	97	5	INFEC	97
						2	METAB	Diabetes mellitus	93	-	-		
137	12313972	61	F	1	20	1	NERV	Haemorragic stroke	34	35	2	NERV	35
143	12314987	47	M	1	20	1	CARD	Cardio-respiratory arrest	100	101	2	CARD	101
147	12315324	58	F	1	21	1	INFEC	**COVID 19**	119	156	38	INFEC	156
						2	INFEC	Septic shock	119	156	38		

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

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

En résumé,

- **La vaccination des participants ayant initialement reçu le placebo induit un biais méthodologique majeur** dans l'évaluation du vaccin, puisqu'elle supprime toute comparaison possible des résultats d'efficacité mais aussi de tolérance.
  Pfizer lui-même reconnaît que l'essai clinique n'en est plus un et **qu'il perd donc toute sa capacité méthodologique à prouver correctement l'efficacité et la tolérance puisqu'il est transformé en simple étude observationnelle**, lui faisant perdre son niveau de preuve initial.

- L'efficacité vaccinale sur le critère principal n'est pas fournie.

- Les résultats d'efficacité sur les cas sévères ne sont plus présentés dans le rapport final.

- L''efficacité contre l'infection asymptomatique par le SRAS-CoV-2 était de **40,4 % (IC à 95 % bilatéral : -10,8 %, 67,8 %)** pour la dose 2 dans la population dont l'efficacité est entièrement disponible ». A**ucune efficacité n'est donc statistiquement démontrée sur ce critère.**

- **L'étude des décès montre une mortalité plus importante chez les participants vaccinés qu'avec le placebo** avec 85 décès dans le groupe vacciné dès le début de l'étude avec le BNT162b2, 62 décès parmi les participants qui ont reçu le placebo puis le vaccin, soit au total **147 décès post administration du BNT162b2**.
  14 décès sont survenus suite à : arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, arrêt cardio-respiratoire, infarctus du myocarde ou infarctus aigu du myocarde, 3 des participants ayant reçu 3 doses.

  Pour le placebo, 23 décès ont été reportés.
  Le nombre de décès pour raison inconnue est de 26 pour les participants vaccinés, ce qui plus que suspect dans le cadre d'un tel essai visant à évaluer la tolérance d'un produit inovant contenant de l'ARN messager, produit jamais utilisé en vie réelle jusque là.

- **Aucune efficacité n'a été démontrée sur la mortalité Covid-19.**

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

7 Résultats des essais -Rapport clinique sur la population des adolescents âgés de 12 à 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 123 : 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)		
	BNT162b2 (30 µg) (N[a]=1131)	Placebo (N[a]=1129)	Total (N[a]=2260)
Length of Follow-up[c]	n[b] (%)	n[b] (%)	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.

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.

Aucune efficacité sur les cas sévères démontrée dans l'essai entre les groupes.

Illustration 124 : Pfizer - Rapport clinique du 9 avril 2021 – Cas sévères (p 23)

Severe COVID-19 cases

There were no reports of severe COVID-19 cases (and no cases of MIS-C) in participants 12-15 years of age.

Ce rapport fait l'objet d'un droit d'auteur. copyright et ne peut être

A la page 38 du rapport sont énumérés (cf Illustration 125), ***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 125 : 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 reconnait ici, bien que de manière détournée, **l'impuissance de son vaccin à agir contre les infections asymptomatiques et 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 résumé,

En avril 2021, concernant les résultats sur les adolescents âgés de 12 à 15 ans permettent de conclure les éléments suivants :

- Durée de suivi des adolescentes de 2 mois
- Aucune efficacité sur la transmission du SARS-CoV-2 statistiquement démontrée car non étudiée
- Aucune efficacité sur les cas sévères statistiquement démontrée
- Aucune efficacité dans certaines populations à haut risque de COVID-19 sévère statistiquement démontrée
- Aucune efficacité statistiquement démontrée **contre les infections asymptomatiques**
- Aucune efficacité statistiquement démontrée chez les personnes déjà infectées par le SARS-CoV-2
- Critère principal biaisé aux résultats erronés
- Aucune efficacité statistiquement démontrée contre la mortalité Covid
- Aucune efficacité du vaccin contre les effets à long terme de la maladie COVID-19
- Pas de mesure des anticorps à plus de 2 mois après la dose 2 pour ne pas montrer qu'ils chutent
- Aucune efficacité future du vaccin, influencée par les caractéristiques de la pandémie
- Aucune efficacité démontrée sur l'évolution du virus et/ou les effets potentiels des co-infections
- Durée de la protection inconnue

En dépit de ces incertitudes, la FDA autorisait l'utilisation d'urgence pour les 12-15 ans le 10 mai 2021, l'EMA délivrait une AMM conditionnelle le 28 mai 2021.

https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use

https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu

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

8 Résultats des essais -Rapport clinique sur la population des enfants âgés de 5 à 11 ans du 26 Octobre 2021

Un deuxième essai clinique a été mis en place pour inclure les enfants, en voici le titre :
« *Etude de phase 1, ouverte de recherches de doses pour évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité et Etude de phase 2/3 contrôlées versus placebo, en aveugle sur l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité d'un vaccin candidat SARS-CoV2 ARNm contre le Covid-19 chez des enfants en bonne santé* »
Source : https://clinicaltrials.gov/study/NCT04816643

Dès le titre, on remarque que l'efficacité ne semble pas être la préoccupation principale du laboratoire, le mot efficacité étant absent.
Les résultats ont été établis sur une base de données extraite le 6 septembre 2021 (date de cutoff).

Près de **2300 enfants âgés de 5 à 11 ans ont été inclus,** comme l'indique le rapport clinique du 26 octobre 2021**.** Comme pour les rapports précédents, **l'analyse est une analyse intermédiaire** et les participants n'ont été suivi que sur un temps médian de 2 mois.
95.1 % des participants ont été observés entre 2 et 3 mois avec un maximum de 2 mois et demi comme indiqué dans le rapport page 26.

Illustration 126 : 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

Ce rapport ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

Aucune efficacité sur les cas sévères n'a été démontré par manque de cas, aucun cas de COVID sévère n'ayant été reporté, ni pour le groupe vaccin, ni pour le groupe placebo, et ce lors de la première analyse sur une base de données arrêtée au 6 septembre 2021, ni sur la base de données du 08 octobre 2021.

Illustration 127 : Pfizer - Rapport clinique du 26 octobre 2021 – Covid sévère chez les participants de 5 à 12 ans

3.6.8.1. Severe COVID-19 and MIS-C Illness – Phase 2/3

As of the data cutoff date (06 September 2021), no severe COVID-19 or MIS-C were reported in pediatric participants 5 to <12 years of age in Study C4591007 in the safety database.

Un sous-groupe, dit groupe d'expansion de la sécurité a été analysé sur une base de données datant du 8 octobre 2021, aucun cas sévère reporté, ni pour le vaccin, ni pour le placebo.

BNT162b2
VRBPAC Briefing Document

3.10.4. Efficacy Against Severe COVID-19 and MIS-C – Phase 2/3

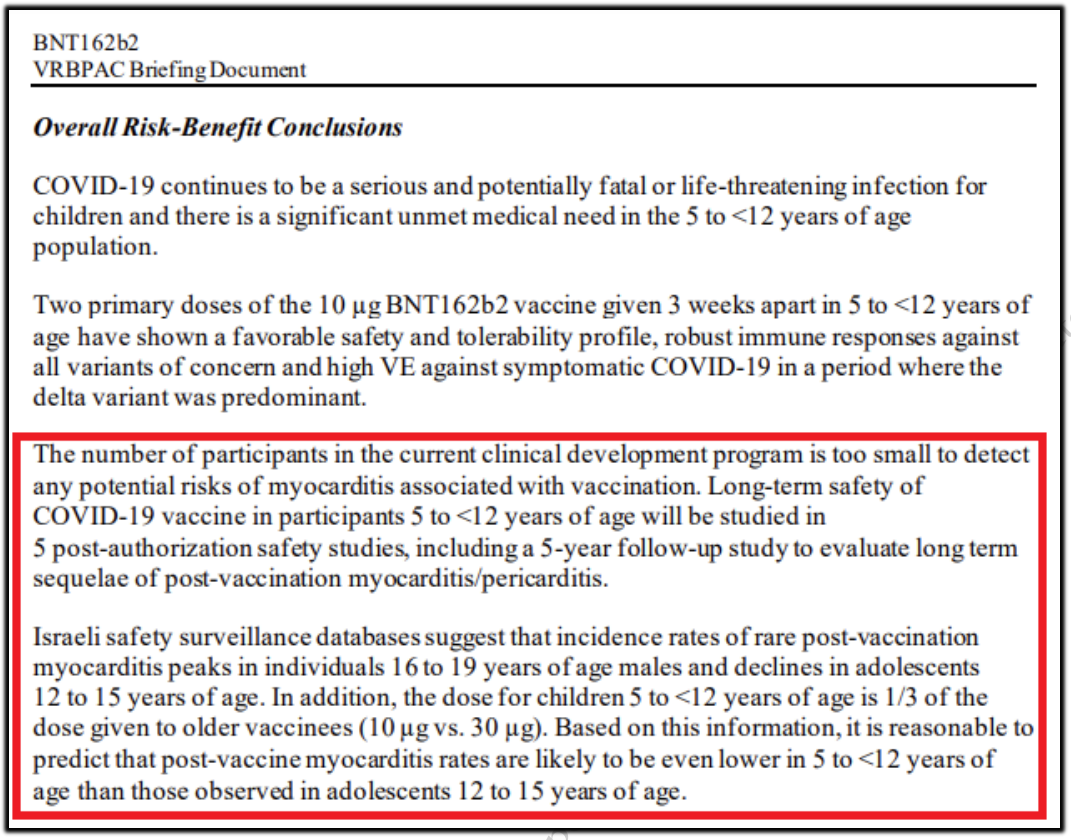
No severe COVID-19 cases (per protocol definition, or per CDC definition) were reported in children 5 to <12 years of age as of the data cutoff date (08 October 2021). No cases of MIS-C were reported as of the data cutoff date.

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.* »

…

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

Illustration 128 : 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

Contrairement à ce qui a été véhiculé publiquement, les myocardites/péricardites sont loin d'être bégignes et il s'agissait donc d'étudier leurs séquelles pendant 5 ANS.

Ce rapport d'octobre 2021 reprenait ce signal de sécurité identifié depuis plusieurs mois comme « risque important » :
« *les bases de données israéliennes de surveillance de la sécurité suggèrent que les taux d'incidence des myocardites rares post-vaccinales* ***atteignent un pic chez les individus âgés de 16 à 19 ans*** *(principalement chez les hommes) et diminuent chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans. En outre, la dose administrée aux enfants âgés de 5 à <12 ans représente 1/3 de la dose administrée aux vaccinés plus âgés (10 µg contre 30 µg).*
Sur la base de ces informations, ***il est raisonnable de prédire que les taux de myocardite post-vaccinale seront probablement encore plus faibles chez les 5 à <12 ans que ceux observés chez les adolescents de 12 à 15 ans***. »

Illustration 129 : Pfizer - Rapport clinique du 26 octobre 2021 – Section 6. Evaluation des bénéfices et des risques

Myocarditis/pericarditis is considered an important identified risk of the vaccine in the Pharmacovigilance Plan; however, the very low incidence and favorable prognosis of these events compared to the known risks of COVID 19, including COVID-19 associated myocarditis, support a positive benefit/risk profile for this vaccine in the 5 to <12 years of age group.

En résumé,

En octobre 2021, concernant les résultats sur les enfants âgés de 5 à 11 ans permettent de conclure les éléments suivants :

- Durée de suivi des enfants de 2 mois
- Aucune efficacité sur la transmission du SARS-CoV-2 statistiquement démontrée car non étudiée
- Aucune efficacité sur les cas sévères statistiquement démontrée
- Aucune efficacité dans certaines populations à haut risque de Covid-19 sévère statistiquement démontrée
- Aucune efficacité statistiquement démontrée **contre les infections asymptomatiques**
- Aucune efficacité statistiquement démontrée **chez les personnes déjà infectées par le SARS-CoV-2**
- Critère nombre de cas Covid incertain du fais des nombreux biais potentiels
- Aucune efficacité statistiquement démontrée **contre la mortalité Covid-19**
- Aucune efficacité du vaccin contre les effets à long terme de la maladie Covid-19
- **Durée de la protection inconnue**
- Faible taille d'échantillon ne permettant pas de détecter des effets indésirables graves dits rares.
- Estimation des risques de myocardites/péricardites basée sur des « prédictions ».

« Sur la base de ces informations, ***il est raisonnable de prédire que les taux de myocardite post-vaccinale seront probablement encore plus faibles chez les 5 à <12 ans que ceux observés chez les adolescents de 12 à 15 ans****. »*

L'évaluation des risques doit reposer sur des preuves et non sur des prédictions.

Malgré toutes les inconnues persistantes et le risque avéré des pathologies graves que sont les myocardites et péricardites chez les jeunes, la FDA approuvait l'autoriation d'utilisation d'urgence pour les enfants de 5 à 11 ans le 29 octobre 2021, l'EMA suivait le 26 novembre 2021.

https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age

https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-COVID-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11

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

9 Résultats des essais -Rapport clinique sur les 6 mois – 5 ans des 14-15 juin 2022

L'étude C4591007 est une étude pédiatrique de phase 1/2/3 en cours, randomisée, contrôlée par placebo, menée chez des enfants en bonne santé âgés de 6 mois à moins de 12 ans.
L'objectif principal d'immunogénicité de la phase 2/3 chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 5 ans était de comparer les réponses immunitaires contre la souche de type sauvage SARS-Co V-2 d'enfants âgés de **2 à moins de 5 ans et de 6 mois à moins de 2 ans dans l'étude C4591007 à celles de jeunes adultes âgés de 16 à 25 ans** dans l'étude d'efficacité de phase 3 C459 1 00 I.
La dose administrée était de 3-µg.

https://clinicaltrials.gov/study/NCT04816643?term=C4591007&rank=1

L'essai a débuté le 24 mars 2021 et a pris fin le 08 décembre 2023.

Illustration 130 : Clinicaltrial – Enregistrement de l'essai clinique des 14-15 juin 2022

ns l'accord de l'auteur

A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 in Healthy Children

ClinicalTrials.gov ID NCT04816643
Sponsor BioNTech SE
Information provided by BioNTech SE (Responsible Party)
Last Update Posted 2023-12-19

+ Expand all content | − Collapse all c

Study Details | Researcher View | No Results Posted | Record History

On this page
- Study Overview
- Contacts and Locations
- Participation Criteria
- Study Plan
- Collaborators and Investigators
- Publications
- Study Record Dates
- More Information

Study Overview

Brief Summary

This is a Phase 1/2/3 study in healthy children.

Dependent upon safety and/or immunogenicity data generated during the course of this study, and the resulting assessment of benefit-risk, the safety, tolerability, and immunogenicity of BNT162b2 in participants <6 months of age may subsequently be evaluated.

Detailed Description

Phase 1 Dose-Finding

Is the open-label dose-finding portion of the study that will evaluate safety, tolerability, and immunogenicity of BNT162b2 administered on a 2-dose (separated by approximately 21 days) schedule in up to 3 age groups (participants ≥5 to <12 years, ≥2 to <5 years, and ≥6 months to <2 years of age).

Dose finding is being initiated in this study in participants ≥5 to <12 years of age based on the acceptable blinded safety assessment of the 30-µg dose in 12- to 15-year-olds in the C4591001 study.

The purpose of Phase 1 is to identify preferred dose level(s) of BNT162b2 from up to 3 different dose levels in each age group.

Dependent upon safety and/or immunogenicity data generated during the course of this study, it is possible that dose levels may not be started, may be terminated early, and/or may be added with dose levels below the lowest stated dose.

Study Start (Actual) 2021-03-24
Primary Completion (Actual) 2023-10-04
Study Completion (Actual) 2023-12-08
Enrollment (Actual) 11837
Study Type Interventional
Phase Phase 2 Phase 3

Le rapport clinique des 14 et 15 juin 2022 distingue les populations des enfants âgés de 2 à moins de 5 ans et les enfants de 6 mois à moins de 2 ans.
A la différence des autres essais, les bébés et jeunes enfants ont directement reçu **3 doses** du BNT162b2, les 2 premières doses s'étant avérées inefficaces comme déjà démontré dans la section 6.3-Résultats de l'essai clinique sur le booster du 17 septembre 2021.

On compte 2750 participants âgés de 2 à <5 ans, 1835 ayant reçu le BNT162b2 et 915, le placebo. Pour les tout petits, la phase 2/3 inclut 1776 participants, 1178 BNT162b2 et 598 placebo.
Le design de randomisation est ici de 2:1, cela qui signifie qu'on a 2 fois plus de participants recevant le vaccin que le placebo, design usuel dans les essais cliniques.

Comme dans les rapports précédents, les résultats sont issus d'une analyse intermédiaire.

Les enfants n'ont été suivis que sur un temps médian de 2 mois, 95.1 % étant observés entre 2 et 3 mois avec un maximum de 2 mois et demi.

Illustration 131 : Pfizer - Rapport clinique des 14-15 juin 2022- Durée de suivi chez les participants de 2 à <5 ans

3.5.1.1. Children 2 to <5 Years of Age

The safety population of 2750 Phase 2/3 participants 2 to <5 years of age reflected the 2:1 randomization in the BNT162b2 (N=1835) and placebo (N=915) groups. No participants in the safety population were excluded from the study.

Duration of Follow-up

The median duration of blinded follow-up for children 2 to <5 years of age after Dose 3 (N=886) was 1.4 months (range: 0.0 to 3.2 months). Combining the blinded and open-label periods, the median duration of follow-up after Dose 3 (N=1321) was 2.1 months (range: 0.0 to 3.2 months). The median duration of blinded follow-up after Dose 2 to Dose 3 (or data cutoff) was 4.0 months (range: 0.0 to 10.4 months), similar for both the BNT162b2 and placebo groups. The median duration of follow-up including both blinded and open-label follow-up (N=2727) was 4.3 months (range: 0.0 to 10.4 months), similar for both the BNT162b2 and placebo groups.

Illustration 132 : Pfizer - Rapport clinique des 14-15 juin 2022- Durée de suivi chez les participants de 6 mois à < 2 ans

3.5.1.2. Children 6 Months to <2 Years of Age

The safety population of 1776 Phase 2/3 participants 6 months to <2 years of age reflected the 2:1 randomization in the BNT162b2 (N=1178) and placebo (N=598) groups. No participants in the safety population were excluded from the study.

Duration of Follow-up

The median duration of blinded follow-up for children 6 months to <2 years of age after Dose 3 (N=570) was 1.3 months (range: 0.0 to 3.2 months). Combining the blinded and open-label periods, the median duration of follow-up after Dose 3 (N=942) was 2.1 months (range: 0.0 to 3.2 months). The median duration of blinded follow-up after Dose 2 to Dose 3 (or data cutoff) was 6.3 months (range: 0.1 to 10.4 months), similar for both the BNT162b2 and placebo groups. The median duration of follow-up including both blinded and open-label follow-up (N=1763) was 6.3 months (range: 0.1 to 10.4 months).

Source : https://www.fda.gov/media/159193/download

L'efficacité a été évaluée entre au moins 7 jours après la dose 2 et avant la dose 3 pour le produit administré à des enfants âgés de 6 mois à <5 ans sans preuve préalable d'infection par le SRAS-Co V-2 avant ou pendant le schéma de vaccination (page 51 à 56).

- Pour les enfants de 2 à <5 ans, on comptait 163 cas de Covid dans le groupe BNT162b2 et 113 cas dans le groupe placebo chez les enfants sans preuve préalable d'infection par le SRAS-CoV-2 avant, soit une efficacité vaccinale de **28,3 %, l'efficacité réelle étant comprise entre 8,0 %, 43,9 %** comme l'indique l'intervalle de confiance à 95 %.
- Pour les enfants de de 6 mois à < 2 ans, on comptait 73 cas dans le groupe BNT162b2 et de 44 cas dans le groupe placebo, soit une efficacité de 16,1 %, l'efficacité réelle allant de **-24,9 % à 43,1 %. Aucune efficacité n'était donc statistiquement démontrée sur cette tranche d'âge.**

Copie de l'auteur.

Illustration 133 : Pfizer Rapport clinique des 14-15 juin 2022 – Résultats d'efficacité – COVID-19 symptomatiques

3.7.3.1. Total Population of Children 6 Months to <5 Years of Age

The observed VE from at least 7 days after Dose 2 to before Dose 3 for BNT162b2 3-µg administered to children 6 months to <5 years of age without prior evidence of SARS-CoV-2 infection before or during the vaccination regimen was 28.3% (2-sided 95% CI: 8.0%, 43.9%) based on 163 cases in the BNT162b2 group and 113 cases in the placebo group, adjusted for surveillance time (noting 2:1 randomization of vaccine:placebo) (Table 4). In this population, observed VE against Delta and Omicron was 70.2% (2-sided 95% CI: 27.2%, 88.5%) and 21.8% (2-sided 95% CI: -1.7%, 39.7%), respectively (Table 4). Note that most of the cases across this age population that were confirmed post-Dose 2 to before Dose 3 were reported in January 2022.

Similar VE was observed from at least 7 days after Dose 2 to before Dose 3 for children 6 months to <5 years of age with or without prior evidence of SARS-CoV-2 infection (Table 4).

3.7.3.2. Children 2 Years to <5 Years of Age

The observed VE from at least 7 days after Dose 2 to before Dose 3 for BNT162b2 3-µg administered to children 2 to <5 years of age without prior evidence of SARS-CoV-2 infection before or during the vaccination regimen was 35.9% (2-sided 95% CI: 11.0%, 53.7%) based on 90 cases in the BNT162b2 group and 69 cases in the placebo group, adjusted for surveillance time (noting 2:1 randomization of vaccine:placebo) (Table 4). In this population, observed VE against Delta and Omicron was 56.3% (2-sided 95% CI: -27.5%, 85.3%) and 32.9% (2-sided 95% CI: 4.7%, 52.5%), respectively (Table 4). Note that most cases that were confirmed post-Dose 2 to before Dose 3 were reported in January 2022.

Copie de l'auteur. Ce rapport fait l

Source : https://www.fda.gov/media/159193/download

Pour les enfants de 2 à <5 ans, l'efficacité vaccinale observée contre les variants Delta et Omicron était de 70,2 % (IC 95 % bilatéral : 27,2 %, 88,5 %) et de 21,8 % (IC 95 % bilatéral : -1,7 %, 39,7 %), soit **aucune efficacité démontrée sur le variant Omicron**.

Pour les enfants de de 6 mois à < 2 ans, l'efficacité vaccinale observée sur les variants Delta et Omicron était de 56,3 % (IC 95 % bilatéral : -27,5 %, 85,3 %) et de 32,9 % (IC 95 % bilatéral : 4,7 %, 52,5 %), soit **aucune efficacité statistiquement démontrée sur le Delta**.

Illustration 134 : Pfizer Rapport clinique des 14-15 juin 2022 – Résultats d'efficacité – COVID-19 symptomatiques au total et sur les variants

Table 4. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence from 7 Days After Dose 2 to Before Dose 3 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – Dose 2 Evaluable Efficacy Population

	6 Months to <5 Years of Age		2 to <5 Years of Age		6 Months to <2 Years of Age	
Participants Without Prior Evidence of SARS-CoV-2 Infection						
	Case Split (BNT162b2:Placebo)	VE (2-sided 95% CI)	Case Split (BNT162b2:Placebo)	VE (2-sided 95% CI)	Case Split (BNT162b2:Placebo)	VE (2-sided 95% CI)
Overall VE	163:113	28.3% (8.0%, 43.9%)	90:69	35.9% (11.0%, 53.7%)	73:44	16.1% (-24.9%, 43.1%)
VE against Delta	9:15	70.2% (27.2%, 88.5%)	8:9	56.3% (-27.5%, 85.3%)	1:6	91.6% (30.6%, 99.8%)
VE against Omicron	154:98	21.8% (-1.7%, 39.7%)	82:60	32.9% (4.7%, 52.5%)	72:38	4.2% (-45.9%, 36.2%)
Participants With or Without Prior Evidence of SARS-CoV-2 Infection						
Overall VE	173:120	27.0% (7.1%, 42.5%)	97:73	34.3% (9.7%, 52.0%)	76:47	15.6% (-24.2%, 42.1%)
VE against Delta	10:15	66.3% (19.7%, 86.4%)	8:9	56.0% (-28.4%, 85.2%)	2:6	82.6% (2.7%, 98.3%)
VE against Omicron	163:105	21.4% (-1.4%, 38.9%)	89:64	31.2% (3.6%, 50.7%)	74:41	5.7% (-41.6%, 36.5%)

Source : https://www.fda.gov/media/159193/download

Concernant les COVID-19 sévères, 7 cas ont été relevés, 6 dans le groupe d'enfants ayant reçu le BNT162b2 et 1 dans le groupe placebo. En tenant compte de la randomisation 2:1, **on a 3 fois plus d'enfants souffrant de cas sévères après leur vaccination avec le BNT162b2**.

Illustration 135 : Pfizer Rapport clinique des 14-15 juin 2022 – Résultats d'efficacité – COVID-19 sévères

Severe COVID-19 and MIS-C

Severe COVID-19 criteria (as described in the protocol, based on FDA definition and modified for children to have very high sensitivity to alert for any potential severe illness) were fulfilled for 7 cases (6 BNT162b2 and 1 placebo [taking into account 2:1 randomization]) among children 2 to <5 years of age. Of these, 5/6 cases in the BNT162b2 group fulfilled a single criterion of increased heart rate or respiratory rate and 1 case in the placebo group fulfilled a single criterion of decreased SpO_2 (88% on room air); all occurred post-Dose 2 (Table 5). Note that in 2 such cases in the BNT162b2 group, the participants reported illness after they were unblinded, which could have introduced potential bias.

Table 5. Characterization of Cases Assigned as Severe That Met FDA Criteria: Children 2 to <5 Years of Age

Group	Age	Timing*	Severity Criteria Met	Severity Range	Meets CDC Criteria	Coinfection
BNT162b2	4 years	32 days	HR=132	>131	No	
BNT162b2	4 years	62 days	RR=32	>29	No	
BNT162b2	3 years	183 days	RR=32	>29	No	
BNT162b2	3 years	208 days	RR-32	>29	No	
BNT162b2	2 years	44 days	HR=150	>142	No	
BNT162b2	2 years	100 days	HR=150 RR=40 SpO2=91% Hospitalization	>142 >38 ≤92%	Yes (Hospitalization)	Parainfluenza virus type 3
Placebo	2 years	162 days	SpO2=88%	≤92%	No	

* All cases occurred post-Dose 2
Highlighted row (gray) presents case information for the only participant who fulfilled >1 severity criterion per protocol pediatric-modified FDA definition and including CDC criterion of hospitalization. This participant had coinfection with parainfluenza virus type 3, and clinical assessment included reported wheezing and salbutamol administration.
HR=heart rate, RR=respiratory rate, SpO_2=oxygen saturation

Source : https://www.fda.gov/media/159193/download

Le deuxième document présenté ce jour-là, intitulé « *Document d'information de la FDA - Demande d'amendement de l'EUA pour le vaccin COVID-19 de Pfizer-BioNTech destiné aux enfants âgés de 6 mois à 4 ans* » également disponible sur le site de la FDA sur le lien suivant https://www.fda.gov/media/159195/download

Dans la section **6.2. Incertitudes liées aux bénéfices (page 59)**, il est indiqué :

« ***Les incertitudes associées aux bénéfices du vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 lorsqu'il est utilisé chez les enfants de 6 mois à 4 ans comprennent les éléments suivants*** *:*

- *Durée de l'efficacité du vaccin : la période d'évaluation en aveugle contre placebo pour les analyses d'efficacité descriptive* ***était limitée****, et* ***une diminution de la protection après une série primaire a été observée*** *dans les groupes d'âge plus avancé.*

- *Nécessité d'une dose de rappel : sur la base de l'expérience acquise chez les adultes****, il est probable qu'une dose de rappel sera nécessaire en plus de la série primaire de trois doses pour accroître la robustesse****, l'étendue et la durée de la protection contre les variants du SRAS-CoV-2 actuellement en circulation et émergents chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. L'autorisation d'une dose de rappel pourrait être envisagée sur présentation de données justificatives dans le cadre d'une future modification de l'EUA.*
- *Efficacité dans certaines populations à haut risque de COVID-19 sévère, y compris les personnes immunodéprimées.*
- *Bénéfices chez les personnes ayant déjà été infectées par le SARS-CoV-2* ***: les analyses descriptives de l'efficacité post-dose 3 n'incluent pas les cas chez les participants précédemment infectés****.*
- *Efficacité dans la prévention des séquelles post-aiguës de la COVID-19 : les données disponibles ne sont pas concluantes quant à l'efficacité des vaccins COVID-19 actuellement utilisés contre les séquelles à long terme de la COVID-19 chez les personnes infectées malgré la vaccination. Une évaluation supplémentaire est nécessaire…*
- *Efficacité future du vaccin en fonction des caractéristiques de la pandémie, y compris l'émergence de nouveaux variants.*
- ***Efficacité du vaccin contre l'infection asymptomatique et la transmission*** *du SARS-CoV-2.*»

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

Illustration 136 : Pfizer Rapport clinique des 14-15 juin 2022 – Résultats d'efficacité – COVID-19 sévères

VRBPAC Briefing Document: Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA Amendment for Use in Children 6 Months Through 4 Years of Age

6.2. Uncertainties related to benefits

The uncertainties associated with benefits of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine when used in children 6 months through 4 years of age include the following:

- Duration of vaccine effectiveness: the blinded, placebo-controlled evaluation period for descriptive efficacy analyses was limited, and waning of protection following a primary series has been observed in older age groups.
- Need for a booster dose: based on experience with adults, it is likely that a booster dose will be needed in addition to the three-dose primary series to increase robustness, breadth, and duration of protection against currently circulating and emerging SARS-CoV-2 variants in children 6 months through 4 years of age. A booster dose could be considered for authorization with submission of supportive data in a future amendment to the EUA.
- Effectiveness in certain populations at high risk of severe COVID-19, including immunocompromised individuals.
- Benefits in individuals previously infected with SARS-CoV-2: descriptive post-Dose 3 efficacy analyses do not include cases in previously infected participants. However, observational data with other COVID-19 vaccines have demonstrated an added benefit of vaccination to protection conferred by natural immunity.[53] Additionally, for individuals previously infected with the Omicron variant of SARS-CoV-2, a vaccine based on the ancestral strain S protein could provide a greater breadth of protection against SARS-CoV-2 variants.
- Effectiveness in preventing post-acute sequelae of COVID-19: available data are not conclusive on the effectiveness of COVID-19 vaccines currently in use against long-term sequelae of COVID-19 among individuals who are infected despite vaccination. Additional evaluation is needed to assess the effect of this vaccine in preventing long-term effects of COVID-19, including data from clinical trials and from the vaccine's use post-authorization.
- Future vaccine effectiveness as influenced by characteristics of the pandemic, including emergence of new variants: the continued evolution of the pandemic, including changes in the virus infectivity, antigenically significant mutations to the S protein, and changes in practice of nonpharmacologic interventions to mitigate against transmission, will likely influence vaccine effectiveness over time. Continued evaluation of vaccine effectiveness following issuance of an EUA and/or licensure will be critical.
- Vaccine effectiveness against asymptomatic infection and transmission of SARS-CoV-2: Available data for COVID-19 vaccines currently in use has demonstrated that effectiveness against asymptomatic infection is lower and less durable than effectiveness against symptomatic COVID-19. Available data also do not indicate high-level or durable effectiveness against transmission of SARS-CoV-2 from vaccinated individuals with breakthrough infections.

Nous retrouvons ici un certain nombre d'incertitudes mentionnées précédemment dans les rapports antérieurs, à savoir: pas de données sur les immunodéprimés, aucune efficacité démontrée contre l'infection asymptomatique et la transmission du SARS-CoV-2.» … mais il s'agit maintenant **d'administrer une quatrième dose aux nourrissons et aux jeunes enfants parce que la protection diminue en quelques mois.**

La section 6.3. Risques connus et potentiels témoigne de la prise de risques à vacciner des enfants en bas âge avec ce produit dont le laboratoire lui-même avoue qu'il ne connaît à peu près rien.

"*Les incertitudes associées aux risques du vaccin Pfizer-BioNTech contre la COVID-19 lorsqu'il est utilisé chez les enfants de 6 mois à 4 ans incluent les points suivants :*

- *Risque de myocardite/péricardite, détaillé dans la section 6.3 ci-dessus, incluant :*
  - *L'incidence de la myocardite/péricardite chez les enfants de 6 mois à 4 ans.*
  - *Les séquelles à court terme et les éventuelles conséquences à long terme chez les individus affectés.*
  - *La question de savoir si le vaccin est associé à des myocardites subcliniques et, dans ce cas, s'il existe des séquelles à long terme.*
  - *Le mécanisme d'action par lequel le vaccin pourrait provoquer des myocardites et péricardites n'a pas encore été établi.*
- *Sécurité dans certaines sous-populations :*
  - *Les données disponibles sont insuffisantes pour tirer des conclusions concernant la sécurité du vaccin dans certaines sous-populations, telles que les enfants immunodéprimés.*
  - *Les données de sécurité chez les enfants ayant déjà été infectés par le SARS-CoV-2 sont limitées ; cependant, les données disponibles ne suggèrent pas une augmentation de la réactogénicité ou d'autres préoccupations de sécurité chez ces enfants.*
- *Réactions indésirables très rares ou nécessitant un suivi plus long pour être détectées. Une surveillance active et passive de la sécurité se poursuivra pendant la période post-autorisation pour détecter de nouveaux signaux de sécurité (section 5, Activités de pharmacovigilance).*"

Illustration 137 : Pfizer - Rapport clinique du 26 octobre 2021 – Section 6. Evaluation des bénéfices et des risques

6.4. Uncertainties related to risks

The uncertainties associated with risks of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine when used in children 6 months through 4 years of age include the following:

- Risk of myocarditis/pericarditis, as described in detail in Section 6.3 above, including:
  - Incidence of myocarditis/pericarditis in children 6 months through 4 years of age.
  - Short-term and potential long-term sequelae and outcomes in affected individuals
  - Whether the vaccine is associated with subclinical myocarditis, and if so, whether there are long-term sequelae.
  - Mechanism of action by which the vaccine could cause myocarditis and pericarditis has not been established.
- Safety in certain subpopulations
  - Available data are insufficient to make conclusions about the safety of the vaccine in certain subpopulations such as immunocompromised children.
  - Safety data in children previously infected with SARS-CoV-2 are limited; however, available data do not suggest increased reactogenicity or other safety concerns among previously infected children.
- Adverse reactions that are very uncommon or that require longer follow-up to be detected. Active and passive safety surveillance will continue during the post authorization period to detect new safety signals, Section 5, Pharmacovigilance Activities.

60

Source : https://www.fda.gov/media/159195/download

Ce rapport est protégé par copyright et ne peut être diffusé sans l'accord de l'auteur.

En résumé,

En juin 2022, les résultats sur les populations des enfants âgés de 2 à moins de 5 ans et les enfants de 6 mois à moins de 2 ans permettent de conclure les éléments suivants :

- Durée de suivi des enfants de **2 mois médian, 3 mois maximum, malgré leur système immunitaire différent de celui des adultes**
- **Résultats d'efficacité sur le nombre de cas COVID-19 très mauvais**
  - pour les enfants de 2 à <5 ans, l'efficacité annoncée est de **28,3 %** mais l'efficacité réelle est comprise entre 8,0 %, 43,9 % comme l'indique l'intervalle de confiance à 95 %. Le seuil fixé par la FDA pour une autorisation est de 50%.
  - pour les enfants de de 6 mois à < 2 ans, l'efficacité est de 16,1 %, l'efficacité réelle allant de -24,9 % à 43,1 %. Aucune efficacité n'était donc statistiquement démontrée sur cette tranche d'âge.
- **<u>Aucune efficacité démontrée au global sur les variants delta et omicron</u>**
- Aucune efficacité sur la **transmission** du SARS-CoV-2 statistiquement démontrée car non étudiée
- Aucune efficacité sur les **cas sévères** statistiquement démontrée avec davantage de cas pour le vaccin
- Aucune efficacité statistiquement démontrée **contre les infections asymptomatiques**
- Aucune efficacité statistiquement démontrée **chez les personnes déjà infectées** par le SARS-CoV-2
- Aucune efficacité statistiquement démontrée **contre la mortalité COVID -19**
- Aucune efficacité dans certaines populations à haut risque de COVID-19 sévère, y compris les personnes immunodéprimées démontrée
- **Durée de la protection inconnue**
- Affaiblissement de la protection et nécessité d'administrer une 4ème dose
- Faible taille d'échantillon ne permettant pas de détecter des effets indésirables graves dits rares.

Malgré toutes les inconnues persistantes et le risque émergent de myocardite/péricardite chez les jeunes, malgré le peu de connaissance sur le mécanisme de survenue ainsi que sur les *<u>séquelles à court terme et les éventuelles conséquences à long terme</u>*, la FDA approuvait l'autorisation d'utilisation d'urgence pour les enfants de 6 mois à 5 ans le 29 octobre 2022.
https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-biontech-covid-19-vaccine-receives-fda-emergency-use

La fiche d'information à destination des soignants n'est plus disponible sur le lien initial mais toujours accessible via les sites d'archive.
https://web.archive.org/web/20220622010134/https://www.fda.gov/media/159313/download
Dans la section QUELS SONT LES RISQUES DU VACCIN ?
Le laboratoire mentionnait
« *Il existe un faible risque que le vaccin provoque une* ***réaction allergique grave****. Une réaction allergique grave se produit généralement dans les minutes ou l'heure qui suivent l'administration d'une dose du vaccin. C'est pourquoi le vaccinateur peut demander à votre enfant de rester à l'endroit où il a été vacciné pour une surveillance après la vaccination.*

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

Une myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et une péricardite (inflammation de la paroi extérieure du cœur) sont apparues chez certaines personnes *ayant reçu le vaccin. Chez la plupart de ces personnes, les symptômes sont apparus quelques jours après la réception de la deuxième dose de vaccin. Le risque que cela se produise est très faible. Vous devez consulter immédiatement un médecin si votre enfant présente l'un des symptômes suivants après avoir reçu le VA. »*

L'EMA a approuvait l'utilisation du vaccin chez les tout-petits le 19 octobre 2022.
https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-and-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age

De quoi se poser des questions sur la méthode d'évaluation du rapport bénéfices/risques.

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

10 Les essais sur les vaccins bivalents

Concernant les vaccins bivalents, deux nouveaux vaccins ont été développés :

- Le premier contenant la séquence ARN de la protéine Spike de la souche du Sars-CoV-2 de Wuhan, à laquelle a été ajoutée la séquence ARN du variant Omicron BA.1.
- Le deuxième élaboré sur la base des souches de Wuhan et variants BA.4 et BA.5.

L'avis de la HAS intitulé « *Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place des vaccins Comirnaty bivalents Original/ Omicron BA.1 et Original/ Omicron BA.4-5*" du 19 septembre 2022 indique
« Le développement clinique du vaccin Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.1 15/15 µg) repose essentiellement sur deux essais cliniques, randomisés en aveugle. Ces essais visent principalement à évaluer ***l'immunogénicité et la tolérance du vaccin bivalent chez les sujets de 55 ans et plus ayant été vaccinés avec trois doses*** *(primovaccination à deux doses et une dose de rappel) de Comirnaty (souche Wuhan) (cf. Tableau 1) »*

Illustration 138 : HAS – Avis du 19 septembre 2022– Objectif des essais

2.3. Présentation des données disponibles

2.3.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin bivalent (Original et BA.1)

Le développement clinique du vaccin Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.1 15/15 µg) repose essentiellement sur deux essais cliniques, randomisés en aveugle. Ces essais visent principalement à évaluer l'immunogénicité et la tolérance du vaccin bivalent chez les sujets de 55 ans et plus ayant été vaccinés avec trois doses (primovaccination à deux doses et une dose de rappel) de Comirnaty (souche Wuhan) (cf. Tableau 1).

Source : Avis de la HAS du 19 septembre 2022: Place des vaccins contre la Covid-19 Cominarty bivalents Original/Omicron BA.1 et Original/Omicron BA.4-5
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/rapport_evaluation_place_des_vaccins_cominarty_bivalents_original.omicron_ba.1_et_origninal._omicron_ba.4-5.pdf

Illustration 139 : HAS – Avis du 19 septembre 2022– Vaccin Comirnaty Orignal / Omicron :Conclusion

Place des vaccins Comirnaty Original/Omicron BA.1 et Original/Omicron BA.4-5 dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19

La HAS **conclut** à une immunogénicité plus importante du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg contre le virus SARS-CoV-2 (souche originale et variants Delta, Omicron BA.1) et une réactogénicité similaire par rapport au vaccin monovalent Comirnaty, lorsqu'il est administré en dose de rappel chez les adultes ayant reçu deux doses et un rappel du vaccin Comirnaty Original. En l'absence de seuil de protection établi à ce jour pour la Covid-19, les titres d'anticorps neutralisants ne peuvent toutefois pas être directement extrapolés à la protection conférée par la vaccination.

Cet avis indique donc que l'augmentation des anticorps ne signifie pas que les personnes vaccinées seront protégées.
Concernant le vaccin bivalent Comirnaty Orignal/ Omicron BA.4-5, l'avis indique « cette *procédure d'évaluation s'est basée sur des données plus limitées (précliniques) et permet d'assurer la mise à disposition très rapide d'un vaccin* ***sans que l'on puisse quantifier un potentiel gain sur l'efficacité clinique.*** »

Conclusion, aucune efficacité démontrée sur l'efficacité du vaccine bivalent Orignal/ Omicron BA.4-5.

Illustration 140 : HAS – Avis du 19 septembre 2022– Vaccin Comirnaty Orignal / Omicron :Conclusion

- Il n'y a pas eu d'étude de *challenge* (infection expérimentale par le SARS-CoV-2) post-vaccination chez les souris pour mesurer l'efficacité vaccinale ;
- Il n'existe pas de données de comparaison directe de l'immunogénicité entre les vaccins adaptés BA.1 et BA.4-5 ;
- Cependant, les vaccins à ARNm bivalents ne sont pas des nouveaux vaccins, mais des vaccins adaptés aux souches circulantes, à l'instar des vaccins contre la grippe saisonnière. Ainsi, la plateforme vaccinale est la même, la quantité totale d'ARNm par dose également (la moitié codant pour la protéine spike de la souche ancestrale, la moitié contre la protéine spike correspondant aux différents sous-variants d'Omicron (BA.1 ou BA.4-5). **Il s'agit d'une variation du vaccin visant à développer des anticorps les plus adaptés aux variants circulants. Cette procédure d'évaluation, basée sur des données plus limitées que lors d'une évaluation initiale, permet d'assurer la mise à disposition très rapide des vaccins les plus adaptés au contexte épidémiologique et à la souche circulante.**
- Le laboratoire fournira des données cliniques complémentaires d'immunogénicité et de tolérance du vaccin bivalent BA.4-5 post AMMc.

Source :
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/rapport_evaluation_place_des_vaccins_cominarty_bivalents_original.omicron_ba.1_et_origninal._omicron_ba.4-5.pdf

Concernant les femmes enceintes, pas davantage de données que sur le vaccin original.
« Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.1 pendant la grossesse. »
Je rappelle que la réglementation de la recherche clinique demande à tester les produits dans le cadre d'essais cliniques et non en vie réelle.

Illustration 141 : HAS – Avis du 19 septembre 2022- Bivalents - Grossesse

2.2.4. Précautions d'emploi

2.2.4.1. Grossesse

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.1 pendant la grossesse.

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Étant donné que les différences entre les produits se limitent à la séquence de la protéine Spike et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative en termes de réactogénicité, Comirnaty Original/Omicron BA.1 peut être utilisé pendant la grossesse.

2.2.4.2. Allaitement

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.1 pendant l'allaitement.

Source : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/rapport_evaluation_place_des_vaccins_cominarty_bivalents_original.omicron_ba.1_et_origninal._omicron_ba.4-5.pdf

Ce rapport est la propriété de l'auteur. Copyright ne peut être utilisé

Le 11 octobre 2022, Le Strategic Advisory Group of Experts (SAGE), un groupe d'experts qui conseillent l'OMS sur les politiques et stratégies vaccinales mondiales, a **constaté que les données étaient insuffisantes**.

Voici une partie de leur déclaration qu'il est possible de retrouver intégralement dans le document ci-joint à ce texte, notamment à la page 17 du document.

« *Quatre vaccins bivalents contenant également l'ARNm d'un variant, mis au point par Pfizer-BioNTech et Moderna, sont actuellement autorisés dans le cadre de la vaccination de rappel dans plusieurs pays. Ils contiennent l'ARNm de la souche virale ancestrale et celui de la sous-lignée BA.1 ou BA.4/5 du variant Omicron.*
Les études d'immunogénicité ont montré que ces vaccins bivalents induisaient une réponse en anticorps supérieure contre la sous-lignée BA.1 d'Omicron par rapport aux vaccins d'origine et une immunogénicité non inférieure contre les variants antérieurs à Omicron et le virus ancestral.)…

Dans ce document, le SAGE soulignait l'absence de résultats sur les critères d'efficacité habituels (nombre de cas COVID-19, nombre de cas sévères…) et rappelait l'absense de lien prouvé entre le taux d'anticorps neutralisants et la survenue des infections.

« Le SAGE a remarqué l'absence de données relatives à l'effet des vaccins anti-COVID-19 ciblant des variants sur l'infection ou l'issue de la maladie. Bien qu'il ait été démontré que les taux d'anticorps neutralisants permettent de prédire une protection immunitaire, on ne sait pas si les résultats d'immunogénicité légèrement supérieurs des vaccins ciblant des variants se traduiront par une meilleure efficacité clinique par rapport aux vaccins basés uniquement sur la souche ancestrale, et si cette efficacité différera selon la gravité de la maladie (COVID-19 sévère ou non sévère) ou parmi les 4 vaccins ciblant des variants actuellement disponibles. »

En clair, la survenue de la maladie n'étant pas étudiée dans les essais, il n'est pas démontré que les vaccins bivalents sont meilleurs que les vaccins développés sur la souche initiale dont il est démontré qu'ils n'ont aucun effet sur les variants.

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

Illustration 142 : Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) du 11 octobre 2022

duration of protection following a second booster dose, but a similar waning pattern is observed.

Four bivalent variant-containing mRNA vaccines developed by Pfizer-BioNTech and Moderna are currently authorized for use as booster doses in several countries. They contain mRNA of the ancestral virus strain in combination with mRNA of either the BA.1 or BA.4/5 sub-lineages of the Omicron variant. Immunogenicity studies showed that variant-containing bivalent vaccines induced a superior antibody response against the Omicron BA.1 sub-lineage compared with the original vaccines and non-inferior immunogenicity against the pre-Omicron variants and the ancestral virus. Data indicate that the immune responses induced by such Omicron variant-containing vaccine boosters induce cross-neutralizing antibody activity against the Omicron sub-lineages not included in the vaccine, although the effect varies between the vaccines.

SAGE noted the absence of data on the effect of the variant-containing COVID-19 vaccines on infection or disease outcomes. While neutralization antibody levels have been shown to be predictive of immune protection, it is unknown whether the modestly superior immunogenicity results of the variant-containing products will translate into improved clinical effectiveness compared with products containing only the ancestral strain, and whether this will differ by disease outcome (severe versus non-severe COVID-19) or among the 4 currently available variant-containing vaccines.

SAGE noted that no studies have been conducted using variant-containing vaccines for the primary vaccination series. Until supportive evidence or regulatory approval becomes available, variant-containing vaccines should not be used for the primary series; rather, any of the WHO EUL COVID-19 vaccines should be used. SAGE reiterated the priority to achieve high and equitable rates of primary series vaccination with ancestral strain vaccines.

Following completion of the primary series, booster doses should be offered in accordance with WHO's prioritization roadmap.[13] Currently available data are not sufficient to support a preferential recommendation for selecting a bivalent variant-containing vaccine booster over ancestral-virus-only vaccine boosters.

Any of the WHO EUL vaccines or any of the authorized bivalent variant-containing vaccines may be used for the first booster dose.

For countries considering second boosters, SAGE recommends a targeted approach prioritizing older persons, persons with moderately and severely immunocompromising conditions, and adults with comorbidities that put them at higher risk of severe disease.

de la protection après une deuxième dose de rappel sont moins nombreuses, mais on observe une tendance à la baisse similaire.

Quatre vaccins bivalents contenant également l'ARNm d'un variant, mis au point par Pfizer-BioNTech et Moderna, sont actuellement autorisés dans le cadre de la vaccination de rappel dans plusieurs pays. Ils contiennent l'ARNm de la souche virale ancestrale et celui de la sous-lignée BA.1 ou BA.4/5 du variant Omicron. Les études d'immunogénicité ont montré que ces vaccins bivalents induisaient une réponse en anticorps supérieure contre la sous-lignée BA.1 d'Omicron par rapport aux vaccins d'origine et une immunogénicité non inférieure contre les variants antérieurs à Omicron et le virus ancestral. Les données indiquent que les réponses immunitaires induites par les doses de rappel de vaccins contenant l'ARNm de ces sous-lignées du variant Omicron donnent lieu à une activité croisée des anticorps neutralisants contre des sous-lignées d'Omicron non ciblées par le vaccin, bien que cet effet varie d'un vaccin à l'autre.

Le SAGE a remarqué l'absence de données relatives à l'effet des vaccins anti-COVID-19 ciblant des variants sur l'infection ou l'issue de la maladie. Bien qu'il ait été démontré que les taux d'anticorps neutralisants permettent de prédire une protection immunitaire, on ne sait pas si les résultats d'immunogénicité légèrement supérieurs des vaccins ciblant des variants se traduiront par une meilleure efficacité clinique par rapport aux vaccins basés uniquement sur la souche ancestrale, et si cette efficacité différera selon la gravité de la maladie (COVID-19 sévère ou non sévère) ou parmi les 4 vaccins ciblant des variants actuellement disponibles.

Le SAGE a relevé qu'aucune étude n'a été menée sur l'utilisation des vaccins ciblant des variants dans le cadre de la primovaccination. Dans l'attente de données probantes ou d'une approbation réglementaire favorables, ces vaccins ne devraient pas être utilisés en primovaccination; tous les vaccins anti-COVID-19 autorisés au titre du protocole EUL de l'OMS peuvent en revanche être utilisés pour la primovaccination. Le SAGE a réitéré que la priorité était de parvenir à des taux élevés et équitables de primovaccination avec les vaccins basés sur la souche ancestrale.

Après l'achèvement de la primovaccination, des doses de rappel doivent être proposées conformément à la feuille de route de l'OMS pour l'établissement des priorités.[13] Les données actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour étayer une recommandation préférentielle en faveur d'un vaccin bivalent par rapport à un vaccin basé sur la souche ancestrale dans le cadre de la vaccination de rappel.

Tous les vaccins autorisés au titre du protocole EUL de l'OMS et tous les vaccins bivalents autorisés peuvent être utilisés pour la première dose de rappel.

Pour les pays qui envisagent de proposer une deuxième dose de rappel, le SAGE recommande une approche ciblée donnant la priorité aux personnes âgées, aux personnes présentant une immunodépression modérée ou sévère et aux adultes atteints de comorbidités qui les exposent à un risque plus élevé de déve-

[13] WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Prioritization-2022.1, accessed in November 2022).

[13] Feuille de route du SAGE de l'OMS pour l'établissement des priorités concernant l'utilisation des vaccins anti-COVID-19. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022, (https://apps.who.int/iris/handle/10665/351724, consulté en novembre 2022).

Source :
Relevé épidémiologique hebdomadaire 6 JANUARY 2023, 97th YEAR / 6 JANVIER 2023, 97e ANNÉE
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365498/WER9801-eng-fre.pdf

La réunion du VRPBAC du 28 juin 2022 dont les minutes sont fidèlement retranscrites dans le document suivant https://www.fda.gov/media/160165/download rapporte que « ***Plusieurs membres du comité se sont inquiétés du nombre limité de données pédiatriques disponibles pour les vaccins modifiés*** *et de la nécessité d'obtenir des données supplémentaires sur la sécurité dans ces populations, et certains membres du comité ont souligné* ***la nécessité d'obtenir des données supplémentaires sur la signification clinique de l'amélioration des réponses des anticorps et sur les corrélats de la protection***. »

Illustration 143 : FDA – Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) – 175ème Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) du 28 juin 2022 –Minutes

In the second discussion topic, the Committee was asked to discuss the evidence

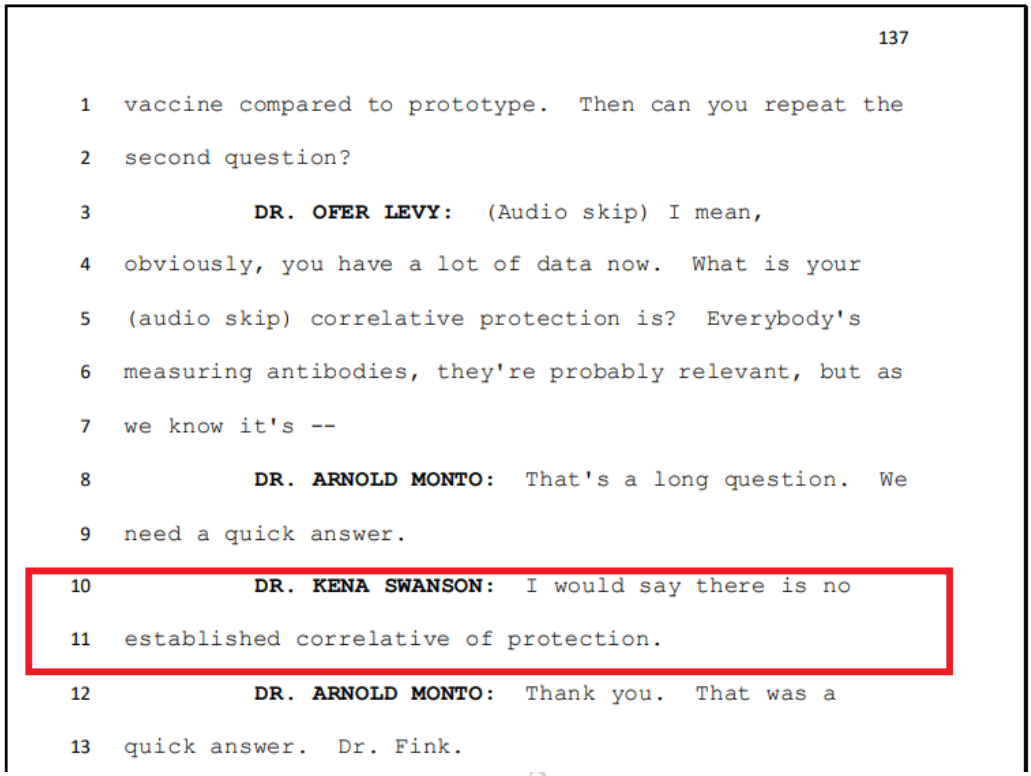
4

supporting 1) the selection of a particular Omicron sub-lineage in the vaccine, 2) the choice of a monovalent versus a bivalent vaccine formulation, and 3) the extrapolation of the available clinical data for modified vaccines to different age ranges. This was a complex set of issues and most committee members chose to try to address most of the three points at the same time during their remarks. The discussion elicited a wide range of opinions, but of the committee members who expressed a firm preference, a bivalent booster vaccine containing an Omicron BA.4/BA.5 seemed to be the preferred option. Several committee members expressed a concern about the limited amount of pediatric data available for modified vaccines and the need to obtain additional safety data in these populations, and some committee members noted the need for additional data related to the clinical meaningfulness of the improved antibody responses and the need for more information on correlates of protection. The extensive deliberations elicited by this 3-part second topic precluded discussion of the planned third discussion question related to the possible updating of the COVID-19 primary series vaccine.

Les plus de 8 heures de délibérations se trouvent sur la chaine Youtube de la FDA https://www.youtube.com/watch?v=BFdzNUus_CE

Qu'ils concernent les adultes ou les enfants, les essais sur les bivalents partent du principe qu'il suffit que les anticorps augmentent pour prouver l'efficacité. Or il a été établi dans plusieurs documents que, démontrer une hausse des anticorps ne suffit pas pour démontrer une efficacité du vaccin sur la maladie.
Cette absence de lien entre la maladie SARS-COV-2 et le taux des anticorps a été formellement reconnue par Kena Swanson, vice-présidente de Pfizer lors de cette même réunion: " ***Je dirais qu'il n'y a pas de corrélatif établi de la protection.*** "

Illustration 144 : FDA – Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)- 175ème Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) du 28 juin 2022 – Open sessions – Kena Swanson



137

vaccine compared to prototype. Then can you repeat the second question?

DR. OFER LEVY: (Audio skip) I mean, obviously, you have a lot of data now. What is your (audio skip) correlative protection is? Everybody's measuring antibodies, they're probably relevant, but as we know it's --

DR. ARNOLD MONTO: That's a long question. We need a quick answer.

DR. KENA SWANSON: I would say there is no established correlative of protection.

DR. ARNOLD MONTO: Thank you. That was a quick answer. Dr. Fink.

Source ; https://www.fda.gov/media/160778/download

Il est donc admis depuis le début que, faire augmenter les anticorps ne suffit pas pour les empêcher d'être malade.
Tous les essais mesurant uniquement le taux d'anticorps ne constituent donc pas une preuve de l'efficacité des vaccins contre la maladie SARS-CoV2.
De fait, tous les produits autorisés sur cette base méthodologique erronée doivent être retirés du marché. Toute autorisation future qui pourrait être donnée ne pourrait s'appuyer sur des principes scientifiques.

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne p

En résumé,

Concernant les vaccins bivalents, les essais étudient les anticorps et la tolérance sans qu'aucune corrélation n'ait jamais été prouvée entre le taux d'anticorps et la survenue de la maladie COVID-19.
Cette absence de lien entre la maladie SARS-COV-2 et le taux des anticorps a été formellement reconnue par Kena Swanson, vice-présidente de Pfizer lors d'une réunion du CBER: " ***Je dirais qu'il n'y a pas de corrélat établi de la protection*.** "

Faire augmenter les anticorps ne suffit donc pas pour empêcher les personnes d'être malades. **Tous les essais mesurant uniquement le taux d'anticorps ne constituent donc pas une preuve de l'efficacité des vaccins contre la maladie COVID-19 provoquée par le SARS-CoV2.**

De fait, tous les produits autorisés sur cette base méthodologique erronée doivent être retirés du marché. Toute autorisation future qui pourrait être donnée ne pourrait s'appuyer sur des principes scientifiques.

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

11 Risques identifiés et informations manquantes

Depuis le début de la campagne de vaccination, le Plan de Gestion des Risques est disponible à l'adresse
https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf
Les documents du vaccine sont accessibles à l'adresse:
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty
Chaque version remplace la précédente, le plan est mis en jour en fonction des nouveaux résultats et des nouveaux risques identifiés

Le **Plan de Gestion des Risques du 20 décembre 2020 identifie les Résumés des problèmes de sécurité**
A cette date, l'anaphylaxie est un risque important identifié, la Maladie aggravée par le vaccin (VAED), y compris maladie respiratoire aggravée par le vaccin (VAERD) est un risque potentiel identifié.
Concernant les informations manquantes, aucun résultat n'est fourni sur

- les **femmes enceintes ou allaitantes** du fait de leurs exclusions de l'étude de phase 3.
- les **patients immunodéprimés**
- les **patients fragiles présentant des comorbidités** (p. ex. pulmonaire obstructive chronique maladie [BPCO], diabète, maladie neurologique chronique, troubles cardiovasculaires) (cf table 44 du PGR)
- les **patients souffrant de maladies auto-immunes** ou de problèmes inflammatoires

L'interaction avec d'autres vaccins et la tolérance à long terme étaient inconnues.

Illustration 145 : Pfizer – Plan de gestion des risques- Résumé des problèmes de sécurité du 20 décembre 2020

SVII.1. Identification of Safety Concerns in the Initial RMP Submission

The safety concerns of COVID-19 mRNA vaccine in the initial RMP are listed in Table 17.

Table 17. 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

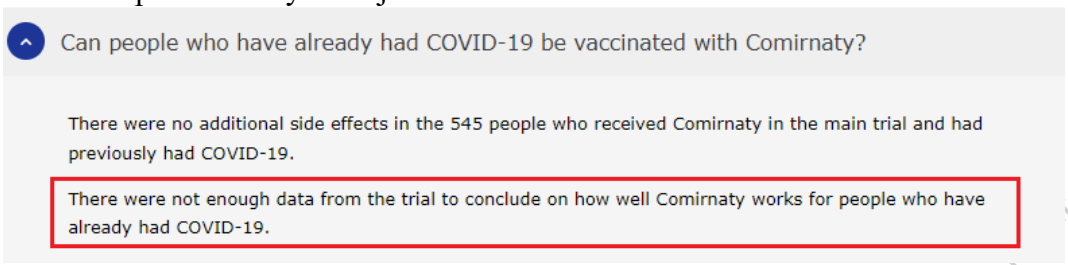
CONFIDENTIAL
Page 62

Source: https://web.archive.org/web/20210214040948/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pd

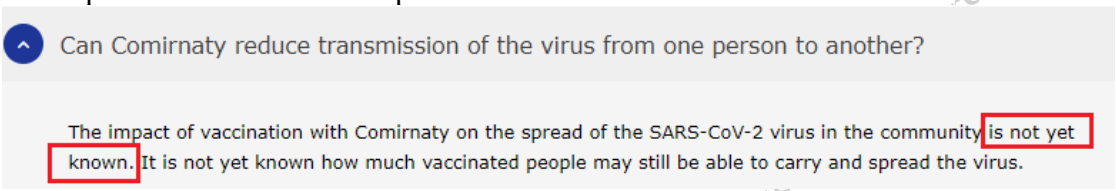
Ce rapport est protégé par le droit d'auteur et ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

A cette date, l**e 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**

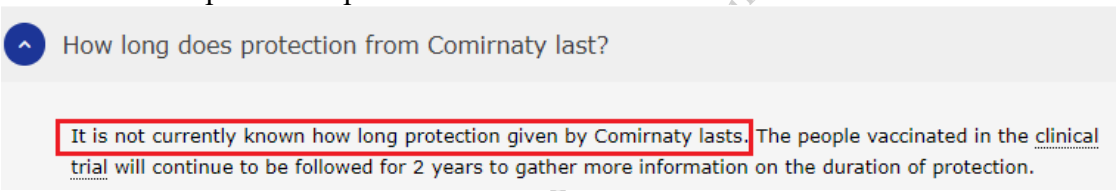
- Pas assez d'informations pour conclure sur les effets secondaires de l'action du vaccin chez les personnes ayant déjà eu une COVID-19



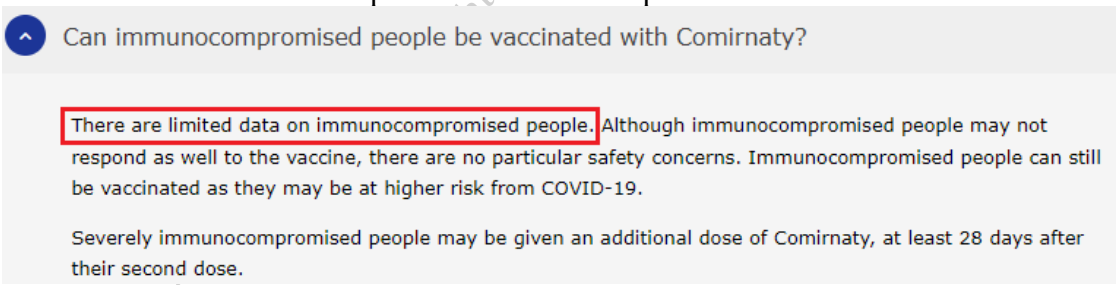
- Impact sur la transmission pas encore connu



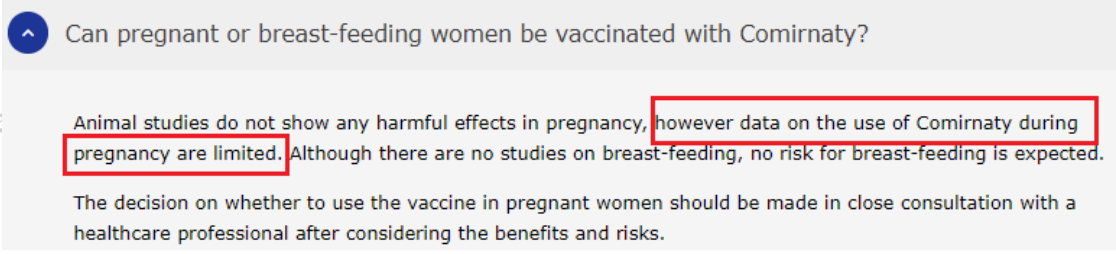
- Durée de la protection pas encore connue



- Données limitées sur les personnes immunodéprimées



- Données limitées sur les femmes enceintes



Malgré le manque d'information clairement documenté par le laboratoire lui-même et l'EMA depuis des mois, ces populations ont été vaccinées dès décembre 2020.

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

- 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

de l'auteur.

Illustration 146 : Pfizer - Plan de Gestion des Risques du 29 avril 2021 – Informations manquantes

BNT162b2
Risk Management Plan 29 April 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 44. List of Important Risks and Missing Information

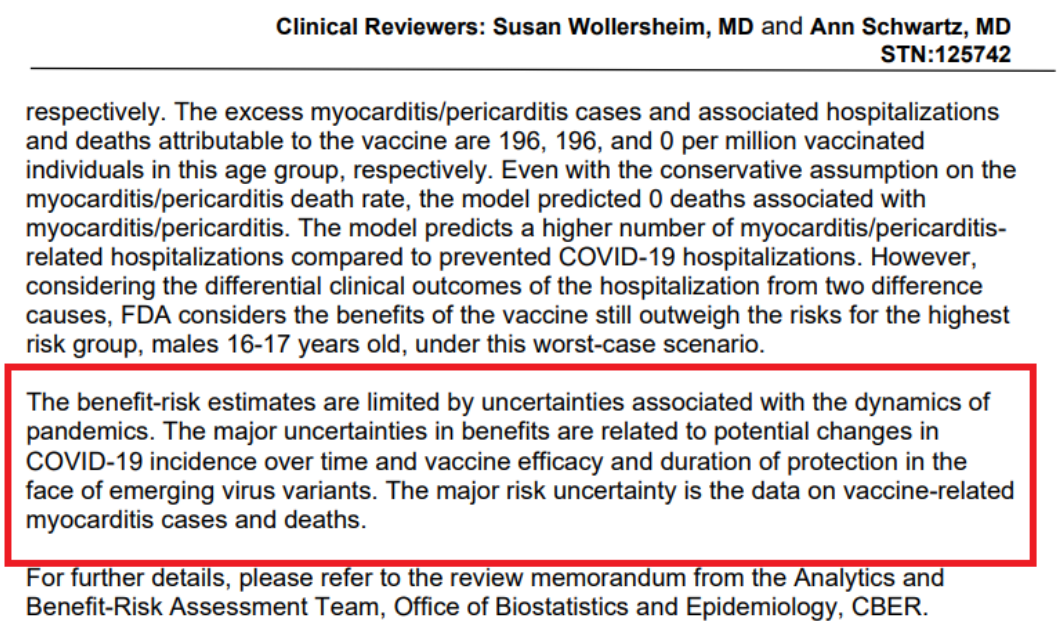
Important identified risks	Anaphylaxis
Important potential risks	Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)
Missing information	Use in pregnancy and while breast feeding
	Use in immunocompromised patients
	Use in frail patients with co-morbidities (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

Source : https://web.archive.org/web/20210614094739/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf

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 des 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).

Les docteurs Wollersheim et Schwartz concluent dans la section « 4.7 Évaluation des risques et des avantages » que « *Les estimations des* ***bénéfices et des risques sont*** *limitées par les incertitudes liées à la dynamique des pandémies. Les principales incertitudes concernant les bénéfices sont liées aux changements potentiels de l'incidence de COVID-19 au fil du temps,* ***ainsi qu'à l'efficacité du vaccin et à la durée de la protection face à l'émergence de nouveaux variants du virus***. ***La principale incertitude concernant les risques est liée aux données sur les cas de myocardite et les décès liés à la vaccination*** ».

Illustration 147 : Memorandum des Dr Wollersheim et Schwartz du 23 août 2021



Clinical Reviewers: Susan Wollersheim, MD and **Ann Schwartz, MD**
STN:125742

respectively. The excess myocarditis/pericarditis cases and associated hospitalizations and deaths attributable to the vaccine are 196, 196, and 0 per million vaccinated individuals in this age group, respectively. Even with the conservative assumption on the myocarditis/pericarditis death rate, the model predicted 0 deaths associated with myocarditis/pericarditis. The model predicts a higher number of myocarditis/pericarditis-related hospitalizations compared to prevented COVID-19 hospitalizations. However, considering the differential clinical outcomes of the hospitalization from two difference causes, FDA considers the benefits of the vaccine still outweigh the risks for the highest risk group, males 16-17 years old, under this worst-case scenario.

The benefit-risk estimates are limited by uncertainties associated with the dynamics of pandemics. The major uncertainties in benefits are related to potential changes in COVID-19 incidence over time and vaccine efficacy and duration of protection in the face of emerging virus variants. The major risk uncertainty is the data on vaccine-related myocarditis cases and deaths.

For further details, please refer to the review memorandum from the Analytics and Benefit-Risk Assessment Team, Office of Biostatistics and Epidemiology, CBER.

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

Ce rapport ... dans l'accord ...

Le **Plan de Gestion des Risques du 24 septembre 2021 fait donc mention** des myocardites/péricardites dans les risques importants identifiés (page 82).
Les autres risques cités sont présents depuis la première version du Plan de Gestion des Risques.

Illustration 148 : 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)

Source : https://web.archive.org/web/20211114215356/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf

Ces même risques et mêmes informations manquantes étaient toujours mentionnées dans le Plan de Gestion des Risques du 25 novembre 2021.

Illustration 149 : Pfizer - Plan de Gestion des Risques du 25 novembre 2021 – 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

Ce rapport ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

Source : https://web.archive.org/web/20211228225313/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf
De nombreux essais cliniques étaient donc en cours afin de répondre à ces nombreuses incertitudes persistantes sur les sous-populations concernées.

Concernant **les troubles menstruels, SEULS les saignements abondants ont été ajoutés en tant qu'effet secondaire pour Comirnaty et Spikevax** par le Comité d'évaluation des risques pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) comme l'indique son communiqué du 28 October 2022. https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022

« *Les saignements menstruels abondants (règles abondantes) peuvent être définis comme des saignements caractérisés par un volume et/ou une durée accrus qui interfèrent avec la qualité de vie physique, sociale, émotionnelle et matérielle de la personne.* ***Des cas de saignements menstruels abondants ont été signalés après la première, la deuxième dose et les doses de rappel de Comirnaty et de Spikevax****.*

Le PRAC a finalisé l'évaluation de ce signal de sécurité après avoir examiné les données disponibles, y compris les cas signalés au cours des essais cliniques, les cas signalés spontanément dans Eudravigilance et les résultats de la littérature médicale. »

Illustration 150 : EMA - Comité d'évaluation des risques pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) – Communiqué du 28 octobre 2022 – Signal troubles menstruels

Comirnaty and Spikevax: heavy menstrual bleeding added as a side effect

The PRAC has recommended that heavy menstrual bleeding should be added to the product information as a side effect of unknown frequency of the mRNA COVID-19 vaccines Comirnaty and Spikevax.

Heavy menstrual bleeding (heavy periods) may be defined as bleeding characterised by an increased volume and/or duration which interferes with the person's physical, social, emotional and material quality of life. Cases of heavy menstrual bleeding have been reported after the first, second and booster doses of Comirnaty and Spikevax.

The PRAC finalised the assessment of this safety signal after reviewing the available data, including cases reported during clinical trials, cases spontaneously reported in Eudravigilance and findings from the medical literature.

After reviewing the data, the Committee concluded that there is at least a reasonable possibility that the occurrence of heavy menstrual bleeding is causally associated with these vaccines and therefore recommended the update of the product information.

Ce rapport ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

Le 13ème et dernier plan de gestion des risques en cours a été signé le 31 mai 2024.
Il fait toujours état des risques de myocardites/ péricardites et des mêmes inconnues.

Module SVIII. Summary of the Safety Concerns

Table 64. Summary of Safety Concerns

Important Identified Risks	Myocarditis and Pericarditis
Important Potential Risks	None
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
	Long term safety data

Source :
https://web.archive.org/web/20240926190710/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf

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

En résumé,

Les Plans de Gestion des Risques successifs ont permis d'identifier les problèmes de sécurité au cours du temps depuis décembre 2020.

L'anaphylaxie et la Maladie aggravée par le vaccin (VAED) y compris maladie respiratoire aggravée par le vaccin (VAERD) ont été supprimées des risques identifiés, les myocardites et péricardites ont été rajoutées.

Les **troubles menstruels**, les **saignements abondants** ont été ajoutés en tant **qu'effet secondaire** pour Comirnaty et Spikevax par le Comité d'évaluation des risques pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) comme l'indique son communiqué du 28 October 2022[5] sans qu'il ne soit mentionné dans les problèmes de sécurité des plans de gestion des risques.

Un signal préliminaire d'accident ischémique cérébral potentiel a également été identifié par les CDC pour le vaccin bivalent BNT162b2 - Omicron BA.4/BA.5 chez les adultes plus âgés.

Concernant les informations manquantes, elles n'ont pas changé depuis le début, aucun résultat n'étant fourni sur

- les **femmes enceintes ou allaitantes** du fait de leurs exclusions de l'étude de phase 3.
- les **patients immunodéprimés**
- les **patients fragiles présentant des comorbidités** (p. ex. pulmonaire obstructive chronique maladie [BPCO], diabète, maladie neurologique chronique, troubles cardiovasculaires) (cf table 44 du PGR)
- les **patients souffrant de maladies auto-immunes** ou de problèmes inflammatoires

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

[5] https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022

12 Les femmes enceintes

Comme déjà mentionné dans ce rapport, les femmes enceintes ont été exclues des essais cliniques qui ont conduit à l'approbation des vaccins par les autorités, comme le stipulent les protocoles des fabricants de médicaments.
Cette exclusion est assez courante puisque les femmes enceintes font partie des populations protégées par les lois sur la protection des patients.

En Europe, le Règlement sur les essais cliniques (Règlement (UE) n° 536/2014) souligne le cas spécifique des femmes enceintes dans plusieurs articles. L'article 10 - *Considérations spécifiques pour les populations vulnérables* classe les femmes enceintes dans les populations vulnérables.

Illustration 151 : Union Européenne: Règlement sur les essais cliniques (Règlement (UE) n° 536/2014)

Article 10

Specific considerations for vulnerable populations

1. Where the subjects are minors, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of a clinical trial on the basis of paediatric expertise or after taking advice on clinical, ethical and psychosocial problems in the field of paediatrics.

2. Where the subjects are incapacitated subjects, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of a clinical trial on the basis of expertise in the relevant disease and the patient population concerned or after taking advice on clinical, ethical and psychosocial questions in the field of the relevant disease and the patient population concerned.

3. Where the subjects are pregnant or breastfeeding women, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of a clinical trial on the basis of expertise in the relevant condition and the population represented by the subject concerned.

4. If according to the protocol a clinical trial provides for the participation of specific groups or subgroups of subjects, where appropriate, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of that clinical trial on the basis of expertise in the population represented by the subjects concerned.

5. In any application for authorisation of a clinical trial referred to in Article 35, specific consideration shall be given to the circumstances of the conduct of the clinical trial.

Source : https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32014R0536

Dans les règlements fédéraux américains, le 21 CFR 50 Subpart B - Additional Protections for Pregnant Women, Human Fetuses and Neonates Involved in Research - §46. 204 Recherche impliquant des femmes enceintes ou des fœtus, le texte mentionne que
"*Les femmes enceintes ou les fœtus peuvent être impliqués dans la recherche* ***si toutes les conditions suivantes sont remplies*** *: a) Lorsque cela est scientifiquement approprié, des études précliniques, y compris des études sur des animaux en gestation, et des études cliniques, y compris des études sur des femmes non enceintes, ont été menées et fournissent des données permettant d'évaluer les risques potentiels pour les femmes enceintes et les fœtus*"
…

Ce rapport fait l'objet d'un copyright

Illustration 152 : U.S. Federal Regulations (21 CFR 50 Subpart B)

§46.204 Research involving pregnant women or fetuses.

Pregnant women or fetuses may be involved in research if all of the following conditions are met:

(a) Where scientifically appropriate, preclinical studies, including studies on pregnant animals, and clinical studies, including studies on nonpregnant women, have been conducted and provide data for assessing potential risks to pregnant women and fetuses;

(b) The risk to the fetus is caused solely by interventions or procedures that hold out the prospect of direct benefit for the woman or the fetus; or, if there is no such prospect of benefit, the risk to the fetus is not greater than minimal and the purpose of the research is the development of important biomedical knowledge which cannot be obtained by any other means;

(c) Any risk is the least possible for achieving the objectives of the research;

(d) If the research holds out the prospect of direct benefit to the pregnant woman, the prospect of a direct benefit both to the pregnant woman and the fetus, or no prospect of benefit for the woman nor the fetus when risk to the fetus is not greater than minimal and the purpose of the research is the development of important biomedical knowledge that cannot be obtained by any other means, her consent is obtained in accord with the informed consent provisions of subpart A of this part;

(e) If the research holds out the prospect of direct benefit solely to the fetus then the consent of the pregnant woman and the father is obtained in accord with the informed consent provisions of subpart A of this part, except that the father's consent need not be obtained if he is unable to consent because of unavailability, incompetence, or temporary incapacity or the pregnancy resulted from rape or incest.

(f) Each individual providing consent under paragraph (d) or (e) of this section is fully informed regarding the reasonably foreseeable impact of the research on the fetus or neonate;

(g) For children as defined in §46.402(a) who are pregnant, assent and permission are obtained in accord with the provisions of subpart D of this part;

(h) No inducements, monetary or otherwise, will be offered to terminate a pregnancy;

(i) Individuals engaged in the research will have no part in any decisions as to the timing, method, or procedures used to terminate a pregnancy; and

(j) Individuals engaged in the research will have no part in determining the viability of a neonate.

Source : https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/45-cfr-46/common-rule-subpart-b/index.html

En décembre 2020, le site web du gouvernement anglais était très explicite sur l'état des connaissances concernant cette population au chapitre 3.4 Toxicologie[6].

"*L'absence de données sur la toxicité pour la reproduction reflète la rapidité avec laquelle le vaccin à ARNm COVID-19 BNT162b2 a été identifié et sélectionné pour les essais cliniques, ainsi que la rapidité avec laquelle il a été mis au point pour répondre à un besoin sanitaire* ***urgent****. […] en vertu du règlement 174,* ***il n'est pas jugé possible à l'heure actuelle de fournir des garanties suffisantes quant à la sécurité du vaccin chez les femmes enceintes*** *: toutefois, l'utilisation chez les femmes en âge de procréer pourrait être soutenue à condition que les professionnels de la santé aient pour instruction d'exclure toute grossesse avérée ou suspectée avant de procéder à la vaccination. Les femmes qui allaitent ne devraient pas non plus être vaccinées. Ces avis reflètent l'absence de données à l'heure actuelle et ne traduisent pas une préoccupation particulière.*"

[6] https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-COVID-19/summary-public-assessment-report-for-pfizerbiontech-COVID-19-vaccine

Illustration 153 : Gouvernement anglais- Chapitre 3.4- Toxicologie

Toxicity conclusions

The absence of reproductive toxicity data is a reflection of the speed of development to first identify and select COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 for clinical testing and its rapid development to meet the ongoing urgent health need. In principle, a decision on licensing a vaccine could be taken in these circumstances without data from reproductive toxicity studies animals, but there are studies ongoing and these will be provided when available. In the context of supply under Regulation 174, it is considered that sufficient reassurance of safe use of the vaccine in pregnant women cannot be provided at the present time: however, use in women of childbearing potential could be supported provided healthcare professionals are advised to rule out known or suspected pregnancy prior to vaccination. Women who are breastfeeding should also not be vaccinated. These judgements reflect the absence of data at the present time and do not reflect a specific finding of concern. Adequate advice with regard to women of childbearing potential, pregnant women and breastfeeding women has been provided in both the Information for UK Healthcare Professionals and the Information for UK recipients.

Source : https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-COVID-19/summary-public-assessment-report-for-pfizerbiontech-COVID-19-vaccine

Source : https://web.archive.org/web/20210104140536/https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-COVID-19/summary-public-assessment-report-for-pfizerbiontech-COVID-19-vaccine

The same text was present in November 2022 and in January 2024,
https://web.archive.org/web/20221122120626/https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-COVID-19/summary-public-assessment-report-for-pfizerbiontech-COVID-19-vaccine

https://web.archive.org/web/20240120213736/https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-COVID-19/summary-public-assessment-report-for-pfizerbiontech-COVID-19-vaccine

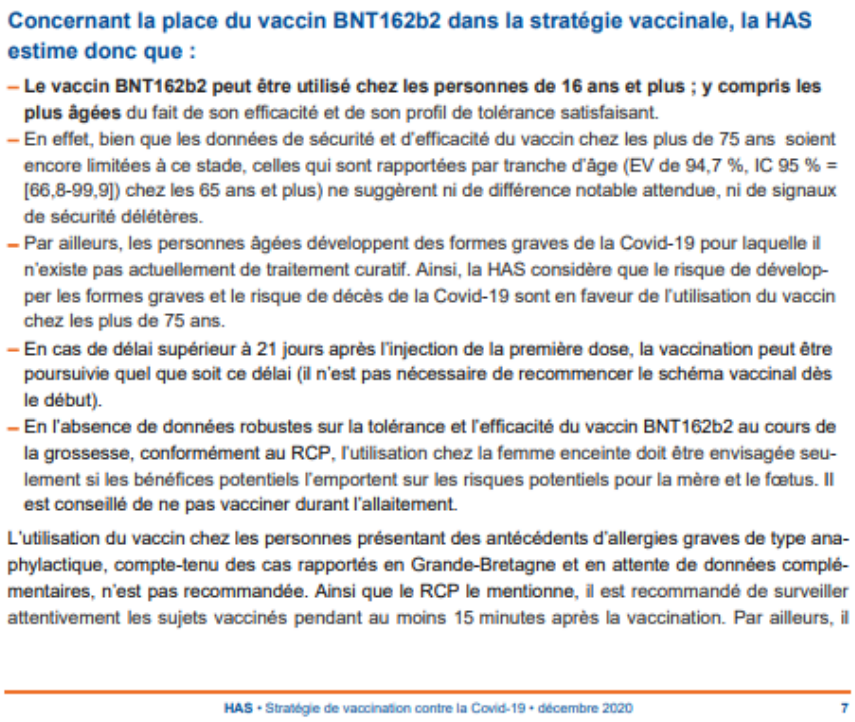
La page a été retirée du site web du gouvernement britannique pour une raison inconnue.

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

En France, les femmes enceintes sont protégées par la loi Huriet[7].

En décembre 2020, l'avis de la HAS indique " ***en l'absence de données robustes sur la sécurité et l'efficacité du vaccin BNT162b2 pendant la grossesse, conformément au résumé des caractéristiques du produit, l'utilisation chez la femme enceinte ne doit être envisagée que si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus*** . Il est recommandé de ne pas administrer le vaccin pendant l'allaitement. »

Illustration 154 : December 2020 French National Authority for Health (HAS) opinion – Pregnant women



Concernant la place du vaccin BNT162b2 dans la stratégie vaccinale, la HAS estime donc que :

- **Le vaccin BNT162b2 peut être utilisé chez les personnes de 16 ans et plus ; y compris les plus âgées** du fait de son efficacité et de son profil de tolérance satisfaisant.
- En effet, bien que les données de sécurité et d'efficacité du vaccin chez les plus de 75 ans soient encore limitées à ce stade, celles qui sont rapportées par tranche d'âge (EV de 94,7 %, IC 95 % = [66,8-99,9]) chez les 65 ans et plus) ne suggèrent ni de différence notable attendue, ni de signaux de sécurité délétères.
- Par ailleurs, les personnes âgées développent des formes graves de la Covid-19 pour laquelle il n'existe pas actuellement de traitement curatif. Ainsi, la HAS considère que le risque de développer les formes graves et le risque de décès de la Covid-19 sont en faveur de l'utilisation du vaccin chez les plus de 75 ans.
- En cas de délai supérieur à 21 jours après l'injection de la première dose, la vaccination peut être poursuivie quel que soit ce délai (il n'est pas nécessaire de recommencer le schéma vaccinal dès le début).
- En l'absence de données robustes sur la tolérance et l'efficacité du vaccin BNT162b2 au cours de la grossesse, conformément au RCP, l'utilisation chez la femme enceinte doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus. Il est conseillé de ne pas vacciner durant l'allaitement.

L'utilisation du vaccin chez les personnes présentant des antécédents d'allergies graves de type anaphylactique, compte-tenu des cas rapportés en Grande-Bretagne et en attente de données complémentaires, n'est pas recommandée. Ainsi que le RCP le mentionne, il est recommandé de surveiller attentivement les sujets vaccinés pendant au moins 15 minutes après la vaccination. Par ailleurs, il

HAS • Stratégie de vaccination contre la Covid-19 • décembre 2020 7

Source : https://web.archive.org/web/20201225223409/https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/strategie_vaccination_covid_19_place_vaccin_a_arnm_comirnaty_bnt162b2.pdf

Il s'agit donc bien d'une **vaccination prescrite sur la base d'une estimation individuelle (ou au cas par cas)** des bénéfices/ risques et non pas d'une vaccination de masse pour de cette catégorie.

Dans le document 1.6.3 CORRESPONDANCE CONCERNANT LES RÉUNIONS[8], paragraphe 6.4. Grossesse de juin 2020, il est noté que "*des infections par le COVID-19 ont été décrites chez des femmes enceintes …. Néanmoins, il serait souhaitable de protéger les femmes avec un vaccin pendant le* ***deuxième trimestre*** *de la grossesse et cela pourrait également avoir l'avantage de protéger les nouveau-nés du COVID-19, même si la maladie néonatale n'a généralement pas été grave.*
Par conséquent, le promoteur envisage d'obtenir une autorisation d'utilisation chez les femmes enceintes de 18 à 45 ans.
L'autorisation sera demandée sur la base de la démonstration d'une sécurité et d'une efficacité adéquates. *Avant de commencer une étude de vaccination pendant la grossesse, les résultats d'une étude DART seront soumis. Les résultats de celle-ci seraient également*

[7] Loi huriet : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000731389
[8] https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/10/125742_S1_M1_meeting-correspondence.pdf

rassurants pour conseiller les femmes après ***une exposition accidentelle en début de grossesse****, ce qui est très probable en cas de programme de vaccination de la population générale à grande échelle."*

Il était donc prévu de vacciner les femmes enceintes après le premier trimestre de grossesse et sur la base de **preuves solides que le vaccin est sûr et efficace**, soit après des résultats d'essai clinique.

Illustration 155 : 1.6.3 CORRESPONDANCE CONCERNANT LES RÉUNIONS – Chapitre 6.4 -Grossesse

6.4. Pregnancy

COVID-19 infections have been described in pregnant women, generally with good outcomes following Caesarean section (Yu et al. 2020). Neonatal infection has followed in some but generally without adverse outcomes (Yu et al. 2020; Zeng et al. 2020). Nonetheless, it would be desirable to protect women with a vaccine during the second half of pregnancy and this may also have the advantage of protecting neonates from COVID-19, even though neonatal disease has not generally been severe. Therefore, the Sponsor plans to seek licensure for use in pregnant women 18-45 years of age. Licensure will be sought based on demonstration of adequate safety and effectiveness (b) (4) sed (b) (4) (b) (4) (b) (4).

Before starting a study of vaccination in pregnancy, results from a DART study will be submitted. The results of this would also be reassuring for advising women following accidental exposure in early pregnancy, which is very likely to occur in the event of a large-scale general population immunization program.

La FDA a demandé à Pfizer dans une lettre identifiée sous le numéro INS19736 datée du 28 septembre 2020, "*d'inclure la grossesse et l'allaitement comme informations manquantes dans [le] plan de pharmacovigilance*", ceci a déjà été mis en évidence à plusieurs reprises dans ce rapport.
Les autorités de santé américaines ont également demandé de "*fournir un protocole de registre de grossesse et de le soumettre à l'examen de la FDA avec la demande de licence biologique (BLA)* », les registres de grossesse fournisseant des données collectées avec un plan d'étude structuré et peuvent fournir des informations importantes sur la sécurité du produit pour les femmes enceintes

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être ét

Illustration 156 : FDA – 1.6.3 CORRESPONDANCE CONCERNANT LES RÉUNIONS – Pharmacovigilance des femmes enceintes

Page 6 – IND 19736.84 – Ms. Elisa Harkins

Pharmacovigilance:

Sponsor Question 13:
For post-marketing pharmacovigilance, Pfizer/BioNTech are considering short and long-term active surveillance and, potentially, comparative safety evaluation, with data partners that contribute to Sentinel. Does CBER agree? Is FDA able to comment further on safety concerns they expected to be included in the required pharmacovigilance plan?

FDA Response to Sponsor Question 13:
Active surveillance studies in Sentinel may be acceptable as a component of your pharmacovigilance plan. Please provide the protocol for any post-marketing studies for FDA review in your BLA submission.

You propose to include pregnancy and lactation as missing information in your pharmacovigilance plan. We recommend a pregnancy registry for your product. Pregnancy registries provide data collected with a structured study design and may provide important product safety information for pregnant women. Therefore, please develop a pregnancy registry protocol and submit for FDA review with your BLA submission. Your pregnancy registry protocol should include study objectives, sample size calculations specifying the target number of pregnancy exposed cases, and milestones.

We are unable to comment on additional safety concerns without a full review of the clinical and safety data related to your product. Please ensure the pharmacovigilance plan submitted with your BLA contains the elements specified in the ICH E2E Pharmacovigilance Planning Guidance (https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm073107.pdf).

de l'auteur.

Le laboratoire a donc évalué l'efficacité et la tolérance sur cette population dans un autre essai clinique, essai enregistré sur le site www.clinicaltrial.com le 16 février 2021.
Il s'agissait de recruter 4000 femmes en bonne santé, âgées de 18 ans ou plus, ayant entre 24 et 34 semaines de gestation le jour de la vaccination prévue, ayant une grossesse unique sans complication et ne présentant pas de risque accru connu de complications et ce, non seulement aux Etats-Unis, mais aussi en Afrique du Sud, au Brésil, en Espagne et en Angleterre.

Illustration 157 : Clinicaltrial – Enregistrement de l'essai

Study Design Go to

Study Type :	Interventional (Clinical Trial)
Actual Enrollment :	683 participants
Allocation:	Randomized
Intervention Model:	Parallel Assignment
Masking:	Triple (Participant, Care Provider, Investigator)
Primary Purpose:	Prevention
Official Title:	A PHASE 2/3, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, OBSERVER-BLIND STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND IMMUNOGENICITY OF A SARS-COV-2 RNA VACCINE CANDIDATE (BNT162b2) AGAINST COVID-19 IN HEALTHY PREGNANT WOMEN 18 YEARS OF AGE AND OLDER
Actual Study Start Date :	February 16, 2021
Actual Primary Completion Date :	July 15, 2022
Actual Study Completion Date :	July 15, 2022

Source : https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04754594

La version initiale du protocole date du 20 décembre 2020, il a été amendé 5 fois.

Le protocole définit l'étude comme étant «**interventionnelle** » de type PASS [9] (Post-authorisation safety studies) « *identifiée comme catégorie 3 dans le PGR de l'UE, et est menée en tant* ***qu'engagement d'autorisation conditionnelle*** *de mise sur le marché auprès de l'EMA et de Swissmedic et en* ***tant qu'engagement d'autorisation d'utilisation d'urgence*** *auprès de la FDA américaine et de nombreuses autres autorités sanitaires en vertu des législations nationales respectives en matière d'utilisation d'urgence. »*

Illustration 158 : Pfizer- Protocole essai sur les femmes enceintes - PASS

PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines)
Protocol C4591015
Final Protocol Amendment 5, 08 March 2022

- the potential of the BioNTech platform of RNA-based vaccines to deliver high numbers of vaccine doses rapidly in a single production campaign.
- the threat posed by the SARS-CoV-2 variants emerging worldwide.
- the potential need for enhancing immunoresponses to overcome waning immunity.

These data suggest a favorable risk/benefit profile in pregnant women. Anticipated AEs after vaccination in maternal participants are expected to be manageable using routine symptom-driven standard of care as determined by the investigators. As a result, the profile of these vaccine candidates supported initiation of this PASS clinical study. This interventional study is designated as a PASS, identified as Category 3 in the EU RMP, and is conducted as a conditional marketing approval commitment to the EMA and Swissmedic and an emergency use authorization commitment to the US FDA and numerous other health authorities under respective national emergency use legislation.

Source : https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/94/NCT04754594/Prot_000.pdf

La version finale du protocole du 5 mars 2022 précise clairement :

« ***Il n'y a pas d'études en cours sur le vaccin COVID-19 incluant des femmes enceintes et, par conséquent, le risque d'effets indésirables obstétricaux et/ou néonataux suite à la vaccination pendant la grossesse n'est pas connu***. »
https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/94/NCT04754594/Prot_000.pdf

Le laboratoire écrit donc noir sur blanc qu'en avril 2022, alors que la vaccination était conseillée par tous aux femmes enceintes depuis un an, que les risques pour leur santé ét celle de leur bébé étaient toujours inconnus.

Ce rapport est protégé par copyright et ...

[9] https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/post-authorisation-safety-studies-pass

Illustration 159 : Pfizer- Final Protocol Amendment 5, 08 March on pregnant women - Background

PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines)
Protocol C4591015
Final Protocol Amendment 5, 08 March 2022

Given the rapid transmission of COVID-19 and incidence of disease in the United States and elsewhere, the rapid development of an effective vaccine is of utmost importance.

A prophylactic, RNA-based SARS-CoV-2 vaccine provides one of the most flexible and fastest approaches available to immunize against the emerging virus.[14,15] The development of an RNA-based vaccine encoding a viral antigen, which is then expressed by the vaccine recipient as a protein capable of eliciting protective immune responses, provides significant advantages over more traditional vaccine approaches. Unlike live attenuated vaccines, RNA vaccines do not carry the risks associated with infection and may be given to people who cannot be administered live virus (eg, pregnant women and immunocompromised persons). RNA-based vaccines are manufactured via a cell-free in vitro transcription process, which allows an easy and rapid production and the prospect of producing high numbers of vaccination doses within a shorter time period than achieved with traditional vaccine approaches. This capability is pivotal to enable the most effective response in outbreak scenarios.[14,15]

There are no ongoing randomized controlled COVID-19 vaccine studies including pregnant women. Vaccination of pregnant women has been used globally to protect both women and their infants against influenza and as a mechanism to protect infants against pertussis. Several studies have demonstrated that maternal immunization is safe for both mother and infant and an important strategy to protect pregnant women and their infants against infectious diseases. Currently maternal immunization studies are being conducted as part of the development of novel RSV and GBS vaccines.[16,17]

BNT162b2 is a SARS-CoV-2–RNA-LNP vaccine based on a platform of modRNA with blunted innate immune sensor–activating capacity and augmented expression encoding the P2 S.

Etant donné les difficultés de recrutement et malgré le nombre de centres mis en place, la taille de l'échantillon a été réduite par amendement au protocole le 14 mai 2021 (Amendement 3), l'un des arguments étant la disponibilité des vaccins en vie réelle pour tous.
Pourquoi s'inscrire dans un essai clinique alors que les femmes pouvaient aisement se faire vacciner partout.
A noter que cet amendement supprimait **les objectifs d'efficacité** comme le confirme le titre de l'essai clinique
« *Etude de phase 2/3, contrôlée versus placebo, randomisée, observateur en aveugle, visant à évaluer la* ***sécurité****, la* ***tolérance*** *et* ***l'immunogénicité*** *d'un candidat vaccin à l'ANR du SARS-Cov-2 (BNT162b2) contre le COVID-19 chez des femmes enceintes enceintes en bonne santé âgées de 18 ans et plus* ».
Il était on ne peut plus clair que l'efficacité sur la maladie n'était pas le souci premier du laboratoire.

Copyright et n

Illustration 160 : Pfizer- Protocole essai sur les femmes enceintes – Amendement 3 du 14 mai 2021

Protocol amendment 3	14 May 2021	• Reduced the study sample size based on regulatory feedback and evolving global availability of COVID-19 vaccines for pregnant women. • Modified the study objectives to align with the reduced sample size. • Removed the hypothesis-based efficacy objective, estimands, and endpoints. • Modified the statistical analysis timing to align with the reduced sample size and changes in the objectives.

de l'auteur.

Illustration 161 : Pfizer- Protocol Final Amendment 5 du 08 Mars 2022 – Page de couverture

A PHASE 2/3, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, OBSERVER-BLIND STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND IMMUNOGENICITY OF A SARS-COV-2 RNA VACCINE CANDIDATE (BNT162b2) AGAINST COVID-19 IN HEALTHY PREGNANT WOMEN 18 YEARS OF AGE AND OLDER

Study Sponsor:	BioNTech
Study Conducted By:	Pfizer
Study Intervention Number:	PF-07302048
Study Intervention Name:	RNA-Based COVID-19 Vaccines
US IND Number:	19736
EudraCT Number:	2020-005444-35
Protocol Number:	C4591015
Phase:	Phase 2/3

Short Title: A Phase 2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of SARS-CoV-2 RNA Vaccine Candidate (BNT162b2) Against COVID-19 in Healthy Pregnant Women 18 Years of Age and Older

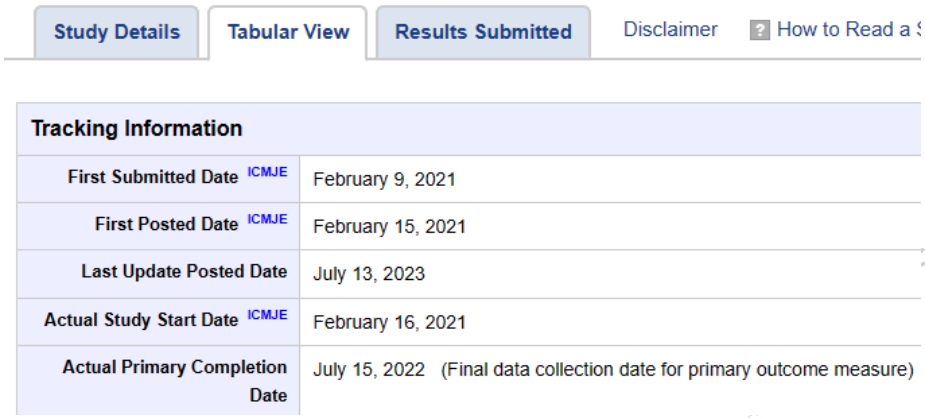
Ce rapport fa

This document and accompanying materials contain confidential information belonging to Pfizer. Except as otherwise agreed to in writing, by accepting or reviewing these documents, you agree to hold this information in confidence and not copy or disclose it to others (except where required by applicable law) or use it for unauthorized purposes. In the event of any actual or suspected breach of this obligation, Pfizer must be promptly notified.

Source : https://clinicaltrials.gov/study/NCT04754594?tab=history&a=1#version-content-panel

L'étude a pris fin le 15 juillet 2022, 683 femmes ayant été incluses.
Il a fallu attendre le 13 juillet 2023 pour que Pfizer publie des résultats.

Illustration 162 : Clinicaltrial- Essai sur les femmes enceintes – Dates



Malgré le délai d'un an entre la fin de l'essai et la publication des résultats sur le site clinicaltrial, **les résultats déposés en octobre 2023 étaient très incomplets**, le nombre de cas COVID ainsi que les résultats des dosages des anticorps neutralisants étant manquants.
Pfzer a donc mis un an à publier des résultats qui ne permettaient pas de conclure à la moindre efficacité du vaccin chez les femmes enceintes.

Les résultats manquants ont finalement été publiés **le 24 juin 2024, soit près de deux ans après la fin de l'essai, ce qui est totalement inhabituel, les biostatisticiens peuvent en général fournir les résultats dans le mois suivant l'arrêt de l'étude.**

On note 2 cas de COVID chez les femmes vaccinées (2,3%) contre 2 dans le groupe placebo (2,2%), **l'EFFICACITE VACCINALE affichée est de 3,8%**

Aucune publication n'est évidemment disponible sur ces résultats catastrophiques qui ne sont visibles que le site clinicaltrial.com et dont le laboratoire ne s'est pas vanté.

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

Illustration 163 : Clinicaltrial- Essai sur les femmes enceintes – Résultats d'efficacité du 24 juin 2024

Analysis Population Description	Evaluable efficacy population included all eligible randomized participants who received all vaccinations as randomized, with Dose 2 received within predefined window (within 19-42 days after Dose 1) and had no other important protocol deviations as determined by clinician on or before 7 days after Dose 2. Here, "Overall Number of Participants Analyzed" signifies participants evaluable for this outcome measure. HIV positive participants were excluded from analysis as pre-specified in SAP.	
Arm/Group Title	Maternal Participants: BNT162b2 30 mcg	Maternal Participants: Placebo
Arm/Group Description	Maternal participants received two doses of BNT162b2 30 micrograms (mcg) as an intramuscular injection separated by 21 days during their 24 to 34 weeks gestation in the blinded phase.	Maternal participants received two doses of placebo as an intramuscular injection separated by 21 days during their 24 to 34 weeks gestation in the blinded phase.
Overall Number of Participants Analyzed	86	89
Measure Type: Count of Participants | Unit of Measure: Participants	2 2.3%	2 2.2%
Method of Estimation		
Estimation Parameter	Vaccine efficacy	
Estimated Value	3.8	
Confidence Interval	(2-Sided) 95% -1227.8 to 93.0	
Estimation Comments	[Not Specified]	

Source: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04754594?tab=history&a=24#version-content-panel

En calculant l'efficacité vaccinale avec la formule classique, on trouve :

$$\text{Risque relatif (RR)} = \frac{2 / 86}{2 / 89} = \frac{0{,}02326}{0{,}02247} = 1{,}034883721$$

Efficacité du vaccin = 100 x (1- RR) = 100 x (1-1,034883721) = --3,48 %.

Le placebo serait donc même meilleur que le vaccin.
Conclusions : AUCUNE efficacité statistiquement démontrée chez les femmes enceintes.

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut

En résumé,

Les femmes enceintes, population vulnérable selon les lois de protection des patients, ont été citées dans les **Plans de Gestion des Risques successifs depuis décembre 2020, cela signifiant que nous ne disposions d'aucune donnée les concernant, ni en terme d'efficacité, ni de dosage des anticorps, ni de tolérance.**

En février 2021, la HAS ne recommandait la vaccination chez la femme enceinte ***« que si les bénéfices potentiels l'emportaient sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus »***. Il s'agissait donc d'évaluer chaque femme au cas par cas avant de la vacciner.
Il était même recommandé de ne pas administrer le vaccin pendant l'allaitement.

L'avis du gouvernement anglais allait dans le même sens (chapitre 3.4 Toxicologie[10]).

"***L'absence de données sur la toxicité pour la reproduction reflète la rapidité avec laquelle le vaccin à ARNm COVID-19 BNT162b2 a été identifié et sélectionné pour les essais cliniques, ainsi que la rapidité avec laquelle il a été mis au point pour répondre à un besoin sanitaire urgent***. *[...] en vertu du règlement 174, il n'est pas jugé possible à l'heure actuelle de fournir des garanties suffisantes quant à la sécurité du vaccin chez les femmes enceintes : toutefois, l'utilisation chez les femmes en âge de procréer pourrait être soutenue à condition que les professionnels de la santé aient pour instruction d'exclure toute grossesse avérée ou suspectée avant de procéder à la vaccination. Les femmes qui allaitent ne devraient pas non plus être vaccinées. Ces avis reflètent l'absence de données à l'heure actuelle et ne traduisent pas une préoccupation particulière.*"

Il était demandé au laboratoire de tester l'efficacité et la tolérance de son vaccin dans un essai clinique afin de répondre aux conditions de renouvellement de l'AMM et de l'EUA.

La version finale du protocole de cet essai du 5 mars 2022 confirme **l'absence de données** à cette date sur « ***le risque d'effets indésirables obstétricaux et/ou néonataux suite à la vaccination pendant la grossesse***. »
https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/94/NCT04754594/Prot_000.pdf

Le laboratoire écrit donc noir sur blanc qu'en avril 2022, alors que la vaccination était conseillée par tous aux femmes enceintes depuis un an, que les risques pour leur santé ét celle de leur bébé étaient toujours inconnus.

L'étude a pris fin le 15 juillet 2022, 683 femmes ayant été incluses.
Il a fallu attendre le 13 juillet 2023 pour que Pfizer publie des résultats.
Les résultats manquants ont finalement été publiés **le 24 juin 2024, soit près de deux ans après la fin de l'essai, ce qui est totalement inhabituel, les biostatisticiens peuvent en général fournir les résultats dans le mois suivant l'arrêt de l'étude, l'EFFICACITE VACCINALE affichée est de 3,8%**

Aucune efficacité du vaccin Pfizer/BioNtech n'a donc jamais été démontrée chez les femmes enceintes dans le cadre d'un essai clinique.

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

[10] https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-COVID-19/summary-public-assessment-report-for-pfizerbiontech-COVID-19-vaccine

13 Effets indésirables en vie réelle, rapports de sécurité

Comme prévu par la réglementation de la Pharmacovigilance, le promoteur **reste responsable de la gestion des données d'innocuité (sécurité) 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,

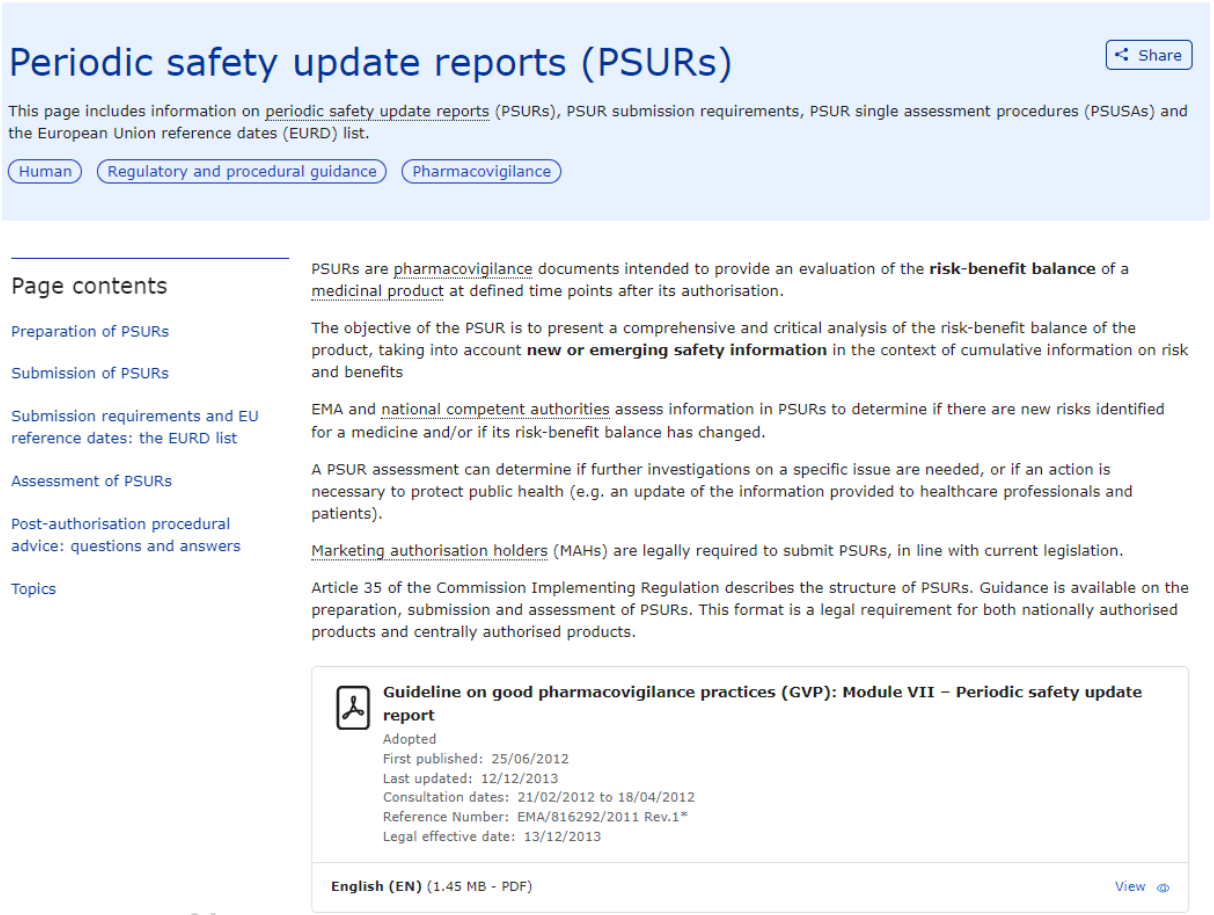
Tous les cas doivent être reportés ; indépendamment de l'évaluation de la causalité, c'est l'analyse des cas qui permettra de calculer des signaux de sécurité pour la détection des effets indésirables de médicaments non mis en évidence dans les essais cliniques et d'évaluer les associations causales 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.

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

13.1 Rapport de sécurité définition

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) définit les Rapports périodiques de mise à jour de sécurité (PSUR) comme étant « *des documents de pharmacovigilance destinés à fournir une évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament à des moments précis après son autorisation.*
L'objectif du PSUR est de ***présenter une analyse complète et critique du rapport bénéfice/risque du produit****, en prenant en compte les informations de sécurité nouvelles ou émergentes dans le contexte des informations cumulées sur les risques et les bénéfices*. »

Illustration 164 : EMA – Définition d'un PSUR



Periodic safety update reports (PSURs)

Share

This page includes information on periodic safety update reports (PSURs), PSUR submission requirements, PSUR single assessment procedures (PSUSAs) and the European Union reference dates (EURD) list.

Human | Regulatory and procedural guidance | Pharmacovigilance

Page contents

- Preparation of PSURs
- Submission of PSURs
- Submission requirements and EU reference dates: the EURD list
- Assessment of PSURs
- Post-authorisation procedural advice: questions and answers
- Topics

PSURs are pharmacovigilance documents intended to provide an evaluation of the **risk-benefit balance** of a medicinal product at defined time points after its authorisation.

The objective of the PSUR is to present a comprehensive and critical analysis of the risk-benefit balance of the product, taking into account **new or emerging safety information** in the context of cumulative information on risk and benefits

EMA and national competent authorities assess information in PSURs to determine if there are new risks identified for a medicine and/or if its risk-benefit balance has changed.

A PSUR assessment can determine if further investigations on a specific issue are needed, or if an action is necessary to protect public health (e.g. an update of the information provided to healthcare professionals and patients).

Marketing authorisation holders (MAHs) are legally required to submit PSURs, in line with current legislation.

Article 35 of the Commission Implementing Regulation describes the structure of PSURs. Guidance is available on the preparation, submission and assessment of PSURs. This format is a legal requirement for both nationally authorised products and centrally authorised products.

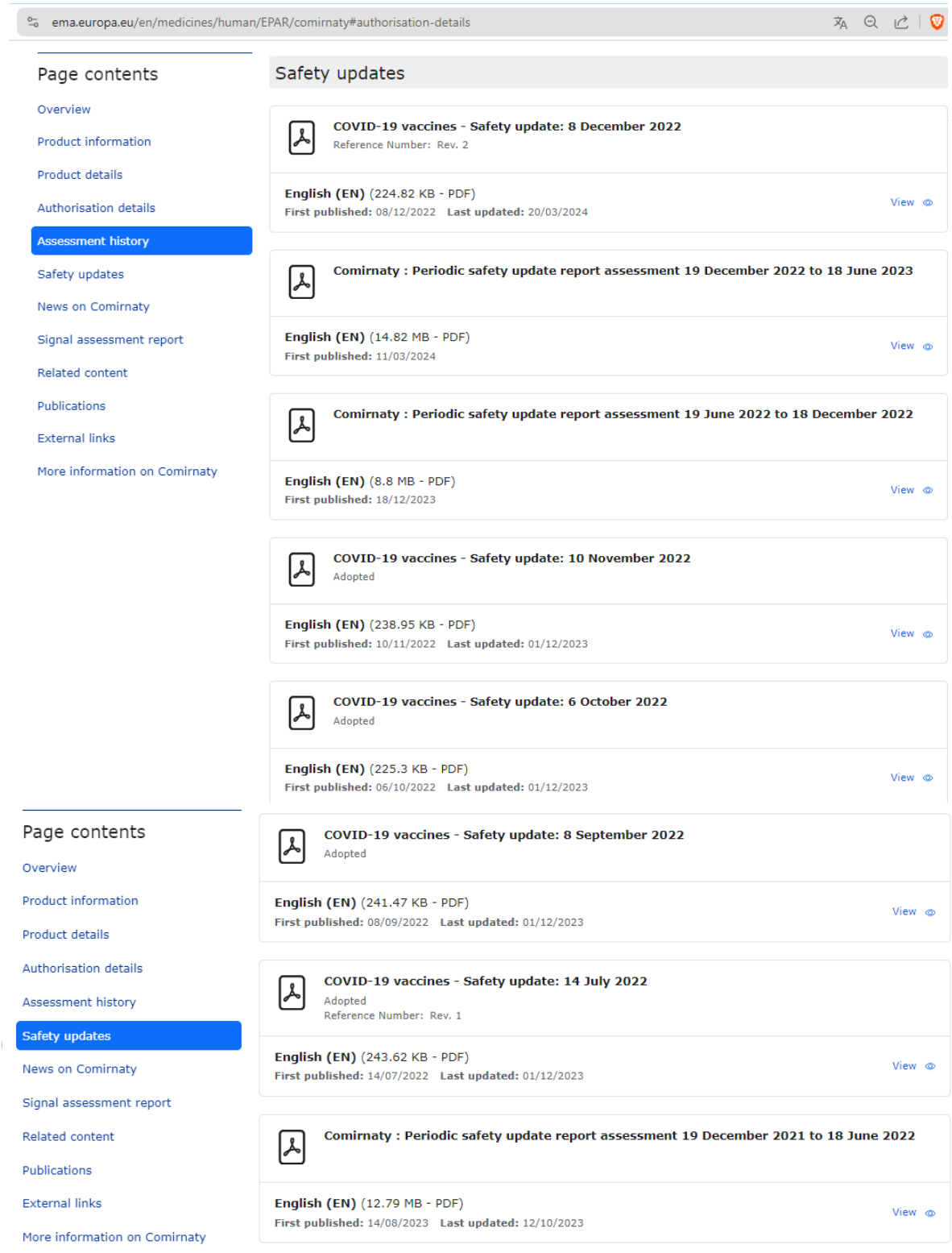
Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module VII – Periodic safety update report
Adopted
First published: 25/06/2012
Last updated: 12/12/2013
Consultation dates: 21/02/2012 to 18/04/2012
Reference Number: EMA/816292/2011 Rev.1*
Legal effective date: 13/12/2013

English (EN) (1.45 MB - PDF) View

Source EMA
https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/periodic-safety-update-reports-psurs
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf

Les PSUR du laboratoire sont aujourd'hui disponibles sur le site de l'EMA
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#authorisation-details
dans la section safety updates.
Voici un extrait des documents disponibles.

Illustration 165 : EMA – Liste des PSUR pour le vaccin Comirnaty® de Pfizer – extrait



13.2 Présentation des effets indésirables d'intérêt particulier du 22 octobre 2020

Dès le 22 octobre 2020, **Tom Shimakuburo**, ancien directeur adjoint du groupe de travail sur le vaccin contre la grippe H1N1 aux Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC), membre de la COVID-19 Vaccine Task Force Équipe de sécurité des vaccins au CDC et **Steeve Anderson, Bureau de biostatistique et d'épidémiologie au CBER** (Center for Biologics Evaluation and Research ou Centre d'évaluation et de recherche sur les produits biologiques) présentaient à la réunion du CBER de la FDA **une liste impressionnante d'événements indésirables d'intérêt particulier à surveiller après autorisation du vaccin**.

Il s'agissait de :

- Maladie COVID-19
- Décès
- Vaccination pendant la grossesse et issues défavorables de la grossesse
- Syndrome de Guillain-Barré (SGB)
- Autres EI neurologiques cliniquement graves (EI de groupe)
- Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)
- Myélite transverse (MT) , Sclérose en plaques (SEP),
- Névrite optique (ON),
- Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC),
- Encéphalite, Myélite, Encéphalomyélite, Méningo-encéphalite ,
- Méningite, Encéphalopathie, Ataxie
- Crises d'épilepsie / convulsions
- Accident vasculaire cérébral
- Narcolepsie / cataplexie
- Maladie auto-immune
- Anaphylaxie
- Réactions allergiques non anaphylactiques
- Infarctus aigu du myocarde
- **Myocardite / péricardite**
- Thrombocytopénie
- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
- Thromboembolie veineuse (TEV)
- Arthrite et arthralgie (pas d'arthrose ni d'arthrite traumatique)
- Maladie de Kawasaki
- Syndrome inflammatoire multisystématisé (MIS-C, MIS-A)

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

Illustration 166 : FDA – CBER – 22 octobre 2020 – Tom Shimakuburo – Surveillance des vaccins COVID-19- Liste des événements indésirables d'intérêt particulier

Preliminary list of VAERS AEs of special interest

- COVID-19 disease
- Death
- Vaccination during pregnancy and adverse pregnancy outcomes
- Guillain-Barré syndrome (GBS)
- Other clinically serious neurologic AEs (group AE)
  - Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)
  - Transverse myelitis (TM)
  - Multiple sclerosis (MS)
  - Optic neuritis (ON)
  - Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)
  - Encephalitis
  - Myelitis
  - Encephalomyelitis
  - Meningoencephalitis
  - Meningitis
  - Encephalopathy
  - Ataxia
- Seizures / convulsions
- Stroke
- Narcolepsy / cataplexy
- Autoimmune disease
- Anaphylaxis
- Non-anaphylactic allergic reactions
- Acute myocardial infarction
- Myocarditis / pericarditis
- Thrombocytopenia
- Disseminated intravascular coagulation (DIC)
- Venous thromboembolism (VTE)
- Arthritis and arthralgia (not osteoarthritis or traumatic arthritis)
- Kawasaki disease
- Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C, MIS-A)

Source : Tom Shimabukuro, MD, MPH, MBA CDC COVID-19 Vaccine Task Force Équipe de sécurité des vaccins https://www.fda.gov/media/143530/download

Illustration 167 : FDA – CBER - 22 octobre 2020 – Surveillance des vaccins COVID-19 Surveillance des vaccins COVID-19- Liste des événements indésirables d'intérêt particulier

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

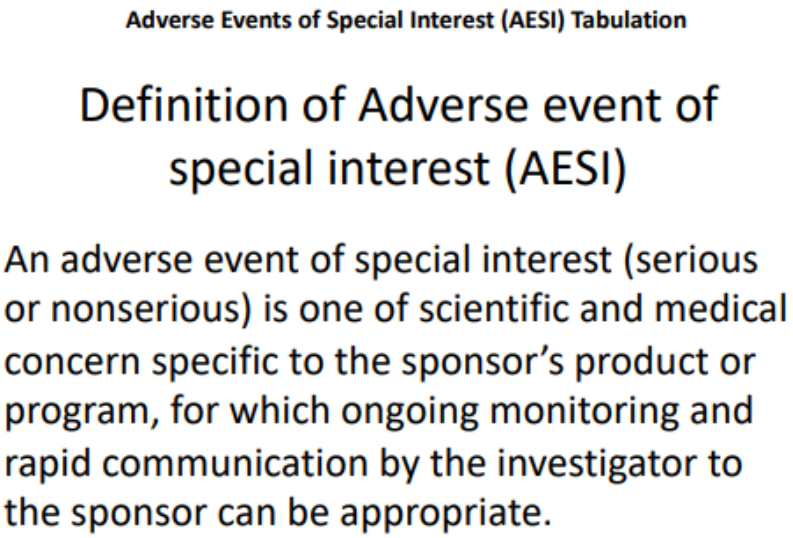
- Guillain-Barré syndrome
- Acute disseminated encephalomyelitis
- Transverse myelitis
- Encephalitis/myelitis/encephalomyelitis/ meningoencephalitis/meningitis/ encepholapathy
- Convulsions/seizures
- Stroke
- Narcolepsy and cataplexy
- Anaphylaxis
- Acute myocardial infarction
- Myocarditis/pericarditis
- 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: Plans du CBER pour la surveillance de la sécurité et de l'efficacité du vaccin COVID-19 Steve Anderson, PhD, MPP Directeur, Bureau des statistiques biologiques et de l'épidémiologie https://www.fda.gov/media/143557/download

Ces documents n'ont été présentés que quelques secondes pendant la réunion et n'ont fait l'objet d'aucune discussion. De fait, ils ne sont pas cités dans la transcription de la réunion en libre accès par souci de transparence sur le lien suivant :
https://www.fda.gov/media/143982/download

Pourtant les effets indésirables d'intérêt particulier (EISP en français) sont cités dans tous les protocoles d'essai cliniques puisque, selon la présentation de ChuanFeng Shih du laboratoire GlaxoSmithKline, un EISP « *est un événement qui présente un intérêt scientifique et médical spécifique au produit ou au programme du promoteur, pour lequel une surveillance continue et une communication rapide de l'investigateur au promoteur peuvent être appropriées.* »

Illustration 168 : GlaxoSmithKline – Définition EISP



Source : https://lexjansen.com/phuse-us/2019/dh/DH02_ppt.pdf

Il s'agissait donc de surveiller de près la survenue de tous les événements identifiés par Tom Shimakuburo dès octobre 2020 après autorisation des vaccins.

Ce rapport fait l'objet d'un dépôt
d de l'auteur.

13.3 Analyse des effets indésirables par Pfizer du 01 décembre 2020 jusqu'au 28 février 2021

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** » présentait 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 figuraient 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 169 : 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 18-30 31-50 51-64 65-74 ≥ 75 Unknown	175[a] 4953 13886 7884 3098 5214 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

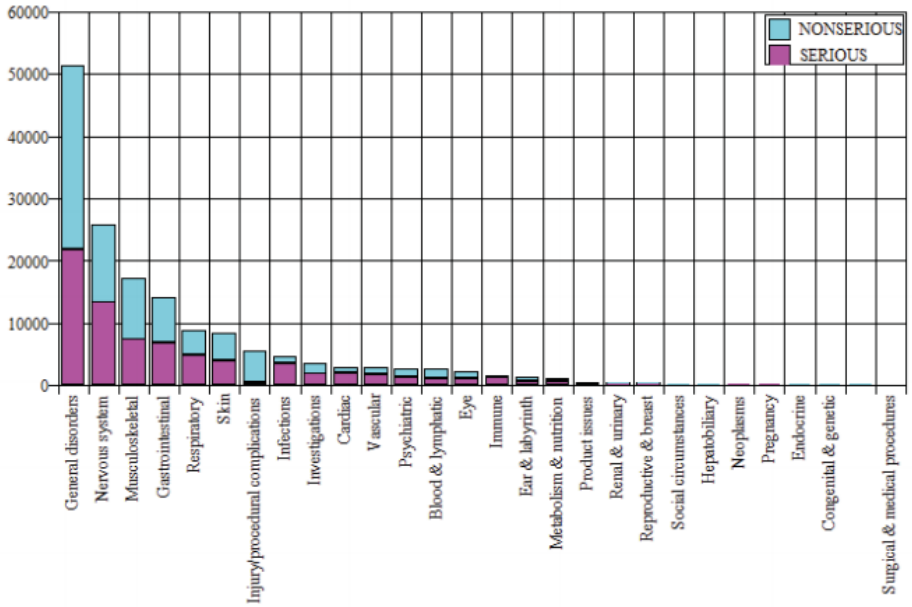
Les événements indésirables (EI) les plus reportés étaient des troubles généraux et affections (réactions) au site d'administration (51 335 EI), troubles du système nerveux (25 957), troubles musculo-squelettiques et troubles du tissu conjonctif (17 283), troubles gastro-intestinaux (14 096), peau et 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 170 met en évidence une **forte proportion d'événements 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 170 : 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

BNT162b2
5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Figure 1. Total Number of BNT162b2 AEs by System Organ Classes and Event Seriousness



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

Il est intéressant de noter que **1927 COVID-19 sur 42 086 ont été reportés** dans la classe Infections and infestations du dictionnaire MedDRA soit 4.6% des cas.

Illustration 171 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements reportés ≥ 2%

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%)
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**

Ce rapport est la propriété intellectuelle exclusive de l'auteur. Copyright tous droits réservés

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

Le rapport mettait également en évidence la survenue

- D'événements indésirables cardiaques infarctus du myocarde, arythmie, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique ; maladie coronarienne, infarctus du myocarde, tachycardie, cardiomyopathie
- D'événements 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 néonatals ont été reportés.

Illustration 172 : 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

Ce document mentionne également les événements indésirables d'intérêt particulier.

Illustration 173 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier

BNT162b2
5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

3.1.3. Review of Adverse Events of Special Interest (AESIs)

Please refer to Appendix 1 for the list of the company's AESIs for BNT162b2.

The company's AESI list takes into consideration the lists of AESIs from the following expert groups and regulatory authorities: Brighton Collaboration (SPEAC), ACCESS protocol, US CDC (preliminary list of AESI for VAERS surveillance), MHRA (unpublished guideline).

The AESI terms are incorporated into a TME list and include events of interest due to their association with severe COVID-19 and events of interest for vaccines in general.

The AESI list is comprised of MedDRA PTs, HLTs, HLGTs or MedDRA SMQs and can be changed as appropriate based on the evolving safety profile of the vaccine.

L'ANNEXE 1 : LISTE DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES PRÉSENTANT UN INTÉRÊT PARTICULIER répertorie **plus de mille pathologies dans une liste de neuf pages.**

Illustration 174 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 1

APPENDIX 1. LIST OF ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST

1p36 deletion syndrome;2-Hydroxyglutaric aciduria;5'nucleotidase increased;Acoustic neuritis;Acquired C1 inhibitor deficiency;Acquired epidermolysis bullosa;Acquired epileptic aphasia;Acute cutaneous lupus erythematosus;Acute disseminated encephalomyelitis;Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures;Acute febrile neutrophilic dermatosis;Acute flaccid myelitis;Acute haemorrhagic leukoencephalitis;Acute haemorrhagic oedema of infancy;Acute kidney injury;Acute macular outer retinopathy;Acute motor axonal neuropathy;Acute motor-sensory axonal neuropathy;Acute myocardial infarction;Acute respiratory distress syndrome;Acute respiratory failure;Addison's disease;Administration site thrombosis;Administration site vasculitis;Adrenal thrombosis;Adverse event following immunisation;Ageusia;Agranulocytosis;Air embolism;Alanine aminotransferase abnormal;Alanine aminotransferase increased;Alcoholic seizure;Allergic bronchopulmonary mycosis;Allergic oedema;Alloimmune hepatitis;Alopecia areata;Alpers disease;Alveolar proteinosis;Ammonia abnormal;Ammonia increased;Amniotic cavity infection;Amygdalohippocampectomy;Amyloid arthropathy;Amyloidosis;Amyloidosis senile;Anaphylactic reaction;Anaphylactic shock;Anaphylactic transfusion reaction;Anaphylactoid reaction;Anaphylactoid shock;Anaphylactoid syndrome of pregnancy;Angioedema;Angiopathic neuropathy;Ankylosing spondylitis;Anosmia;Antiacetylcholine receptor antibody positive;Anti-actin antibody positive;Anti-aquaporin-4 antibody positive;Anti-basal ganglia antibody positive;Anti-cyclic citrullinated peptide antibody positive;Anti-epithelial antibody positive;Anti-erythrocyte antibody positive;Anti-exosome complex antibody positive;Anti-GAD antibody negative;Anti-GAD antibody positive;Anti-ganglioside antibody positive;Antigliadin antibody positive;Anti-glomerular basement membrane antibody positive;Anti-glomerular basement membrane disease;Anti-glycyl-tRNA synthetase antibody positive;Anti-HLA antibody test positive;Anti-IA2 antibody positive;Anti-insulin antibody increased;Anti-insulin antibody positive;Anti-insulin receptor antibody increased;Anti-insulin receptor antibody positive;Anti-interferon antibody negative;Anti-interferon antibody positive;Anti-islet cell antibody positive;Antimitochondrial antibody positive;Anti-muscle specific kinase antibody positive;Anti-myelin-associated glycoprotein antibodies positive;Anti-myelin-associated glycoprotein associated polyneuropathy;Antimyocardial antibody positive;Anti-neuronal antibody positive;Antineutrophil cytoplasmic antibody increased;Antineutrophil cytoplasmic antibody positive;Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis;Anti-NMDA antibody positive;Antinuclear antibody increased;Antinuclear antibody positive;Antiphospholipid antibodies positive;Antiphospholipid syndrome;Anti-platelet antibody positive;Anti-prothrombin antibody positive;Antiribosomal P antibody positive;Anti-RNA polymerase III antibody positive;Anti-saccharomyces cerevisiae antibody test positive;Anti-sperm antibody positive;Anti-SRP antibody positive;Antisynthetase syndrome;Anti-thyroid antibody positive;Anti-transglutaminase antibody increased;Anti-VGCC antibody positive;Anti-VGKC antibody positive;Anti-vimentin antibody positive;Antiviral prophylaxis;Antiviral treatment;Anti-zinc transporter 8 antibody positive;Aortic embolus;Aortic thrombosis;Aortitis;Aplasia pure red cell;Aplastic anaemia;Application site thrombosis;Application site vasculitis;Arrhythmia;Arterial bypass occlusion;Arterial bypass thrombosis;Arterial thrombosis;Arteriovenous fistula thrombosis;Arteriovenous graft site stenosis;Arteriovenous graft thrombosis;Arteritis;Arteritis

FDA-CBER-2021-5683-0000083

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)
Ce rapport est la propriété de l'auteur.

Illustration 175 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 2

coronary;Arthralgia;Arthritis;Arthritis enteropathic;Ascites;Aseptic cavernous sinus thrombosis;Aspartate aminotransferase abnormal;Aspartate aminotransferase increased;Aspartate-glutamate-transporter deficiency;AST to platelet ratio index increased;AST/ALT ratio abnormal;Asthma;Asymptomatic COVID-19;Ataxia;Atheroembolism;Atonic seizures;Atrial thrombosis;Atrophic thyroiditis;Atypical benign partial epilepsy;Atypical pneumonia;Aura;Autoantibody positive;Autoimmune anaemia;Autoimmune aplastic anaemia;Autoimmune arthritis;Autoimmune blistering disease;Autoimmune cholangitis;Autoimmune colitis;Autoimmune demyelinating disease;Autoimmune dermatitis;Autoimmune disorder;Autoimmune encephalopathy;Autoimmune endocrine disorder;Autoimmune enteropathy;Autoimmune eye disorder;Autoimmune haemolytic anaemia;Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia;Autoimmune hepatitis;Autoimmune hyperlipidaemia;Autoimmune hypothyroidism;Autoimmune inner ear disease;Autoimmune lung disease;Autoimmune lymphoproliferative syndrome;Autoimmune myocarditis;Autoimmune myositis;Autoimmune nephritis;Autoimmune neuropathy;Autoimmune neutropenia;Autoimmune pancreatitis;Autoimmune pancytopenia;Autoimmune pericarditis;Autoimmune retinopathy;Autoimmune thyroid disorder;Autoimmune thyroiditis;Autoimmune uveitis;Autoinflammation with infantile enterocolitis;Autoinflammatory disease;Automatism epileptic;Autonomic nervous system imbalance;Autonomic seizure;Axial spondyloarthritis;Axillary vein thrombosis;Axonal and demyelinating polyneuropathy;Axonal neuropathy;Bacterascites;Baltic myoclonic epilepsy;Band sensation;Basedow's disease;Basilar artery thrombosis;Basophilopenia;B-cell aplasia;Behcet's syndrome;Benign ethnic neutropenia;Benign familial neonatal convulsions;Benign familial pemphigus;Benign rolandic epilepsy;Beta-2 glycoprotein antibody positive;Bickerstaff's encephalitis;Bile output abnormal;Bile output decreased;Biliary ascites;Bilirubin conjugated abnormal;Bilirubin conjugated increased;Bilirubin urine present;Biopsy liver abnormal;Biotinidase deficiency;Birdshot chorioretinopathy;Blood alkaline phosphatase abnormal;Blood alkaline phosphatase increased;Blood bilirubin abnormal;Blood bilirubin increased;Blood bilirubin unconjugated increased;Blood cholinesterase abnormal;Blood cholinesterase decreased;Blood pressure decreased;Blood pressure diastolic decreased;Blood pressure systolic decreased;Blue toe syndrome;Brachiocephalic vein thrombosis;Brain stem embolism;Brain stem thrombosis;Bromosulphthalein test abnormal;Bronchial oedema;Bronchitis;Bronchitis mycoplasmal;Bronchitis viral;Bronchopulmonary aspergillosis allergic;Bronchospasm;Budd-Chiari syndrome;Bulbar palsy;Butterfly rash;C1q nephropathy;Caesarean section;Calcium embolism;Capillaritis;Caplan's syndrome;Cardiac amyloidosis;Cardiac arrest;Cardiac failure;Cardiac failure acute;Cardiac sarcoidosis;Cardiac ventricular thrombosis;Cardiogenic shock;Cardiolipin antibody positive;Cardiopulmonary failure;Cardio-respiratory arrest;Cardio-respiratory distress;Cardiovascular insufficiency;Carotid arterial embolus;Carotid artery thrombosis;Cataplexy;Catheter site thrombosis;Catheter site vasculitis;Cavernous sinus thrombosis;CDKL5 deficiency disorder;CEC syndrome;Cement embolism;Central nervous system lupus;Central nervous system vasculitis;Cerebellar artery thrombosis;Cerebellar embolism;Cerebral amyloid angiopathy;Cerebral arteritis;Cerebral artery embolism;Cerebral artery thrombosis;Cerebral gas embolism;Cerebral microembolism;Cerebral septic infarct;Cerebral thrombosis;Cerebral venous sinus thrombosis;Cerebral venous thrombosis;Cerebrospinal thrombotic

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

Ce rapport ... l'auteur.

Illustration 176 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 3

tamponade;Cerebrovascular accident;Change in seizure presentation;Chest discomfort;Child-Pugh-Turcotte score abnormal;Child-Pugh-Turcotte score increased;Chillblains;Choking;Choking sensation;Cholangitis sclerosing;Chronic autoimmune glomerulonephritis;Chronic cutaneous lupus erythematosus;Chronic fatigue syndrome;Chronic gastritis;Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy;Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids;Chronic recurrent multifocal osteomyelitis;Chronic respiratory failure;Chronic spontaneous urticaria;Circulatory collapse;Circumoral oedema;Circumoral swelling;Clinically isolated syndrome;Clonic convulsion;Coeliac disease;Cogan's syndrome;Cold agglutinins positive;Cold type haemolytic anaemia;Colitis;Colitis erosive;Colitis herpes;Colitis microscopic;Colitis ulcerative;Collagen disorder;Collagen-vascular disease;Complement factor abnormal;Complement factor C1 decreased;Complement factor C2 decreased;Complement factor C3 decreased;Complement factor C4 decreased;Complement factor decreased;Computerised tomogram liver abnormal;Concentric sclerosis;Congenital anomaly;Congenital bilateral perisylvian syndrome;Congenital herpes simplex infection;Congenital myasthenic syndrome;Congenital varicella infection;Congestive hepatopathy;Convulsion in childhood;Convulsions local;Convulsive threshold lowered;Coombs positive haemolytic anaemia;Coronary artery disease;Coronary artery embolism;Coronary artery thrombosis;Coronary bypass thrombosis;Coronavirus infection;Coronavirus test;Coronavirus test negative;Coronavirus test positive;Corpus callosotomy;Cough;Cough variant asthma;COVID-19;COVID-19 immunisation;COVID-19 pneumonia;COVID-19 prophylaxis;COVID-19 treatment;Cranial nerve disorder;Cranial nerve palsies multiple;Cranial nerve paralysis;CREST syndrome;Crohn's disease;Cryofibrinogenaemia;Cryoglobulinaemia;CSF oligoclonal band present;CSWS syndrome;Cutaneous amyloidosis;Cutaneous lupus erythematosus;Cutaneous sarcoidosis;Cutaneous vasculitis;Cyanosis;Cyclic neutropenia;Cystitis interstitial;Cytokine release syndrome;Cytokine storm;De novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome;Death neonatal;Deep vein thrombosis;Deep vein thrombosis postoperative;Deficiency of bile secretion;Deja vu;Demyelinating polyneuropathy;Demyelination;Dermatitis;Dermatitis bullous;Dermatitis herpetiformis;Dermatomyositis;Device embolisation;Device related thrombosis;Diabetes mellitus;Diabetic ketoacidosis;Diabetic mastopathy;Dialysis amyloidosis;Dialysis membrane reaction;Diastolic hypotension;Diffuse vasculitis;Digital pitting scar;Disseminated intravascular coagulation;Disseminated intravascular coagulation in newborn;Disseminated neonatal herpes simplex;Disseminated varicella;Disseminated varicella zoster vaccine virus infection;Disseminated varicella zoster virus infection;DNA antibody positive;Double cortex syndrome;Double stranded DNA antibody positive;Dreamy state;Dressler's syndrome;Drop attacks;Drug withdrawal convulsions;Dyspnoea;Early infantile epileptic encephalopathy with burst-suppression;Eclampsia;Eczema herpeticum;Embolia cutis medicamentosa;Embolic cerebellar infarction;Embolic cerebral infarction;Embolic pneumonia;Embolic stroke;Embolism;Embolism arterial;Embolism venous;Encephalitis;Encephalitis allergic;Encephalitis autoimmune;Encephalitis brain stem;Encephalitis haemorrhagic;Encephalitis periaxialis diffusa;Encephalitis post immunisation;Encephalomyelitis;Encephalopathy;Endocrine disorder;Endocrine ophthalmopathy;Endotracheal intubation;Enteritis;Enteritis leukopenic;Enterobacter pneumonia;Enterocolitis;Enteropathic spondylitis;Eosinopenia;Eosinophilic

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)
Ce rapport
e l'auteur.

Illustration 177 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 4

fasciitis;Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis;Eosinophilic oesophagitis;Epidermolysis;Epilepsy;Epilepsy surgery;Epilepsy with myoclonic-atonic seizures;Epileptic aura;Epileptic psychosis;Erythema;Erythema induratum;Erythema multiforme;Erythema nodosum;Evans syndrome;Exanthema subitum;Expanded disability status scale score decreased;Expanded disability status scale score increased;Exposure to communicable disease;Exposure to SARS-CoV-2;Eye oedema;Eye pruritus;Eye swelling;Eyelid oedema;Face oedema;Facial paralysis;Facial paresis;Faciobrachial dystonic seizure;Fat embolism;Febrile convulsion;Febrile infection-related epilepsy syndrome;Febrile neutropenia;Felty's syndrome;Femoral artery embolism;Fibrillary glomerulonephritis;Fibromyalgia;Flushing;Foaming at mouth;Focal cortical resection;Focal dyscognitive seizures;Foetal distress syndrome;Foetal placental thrombosis;Foetor hepaticus;Foreign body embolism;Frontal lobe epilepsy;Fulminant type 1 diabetes mellitus;Galactose elimination capacity test abnormal;Galactose elimination capacity test decreased;Gamma-glutamyltransferase abnormal;Gamma-glutamyltransferase increased;Gastritis herpes;Gastrointestinal amyloidosis;Gelastic seizure;Generalised onset non-motor seizure;Generalised tonic-clonic seizure;Genital herpes;Genital herpes simplex;Genital herpes zoster;Giant cell arteritis;Glomerulonephritis;Glomerulonephritis membranoproliferative;Glomerulonephritis membranous;Glomerulonephritis rapidly progressive;Glossopharyngeal nerve paralysis;Glucose transporter type 1 deficiency syndrome;Glutamate dehydrogenase increased;Glycocholic acid increased;GM2 gangliosidosis;Goodpasture's syndrome;Graft thrombosis;Granulocytopenia;Granulocytopenia neonatal;Granulomatosis with polyangiitis;Granulomatous dermatitis;Grey matter heterotopia;Guanase increased;Guillain-Barre syndrome;Haemolytic anaemia;Haemophagocytic lymphohistiocytosis;Haemorrhage;Haemorrhagic ascites;Haemorrhagic disorder;Haemorrhagic pneumonia;Haemorrhagic varicella syndrome;Haemorrhagic vasculitis;Hantavirus pulmonary infection;Hashimoto's encephalopathy;Hashitoxicosis;Hemimegalencephaly;Henoch-Schonlein purpura;Henoch-Schonlein purpura nephritis;Hepaplastin abnormal;Hepaplastin decreased;Heparin-induced thrombocytopenia;Hepatic amyloidosis;Hepatic artery embolism;Hepatic artery flow decreased;Hepatic artery thrombosis;Hepatic enzyme abnormal;Hepatic enzyme decreased;Hepatic enzyme increased;Hepatic fibrosis marker abnormal;Hepatic fibrosis marker increased;Hepatic function abnormal;Hepatic hydrothorax;Hepatic hypertrophy;Hepatic hypoperfusion;Hepatic lymphocytic infiltration;Hepatic mass;Hepatic pain;Hepatic sequestration;Hepatic vascular resistance increased;Hepatic vascular thrombosis;Hepatic vein embolism;Hepatic vein thrombosis;Hepatic venous pressure gradient abnormal;Hepatic venous pressure gradient increased;Hepatitis;Hepatobiliary scan abnormal;Hepatomegaly;Hepatosplenomegaly;Hereditary angioedema with C1 esterase inhibitor deficiency;Herpes dermatitis;Herpes gestationis;Herpes oesophagitis;Herpes ophthalmic;Herpes pharyngitis;Herpes sepsis;Herpes simplex;Herpes simplex cervicitis;Herpes simplex colitis;Herpes simplex encephalitis;Herpes simplex gastritis;Herpes simplex hepatitis;Herpes simplex meningitis;Herpes simplex meningoencephalitis;Herpes simplex meningomyelitis;Herpes simplex necrotising retinopathy;Herpes simplex oesophagitis;Herpes simplex otitis externa;Herpes simplex pharyngitis;Herpes simplex pneumonia;Herpes simplex reactivation;Herpes simplex sepsis;Herpes simplex viraemia;Herpes simplex virus conjunctivitis neonatal;Herpes simplex visceral;Herpes virus

FDA-CBER-2021-5683-0000086

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)
Ce rapport
e l'auteur.

Illustration 178 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 5

infection;Herpes zoster;Herpes zoster cutaneous disseminated;Herpes zoster infection neurological;Herpes zoster meningitis;Herpes zoster meningoencephalitis;Herpes zoster meningomyelitis;Herpes zoster meningoradiculitis;Herpes zoster necrotising retinopathy;Herpes zoster oticus;Herpes zoster pharyngitis;Herpes zoster reactivation;Herpetic radiculopathy;Histone antibody positive;Hoigne's syndrome;Human herpesvirus 6 encephalitis;Human herpesvirus 6 infection;Human herpesvirus 6 infection reactivation;Human herpesvirus 7 infection;Human herpesvirus 8 infection;Hyperammonaemia;Hyperbilirubinaemia;Hypercholia;Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal;Hyperglycaemic seizure;Hypersensitivity;Hypersensitivity vasculitis;Hyperthyroidism;Hypertransaminasaemia;Hyperventilation;Hypoalbuminaemia;Hypocalcaemic seizure;Hypogammaglobulinaemia;Hypoglossal nerve paralysis;Hypoglossal nerve paresis;Hypoglycaemic seizure;Hyponatraemic seizure;Hypotension;Hypotensive crisis;Hypothenar hammer syndrome;Hypothyroidism;Hypoxia;Idiopathic CD4 lymphocytopenia;Idiopathic generalised epilepsy;Idiopathic interstitial pneumonia;Idiopathic neutropenia;Idiopathic pulmonary fibrosis;IgA nephropathy;IgM nephropathy;IIIrd nerve paralysis;IIIrd nerve paresis;Iliac artery embolism;Immune thrombocytopenia;Immune-mediated adverse reaction;Immune-mediated cholangitis;Immune-mediated cholestasis;Immune-mediated cytopenia;Immune-mediated encephalitis;Immune-mediated encephalopathy;Immune-mediated endocrinopathy;Immune-mediated enterocolitis;Immune-mediated gastritis;Immune-mediated hepatic disorder;Immune-mediated hepatitis;Immune-mediated hyperthyroidism;Immune-mediated hypothyroidism;Immune-mediated myocarditis;Immune-mediated myositis;Immune-mediated nephritis;Immune-mediated neuropathy;Immune-mediated pancreatitis;Immune-mediated pneumonitis;Immune-mediated renal disorder;Immune-mediated thyroiditis;Immune-mediated uveitis;Immunoglobulin G4 related disease;Immunoglobulins abnormal;Implant site thrombosis;Inclusion body myositis;Infantile genetic agranulocytosis;Infantile spasms;Infected vasculitis;Infective thrombosis;Inflammation;Inflammatory bowel disease;Infusion site thrombosis;Infusion site vasculitis;Injection site thrombosis;Injection site urticaria;Injection site vasculitis;Instillation site thrombosis;Insulin autoimmune syndrome;Interstitial granulomatous dermatitis;Interstitial lung disease;Intracardiac mass;Intracardiac thrombus;Intracranial pressure increased;Intrapericardial thrombosis;Intrinsic factor antibody abnormal;Intrinsic factor antibody positive;IPEX syndrome;Irregular breathing;IRVAN syndrome;IVth nerve paralysis;IVth nerve paresis;JC polyomavirus test positive;JC virus CSF test positive;Jeavons syndrome;Jugular vein embolism;Jugular vein thrombosis;Juvenile idiopathic arthritis;Juvenile myoclonic epilepsy;Juvenile polymyositis;Juvenile psoriatic arthritis;Juvenile spondyloarthritis;Kaposi sarcoma inflammatory cytokine syndrome;Kawasaki's disease;Kayser-Fleischer ring;Keratoderma blenorrhagica;Ketosis-prone diabetes mellitus;Kounis syndrome;Lafora's myoclonic epilepsy;Lambl's excrescences;Laryngeal dyspnoea;Laryngeal oedema;Laryngeal rheumatoid arthritis;Laryngospasm;Laryngotracheal oedema;Latent autoimmune diabetes in adults;LE cells present;Lemierre syndrome;Lennox-Gastaut syndrome;Leucine aminopeptidase increased;Leukoencephalomyelitis;Leukoencephalopathy;Leukopenia;Leukopenia neonatal;Lewis-Sumner syndrome;Lhermitte's sign;Lichen planopilaris;Lichen planus;Lichen sclerosus;Limbic encephalitis;Linear IgA disease;Lip oedema;Lip swelling;Liver function test abnormal;Liver function test decreased;Liver function test increased;Liver induration;Liver injury;Liver iron concentration abnormal;Liver iron concentration

FDA-CBER-2021-5683-0000087

080177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)
Ce rapport
e l'auteur.

Illustration 179 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 6

increased;Liver opacity;Liver palpable;Liver sarcoidosis;Liver scan abnormal;Liver tenderness;Low birth weight baby;Lower respiratory tract herpes infection;Lower respiratory tract infection;Lower respiratory tract infection viral;Lung abscess;Lupoid hepatic cirrhosis;Lupus cystitis;Lupus encephalitis;Lupus endocarditis;Lupus enteritis;Lupus hepatitis;Lupus myocarditis;Lupus myositis;Lupus nephritis;Lupus pancreatitis;Lupus pleurisy;Lupus pneumonitis;Lupus vasculitis;Lupus-like syndrome;Lymphocytic hypophysitis;Lymphocytopenia neonatal;Lymphopenia;MAGIC syndrome;Magnetic resonance imaging liver abnormal;Magnetic resonance proton density fat fraction measurement;Mahler sign;Manufacturing laboratory analytical testing issue;Manufacturing materials issue;Manufacturing production issue;Marburg's variant multiple sclerosis;Marchiafava-Bignami disease;Marine Lenhart syndrome;Mastocytic enterocolitis;Maternal exposure during pregnancy;Medical device site thrombosis;Medical device site vasculitis;MELAS syndrome;Meningitis;Meningitis aseptic;Meningitis herpes;Meningoencephalitis herpes simplex neonatal;Meningoencephalitis herpetic;Meningomyelitis herpes;MERS-CoV test;MERS-CoV test negative;MERS-CoV test positive;Mesangioproliferative glomerulonephritis;Mesenteric artery embolism;Mesenteric artery thrombosis;Mesenteric vein thrombosis;Metapneumovirus infection;Metastatic cutaneous Crohn's disease;Metastatic pulmonary embolism;Microangiopathy;Microembolism;Microscopic polyangiitis;Middle East respiratory syndrome;Migraine-triggered seizure;Miliary pneumonia;Miller Fisher syndrome;Mitochondrial aspartate aminotransferase increased;Mixed connective tissue disease;Model for end stage liver disease score abnormal;Model for end stage liver disease score increased;Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine;Molybdenum cofactor deficiency;Monocytopenia;Mononeuritis;Mononeuropathy multiplex;Morphoea;Morvan syndrome;Mouth swelling;Moyamoya disease;Multifocal motor neuropathy;Multiple organ dysfunction syndrome;Multiple sclerosis;Multiple sclerosis relapse;Multiple sclerosis relapse prophylaxis;Multiple subpial transection;Multisystem inflammatory syndrome in children;Muscular sarcoidosis;Myasthenia gravis;Myasthenia gravis crisis;Myasthenia gravis neonatal;Myasthenic syndrome;Myelitis;Myelitis transverse;Myocardial infarction;Myocarditis;Myocarditis post infection;Myoclonic epilepsy;Myoclonic epilepsy and ragged-red fibres;Myokymia;Myositis;Narcolepsy;Nasal herpes;Nasal obstruction;Necrotising herpetic retinopathy;Neonatal Crohn's disease;Neonatal epileptic seizure;Neonatal lupus erythematosus;Neonatal mucocutaneous herpes simplex;Neonatal pneumonia;Neonatal seizure;Nephritis;Nephrogenic systemic fibrosis;Neuralgic amyotrophy;Neuritis;Neuritis cranial;Neuromyelitis optica pseudo relapse;Neuromyelitis optica spectrum disorder;Neuromyotonia;Neuronal neuropathy;Neuropathy peripheral;Neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa syndrome;Neuropsychiatric lupus;Neurosarcoidosis;Neutropenia;Neutropenia neonatal;Neutropenic colitis;Neutropenic infection;Neutropenic sepsis;Nodular rash;Nodular vasculitis;Noninfectious myelitis;Noninfective encephalitis;Noninfective encephalomyelitis;Noninfective oophoritis;Obstetrical pulmonary embolism;Occupational exposure to communicable disease;Occupational exposure to SARS-CoV-2;Ocular hyperaemia;Ocular myasthenia;Ocular pemphigoid;Ocular sarcoidosis;Ocular vasculitis;Oculofacial paralysis;Oedema;Oedema blister;Oedema due to hepatic disease;Oedema mouth;Oesophageal achalasia;Ophthalmic artery thrombosis;Ophthalmic herpes simplex;Ophthalmic herpes zoster;Ophthalmic vein thrombosis;Optic neuritis;Optic

FDA-CBER-2021-5683-0000088

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)
Ce rapport est la propriété de l'auteur.

Illustration 180 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 7

neuropathy;Optic perineuritis;Oral herpes;Oral lichen planus;Oropharyngeal oedema;Oropharyngeal spasm;Oropharyngeal swelling;Osmotic demyelination syndrome;Ovarian vein thrombosis;Overlap syndrome;Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection;Paget-Schroetter syndrome;Palindromic rheumatism;Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis;Palmoplantar keratoderma;Palpable purpura;Pancreatitis;Panencephalitis;Papillophlebitis;Paracancerous pneumonia;Paradoxical embolism;Parainfluenzae viral laryngotracheobronchitis;Paraneoplastic dermatomyositis;Paraneoplastic pemphigus;Paraneoplastic thrombosis;Paresis cranial nerve;Parietal cell antibody positive;Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria;Partial seizures;Partial seizures with secondary generalisation;Patient isolation;Pelvic venous thrombosis;Pemphigoid;Pemphigus;Penile vein thrombosis;Pericarditis;Pericarditis lupus;Perihepatic discomfort;Periorbital oedema;Periorbital swelling;Peripheral artery thrombosis;Peripheral embolism;Peripheral ischaemia;Peripheral vein thrombus extension;Periportal oedema;Peritoneal fluid protein abnormal;Peritoneal fluid protein decreased;Peritoneal fluid protein increased;Peritonitis lupus;Pernicious anaemia;Petit mal epilepsy;Pharyngeal oedema;Pharyngeal swelling;Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta;Placenta praevia;Pleuroparenchymal fibroelastosis;Pneumobilia;Pneumonia;Pneumonia adenoviral;Pneumonia cytomegaloviral;Pneumonia herpes viral;Pneumonia influenzal;Pneumonia measles;Pneumonia mycoplasmal;Pneumonia necrotising;Pneumonia parainfluenzae viral;Pneumonia respiratory syncytial viral;Pneumonia viral;POEMS syndrome;Polyarteritis nodosa;Polyarthritis;Polychondritis;Polyglandular autoimmune syndrome type I;Polyglandular autoimmune syndrome type II;Polyglandular autoimmune syndrome type III;Polyglandular disorder;Polymicrogyria;Polymyalgia rheumatica;Polymyositis;Polyneuropathy;Polyneuropathy idiopathic progressive;Portal pyaemia;Portal vein embolism;Portal vein flow decreased;Portal vein pressure increased;Portal vein thrombosis;Portosplenomesenteric venous thrombosis;Post procedural hypotension;Post procedural pneumonia;Post procedural pulmonary embolism;Post stroke epilepsy;Post stroke seizure;Post thrombotic retinopathy;Post thrombotic syndrome;Post viral fatigue syndrome;Postictal headache;Postictal paralysis;Postictal psychosis;Postictal state;Postoperative respiratory distress;Postoperative respiratory failure;Postoperative thrombosis;Postpartum thrombosis;Postpartum venous thrombosis;Postpericardiotomy syndrome;Post-traumatic epilepsy;Postural orthostatic tachycardia syndrome;Precerebral artery thrombosis;Pre-eclampsia;Preictal state;Premature labour;Premature menopause;Primary amyloidosis;Primary biliary cholangitis;Primary progressive multiple sclerosis;Procedural shock;Proctitis herpes;Proctitis ulcerative;Product availability issue;Product distribution issue;Product supply issue;Progressive facial hemiatrophy;Progressive multifocal leukoencephalopathy;Progressive multiple sclerosis;Progressive relapsing multiple sclerosis;Prosthetic cardiac valve thrombosis;Pruritus;Pruritus allergic;Pseudovasculitis;Psoriasis;Psoriatic arthropathy;Pulmonary amyloidosis;Pulmonary artery thrombosis;Pulmonary embolism;Pulmonary fibrosis;Pulmonary haemorrhage;Pulmonary microemboli;Pulmonary oil microembolism;Pulmonary renal syndrome;Pulmonary sarcoidosis;Pulmonary sepsis;Pulmonary thrombosis;Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy;Pulmonary vasculitis;Pulmonary veno-occlusive disease;Pulmonary venous thrombosis;Pyoderma gangrenosum;Pyostomatitis vegetans;Pyrexia;Quarantine;Radiation leukopenia;Radiculitis

FDA-CBER-2021-5683-0000089

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)
Ce rapp
e l'auteur.

Illustration 181 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 8

brachial;Radiologically isolated syndrome;Rash;Rash erythematous;Rash pruritic;Rasmussen encephalitis;Raynaud's phenomenon;Reactive capillary endothelial proliferation;Relapsing multiple sclerosis;Relapsing-remitting multiple sclerosis;Renal amyloidosis;Renal arteritis;Renal artery thrombosis;Renal embolism;Renal failure;Renal vascular thrombosis;Renal vasculitis;Renal vein embolism;Renal vein thrombosis;Respiratory arrest;Respiratory disorder;Respiratory distress;Respiratory failure;Respiratory paralysis;Respiratory syncytial virus bronchiolitis;Respiratory syncytial virus bronchitis;Retinal artery embolism;Retinal artery occlusion;Retinal artery thrombosis;Retinal vascular thrombosis;Retinal vasculitis;Retinal vein occlusion;Retinal vein thrombosis;Retinol binding protein decreased;Retinopathy;Retrograde portal vein flow;Retroperitoneal fibrosis;Reversible airways obstruction;Reynold's syndrome;Rheumatic brain disease;Rheumatic disorder;Rheumatoid arthritis;Rheumatoid factor increased;Rheumatoid factor positive;Rheumatoid factor quantitative increased;Rheumatoid lung;Rheumatoid neutrophilic dermatosis;Rheumatoid nodule;Rheumatoid nodule removal;Rheumatoid scleritis;Rheumatoid vasculitis;Saccadic eye movement;SAPHO syndrome;Sarcoidosis;SARS-CoV-1 test;SARS-CoV-1 test negative;SARS-CoV-1 test positive;SARS-CoV-2 antibody test;SARS-CoV-2 antibody test negative;SARS-CoV-2 antibody test positive;SARS-CoV-2 carrier;SARS-CoV-2 sepsis;SARS-CoV-2 test;SARS-CoV-2 test false negative;SARS-CoV-2 test false positive;SARS-CoV-2 test negative;SARS-CoV-2 test positive;SARS-CoV-2 viraemia;Satoyoshi syndrome;Schizencephaly;Scleritis;Sclerodactylia;Scleroderma;Scleroderma associated digital ulcer;Scleroderma renal crisis;Scleroderma-like reaction;Secondary amyloidosis;Secondary cerebellar degeneration;Secondary progressive multiple sclerosis;Segmented hyalinising vasculitis;Seizure;Seizure anoxic;Seizure cluster;Seizure like phenomena;Seizure prophylaxis;Sensation of foreign body;Septic embolus;Septic pulmonary embolism;Severe acute respiratory syndrome;Severe myoclonic epilepsy of infancy;Shock;Shock symptom;Shrinking lung syndrome;Shunt thrombosis;Silent thyroiditis;Simple partial seizures;Sjogren's syndrome;Skin swelling;SLE arthritis;Smooth muscle antibody positive;Sneezing;Spinal artery embolism;Spinal artery thrombosis;Splenic artery thrombosis;Splenic embolism;Splenic thrombosis;Splenic vein thrombosis;Spondylitis;Spondyloarthropathy;Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome;Status epilepticus;Stevens-Johnson syndrome;Stiff leg syndrome;Stiff person syndrome;Stillbirth;Still's disease;Stoma site thrombosis;Stoma site vasculitis;Stress cardiomyopathy;Stridor;Subacute cutaneous lupus erythematosus;Subacute endocarditis;Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy;Subclavian artery embolism;Subclavian artery thrombosis;Subclavian vein thrombosis;Sudden unexplained death in epilepsy;Superior sagittal sinus thrombosis;Susac's syndrome;Suspected COVID-19;Swelling;Swelling face;Swelling of eyelid;Swollen tongue;Sympathetic ophthalmia;Systemic lupus erythematosus;Systemic lupus erythematosus disease activity index abnormal;Systemic lupus erythematosus disease activity index decreased;Systemic lupus erythematosus disease activity index increased;Systemic lupus erythematosus rash;Systemic scleroderma;Systemic sclerosis pulmonary;Tachycardia;Tachypnoea;Takayasu's arteritis;Temporal lobe epilepsy;Terminal ileitis;Testicular autoimmunity;Throat tightness;Thromboangiitis obliterans;Thrombocytopenia;Thrombocytopenic purpura;Thrombophlebitis;Thrombophlebitis migrans;Thrombophlebitis

FDA-CBER-2021-5683-0000090

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)
Ce rapport ... e l'auteur.

Illustration 182 : Pfizer - Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation – 28 février 2021- Evénements indésirables d'intérêt particulier – page 9

neonatal;Thrombophlebitis septic;Thrombophlebitis superficial;Thromboplastin antibody positive;Thrombosis;Thrombosis corpora cavernosa;Thrombosis in device;Thrombosis mesenteric vessel;Thrombotic cerebral infarction;Thrombotic microangiopathy;Thrombotic stroke;Thrombotic thrombocytopenic purpura;Thyroid disorder;Thyroid stimulating immunoglobulin increased;Thyroiditis;Tongue amyloidosis;Tongue biting;Tongue oedema;Tonic clonic movements;Tonic convulsion;Tonic posturing;Topectomy;Total bile acids increased;Toxic epidermal necrolysis;Toxic leukoencephalopathy;Toxic oil syndrome;Tracheal obstruction;Tracheal oedema;Tracheobronchitis;Tracheobronchitis mycoplasmal;Tracheobronchitis viral;Transaminases abnormal;Transaminases increased;Transfusion-related alloimmune neutropenia;Transient epileptic amnesia;Transverse sinus thrombosis;Trigeminal nerve paresis;Trigeminal neuralgia;Trigeminal palsy;Truncus coeliacus thrombosis;Tuberous sclerosis complex;Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome;Tumefactive multiple sclerosis;Tumour embolism;Tumour thrombosis;Type 1 diabetes mellitus;Type I hypersensitivity;Type III immune complex mediated reaction;Uhthoff's phenomenon;Ulcerative keratitis;Ultrasound liver abnormal;Umbilical cord thrombosis;Uncinate fits;Undifferentiated connective tissue disease;Upper airway obstruction;Urine bilirubin increased;Urobilinogen urine decreased;Urobilinogen urine increased;Urticaria;Urticaria papular;Urticarial vasculitis;Uterine rupture;Uveitis;Vaccination site thrombosis;Vaccination site vasculitis;Vagus nerve paralysis;Varicella;Varicella keratitis;Varicella post vaccine;Varicella zoster gastritis;Varicella zoster oesophagitis;Varicella zoster pneumonia;Varicella zoster sepsis;Varicella zoster virus infection;Vasa praevia;Vascular graft thrombosis;Vascular pseudoaneurysm thrombosis;Vascular purpura;Vascular stent thrombosis;Vasculitic rash;Vasculitic ulcer;Vasculitis;Vasculitis gastrointestinal;Vasculitis necrotising;Vena cava embolism;Vena cava thrombosis;Venous intravasation;Venous recanalisation;Venous thrombosis;Venous thrombosis in pregnancy;Venous thrombosis limb;Venous thrombosis neonatal;Vertebral artery thrombosis;Vessel puncture site thrombosis;Visceral venous thrombosis;VIth nerve paralysis;VIth nerve paresis;Vitiligo;Vocal cord paralysis;Vocal cord paresis;Vogt-Koyanagi-Harada disease;Warm type haemolytic anaemia;Wheezing;White nipple sign;XIth nerve paralysis;X-ray hepatobiliary abnormal;Young's syndrome;Zika virus associated Guillain Barre syndrome.

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

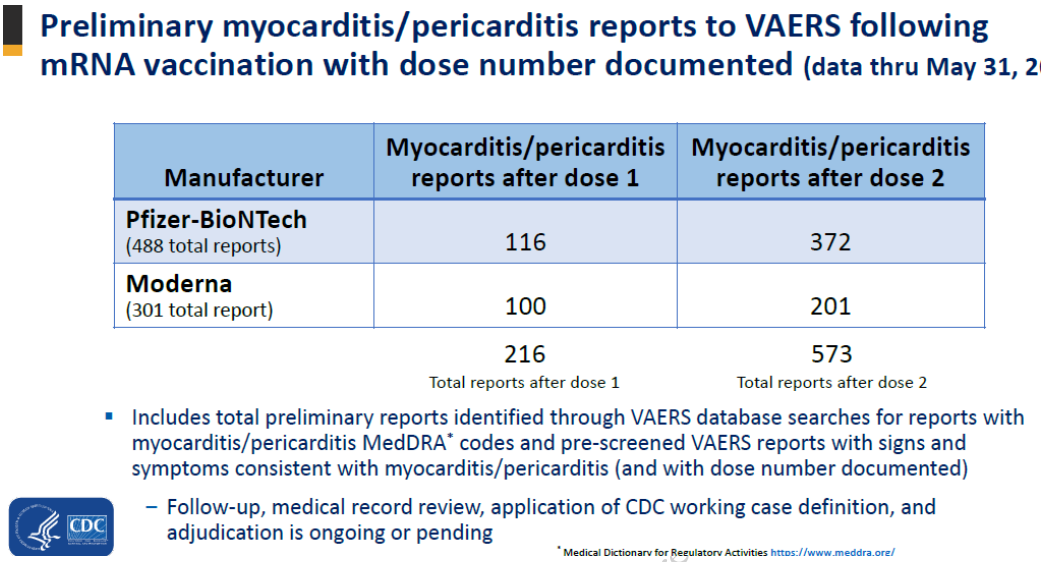
e l'auteur.

Comme pour les événements identifiés par Tom Shimakuburo en octobre 2020, ces milliers de pathologies devaient faire l'objet d'une surveillance rapprochée dans les bases de pharmacovigilance après autorisation des vaccins.

13.4 Evaluation des signaux de sécurité par les Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC) au 10 juin 2021

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 183 : 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

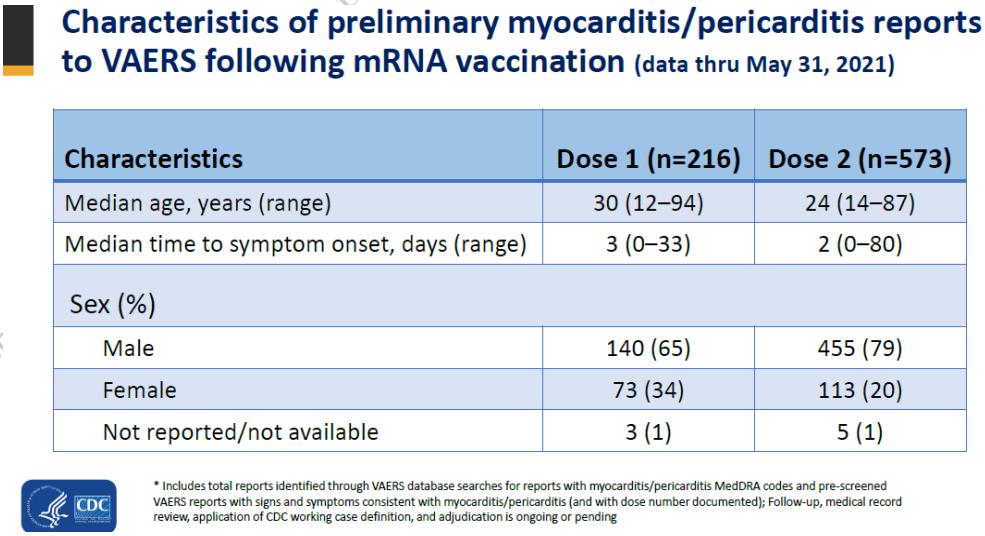
- Includes total preliminary reports identified through VAERS database searches for reports with myocarditis/pericarditis MedDRA* codes and pre-screened VAERS reports with signs and symptoms consistent with myocarditis/pericarditis (and with dose number documented)
  - Follow-up, medical record review,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

* Medical Dictionary for Regulatory Activities https://www.meddra.org/

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 184 ligne median age), les évènements survenant le jour même après l'injection jusqu'à 80 jours ((cf Illustration 184 ligne Median time to symptom).

Illustration 184 : 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 185 : 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 (confinement, mesures de distanciacion, masques…), aucune mesure particulière n'a été prise pour suivre encore plus attentivement les effets indésirables des vaccins en vie réelle.

Dans la figure précédente, on note un nombre important d'accidents vasculaires (1168 cas), qu'ils soient hémorragiques (Stroke, hemorrhagic) ou ischémiques (Stroke, ischemic), ou 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.

Ce rapport est l'objet d'un copyright et ne peut être dif

13.5 Rapport de sécurité 1 du 19 décembre 2020 au 18 juin 2021

Le rapport de sécurité 1 couvrant la période du 19 décembre 2020 au 18 juin 2021 rédigé par le laboratoire Pfizer est bizarrement non disponible sur le site de l'EMA mais accessible via un utilisateur soucieux de la transparence :
https://tkp.at/wp-content/uploads/2023/10/OCR_R-Comirnaty-19-Dec-2020-To-18-June-2021-PSUR-1_body.pdf

La section 15. OVERVIEW OF SIGNALS: NEW, ONGOING, OR CLOSED - APERÇU DES SIGNAUX : NOUVEAU, EN COURS OU CLOS du document (pages 85 à 87)

Concernant les signaux de sécurité détectés, il s'agissait de : anaphylaxie, hyperhidrose, sueurs nocturnes, asthénie, léthargie, diminution de l'appétit , réactions liées au stress du vaccin (y compris étourdissements, paresthésie et tachycardie), diarrhée, douleur dans l'extrémité (bras), vomissements, hypersensibilité, autre que anaphylaxie, événements thromboemboliques, réaction cutanée retardéé, syncope retardée, douleur et gonflement des yeux clos, herpès zoster, y compris zona ophtalmique, appendicite, perte auditive et acouphènes, gonflement important des membres, réaction associée aux produits de comblement dermique, prurit au point d'injection, insomnie, surdosage, **décès** (y compris personnes âgées ou personnes âgées ou fragiles), paralysie du nerf facial, thrombocytopénie immunitaire, **myocardite et péricardite**, crise hypertensive avec hémorragie intracrânienne, étourdissements.

Tous les signaux ont été clos par les autorités sanitaires à part les quatre dernières pathologies citées pour lesquelles le signal n'était pas encore déterminé.

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

Illustration 186 : Pfizer – Rapport de sécurité 1 (PSUR1) –Signaux identifiés entre le19 décembre 2020 et le 18 juin 2021

Table 15. Overview of Signals

Signal	Signal Type	Source	Category	Regulatory Procedure
Anaphylaxis	Closed	Inquiry from a competent authority	Important Identified risk	EMEA/H/C/005735/LEG/022, EMEA/H/C/005735/MEA/002, EMEA/H/C/005735/MEA/002.1, EMEA/H/C/005735/MEA/002.2
Hyperhidrosis	Closed	Clinical study data	Identified risk	EMEA/H/C/005735/II/0036
Night sweats	Closed	Clinical study data	Identified risk	EMEA/H/C/005735/II/0036
Asthenia	Closed	Clinical study data	Identified risk	EMEA/H/C/005735/II/0036
Lethargy	Closed	Clinical study data	Identified risk	EMEA/H/C/005735/II/0036
Decreased appetite	Closed	Clinical study data	Identified risk	EMEA/H/C/005735/II/0036
Vaccine stress-related responses (including Dizziness, Paraesthesia and Tachycardia)[a]	Closed	Routine Pharmacovigilance, Inquiry from a competent authority	Identified risk[b]	EMEA/H/C/005735/II/0038/G, EMEA/H/C/005735/MEA/002, EMEA/H/C/005735/MEA/002.1, EMEA/H/C/005735/MEA/002.2
Diarrhea	Closed	Clinical study data, Inquiry from a competent authority	Identified risk	EMEA/H/C/005735/MEA/002, EMEA/H/C/005735/MEA/002.1, EMEA/H/C/005735/MEA/002.2
Pain in extremity (arm)	Closed	Inquiry from a competent authority	Identified risk	EMEA/H/C/005735/MEA/002, EMEA/H/C/005735/MEA/002.1, EMEA/H/C/005735/MEA/002.2
Vomiting	Closed	Clinical study data, Inquiry from a competent authority	Identified risk	EMEA/H/C/005735/MEA/002, EMEA/H/C/005735/MEA/002.1, EMEA/H/C/005735/MEA/002.2
Hypersensitivity, other than anaphylaxis	Closed	Inquiry from a competent authority	Identified risk	EMEA/H/C/005735/LEG/022, EMEA/H/C/005735/MEA/002, EMEA/H/C/005735/MEA/002.1, EMEA/H/C/005735/MEA/002.2
Seizure	Closed, Refuted	Inquiry from a competent authority	No risk	-
Thromboembolic events	Closed, Refuted	Inquiry from a competent authority	No risk	-
Delayed skin reaction	Closed, Refuted	Scientific Literature, Inquiry from a competent authority	No risk	-

Table 15. Overview of Signals

Signal	Signal Type	Source	Category	Regulatory Procedure
Delayed syncope	Closed, Refuted	Inquiry from a competent authority	No risk	-
Eye pain and eye swelling	Closed, Refuted	Inquiry from a competent authority	No risk	-
Herpes zoster, including ophthalmic herpes zoster	Closed, Refuted	Routine Pharmacovigilance, Inquiry from a competent authority	No risk	-
Appendicitis	Closed, Refuted	Routine Pharmacovigilance, Inquiry from a competent authority	No risk	-
Hearing loss and Tinnitus	Closed, Refuted	Routine Pharmacovigilance, Inquiry from a competent authority	No risk	-
Extensive swelling of the limbs	Closed, Refuted	Inquiry from a competent authority	No risk[c]	EMEA/H/C/005735/MEA/002.3
Reaction associated with dermal fillers	Closed, Refuted	Routine Pharmacovigilance, Inquiry from a competent authority	No risk[c]	EMEA/H/C/005735/SDA/023 (EPITT ref. 19674), EMEA/H/C/005735/MEA/002.2
Injection site pruritus	Closed, Refuted	Inquiry from a competent authority	No risk[c]	EMEA/H/C/005735/MEA/002, EMEA/H/C/005735/MEA/002.1
Insomnia	Closed, Refuted	Inquiry from a competent authority	No risk[c]	EMEA/H/C/005735/MEA/002, EMEA/H/C/005735/MEA/002.1, EMEA/H/C/005735/MEA/002.2
Overdose[d]	Closed, Refuted	Routine Pharmacovigilance	No risk	-
Deaths (including elderly or frail individuals)[e]	Closed, Refuted	Inquiry from a competent authority	No risk	-
Facial nerve palsy	Closed, Refuted	Inquiry from a competent authority	No risk	EMEA/H/C/005735/MEA/002, EMEA/H/C/005735/MEA/002.1, EMEA/H/C/005735/MEA/002.2
Immune thrombocytopenia[f]	Ongoing	Inquiry from a competent authority	Not yet determined	PAM-SDA-034 (EPITT No.: 19680).

Table 15. Overview of Signals

Signal	Signal Type	Source	Category	Regulatory Procedure
Trigeminal neuralgia[g]	Ongoing	Inquiry from a competent authority	Not yet determined	-
Myocarditis and pericarditis[h]	Ongoing	Inquiry from a competent authority	Not yet determined	EMA/PRAC/325882/2021 PAM-SDA-032 (EPITT No. 19712)
Hypertensive crisis with intracranial haemorrhage[i]	Ongoing	Inquiry from a competent authority	Not yet determined	-

a. In Appendix 3, Dizziness, Tachycardia and Paraesthesia appear as individual signals determined to be risk.
b. Added to CDS and local labels as potential symptom of Vaccination stress-related response in the Warnings and Precautions section (not ADR section). Identified risk for the process of vaccination rather than the vaccine substrate. CDS, Section 4.4 updated to enhance the providers understanding to take precautions and to differentiate stress/anxiety related reactions versus anaphylaxis reactions.
c. No risk in the CDS; identified risk in the EU-SmPC.
d. Interval reporting period data are summarized in Section 16.3.4.2 *Overdose*.
e. Interval reporting period and cumulative data are summarized in Section 16.3.4.1 *Death* and in Section 16.3.4.1.1 *Death Review by Age Group*.
f. Closed after the PSUR DLP on 04 August 2021 as no risk.
g. Closed after the PSUR DLP on 02 July 2021 as non-validated signal.
h. Closed after the PSUR DLP on 30 June 2021 as Important identified risk.
i. Closed after the PSUR DLP on 30 June 2021 as non-validated signal.

L'apparition de **troubles menstruels** post vaccination a été discutée dès avril 2021, le signal étant réévalué en juin 2021. Il avait été demandé de fournir des données afin de mieux évaluer ce signal en aout 2021

Le PSUR indique : « *dans le rapport final du 5e SMSR (01 avril 2021 - 29 avril 2021), il est indiqué* ***qu'un certain nombre de demandes ont été reçues concernant les troubles menstruels, en particulier la ménorragie****. Cette question mérite d'être approfondie dans le prochain PSUR, car elle peut être un sujet de préoccupation pour les jeunes femmes, et un examen est prévu dans le prochain PSUR. »*

Malgré le risque encouru par toutes les femmes, notamment les jeunes, le rapport avait conclu qu'il n'était pas possible d'établir un lien de cause à effet entre la vaccination et l'altération des règles chez les femmes, « *ces troubles étant associés à une* ***détresse psychologique*** *et à un* ***stress liés à la pandémie, à la prise de poids****, à l'allongement de la durée du travail et aux changements de régime alimentaire*. »

Illustration 187 : Pfizer – Rapport de sécurité 1 (PSUR1) –Signal Troubles menstruels - 19 décembre 2020 et le 18 juin 2021

15.10. Menstrual Disorders

In the final AR of the 5th SMSR (01 April 2021 – 29 April 2021), it was stated that a number of queries have been received about menstrual disorders, especially menorrhagia. This issue merits further investigation in the upcoming PSUR which, may be a matter of concern for young women, a review is expected in the upcoming PSUR.

In the preliminary AR of the 7th SMSR (01 June 2021 – 30 June 2021) this additional request is reported.
In accordance with the LoQ of the 5th MSSR, the MAH will provide a review on Menstrual disorders in the PSUR to be submitted in August 2021. The MAH is requested to include in this PSUR review a separate 'post-marketing cases evaluation' of the cases reporting a menstrual disorder, which should also include a sub-analysis of cases divided between post-menopausal cases and menstrual disorder cases. Causality assessment should be provided per case for at least the serious cases. SmPC and/or RMP changes with regards to menstrual disorders should also be discussed, supported with clinical data and data from literature. In addition, an O/E analysis, with sensitivity analysis to compensate for backlog cases, for Menstrual disorders, including an age-stratified analysis which separates females of childbearing age from post-menopausal aged women, should also be performed by the MAH. The MAH should use a cut-off date after the DLP of the PSUR, as accurate as possible, in order to provide properly above requested data in the PSUR.

- Search criteria: HLGT of Menstrual cycle and uterine bleeding disorders (Primary path).

See Appendix 6B.6 for details.

Conclusion

Recent studies have demonstrated that a sizable proportion of women have experienced menstrual cycle disturbances because of the COVID-19 pandemic. In one study, almost half of the women reported periods that were heavier and painful compared to before the pandemic. These are likely to be associated with psychological distress and stress related to

Ce rapport fait l'objet d'une utilisation conforme à l'accord du droit d'auteur.

Entre le 19 décembre 2020 et le 18 juin 2021, **327 827 cas avaient été reportés** (page 31); 702 provenant d'essais cliniques (CT), tous graves, 327 125 étaient reportés par les professionnels de santé ou les patients ayant reçu le vaccin après autorisation. Ces cas faisaient état de 1 172 887 d'événements indésirables.
Les cas concernaient davantage les femmes, l'âge moyen était de 50 ans allant du bébé de 6 jours à 121 ans.
100 808 cas étaient graves soit 30 %.

<u>On comptait 5115 décès dont 46 pendant les essais cliniques</u>.

Illustration 188 : Pfizer – Rapport de sécurité 1 (PSUR1) – Résumé des nombres de cas entre le 19 décembre 2020 et le 18 juin 2021

auteur.

6.3.1. General Overview – All Cases

A total of 327,827 case reports (702 from CT[20] and 327,125 from PM[21]) containing 1,172,887 events fulfilled criteria for inclusion in this PSUR. Refer to Appendix 2.1 and Appendix 2.2 for the summary tabulations of all cases received during the current reporting period. Selected characteristics of all cases received during the reporting interval are shown in Table 5 and Table 6.

Table 5. Selected Case Characteristics - All Cases Received during the Reporting Interval

Characteristics		All No. of Cases	CT [a,b] No. of Cases	PM No. of Cases
No. of Cases		327,827	702	327,125
Gender	Female	233,948	329	233,619
	Male	75,340	371	74,969
	Unknown/No Data	18539	2	18,537
Age (years)	N	280,285	695	279,590
	Min-Max[c]	6 days – 121 years	12 – 87 years	6 days – 121 years
	Mean	50.3	55.4	50.3
	Median	49	58	49
Age group	≤ 17	2076	33[d]	2043[e]
	18-30	41,247	39	41,208
	31-50	107,416	182	107,234
	51-64	68,685	191	68,494
	65-74	26,991	175	26,816
	≥ 75	35,097	80	35,017
	Unknown	46,315	2[f]	46,313[g]
Country of occurrence (≥2% of all cases)	United States (US)	68,331	494	67,837
	United Kingdom (UK)	67,305	0	67,305
	Italy	45,791	0	45,791
	France	21,858	0	21,858
	Mexico	15,712	0	15,712
	Netherlands	14,840	0	14,840
	Spain	13,076	0	13,076
	Germany	11,796	20	11,776
	Japan	9766	2	9764
Case Seriousness	Serious	100,808	702	100,106
	Non-serious	227,019	0	227,019

Ce rap

Table 5. Selected Case Characteristics - All Cases Received during the Reporting Interval

Characteristics		All No. of Cases	CT [a,b] No. of Cases	PM No. of Cases
Case Outcome	Resolved/Resolving	172,162	540	171,622
	Resolved with sequelae	3319	41	3278
	Not resolved	76,960	72	76,888
	Fatal	5115	46	5069
	Unknown	70,271	3	70,268

13.6 Evaluation des signaux de sécurité par Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC) au 25 octobre 2021

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

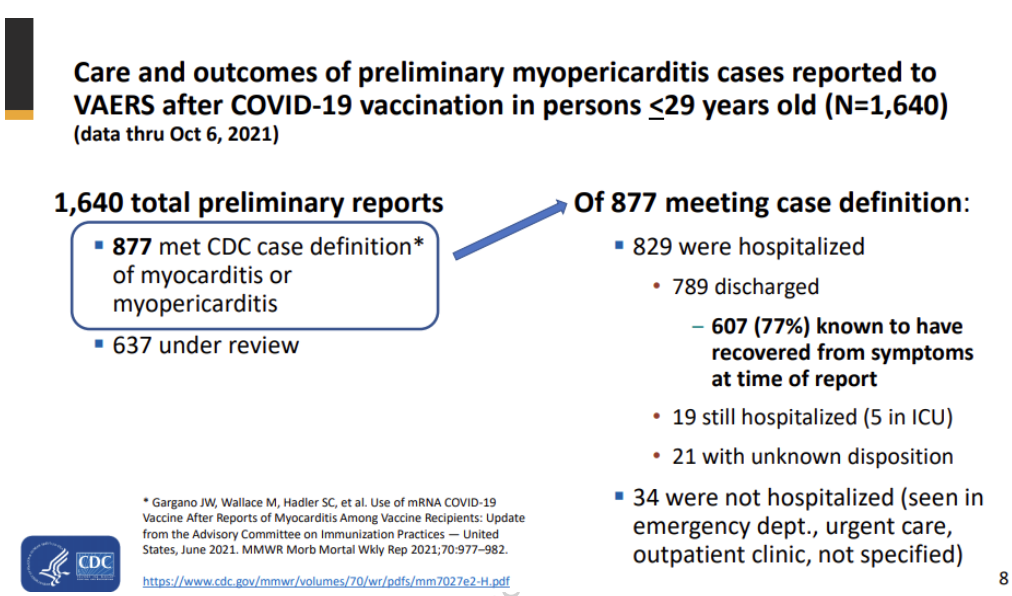
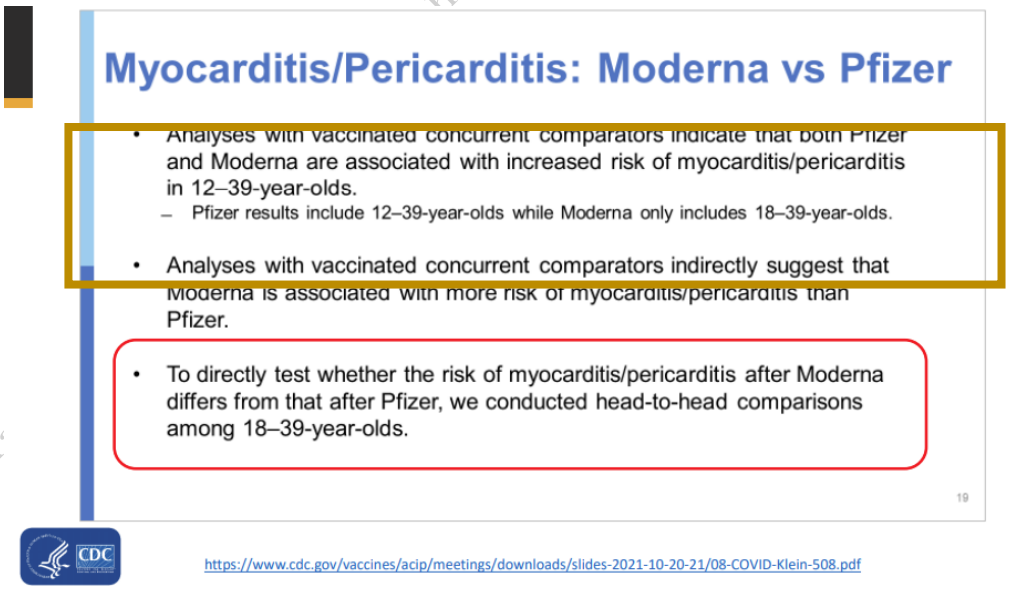


Illustration 190 : CDC-Mises à jour de sécurité du 25 octobre 2021 – Evaluation du risque de myocardites /péricardites



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

13.7 Rapport de sécurité 2 du 18 juin 2021 au 18 décembre 2021

Le rapport de sécurité 2 du laboratoire Pfizer et commenté par l'EMA est disponible ici https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/comirnaty-periodic-safety-update-report-assessment-19-june-2021-18-december-2021_en.pdf

Les signaux sont résumés dans la section 15. OVERVIEW OF SIGNALS: NEW, ONGOING, OR CLOSED

- Signaux considérés comme ne présentant pas de risques :
Appendicite, herpès zoster, y compris herpès zoster ophtalmique, thrombocytopénie immunitaire, myasthénie grave, syndrome de thrombocytopénie et de thrombose (STT), érythème polymorphe, Glomérulonéphrite et syndrome néphrotique, hypoesthésie/paresthésie, rhabdomyolyse, uvéite, syndrome inflammatoire multisystémique (MIS) chez l'adulte (MIS-A) et l'enfant (MIS-C), lésions hépatiques/hépatite auto-immune.
- Signaux considérés comme des risques :
Myocardite et péricardite.
- Signaux en cours :
Vascularite, thrombose du sinus veineux cérébral (TSVC).

Ce document ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur

Illustration 191 : EMA-Pfizer – Rapport de sécurité 2- PSUR2- 18 juin 2021 au 18 décembre 2021- Résumé des signaux

COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified) — Reporting Period
Periodic Safety Update Report (PSUR) 2 — 19 June 2021 through 18 December 2021

Table 24. Overview of Signals

Signal	Signal Type	Source	Category*	Regulatory Procedure
Liver Injury/ Autoimmune Hepatitis**	Closed	Inquiry from a competent authority	No risk	EMA/PRAC/632042/2021 EMA/720589/2021 EPITT no: 19749
Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS) in adults (MIS-A) and children (MIS-C)	Closed	Inquiry from a competent authority	No risk	EMA/PRAC/473788/2021 EPITT no: 19732 Procedure no: SDA 038
Uveitis	Closed	Scientific literature	No risk	EMEA/H/C/005735/MEA/002.9
Rhabdomyolysis	Closed	Inquiry from a competent authority	No risk	EMEA/H/C/005735/MEA/002.7 EMEA/H/C/005735/MEA/002.8 EMEA/H/C/005735/MEA/002.9 EMEA/H/C/005735/MEA/002.10 EMEA/H/C/005735/MEA/002.11
Hypoaesthesia/ Paraesthesia	Closed	Inquiry from a competent authority	No risk	EMEA/H/C/005735/II/0080
Glomerulonephritis and Nephrotic Syndrome	Closed	Inquiry from a competent authority	No risk	EMA/PRAC/416198/2021 EPITT no: 19722 Procedure no: SDA 035
Erythema Multiforme	Closed	Inquiry from a competent authority	No risk	EMA/PRAC/398391/2021 EPITT no: 19721 Procedure no: SDA 034
Thrombocytopenia Thrombosis Syndrome (TTS)	Closed	Inquiry from a competent authority	No risk	EMEA/H/C/005735/MEA/002.6

Table 24. Overview of Signals

Signal	Signal Type	Source	Category*	Regulatory Procedure
Myasthenia gravis	Closed	Epidemiology O/E Analysis Inquiry from a competent authority	No risk	EMEA/H/C/005735/MEA/002.8
Myocarditis and Pericarditis	Closed	Inquiry from a competent authority	Important identified risk (EU-RMP, US-PVP)	EMA/PRAC/575791/2021 EPITT no: 19712 SDA 032.2
Immune Thrombocytopenia	Closed	Inquiry from a competent authority. Evaluation for PSUR.	No risk	EMEA/H/C/PSUSA/00010898/202106
Herpes Zoster including Ophthalmic herpes zoster	Closed	Spontaneous report: non-statistical line listing	No risk	EMEA/H/C/005735/MEA/002.7

COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified)
Periodic Safety Update Report (PSUR) 2

Reporting Period
19 June 2021 through 18 December 2021

Table 24. Overview of Signals

Signal	Signal Type	Source	Category*	Regulatory Procedure
Appendicitis	Closed	Clinical Trial Data Inquiry from a competent authority	No risk	EMEA/H/C/005735/MEA/002.9
Vasculitis	Ongoing	Inquiry from a competent authority	Not yet determined	-
Cerebral venous sinus thrombosis	Ongoing	Inquiry from a competent authority	Not yet determined	-

* Reflects MAH position and entry into signal log following signal evaluation. This may not be the same as the position of the competent authority.
** On 09 November 2021, TGA (Australia) requested an analysis of Comirnaty and 'acute liver injury adverse events of special interest' and 'autoimmune hepatitis;' MAH provided a response on 14 December 2021. On 03 December 2021, EMA PRAC requested supplemental information from the MAH on the signal Autoimmune hepatitis; MAH provided a response on 31 January 2022.

Concernant les myocardites/péricardites, Le PSUR 2 expliquait que le signal de sécurité avait été clos le 15 février 2021, réouvert le 19 avril 2021, **régulièrement réévalué jusqu'à être classé en Risques Importants identifiés puis rajouté dans le plan de gestion des risques d'octobre 2021** (page 325 du PDF).

« Au cours de la période de rapport, le 5 août 2021, le titulaire de l'AMM a soumis la version 2.3 du PGR de l'UE, qui inclut la myocardite/péricardite en tant que risque important identifié ; cette version a reçu un avis positif du CHMP le 30 septembre 2021*. Dans le premier PSUR, le titulaire de l'AMM avait proposé d'inclure la myocardite/péricardite dans la liste des problèmes de sécurité pour la prochaine période de rapport, sous réserve de l'approbation par le PRAC de la version 2.3 du RMP de l'UE. »*

Illustration 192 : Pfizer – Rapport de sécurité 2 (PSUR2) – Résumé des problèmes de sécurité- 18 juin 2021 au 18 décembre 2021

2. Signal and risk evaluation

2.1. Summary of safety concerns

The important risks and missing information for BNT162b2 at the beginning of the reporting interval, as per EU RMP v 2.0 adopted 31 May 2021:

Table 1. Ongoing 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

During the reporting period, on 05 August 2021, the MAH submitted the 2.3 version of the EU-RMP including myocarditis/ pericarditis as important identified risk; this version received a positive CHMP opinion on 30 September 2021. In the first PSUR, the MAH had proposed to include myocarditis/ pericarditis in the list of safety concerns for the next reporting period, subject to the PRAC approval of the EU RMP version 2.3.

There are no further changes to propose with regard to the safety concerns.

Il aura fallu 8 mois pour que les myocardites/péricardites, troubles graves pouvant entrainer le décès surtout chez des personnes jeunes soit intégré dans le Plan de Gestion des Risques en tant que risques importants sous prétexte que la l'imputabilité était difficile à établir.

Ce document est la propriété de l'auteur.

Dans le tableau des signaux, on est surpris de lire
« *Ces limites des données de pharmacovigilance sont des facteurs importants qui empêchent* ***une évaluation médicale correcte de la causalité*** *entre la survenue de l'événement et l'administration du vaccin.* »

Le PRAC de l'EMA reconnaît lui-même les limitations des données puisqu'elles sont issues des déclarations des personnels de santé et des patients.
Mme Jonville Bera, responsable des Centre de Pharmacovigilance en France (CRPV) mentionnait un taux de déclaration de 1 à 10 % seulement pour les vaccins en 2006[11].
Cela signifie donc qu'il faut multiplier tous les chiffres par 10 voire par 100.

Illustration 193 : Pfizer – Rapport de sécurité 2 (PSUR2) – Résumé du signal myocardites / péricardites- 18 juin 2021 au 18 décembre 2021

Signal term	Date detected	Status (new, ongoing or closed)	Data closed (for closed signals)	Source or trigger of signal	Reason summary	Method of signal evaluation	Outcome, if closed
				Signals Determined Important Risks			
Myocarditis and pericarditis	15 Feb 2021 Re-opened 19 Apr 2021 Re-opened 24 May 2021 Re-opened 24 Jun 2021 Re-opened 30 Jun 2021 Re-opened 14 Oct 2021	Closed	10 Nov 2021	Enquiry from a competent authority	Signal previously reviewed in the context of ongoing discussions with a health authority (Israel MoH) and in response to a PRAC signal assessment report and several requests from other Health Authorities. The MAH has continuously monitor the emerging evidence on the association between COVID-19 mRNA vaccine Comirnaty and myocarditis and pericarditis arising from all available of sources. In October 2021, PRAC Signal procedure prompted by new data on the known risk of myocarditis, pericarditis in a preliminary report of a meta-analysis of data from Denmark, Finland, Norway and Sweden. The signal re-evaluation found that in large, controlled, pivotal study C4591001, myocarditis and pericarditis cases have been reported infrequently, and no imbalance was seen between placebo and active arm for events of myocarditis and pericarditis. The comprehensive evaluation of potential mechanisms for myocarditis or pericarditis found, to date, there is nothing of substance from the nonclinical perspective to identify a potential root cause to consider an established mechanism. In aggregate, the epidemiology studies reported higher risk after Dose 2 compared to Dose 1, and among younger males compared to older males or females of any age post-vaccination. Risk was lower for individuals 12-15 years, higher for 16-19 years, and generally declining thereafter with age. Reported risk for myocarditis after COVID-19 infections was higher when compared with reported rates for individuals without COVID-19 infection or after vaccination. The review of the post-marketing cases of myocarditis found that although the number of cases increases as the vaccine exposure increases, the profile of cases remains largely unchanged. Even in these cases where myocarditis or pericarditis diagnosis is confirmed, the review of data to assess causality reveals that cases lack proper accounting of case duration, severity, outcome, concomitant medication and/or investigative measures to exclude alternate aetiologies such as viral infections or cardiovascular disorders. These limitations of the post-marketing data are important factors that preclude proper medical assessment of causality between the event occurrence and vaccine administration.	Safety and Clinical database review Literature review O/E analysis	A causal association between the vaccine and this event has not been confirmed. Continuous monitoring of the emerging data continues. At the request of several HAs, the events were included as adverse reactions in local product labelling and as Important Identified risk in risk management and pharmacovigilance plans. Most recently, in response to the Nordic observational study data, the PRAC requested that the frequency be changed from "Not known" to "very rare" in the SmPC.

[11] https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0929693X05005956?via%3Dihub

Au cours de la période couverte par le rapport, **657 528 cas (2 173 477 d'EI déclarés), 542 562 étaient graves et 1 631 402 non graves (p**age 278 du PDF).
Les femmes étaient 2,6 fois plus touchées que les hommes (68,4 % contre 26,7 %).

Illustration 194 : EMA-Pfizer – Rapport de sécurité 2- PSUR2- 18 juin 2021 au 18 décembre 2021- Cas déclarés

Adverse Event Data

A total of 2,173,417 AEs (of which 542,562 were serious and 1,631,402 non-serious[20]) were reported in 657,528 PM cases.

The MedDRA SOCs containing the greatest number of events (≥2%) were General disorders and administration site conditions (738,521), Nervous system disorders (308,965), Musculoskeletal and connective tissue disorders (242,863), Gastrointestinal disorders (140,894), Skin and subcutaneous tissue disorders (96,458), Injury, poisoning and procedural complications (82,952), Reproductive system and breast disorders (93,828), Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (80,334), Infections and infestations (59,737), and Cardiac disorders (52,788).

The overall safety evaluation includes a review of the most frequently reported events by SOC and by the PT for events reported in ≥2% of all post-marketing cases during the interval period as compared to the cumulative period through 18 December 2021.

Table 16. Post-Authorisation Data: Events Reported in ≥2% Cases

MedDRA SOC MedDRA PT	Reporting Period 19 Jun 2021 – 18 Dec 2021		Cumulatively through 18 Dec 2021
	All Cases (N=657,528) AEs (n=2,173,417)	Serious Cases (N=173,179) Serious AEs[a] (n=542,562)	All Cases (N=982,006) AEs (n=3,365,224)
	n (AERP,[b] %)	n (AERP, %)	n (AERP, %)
Blood and lymphatic system disorders			
Lymphadenopathy[b]	29,431 (4.5)	4187 (2.4)	48,081 (4.9)
Gastrointestinal disorders			
Nausea[b]	55,741 (8.5)	9083 (5.2)	93,727 (9.5)
Diarrhoea[b]	20,881 (3.2)	3562 (2.1)	34,169 (3.5)
Vomiting[b]	15,923 (2.4)	4432 (2.6)	27,477 (2.8)
General disorders and administration site conditions			
Fatigue[b]	109,479 (16.7)	14,173 (8.2)	166,902 (17.0)
Pyrexia[b]	106,127 (16.1)	12,153 (7.0)	170,558 (17.4)
Vaccination site pain[b]	95,981 (14.6)	3422 (2.0)	139,567 (14.2)
Malaise[b]	81,598 (12.4)	6391 (3.7)	109,616 (11.2)

[20] Multiple episodes of the same event were reported with a different seriousness in some cases hence the sum of the events seriousness exceeds the total number of events.

Table 16. Post-Authorisation Data: Events Reported in ≥2% Cases

MedDRA SOC MedDRA PT	Reporting Period 19 Jun 2021 – 18 Dec 2021		Cumulatively through 18 Dec 2021
	All Cases (N=657,528) AEs (n=2,173,417)	Serious Cases (N=173,179) Serious AEs[a] (n=542,562)	All Cases (N=982,006) AEs (n=3,365,224)
	n (AERP,[h] %)	n (AERP, %)	n (AERP, %)
Chills[b]	53,523 (8.1)	5452 (3.1)	94,925 (9.7)
Pain[c]	37,943 (5.8)	6245 (3.6)	63,924 (6.5)
Vaccination site swelling[b]	22,115 (3.4)	670 (0.4)	29,275 (3.0)
Asthenia[b]	21,198 (3.2)	4773 (2.8)	45,807 (4.7)
Chest pain[c]	17,528 (2.7)	7437 (4.3)	22,706 (2.3)
Influenza like illness[c]	12,656 (1.9)	1831 (1.1)	21,409 (2.2)
Vaccination site erythema[b]	13,101 (2.0)	569 (0.3)	19,852 (2.0)
Infections and infestations			
COVID-19[d]	19,691 (3.0)	18,857 (10.9)	27,943 (2.8)
Injury, poisoning and procedural complications			
Off label use[e]	22,049 (3.4)	5764 (3.3)	25,873 (2.6)
Inappropriate schedule of product administration[e]	18,827 (2.9)	467 (0.3)	23.218 (2.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Myalgia[b]	84,891 (12.9)	7203 (4.2)	134,432 (13.7)
Arthralgia[b]	56,611 (8.6)	7251 (4.2)	92,100 (9.4)
Pain in extremity[b]	39,010 (5.9)	8030 (4.6)	67,970 (6.9)
Nervous system disorders			
Headache[b]	135,039 (20.5)	16,738 (9.7)	219,030 (22.3)
Dizziness[c]	37,982 (5.8)	8760 (5.1)	62,240 (6.3)
Paraesthesia[f]	19,809 (3.0)	4766 (2.8)	29,497 (3.0)
Hypoaesthesia[f]	13,597 (2.1)	3980 (2.3)	19,995 (2.0)
Reproductive system and breast disorders			
Heavy menstrual bleeding[c]	16,613 (2.5)	4150 (2.4)	17,535 (1.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Dyspnoea[b]	23,757 (3.6)	9714 (5.6)	35,024 (3.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash[b]	17,591 (2.7)	3095 (1.8)	28,255 (2.9)
Pruritus[b]	16,653 (2.5)	2980 (1.7)	27,923 (2.8)
Surgical and medical procedures			
Immunisation[g]	21,712 (3.3)	8339 (4.8)	21,737 (2.21)

a. Non-serious events are not included.
b. Listed or consistent with listed AEs in current RSI.
c. Unlisted in the current RSI.
d. Listed per case processing conventions, except for fatal cases.
e. Listed per case processing conventions.
f. Paresthesia / Hypoesthesia are going to be included as ADRs in the EU-SmPC Section 4.8 as per PRAC recommendation (Procedure number EMEA/H/C/005735/II/0080).
g. PTs selected per case processing conventions to indicate cases reporting third/booster doses.
h. Reporting proportion calculated as n/N (% of all incremental cases, incremental serious cases and all cumulative cases).
N: Number of cases; n: Number of events.

On comptait 5413 décès dont 46 pendant les essais cliniques.

Illustration 195 : EMA-Pfizer – Rapport de sécurité 2- PSUR2- 18 juin 2021 au 18 décembre 2021– Caractéristiques des cas

Table 12. Demographic Information - All Cases Received during the Reporting Interval

Characteristics		All No. of Cases (%[a]) N=658,249	CT No. of Cases (%[a]) N=721	PM No. of Cases (%[a]) N=657,528[b]
Case Outcome	Fatal	5413 (0.8)	46 (6.4)	5367 (0.8)
	Not recovered	213,015 (32.4)	116 (16.1)	212,899 (32.4)
	Recovered/ Recovering	300,809 (45.7)	526 (73.0)	300,283 (45.7)
	Recovered with sequelae	7512 (1.1)	29 (4.0)	7483 (1.1)
	Unknown	131,499 (20.0)	4 (0.6)	131,495 (20.0)

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

13.8 Rapport de sécurité 3 du 19 décembre 2021 au 18 juin 2022

Le rapport de sécurité 3 rédigé par le laboratoire Pfizer et commenté par l'EMA est disponible à l'adresse :
https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/comirnaty-periodic-safety-update-report-assessment-19-december-2021-18-june-2022_en.pdf-0
Le rapport rédigé par Pfizer commence à la page 274 du PDF.

Concernant l'évaluation des **signaux de sécurité**, ils sont résumés dans la section 15. OVERVIEW OF SIGNALS: NEW, ONGOING, OR CLOSED (pages 374 et 375 du document PDF).

Pendant l'intervalle de déclaration, les signaux suivants ont été évalués, les risques ne devant pas être déterminés, et aucun nouveau problème de sécurité important n'a été identifié sur la base des données fournies dans le PSUR :
- Appendicite, anémie hémolytique, uvéite, exacerbation et/ou poussée d'une maladie auto-immune sous-jacente ou de troubles inflammatoires, syndrome de fuite capillaire, rejet de greffe de cornée, vascularite,
Thrombose du sinus veineux cérébral, Colite lymphocytaire, Urticaire chronique, Polymyalgie rhumatismale, Thyroïdite subaiguë, Accident vasculaire cérébral/Accident vasculaire cérébral, Aménorrhée, Perte/altération du goût et de l'odorat, et Irritabilité.
Les **Saignements menstruels abondants et les Pertes auditives et acouphènes** étaient en cours d'évaluation pendant la période couverte par le rapport.

Illustration 196 : Pfizer – Rapport de sécurité 3- PSUR 3 du 18 décembre 2021au 18 juin 2022 – Résumé des signaux

Table 32. Overview of Signals (at DLP 18 June 2022)

Signal	Signal Status*	Source	Category*	EMA Regulatory Procedure
Myocarditis and Pericarditis	Closed	Other: Routine safety surveillance	Important identified risk	-
Irritability	New and closed	Clinical Trial C4591007 unblinded review of data in 6 months to <5-year-old (Pfizer)	Identified risk (not "important")	-
Appendicitis	Re-opened and closed	Inquiry from a competent authority (Singapore BoH)	No risk	-
Hemolytic anemia	New and closed	Inquiry from a competent authority (Saudi Arabia SFDA)	No risk	-
Uveitis	New and closed	Inquiry from a competent authority (Health Canada)	No risk	-
Exacerbation and/or flare of underlying autoimmune disease or inflammatory disorders	New and closed	Inquiry from a competent authority (EMA PRAC)	No risk	-
Capillary Leak Syndrome (CLS)	New and closed	Inquiry from a competent authority (EMA PRAC)	No risk	PAM-SDA-051 EPITT 19743

Table 32. Overview of Signals (at DLP 18 June 2022)

Signal	Signal Status*	Source	Category*	EMA Regulatory Procedure
Corneal Graft Rejection	New and closed	Inquiry from a competent authority (EMA PRAC)	No risk	PAM-SDA-055 EPITT 19789
Vasculitis	Ongoing and closed	Notification from a competent authority (Netherlands Lareb)	No risk	-
Cerebral venous sinus thrombosis (CVST)	Ongoing and closed	Inquiry from a competent authority (Switzerland Swissmedic)	No risk	-
Lymphocytic colitis	New and closed	Scientific literature[72]	No risk	-
Chronic Urticaria	New and closed	Inquiry from a competent authority (EMA PRAC)	No risk	-
Polymyalgia Rheumatica (PMR)	New and closed	Inquiry from a competent authority (EMA PRAC)	No risk	-
Subacute Thyroiditis (SAT)	New and closed	Inquiry from a competent authority (EMA PRAC)	No risk	-
Cerebrovascular Accident (CVA)/Stroke	New and closed	Inquiry from a competent authority (Australia TGA)	No risk	-
Amenorrhea	New and closed	Inquiry from a competent authority (EMA PRAC)	No risk	PAM-SDA-052 EPITT 19784
Heavy Menstrual Bleeding	New and closed	Inquiry from a competent authority (EMA PRAC)	No risk	PAM-SDA-053 EPITT 19783
Loss of/Altered Taste and Smell	New and closed	Inquiry from a competent authority (Australia TGA)	No risk	-
Hearing Loss	Re-opened and Ongoing	Inquiry from a competent authority	Not yet determined	-

* Reflects the MAH position and entry into MAH signal log following evaluation. This may not be the same as the position of the competent authority.

Ce rapport … l'auteur.

Le nombre d'effets indésirables atteint les 4.9 millions pour 1,3 millions de cas reportés depuis le début de la vaccination (pages 336 et 337 du PDF).

Outre les Douleurs au site de vaccination, les céphalées, vertiges, paresthésies, la fatigue, fièvre, malaise, asthénie, on relevait des nausées, vomissements, diarrhées mais aussi des **dyspnées**, **palpitations ; tachycardies, troubles menstruels, saignements menstruels abondants**.
37 926 Échecs de la vaccination avaient été signalés.
On note près de 31 000 cas de « Produit de pauvre qualité ».

Illustration 197 : Pfizer – Rapport de sécurité 3- PSUR 3 du 18 décembre 2021au 18 juin 2022 – Cas déclarés

Table 18. Post-Authorisation Data: Events Reported in ≥2% Cases

MedDRA SOC MedDRA PT	Reporting Period 19 Dec 2021 – 18 Jun 2022		Cumulatively through 18 Jun 2022	
	All Cases (N=507,683) AEs (n=1,596,793)	Serious Cases (N=151,420) Serious AEs [a] (n=439,443)	All Cases (N=1,484,945) AEs (n=4,974,391)	Serious Cases (N=425,314) Serious AEs [a] (n=1,326,116)
	n (AERP, [f]%)	n (AERP, [f] %)	n (AERP, [f]%)	n (AERP, [f] %)
Nervous system disorders				
Headache [b]	77,974 (15.4)	9451 (6.2)	297,293 (20.0)	41,338 (9.7)
Dizziness [b]	30,880 (6.1)	5418 (3.6)	93,304 (6.3)	20,903 (4.9)
Paraesthesia [g]	14,993 (3.0)	3018 (2.0)	44,666 (3.0)	10,640 (2.5)
General disorders and administration site conditions				
Fatigue [b]	67,879 (13.4)	8675 (5.7)	235,562 (15.9)	34,742 (8.2)
Pyrexia [b]	57,746 (11.4)	6642 (4.4)	228,574 (15.4)	29,973 (7.0)
Vaccination site pain [b]	49,263 (9.7)	2199 (1.5)	190,875 (12.9)	9,703 (2.3)
Chills [b]	33,542 (6.6)	2895 (1.9)	128,602 (8.7)	14,687 (3.5)
Malaise [b]	32,701 (6.4)	3337 (2.2)	142,545 (9.6)	15,085 (3.5)
Drug ineffective [h]	26,688 (5.3)	26,664 (17.6)	41,566 (2.8)	41,515 (9.8)
Vaccination failure [d]	24,419 (4.8)	24,415 (16.1)	37,933 (2.6)	37,926 (8.9)
Chest pain [i]	17,945 (3.5)	5694 (3.8)	40,839 (2.8)	15,623 (3.7)
Pain [b]	16,529 (3.3)	3618 (2.4)	80,302 (5.4)	14,660 (3.4)
Asthenia [b]	13,703 (2.7)	2793 (1.8)	59,692 (4.0)	11,424 (2.7)
Vaccination site swelling [b]	10,670 (2.1)	446 (0.3)	40,218 (2.7)	1,954 (0.5)
Infections and infestations				
COVID-19 [c]	47,988 (9.5)	47,449 (31.3)	76,044 (5.1)	72,718 (17.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Myalgia [b]	43,916 (8.7)	4451 (2.9)	178,198 (12.0)	18,937 (4.5)
Arthralgia [b]	29,430 (5.8)	4702 (3.1)	121,898 (8.2)	18,152 (4.3)
Pain in extremity [b]	25,090 (4.9)	4584 (3.0)	93,467 (6.3)	18,828 (4.4)
Limb discomfort [b]	11,578 (2.3)	670 (0.4)	23,939 (1.6)	2,558 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications				
Inappropriate schedule of product administration [d]	35,318 (7.0)	466 (0.3)	57,719 (3.9)	1,020 (0.2)
Off label use [d]	29,927 (5.9)	10,293 (6.8)	54,754 (3.7)	16,400 (3.9)
Poor quality product administered [j]	17,859 (3.5)	4 (0.003)	30,830 (2.1)	14 (0.004)

Ce rapport fait

Table 18. Post-Authorisation Data: Events Reported in ≥2% Cases

MedDRA SOC MedDRA PT	Reporting Period 19 Dec 2021 – 18 Jun 2022		Cumulatively through 18 Jun 2022	
	All Cases (N=507,683) AEs (n=1,596,793)	Serious Cases (N=151,420) Serious AEs [a] (n=439,443)	All Cases (N=1,484,945) AEs (n=4,974,391)	Serious Cases (N=425,314) Serious AEs [a] (n=1,326,116)
	n (AERP, [f]%)	n (AERP, [f] %)	n (AERP, [f]%)	n (AERP, [f] %)
Blood and lymphatic system disorders				
Lymphadenopathy [b]	31,132 (6.1)	2794 (1.9)	79,285 (5.3)	10,712 (2.5)
Gastrointestinal disorders				
Nausea [b]	30,670 (6.0)	4338 (2.9)	124,557 (8.4)	22,152 (5.2)
Vomiting [b]	11,424 (2.3)	2454 (1.6)	38,996 (2.6)	10,498 (2.5)
Diarrhoea [b]	10,211 (2.0)	1644 (1.1)	44,491 (3.0)	8,409 (2.0)
Surgical and medical procedures				
Immunisation [e]	25776 (5.1)	11,063 (7.3)	46,775 (9.6)	19,305 (4.5)
Interchange of vaccine products [e]	25,233 (5.0)	9397 (6.2)	38,522 (2.6)	14,276 (3.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Dyspnoea [b]	21,736 (4.3)	6947 (4.6)	56,998 (3.8)	22,516 (5.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash [b]	13,640 (2.7)	1802 (1.2)	41,937 (2.8)	7,742 (1.8)
Cardiac disorders				
Palpitations [b]	13,071 (2.6)	4231 (2.8)	30,535 (2.1)	10,716 (2.5)
Tachycardia [i]	10,914 (2.2)	3028 (2.0)	25,602 (1.7)	7,887 (1.9)
Reproductive system and breast disorders				
Heavy menstrual bleeding [i]	12,905 (2.5)	1711 (1.1)	30,498 (2.1)	6,381 (1.5)
Menstrual disorder [i]	12,579 (2.5)	871 (0.6)	24,442 (1.6)	2,370 (0.6)

a. Non-serious events are not included.
b. Listed or consistent with listed AEs in current RSI.
c. Listed per case processing conventions, except for fatal cases.
d. Listed per case processing conventions.
e. PTs selected per case processing conventions to indicate cases reporting third/booster doses.
f. Reporting proportion calculated as n/N (% of all incremental cases, incremental serious cases and all cumulative cases).
g. Paresthesia / Hypoesthesia were included as ADRs in the EU-SmPC Section 4.8 as per PRAC recommendation (Procedure number
EMEA/H/C/005735/11/0080).
h. Drug ineffective represents efficacy-related conditions.
i. Unlisted in the current RSI.
j. Follow the listedness of the associated AE.
N=Number of cases; n=Number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=System Organ Class; PT=Preferred Term;
AE=Adverse Event; AERP=Adverse Event Reporting Proportion; RSI=Reference Safety Information

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être utilisé sans

Le rapport faisait état de 13 659 personnes décédées (page 564 du PDF).
Les causes de décès les plus fréquemment rapportées (>500 occurrences) étaient: Décès sans autre détails (3145), **COVID-19** (1296), **Arrêt cardiaque** (892), Dyspnée (725), **Mort subite** (618), **Infarctus du myocarde** (610), Échec de la vaccination (574), **Arrêt cardio-respiratoire** (557), Pyrexie (541), Médicament inefficace (517), et **Embolie pulmonaire** (514).

Illustration 198 : Pfizer – Rapport de sécurité 3- PSUR 3 du 18 décembre 2021au 18 juin 2022 – Nombre de décès au 18 juin 2022

Cumulative Reporting Period

This is a high-level overview of the 13,659 relevant cumulative cases with a fatal outcome. According to the corePSUR19 guidance,[75] summary tabulation of fatal reports by age groups and SOCs is provided in Appendix 6C.2[150].

Clinical Trial Data

- Number of cases: 150[151] (6.2% of 2426 cases, the total CT dataset; 143 cases involved blinded therapy [67]/BNT162b2 [76]). In the remaining 7 cases subjects received placebo.
- Causes of death most frequently reported (>7 occurrences): Disease progression (29), Cardiac arrest (15), Death (14), Completed suicide (10), Cardio-respiratory arrest, Myocardial infarction (8 each).
- Autopsy results were provided in 10 cases and the most commonly (≥2 occurrences) reported were: Arteriosclerosis, Hypertensive heart disease, Pulmonary embolism (2 each).
- Events with a fatal outcome (n = 198): The most frequently reported PTs (≥5 occurrences) were: Death (14), Completed suicide (10), Cardio-respiratory arrest (9), Cardiac arrest, Myocardial infarction (8 each), Pulmonary embolism (6), Acute respiratory failure, COVID-19, COVID-19 pneumonia, and Septic shock (5 each). None of these events are considered related to blinded therapy/BNT162b2.

Post-Authorisation Data

- Number of cases: 13,509[152] (0.9 % of 1,484,945 cases, the total cumulative PM dataset).
- MC cases (9582), NMC cases (3927).
- Causes of death most frequently reported (>500 occurrences): Death (3145), COVID-19 (1296), Cardiac arrest (892), Dyspnoea (725), Sudden death (618), Myocardial infarction (610), Vaccination failure (574), Cardio-respiratory arrest (557), Pyrexia (541), Drug ineffective (517), and Pulmonary embolism (514).

auteur.
Ce rapport est l'objet d'un co

L'analyse en nombre d'événements indésirables (et non pas en cas) montrait que toutes les classes d'âges étaient concernées, 70 % survenant dans la classe des plus de 70 ans (page 566).

Table 66. Post-Authorisation Data: Total Number of AEs with a Fatal Outcome by SOCs and by Age Group - Cumulative Reporting Interval

SOC	Total number of events	≤ 17 years	18-24 years	25-49 years	50-59 years	60-69 years	70+ years	Unk
General disorders and administration site conditions	8735	115	65	612	534	956	5720	733
Cardiac disorders	5014	78	59	539	433	700	3075	130
Nervous system disorders	3818	56	63	336	311	516	2433	103
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3535	62	32	282	251	444	2395	69
Infections and infestations	3473	28	21	108	118	355	2596	247

Of note, multiple AEs may be reported in a single case.

Myocardites / péricardites

Concernant les myocardites et péricardites, l'EMA demandait au titulaire de l'AMM « *de fournir des informations détaillées concernant les cas mortels de myocardite chez les personnes âgées de 5 à 11 ans, de 12 à 15 ans, de 18 à 24 ans, de 25 à 29 ans, de 30 à 39 ans et de ≥40 ans* »

La réponse du laboratoire faisait état de

- **2 décès chez des enfants de 5 à 11 ans**
- 3 décès chez des adolescents âgés de 12 à 15 ans
- 4 décès chez des personnes de 18 à 24 ans
- 5 décès pour les 25-29 ans
- 5 décès pour les 30-39 ans
- 59 décès pour les plus de 40 ans.

dus à des myocardites.

accord de l'auteur.

Illustration 199 : Pfizer – Rapport de sécurité 3- PSUR 3 du 18 décembre 2021au 18 juin 2022 – Décès dus aux myocardites

Appendix 3.pdf

In persons aged 5-11 years, there were 2 fatal cases with myocarditis of which one case is considered BC level 1 and unlikely related to Comirnaty exposure and the other case considered BC level 3 and unassessable.

In persons aged 12-15 years, there were 3 fatal cases with myocarditis of which 1 case is considered BC level 3 and unlikely related to Comirnaty exposure and the other 2 cases considered BC level 4-5.

In persons aged 18-24 years, there were 4 fatal cases with myocarditis of which 2 cases are considered BC level 1 of which one case is considered possible related to Comirnaty exposure and the other case considered unclassified. The remaining 2 cases are considered BC level 4-5.

In persons aged 25-29 years, there were 5 fatal cases with myocarditis of which 3 cases are considered BC level 1 of which one case is considered possible related to Comirnaty exposure, one case unclassified, and one case unassessable. The remaining 2 cases are considered BC level 4.

In persons aged 30-39 years, there were 5 fatal cases with myocarditis of which 3 cases are

considered BC level 1 and all considered unlikely related to Comirnaty exposure. The remaining 2 cases are considered BC level 4-5.

In persons aged ≥40 years, there were 59 fatal cases with myocarditis of which:

- 15 cases are considered BC level 1 of which three cases are considered possible related to Comirnaty exposure, nine cases unlikely, and three cases unassessable;

- 3 cases are considered BC level 2 of which one case is considered unlikely related to Comirnaty, and two cases unassessable;

- 2 cases are considered BC level 3 and considered both unlikely related to Comirnaty;

- the remaining 39 cases are considered BC level 4-5.

The 6 cases with unknown age are considered all BC level 4.

Based on the information provided concerning the fatal cases reporting myocarditis and despite the 5 BC level 1 cases considered possible related, no new important safety information could be identified.

Issue solved

Concernant les péricardites, on relève 2 personnes âgées de 25 à 29 ans décédées et 9 personnes pour les 40 ans ou plus.

Illustration 200 : Pfizer – Rapport de sécurité 3- PSUR 3 du 18 décembre 2021au 18 juin 2022 – Décès dus aux péricardites

Rapporteur assessment comment:

Please refer regarding the assessment of the 11 fatal cases to the PRAC Rapporteur's comments in:

Appendix 4.pdf

In persons aged 25-29 years, there were 2 fatal cases with pericarditis of which both cases are considered BC level 1 and unlikely related to Comirnaty exposure.

In persons aged ≥40 years, there were 9 fatal cases with pericarditis of which two cases are considered BC level 1 and both unlikely related to Comirnaty exposure. The remaining 7 cases are considered BC level 4-5.

Ce document est protégé par le droit d'auteur et ne peut être utilisé sans autorisation

Cas mortels signalés chez les enfants

La réponse du laboratoire citait **81 cas mortels chez les personnes âgées de 5 à 11** ans et de 12 à 17 ans.

Les informations ont été noircies ne permettant pas de commenter cette section.

Illustration 201 : Pfizer – Rapport de sécurité 3- PSUR 3 du 18 décembre 2021au 18 juin 2022 – Enfants décédés

6. *Regarding **fatal cases reported in paediatric persons**, the MAH is requested to provide detailed information concerning the fatal cases in persons aged 5-11 years and 12-17 years, perform per case a WHO causality assessment, and an assessment according to Brighton Collaboration case definition and Level of certainty classification, if applicable.*

MAH response

There were 81 fatal cases in persons aged 5-11 years and 12-17 years, one case ([redacted] was a 19-year-old subject. A listing of the 82 cases, including narratives, is provided in Appendix 2 (not reproduced here).

Of note, there were 3 reports [redacted] originating from EMA EudraVigilance-WEB that described non-fatal cases of pyrexia and pyrexia with somnolence; these cases were downgraded to non-serious cases.

Of the remaining 79 cases, 56 cases [redacted] were classified as unassessable because the information provided is either insufficient to assess or contradictory and could not be verified.

Ce rapport, sorti le 12 Janvier 2023 mentionne dans la section 5. Demande d'informations complémentaires du rapporteur (page 252).

« En ce qui concerne les doses de rappel multiples, le nombre de personnes recevant des doses de rappel multiples (homologues, hétérologues, souches différentes) a augmenté au cours de la période de référence, ***alors que l'impact sur la sécurité et l'efficacité reste incertain****.*
En outre, l'impact (y compris à long terme) de l'administration répétée (par exemple, chaque année) de doses de rappel (avec ou sans mise à jour des souches) reste également inconnu*.*
Il est demandé au titulaire de l'AMM de discuter de la question de savoir ***si la "sécurité après de multiples doses de rappel répétées (c'est-à-dire homologues, hétérologues, souches différentes)" doit être considérée comme une information manquante dans le Plan de Gestion des Risques,*** *et des propositions doivent être fournies sur la manière de combler ce manque de connaissances dans les PASS en cours ou nouvellement proposés, le cas échéant.* »

Ceci confirme donc la prise de risques à administrer régulièrement des doses du produit puisque la sécurité est inconnue.

Illustration 202 : Pfizer – Rapport de sécurité 3- PSUR 3 du 18 décembre 2021au 18 juin 2022 – Demande d'information supplémentaire du rapporteur

5. Rapporteur request for supplementary information

1. Regarding **multiple repeated booster doses**, during the reporting period the number of persons receiving multiple booster doses (i.e., homologous, heterologous, different strains) is increasing whereas the impact on safety and efficacy remains uncertain. In addition the impact (including long-term) of repeatedly (e.g., yearly) receiving booster doses (with or without strain updates) also remains unknown. The MAH is requested to discuss whether 'safety following multiple repeated booster doses (i.e., homologous, heterologous, different strains)' should be considered as *Missing information* in the RMP, and proposals should be provided how to address this knowledge gap in ongoing or newly proposed PASSs, as applicable.

Ce rapport fait l'objet d'un copy
sé sans l'accord de l'auteur

13.9 Rapport de sécurité 4 du 19 juin 2022 au 18 décembre 2022

Le rapport de sécurité 4 rédigé par le laboratoire Pfizer et commenté par l'EMA est disponible à l'adresse :
https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/comirnaty-periodic-safety-update-report-assessment-19-june-2022-18-december-2022_en.pdf
Le rapport rédigé par Pfizer commence à la page 172 du PDF.

Concernant l'évaluation des **signaux de sécurité**, ils sont résumés dans la section 15. OVERVIEW OF SIGNALS: NEW, ONGOING, OR CLOSED (page 299 du document PDF) et discutés par l'EMA page 5 et 6.

« *Au cours de l'intervalle de déclaration, les signaux suivants ont été évalués, les risques ne devant pas être déterminés, et aucun nouveau problème de sécurité important n'a été identifié sur la base des données fournies dans le PSUR :*
- lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) ; dermatomyosite ; lymphadénite nécrosante histiocytaire (HNL) ; ulcération génitale (p. ex. vulvovaginale)*.*

Les signaux suivants étaient en cours pendant l'intervalle de déclaration :
- Pemphigus et pemphigoïde *(EPITT 19859).*

Pendant l'intervalle de déclaration, il y a eu des demandes réglementaires post-approbation pour les sujets suivants pour lesquels aucun signal de sécurité n'a été identifié sur la base des informations fournies dans le PSUR : - ***Syndrome inflammatoire multisystémique enfants/adultes (MIS-C/-A) ; dyspnée ; palpitations ; tachycardie/augmentation de la fréquence cardiaque ; thyroïdite subaigüe ; aménorrhée****.* »

L'EMA revient sur la **myocardite/péricardite qui ne serait donc plus aussi begnigne qu'annoncé.**
« *Un nouvel aspect d'un problème de sécurité important précédemment reconnu a été identifié, à savoir l'évolution clinique (y compris les soins intensifs) et l'issue* ***(y compris l'issue fatale) de la myocardite/péricardite associée à Comirnaty lors d'un suivi à court terme (≤ 3 mois).*** »

L'EMA supprimé le risque potentiel important VAED/VAERD de la liste des problèmes de sécurité « *car les données cumulées disponibles (essais cliniques et données post-commercialisation) n'ont pas montré d'informations de sécurité qui justifient le maintien du VAED/VAERD en tant que risque potentiel important*. »

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

Illustration 203 : Pfizer – Rapport de sécurité 4- PSUR 4 du 19 juin 2022 au 18 décembre 2022 – Résumé des signaux par l'EMA

During the reporting interval, Dizziness (with frequency Uncommon) and Heavy menstrual bleeding (with frequency Unknown) were added as ADRs to the Comirnaty product information.

During the reporting interval, the following signals were evaluated, not to be determined risks, and no new important safety issue was identified based on the data provided in the PSUR:

- Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH); Dermatomyositis; Histiocytic necrotizing lymphadenitis (HNL); Genital (e.g., vulvovaginal) ulceration.

The following were ongoing signals during the reporting interval:

- Pemphigus and Pemphigoid (EPITT 19859).

During the reporting interval, there were post-approval regulatory requests for the following topics for which no safety signal was identified based on the information provided in the PSUR:

- Multisystem inflammatory syndrome children/-adults (MIS-C/-A); Dyspnoea; Palpitations; Tachycardia/Heart Rate Increase; Subacute thyroiditis; Amenorrhea.

There was a new aspect of a previously recognised important safety issue identified, which included the clinical course (including intensive care support) and outcome (including fatal outcome) of Comirnaty associated myocarditis/pericarditis at short term follow-up (≤3 months). Therefore, the wording of the warning concerning myocarditis and pericarditis in the Comirnaty PI should be amended accordingly (please refer to section 3 Recommendations below).

During the reporting interval, the important identified risk Anaphylaxis was removed from the list of safety concerns in the Comirnaty RMP.

The important potential risk VAED/VAERD can be removed from the list of safety concerns in both RMP and PSUR, as the available cumulative data (clinical trial and post-marketing data) showed no safety information that substantiates retaining VAED/VAERD as an important potential risk. VAED/VAERD should continue to monitor through routine pharmacovigilance.

Taking into account the extensive use of the vaccine and the relatively well-established safety profile, the PRAC endorses the proposal to move the PSUR cycle to 1 year. As the MAH has expressed a wish to keep the cycle aligned with the EURD, two additional 6-monthly PSURs will be submitted, followed by the yearly PSUR.

The benefit-risk balance for the use of Comirnaty (tozinameran), Comirnaty Original/Omicron BA.1 (tozinameran and riltozinameran), and Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (tozinameran and famtozinameran) in its authorised indications remains unchanged.

Ce r… …teur.

Illustration 204 : Pfizer – Rapport de sécurité 4- PSUR 3 du 18 décembre 2021 au 18 juin 2022 – Résumé des signaux

Table 51. Overview of Signals (at DLP 18 December 2022)

Signal	Signal Status*	Source	Category*	EMA Regulatory Procedure
Pemphigus and Pemphigoid	New and ongoing	Enquiry from a competent authority (EMA PRAC)	Not applicable	EPITT No. 19859
Dizziness	New and closed	Enquiry from a competent authority (EMA PRAC)	Adverse reaction (i.e., identified risk)	EMEA/H/C/PSUSA/00010898/202112
Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	New and closed	Other: Routine safety surveillance	No risk	-
Dermatomyositis	New and closed	Other: Routine safety surveillance	No risk	-
Histiocytic necrotizing lymphadenitis (HNL)	New and closed	Enquiry from a competent authority (EMA PRAC)	No risk	EMA/PRAC/689208/2022 EPITT: no: 19835
Genital (vulvovaginal) ulceration	New and closed	Enquiry from a competent authority (Australia TGA and EMA PRAC)	No risk	EPITT No. 19840
IgA nephropathy	New and closed	Enquiry from a competent authority (EMA PRAC)	No risk	-
Acquired haemophilia	New and closed	Enquiry from a competent authority (EMA PRAC)	No risk	-
Hearing loss	New and closed	Enquiry from a competent authority (Health Canada and EMA PRAC)	No risk	-

* Reflects the MAH position in the MAH signal log. This may differ from the position of the competent authority.

Ce rapp eur.

Le rapport faisait état de <u>1.7 millions de cas reportés à la pharmacovigilance au 18 décembre 2022 dont 14 945 décès</u> (pages 412 et 413 du PDF).

Illustration 205 : Pfizer – PSUR 4 du 19 juin 2022 au 18 décembre 2022 - Décès

Cumulative Reporting Period

Cumulative through 18 December 2022

This is a high-level overview of the 14,945 cumulative cases with a fatal outcome. According to the corePSUR19 guidance,[53] summary tabulation of fatal reports by age groups and SOCs is provided in Appendix 5.8.2.[78]

Clinical Trial Data

- Number of cases: 181[79] (6.6% of 2724 cases, the total CT dataset; 173 cases involved blinded therapy [68]/BNT162b2 [105]). In the remaining 8 cases subjects received placebo.

Les résultats et cause des décès sont concordants avec la section 6.4.7 Analyse de la tolérance

En vie réelle, nous comptons près de
Les causes les plus fréquentes de décès étient
- causes inconnues : 3446
- covid-19 : 1361
- arrêt cardiaque : 971
- dyspnée : 787
- infarctus du myocarde : 672
- mort subite : 655
- arrêt cardio-respiratoire : 612
- échec de la vaccination : 603),
- pyrexie : 596,
- médicament inefficace : 555
- embolie pulmonaire : 555
- Insuffisance cardiaque : 536.

Les 14 764 personnes décédées souffraient de 36 585 effets indésirables.

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

Illustration 206 : Pfizer – PSUR 4 du 19 juin 2022 au 18 décembre 2022 - Décès post autorisation

- Events with a fatal outcome (n = 242); the most frequently reported PTs (≥5) included Death (19), Cardiac arrest, Completed suicide (11 each), Cardio-respiratory arrest, Myocardial infarction (9 each), Pulmonary embolism, Septic shock (7 each), Acute myocardial infarction, Acute respiratory failure, Condition aggravated, COVID-19 pneumonia, Pneumonia, Road traffic accident (5 each).

Post-Authorisation Data

- Number of cases: 14,764[80] (0.9 % of 1,689,088 cases, the total cumulative PM dataset).
- MC cases (10,357), NMC cases (4407).
- Causes of death most frequently reported (>500): Death (3446), COVID-19 (1361), Cardiac arrest (971), Dyspnoea (787), Myocardial infarction (672), Sudden death (655), Cardio-respiratory arrest (612), Vaccination failure (603), Pyrexia (596), Drug ineffective, Pulmonary embolism (555 each), and Cardiac failure (536).
- Autopsy results were provided in 795 cases and the most commonly (> 30) results described: Pulmonary embolism (87), Pulmonary oedema (68), Arteriosclerosis (62), Myocardial infarction (54), Arteriosclerosis coronary artery (51), Myocarditis (50), Acute myocardial infarction (48), Cardiac hypertrophy (34), Cardiomegaly (33), Pulmonary congestion (31).
- Events with a fatal outcome (n = 36,586): The most frequently reported (>500) events included Death (3300), COVID-19 (1457), Cardiac arrest (990), Dyspnoea (895), Drug ineffective (777), Vaccination failure (773), Sudden death (749), Pyrexia (685), Myocardial infarction (681), Cardio-respiratory arrest (625), Pulmonary embolism (583), Cardiac failure (538), Immunisation (537).

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne p

Concernant les thromboses veineuses cérébrales (section AVC, page 136) une étude, cas observés versus cas attendus (O/E), inclue dans le PSUR confirme le **risque d'augmentation d'AVC pour les femmes de 18 à 49 ans** dans une fenêtre de 21 jours après vaccination en Europe et Etats-Unis avec 4.764 fois plus de risque pour la tranche d'âge des 25-49 ans.

Illustration 207 : EMA – Rapport de sécurité 4 (PSUR4) – Analyse de la thrombose veineuse cérébraile

Table 12. Observed to Expected (O/E) Analysis of Cerebral Venous Sinous Thrombosis in European Economic Area Countries and in the United States, Cumulative Period, Low Background Rate

Stratification	Low Bkgd rate[a,16]	21-Day Risk Window					42-Day Risk Window				
		Obs Cases	PY	Exp Cases	O/E Ratio	95%CI[c]	Obs Cases	PY	Exp Cases	O/E Ratio	95%CI
Males <5 years	0.45	0	43691.043	0.2	0.000	-	0	58749.912	0.3	0.000	-
Males 5-11 years	0.45	0	893,455	4.0	0.000	-	0	1,318,570	5.9	0.000	-
Males 12-17 years	0.45	4	1,601,261	7.2	0.555	0.151, 1.421	5	2,449,692	11.0	0.454	0.147, 1.058
Males 18-24 years	0.42	11	2,270,238	9.5	**1.154**	**0.576, 2.064**	13	3,555,446	14.9	0.871	0.464, 1.489
Males 25-49 years	0.40	56	9,551,716	38.2	**1.466**	**1.107, 1.903**	75	15,120,116	60.5	**1.240**	**0.975, 1.554**
Males 50-59 years	1.24	29	4,742,810	58.8	0.493	0.330, 0.708	40	7,685,823	95.3	0.420	0.300, 0.572
Males 60-69 years	1.25	21	4,458,018	55.7	0.377	0.233, 0.576	31	7,401,897	92.5	0.335	0.228, 0.476
Males 70+ years	1.51	27	6,427,256	97.1	0.278	0.183, 0.405	39	10,778,587	162.8	0.240	0.170, 0.328
Females <5 years	0.97	0	47,884	0.5	0.000	-	0	64,480	0.6	0.000	-
Females 5-11 years	0.97	0	1,000,124	9.7	0.000	-	0	1,478,826	14.3	0.000	-
Females 12-17 years	0.97	5	1,795,974	17.4	0.287	0.093, 0.670	7	2,753,762	26.7	0.262	0.105, 0.540
Females 18-24 years	0.97[b]	42	2,547,315	24.7	**1.700**	**1.225, 2.298**	47	3,998,625	38.8	**1.212**	**0.890, 1.611**
Females 25-49 years	0.26	133	10,737,666	27.9	**4.764**	**3.989, 5.646**	164	17,036,815	44.3	**3.702**	**3.157, 4.314**
Females 50-59 years	1.55	56	5,354,817	83.0	0.675	0.510, 0.876	69	8,701,996	134.9	0.512	0.398, 0.647
Females 60-69 years	0.75	37	5,042,541	37.8	0.978	0.689, 1.349	42	8,397,235	63.0	0.667	0.481, 0.901
Females 70+ years	1.07	55	7,280,453	77.9	0.706	0.532, 0.919	63	12,240,037	131.0	0.481	0.370, 0.615
Overall, monovalent dose 1	0.76	160	23,679,349	180.0	0.889	**0.757, 1.038**	183	23,679,349	180.0	**1.017**	**0.875, 1.175**
Overall, monovalent dose 2	0.76	259	21,041,667	159.9	**1.620**	**1.428, 1.829**	317	42,062,666	319.7	0.992	0.885, 1.107
Overall, monovalent dose 3+	0.76	54	16,270,622	123.7	0.437	0.328, 0.570	91	32,233,484	245.0	0.371	0.299, 0.456
Overall, bivalent BA.1	0.76	2	527,065	4.0	0.499	0.060, 1.804	2	1,001,576	7.6	0.263	0.032, 0.949
Overall, bivalent BA.4/5	0.76	1	2,276,515	17.3	0.058	0.001, 0.322	2	4,063,581	30.9	0.065	0.008, 0.234

a. Background rate per 100,000 person years (PY). Source: Willame C, Dodd C, Gini R, et al. Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccine, Narrow Algorithm ES SIDIAP PCHOSP. Available from: http://www.encepp.eu/phact_links.shtml. Updated March 2021. Accessed 27 August 2021.
b. Background rate from ACCESS 0-19 years used since 20-29 years rate is 0 and O/E would not be able to be calculated.
c. All occurrences of "-" in the table indicate not estimable because of 0 observed cases

Ce risque a également été identifié après le 2eme booster, non seulement chez les femmes de 18 à 49 ans mais également chez les hommes de 25 à 49 ans

Rapporteur assessment comment:

It is noted that for cerebral venous sinus thrombosis the O/E analysis results (O/E ratios >1) for the 18-24 and 25-49 year age groups (in both males and females) using the low background rate for both the 21-day and 42-day risk windows are consistent with the previous 3rd PSUR:

Table 11. Observed to Expected (O/E) Analysis of Cerebral Venous Sinous Thrombosis in European Economic Area Countries and in the United States, Cumulative Period, Low Background Rate

Stratification	Low Bkgd rate[a,16]	21-Day Risk Window					42-Day Risk Window				
		Obs Cases	PY	Exp Cases	O/E Ratio	95%CI	Obs Cases	PY	Exp Cases	O/E Ratio	95%CI
Males ≤11 years	0.45	0	901,382	4.1	0.000	NE[c]	0	1,306,591	5.9	0.000	NE
Males 12-17 years	0.45	4	1,562,311	7.0	0.569	0.155, 1.457	5	2,409,778	10.8	0.461	0.150, 1.076
Males 18-24 years	0.42	11	2,224,929	9.3	1.177	0.588, 2.106	12	3,514,277	14.8	0.813	0.420, 1.420
Males 25-49 years	0.40	53	9,186,672	36.7	1.442	1.080, 1.887	74	14,565,823	58.3	1.270	0.997, 1.594
Males 50-59 years	1.24	26	4,241,876	52.6	0.494	0.323, 0.724	33	6,796,938	84.3	0.392	0.270, 0.550
Males 60-69 years	1.25	20	3,713,614	46.4	0.431	0.263, 0.665	30	6,042,722	75.5	0.397	0.268, 0.567
Males 70+ years	1.51	26	5,152,276	77.8	0.334	0.218, 0.490	37	8,411,485	127.0	0.291	0.205, 0.402
Females ≤11 years	0.97	1	1,016,452	9.9	0.101	0.003, 0.565	1	1,473,390	14.3	0.070	0.002, 0.390
Females 12-17 years	0.97	6	1,761,755	17.1	0.351	0.129, 0.764	9	2,717,409	26.4	0.341	0.156, 0.648
Females 18-24 years	0.97[b]	35	2,508,963	24.3	1.438	1.002, 2.000	40	3,962,908	38.4	1.041	0.743, 1.417
Females 25-49 years	0.26	122	10,359,439	26.9	4.529	3.761, 5.408	150	16,425,290	42.7	3.512	2.973, 4.122
Females 50-59 years	1.55	50	4,783,392	74.1	0.674	0.501, 0.889	62	7,664,632	118.8	0.522	0.400, 0.669
Females 60-69 years	0.75	35	4,187,692	31.4	1.114	0.776, 1.550	39	6,814,133	51.1	0.763	0.543, 1.043
Females 70+ years	1.07	50	5,810,014	62.2	0.804	0.597, 1.060	58	9,485,291	101.5	0.571	0.434, 0.739
Overall, dose 1	0.76	150	22,917,286	174.2	0.861	0.729, 1.011	173	22,917,286	174.2	0.993	0.851, 1.153
Overall, dose 2	0.76	240	21,280,003	161.7	1.484	1.302, 1.684	302	42,494,750	323.0	0.935	0.833, 1.047
Overall, dose 3	0.76	48	13,213,476	100.4	0.478	0.352, 0.634	74	26,178,631	199.0	0.372	0.292, 0.467

a. Background rate per 100,000 person years (PY). Source: Willame C, Dodd C, Gini R, et al. Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccine, Narrow Algorithm ES SIDIAP PCHOSP. Available from: http://www.encepp.eu/phact_links.shtml. Updated March 2021. Accessed 27 August 2021.
b. Background rate from ACCESS 0-19 years used since 20-29 years rate is 0 and O/E would not be able to be calculated.
c. Not estimable (NE) because of 0 observed cases

Ces tableaux ont été commentés par le rapport de l'EMA

« *Dans l'analyse stratifiée par âge et l'analyse globale, certains rapports 0/E (y compris le Cl 95 %) étaient > 1 (pas chez les enfants), ce qui n'a été observé qu'en appliquant les faibles taux de bruit de fond. En utilisant le taux de base moyen, tous les rapports 0/E étaient inférieurs à 1. Le résultat 0/E en utilisant le faible taux de base et la fenêtre de risque de 42 jours (rapport 0/E 1,017 [95%CI 0,875 ; 1,175]) pour la dose monovalente globale 1 dont le 95% Cl incluait 1 qui indique l'absence de signification statistique, est nouveau dans le 4e PSUR actuel.*

Les rapports 0/E pour l'AVC ischémique et l'AVC hémorragique étaient bien inférieurs à 1. Aucun nouveau problème de sécurité important n'a pu être identifié pour l'AVC. »

En bref, il existe bel et bien un signal statistique mis en évidence mais qui est jugé comme n'étant pas un problème de sécurité malgré la gravité du problème et l'absence de prise en compte de la sous-déclaration des effets indésirables.

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

13.10 Rapport de sécurité 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023

Le rapport de sécurité 5 couvrant la période du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 et commenté par l'EMA est disponible à l'adresse :
https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/comirnaty-periodic-safety-update-report-assessment-19-december-2022-18-june-2023_en.pdf
Le rapport Pfizer commence à la page 144.

Concernant l'évaluation des **signaux de sécurité**, ils sont résumés dans la section 15. OVERVIEW OF SIGNALS: NEW, ONGOING, OR CLOSED (page 207 du document PDF) et discutés par l'EMA page 5 et 6.

« *Pendant la période d'intervalle, les signaux suivants ont été évalués, risques non déterminés, et aucun nouveau problème de sécurité important n'a été identifié sur la base des données fournies dans le PSUR. aucun nouveau problème de sécurité important n'a été identifié sur la base des données fournies dans le PSUR :*
*- **Myosite** (EPITT 19883) ; **Pemphigus et Pemphigoïde** (EPITT 19859).*

Les signaux suivants étaient en cours pendant la période d'intervalle :
*- **Irrégularités menstruelles** (clos après DLP, pas d'association causale avec Comirnaty et continuer à surveiller dans le cadre de la pharmacovigilance de routine). continuer à surveiller dans le cadre de la pharmacovigilance de routine) ;*
*- **Perte auditive neurosensorielle** (fermée après la DLP, pas d'association causale avec Comirnaty et poursuite de la surveillance par la pharmacovigilance de routine). continuer à surveiller dans le cadre de la pharmacovigilance de routine) ;*
*- **Occlusion vasculaire rétinienne** (en cours, l'évaluation du TAMM est attendue).*
Au cours de la période d'intervalle, il y a eu des demandes réglementaires post-approbation pour les sujets suivants pour lesquels aucun signal de sécurité n'a été identifié sur la base des informations fournies dans le PSUR :
*- **Syndrome inflammatoire multisystémique enfants/adultes (MIS-C/-A)** ; dyspnée ; palpitations ; tachycardie/augmentation de la fréquence cardiaque ; lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) ; pemphigus et pemphigoïde (nouveaux cas/données jusqu'au 18 juin 2023).*

Pendant la période d'intervalle, le risque potentiel important de maladie associée au vaccin (VAED), y compris la maladie respiratoire associée au vaccin (VAERD), a été retiré de la liste des préoccupations en matière de sécurité dans le RMP et le PSUR de Comirnaty, et continuera à être surveillé dans le cadre de la pharmacovigilance de routine. pharmacovigilance de routine. »

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

Illustration 208 : Pfizer – Rapport de sécurité 5- PSUR 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 – Résumé des signaux par l'EMA

During the interval period, the following signals were evaluated, not to be determined risks, and no new important safety issue was identified based on the data provided in the PSUR:

- Myositis (EPITT 19883); Pemphigus and Pemphigoid (EPITT 19859).

The following were ongoing signals during the interval period:

- Menstrual irregularities (closed after DLP, no causal association with Comirnaty and continue to monitor through routine pharmacovigilance);
- Sensorineural hearing loss (closed after DLP, no causal association with Comirnaty and continue to monitor through routine pharmacovigilance);
- Retinal vascular occlusion (ongoing, MAH's evaluation is awaited).

During the interval period, there were post-approval regulatory requests for the following topics for which no safety signal was identified based on the information provided in the PSUR:

- Multisystem inflammatory syndrome children/-adults (MIS-C/-A); Dyspnoea; Palpitations; Tachycardia/Heart Rate Increase; Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH); Pemphigus and Pemphigoid (new cases/data through 18 Jun 2023).

During the interval period, the important potential risk Vaccine-Associated Enhanced Disease (VAED), including Vaccine-Associated Enhanced Respiratory Disease (VAERD) was removed from the list of

safety concerns in the Comirnaty RMP and PSUR, and will continue to monitor through routine pharmacovigilance.

auteur.

Illustration 209 : Pfizer – Rapport de sécurité 5- PSUR 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 –Résumé des signaux

Table 32. Overview of Signals (at DLP 18 June 2023)

Signal	Signal Status*	Source	Category*	EMA Regulatory Procedure
Sensorineural Hearing Loss	New and ongoing	Enquiry from a competent authority (TGA, Australia)	Not applicable	
Retinal Vascular Occlusion	New and ongoing	Medical Literature	Not applicable	
Menstrual Irregularities	New and ongoing	This expanded focus topic (menstrual irregularities) is undergoing internal review following closure of the PRAC signal for Amenorrhea and Heavy Menstrual Bleeding	Not applicable	
Pemphigus and Pemphigoid[a]	Closed	Enquiry from a competent authority (EMA PRAC)	No Risk	EPITT No. 19859
Myositis	New and closed	Enquiry from a competent authority (EMA PRAC)	No Risk	EPITT No. 19883

a. Pemphigus and Pemphigoid is discussed in the subsection Other Safety Topic not Considered Signals as per PRAC indication [Signal procedure assessment report (EMEA/H/C/005735/SDA/061 - EPITT 19859)].
* Reflects the MAH position in the MAH signal log. This may differ from the position of the competent authority.

Ce ra... copyright e...

Dans la section 1.3.5.8. Late-breaking information - Informations de dernière minute, on apprend qu'un nouveau signal (mastite/gonflement du sein) a été ouvert à la suite d'une demande de l'autorité réglementaire australienne (TGA).
Les signaux en cours (irrégularités menstruelles et perte auditive neurosensorielle) ont été fermés pour absence de risque le 26 juillet 2023 et le 19 juillet 2023, respectivement.

Illustration 210 : Pfizer – Rapport de sécurité 5- PSUR 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 – Signaux de dernière minute

1.3.5.8. Late-breaking information

After the DLP,

- An updated CDS (version 22.0) was made effective on 24 July 2023; this updated version includes the addition of vaccine presentations anticipated for the 2023-2024 new variant (Omicron XBB.1.5), several sections of the CDS have been reformatted to simplify and consolidate the existing information where possible to remove redundancy and repetition. No new information related to the indication, dosing, safety or efficacy/immunogenicity has been added or revised as a result of the consolidation or formatting changes.
- Signals:
  - A new signal (Mastitis/Breast swelling) was opened based upon an enquiry from the Australian regulatory authority (TGA). The signal is ongoing.
  - The ongoing signals (Menstrual irregularities and Sensorineural Hearing Loss) were closed as no risk on 26 July 2023 and on 19 July 2023, respectively.

Le rapport d'analyse des données du 07 mars 2023 intitulé « Taux d'incidence du pemphigus et de la pemphigoïde après l'administration des vaccins COVID-19 » faisait état d'un taux d'incidence augmenté de la pemphigoïde et du pemphigus 90 et 180 jours après la seconde dose de Comirnaty dans la base de données anglaise (IMRD UK).

*Table 5. Standardised incidence rates of new onset pemphigoid or pemphigus **[using narrow endpoint definition]** per 100,000 years of follow-up following exposure to COVID-19 vaccines*

Database	Vaccine	Vaccine window	After receiving first dose			After receiving second dose			After receiving third dose		
			Events*	Follow-up time (person years)	Rate per 100,000 (95% CI)	Events*	Follow-up time (person years)	Rate per 100,000 (95% CI)	Events	Follow-up time (person years)	Rate per 100,000 (95% CI)
IMRD UK	Comirnaty	90-day	6	113,244	5.32 (1.82-11.18)	16	118,999	**12.93 (7.05-20.97)**	<6	-	1.69 (0.33-4.54)
	Spikevax		0	9,259	0.00 (.-.)	0	7,563	0.00 (.-.)	0	2,232	0.00 (.-.)
	Vaxzevria		<6	-	5.75 (1.38-13.48)	12	121,122	11.41 (5.44-19.98)	0	354	0.00 (.-.)
	Comirnaty	180-day	9	133,042	7.37 (3.12-13.84)	29	215,862	**10.84 (7.00-15.68)**	12	122,654	4.41 (2.01-7.85)
	Spikevax		<6	-	3.66 (0.09-17.12)	0	12,939	0.00 (.-.)	0	3,717	0.00 (.-.)
	Vaxzevria		7	109,241	6.94 (2.28-14.44)	25	238,267	**12.11 (7.43-18.10)**	0	643	0.00 (.-.)
THIN® Spain	Comirnaty	90-day	<10	-	20.28 (9.18-37.14)	16	113,759	10.65 (5.93-17.09)	<10	-	3.76 (1.35-7.82)
	Spikevax		<10	-	23.37 (0.00-85.88)	<10	-	8.98 (1.08-28.83)	<10	-	20.45 (4.21-54.59)
	Vaxzevria		<10	-	8.90 (0.00-34.76)	<10	-	1.28 (0.14-4.13)	0	7	0.00 (.-.)
	Comirnaty	180-day	<10	-	18.01 (8.10-33.08)	36	218,673	12.81 (8.79-17.75)	20	48,432	7.19 (4.34-10.94)
	Spikevax		<10	-	25.18 (0.00-81.75)	<10	-	18.99 (7.11-38.14)	<10	-	17.14 (5.54-37.62)
	Vaxzevria		<10	-	7.98 (0.00-31.04)	<10	-	1.14 (0.22-3.06)	0	13	0.00 (.-.)

* **N.B.**: Events that occur within both the first and second vaccine windows were included only in the second vaccine window and the denominator (follow-up time) was also truncated at the second vaccination. Thus, the incidence rate is the rate from 1st vaccination date to the earliest of: 90 days, end of follow-up or next vaccination date.

95% CI: 95% Confidence intervals

Le PSUR 5 a bien inclus cette pathologie mais ne l'a pas classé en signal.
Le deuxième signal apparu concerne la myosite, signal également clôturé.

Le signal Hémorragie post-ménopausique a été initié, confirmé et est en cours.

Le rapport démontre également un **sur-risque de myocardites / péricardites dès 5 ans.**

Literature

During the reporting interval, there were no new significant data received from literature sources.

O/E analysis

Cumulative for myocarditis in the EEA, O/E ratios were above 1 for the following groups (although the 95% CI crossed 1 for some groups)

- 14-day risk window:
  - Males 5+ years
  - Females 5+ years
  - Overall, monovalent dose 1, dose 2, and additional doses
  - Overall
- 21-day risk window:
  - Males 5+ years
  - Females 12+ years
  - Overall, monovalent dose 1, dose 2, and additional doses
  - Overall

Cumulative for myocarditis/pericarditis in the EEA, O/E ratios were above 1 for the following groups (although the 95% CI crossed 1 for some groups)

- 14-day risk window:
  - Males 12-24 years
  - Females 12+ years
  - Overall, monovalent dose 1 and dose 2
  - Overall
- 21-day risk window:
  - Males 12-24 years
  - Females 12-49 years
  - Overall, monovalent dose 2
  - Overall

L'analyse du rapport coût-efficacité jusqu'au 15 mai 2023 a été réalisée pour l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) (définition étroite), l'ADEM et l'encéphalite (définition large), la thyroïdite auto-immune, la myasthénie grave, la polymyalgie rhumatismale et le diabète sucré de type 1. Tous les rapports O/E étaient < 1, sauf pour l'ADEM définition étroite dans les groupes d'âge 18-24 ans, 25-49 ans et 50-59 ans en utilisant la fenêtre de risque de 21 jours (tableau 4) et dans le groupe d'âge 25-49 ans en utilisant la fenêtre de risque de 42 jours (tableau 5) :
L'examen de ces cas et les analyses par groupe d'âge, O/E, et vaccins originaux vs bivalents n'ont pas permis d'identifier de nouvelles informations significatives en matière de sécurité. La surveillance de la sécurité se poursuivra.

Illustration 211 : Pfizer – Rapport de sécurité 5- PSUR 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 –Résumé des signaux

O/E analysis

- O/E analysis through 15 May 2023 was performed for Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)(narrow definition), ADEM and encephalitis (broad definition), Autoimmune thyroiditis, Myasthenia gravis, Polymyalgia rheumatica, and Type 1 diabetes mellitus. All O/E ratios were <1, except for ADEM narrow definition in the 18-24 years, 25-49 years, and 50-59 years age groups using the 21-day risk window (table 4) and in the 25-49 years age group using the 42-day risk window (table 5):

Table 4. Age-Stratified Observed to Expected (O/E) Ratios of Spontaneously Reported Adverse Events of Special Interest (AESI) in European Economic Area Countries and the United States, 21-Day Risk Window, Cumulative Period

	<5 years		5-11 years		12-17 years		18-24 years		25-49 years		50-59 years		60-69 years		70+ years	
AESI	O/E Ratio [a,b,c]	95% CI	O/E Ratio	95% CI	O/E Ratio	95% CI	O/E Ratio	95% CI	O/E Ratio	95% CI	O/E Ratio	95% CI	O/E Ratio	95% CI	O/E Ratio	95% CI
ADEM, narrow definition	0.000	-	0.135	0.016, 0.486	0.493	0.263, 0.843	**1.016**	**0.525, 1.775**	**1.870**	**1.466, 2.352**	**1.473**	**0.970, 2.143**	0.749	0.437, 1.200	0.816	0.491, 1.274
ADEM and encephalitis, broad definition	0.000	-	0.071	0.029, 0.147	0.149	0.097, 0.218	0.098	0.062, 0.145	0.119	0.100, 0.139	0.062	0.047, 0.081	0.042	0.031, 0.054	0.042	0.034, 0.052

Table 5. Age-Stratified Observed to Expected (O/E) Ratios of Spontaneously Reported Adverse Events of Special Interest (AESI) in European Economic Area Countries and the United States, 42-Day Risk Window, Cumulative Period

	<5 years		5-11 years		12-17 years		18-24 years		25-49 years		50-59 years		60-69 years		70+ years	
AESI	O/E Ratio [a,b,c]	95% CI	O/E Ratio	95% CI	O/E Ratio	95% CI	O/E Ratio	95% CI	O/E Ratio	95% CI	O/E Ratio	95% CI	O/E Ratio	95% CI	O/E Ratio	95% CI
ADEM, narrow definition	0.000	-	0.089	0.011, 0.322	0.364	0.204, 0.601	0.741	0.405, 1.243	**1.235**	**0.976, 1.542**	0.882	0.581, 1.284	0.433	0.252, 0.694	0.547	0.343, 0.828
ADEM and encephalitis, broad definition	0.000	-	0.047	0.019, 0.097	0.110	0.074, 0.157	0.074	0.049, 0.106	0.088	0.075, 0.102	0.043	0.033, 0.055	0.029	0.022, 0.036	0.027	0.022, 0.033

MAH's conclusion

No new significant safety information was identified based on the review of these cases and on the analyses by age group, O/E, and original vs bivalent vaccines. Safety surveillance will continue.

Ce document fait l'objet d'un copyright

Le rapport faisait état de 1.7 millions de cas reportés à la pharmacovigilance au 18 décembre 2022 dont 14 945 décès (pages 412 et 413 du PDF).

Concernant les femmes enceintes, le document mentionne toujours :

« Le moment de la vaccination chez une femme enceinte et la réponse immunitaire qui s'ensuit ***peuvent avoir des effets favorables ou défavorables sur l'embryon/le fœtus****. Les conséquences cliniques de l'infection par le SARS-CoV-2 pour la femme et le fœtus pendant la grossesse ne sont pas encore totalement connues et l'état de santé initial de la femme enceinte peut influer à la fois sur l'évolution clinique de sa grossesse et sur la gravité du COVID-19. Ces facteurs et la mesure dans laquelle la femme enceinte peut être exposée au SRAS-Co V-2 influenceront les considérations relatives aux bénéfices et aux risques liés à l'utilisation du vaccin.* »

Illustration 212 : Pfizer – Rapport de sécurité 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 –Informations sur les femmes enceintes

16.4.2. Description of Missing Information

Table 57 describes missing information associated with the use of BNT162b2.

Table 57. Description of Missing Information

Topic	Description
Use in pregnancy and while breast feeding	The safety profile of the vaccine in pregnant and/or breastfeeding women was not studied in the pivotal clinical trial and the maternal clinical trial was terminated early due to participant recruitment difficulties. Many pregnant women have chosen to be vaccinated despite the lack of clinical trial safety data. It will be important to follow these women for pregnancy and birth outcomes. The timing of vaccination in a pregnant woman and the subsequent immune response may have varying favourable or unfavourable impacts on the embryo/foetus. The clinical consequences of SARS-CoV-2 infection to the woman and foetus during pregnancy is not yet fully understood and the pregnant woman's baseline health status may affect both the clinical course of her pregnancy and the severity of COVID-19. These factors and the extent to which the pregnant woman may be at risk of exposure to SARS-CoV-2 will influence the benefit risk considerations for use of the vaccine. Cases indicative of use in pregnancy and while breastfeeding received during the reporting interval are summarised in Section 16.3.5.2 *Use in Pregnant/Lactating Women*.

Concernant les informations manquantes (page 128 du PDF), au 18 juin 2023, le PSUR cite toujours, l'utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes, l'utilisation sur les patients immunodéprimés, l'utilisation chez les patients fragiles avec comorbidités (BPCO, diabète, maladie neurologique chronique, problèmes cardiovasculaires). L'interaction avec d'autres vaccins restait également inconnue ainsi que la tolérance à long terme.

Illustration 213 : Pfizer – Rapport de sécurité 5du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 - Description des informations manquantes

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut

2.4.2. Description of 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

Rapporteur assessment comment:
The information on the missing information has been updated with no consequence on the known safety profile. The missing information remain unchanged.

Lors de la réunion du **19 avril 2023** du Comité consultatif sur les pratiques de vaccination, les CDC ont présenté des données relatives à des analyses supplémentaires d'un **signal de sécurité préliminaire pour les personnes âgées de 65 ans et plus qui ont reçu le vaccin COVID-19 bivalent** de Pfizer-BioNTech, signal identifié à partir du système de surveillance de la sécurité, le Vaccine Safety Datalink (VSD).
https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/cdc-and-fda-identify-preliminary-covid-19-vaccine-safety-signal-persons-aged-65-years-and-older

https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-04-19/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf

Le rapport de sécurité 5 indique qu'un PSUR semestriel supplémentaire devait être soumis, puis un premier PSUR annuel (DLP décembre 2024).

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

13.11 Les chiffres de la pharmacovigilance européenne

Les données de pharmacovigilance du site Eudravigilance sont accessibles sur le site
https://www.adrreports.eu/fr/disclaimer.html
https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+42325700

Concernant le premier vaccin autorisé (COVID-19 MRNA VACCINE PFIZER-BIONTECH (TOZINAMERAN), plus de **1.2 million de cas** ont été rapportés dont près de 40 % par des professionnels de santé. 70 % concernent des femmes et 3 %, les moins de 17 ans. **40 % des cas sont graves.**

12025 cas ont été déclarés pour le vaccin ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (TOZINAMERAN, FAMTOZINAMERAN), 65 % de graves.

7054 cas ont été déclarés pour le vaccin ORIGINAL/OMICRON BA.1 (TOZINAMERAN, RILTOZINAMERAN) avec plus de 50 % de graves

7501 cas ont été déclarés pour le vaccin OMICRON XBB.1.5 (RAXTOZINAMERAN) RAXTOZINAMERAN is 7,550 avec plus de 60 % de graves

Illustration 214 : EMA – Eudravigilance – nombre de cas TOZINAMERAN au 26 mai 2024

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

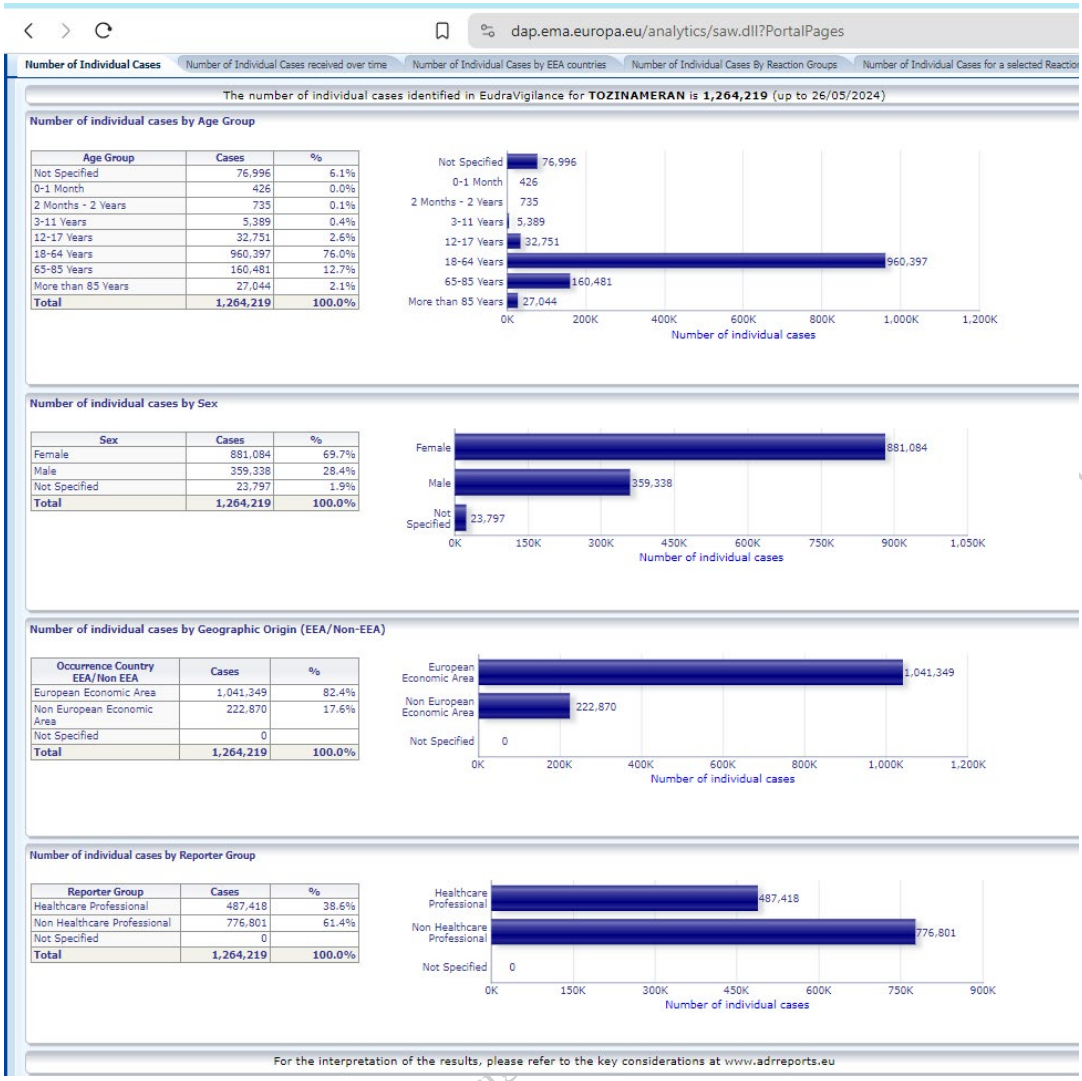
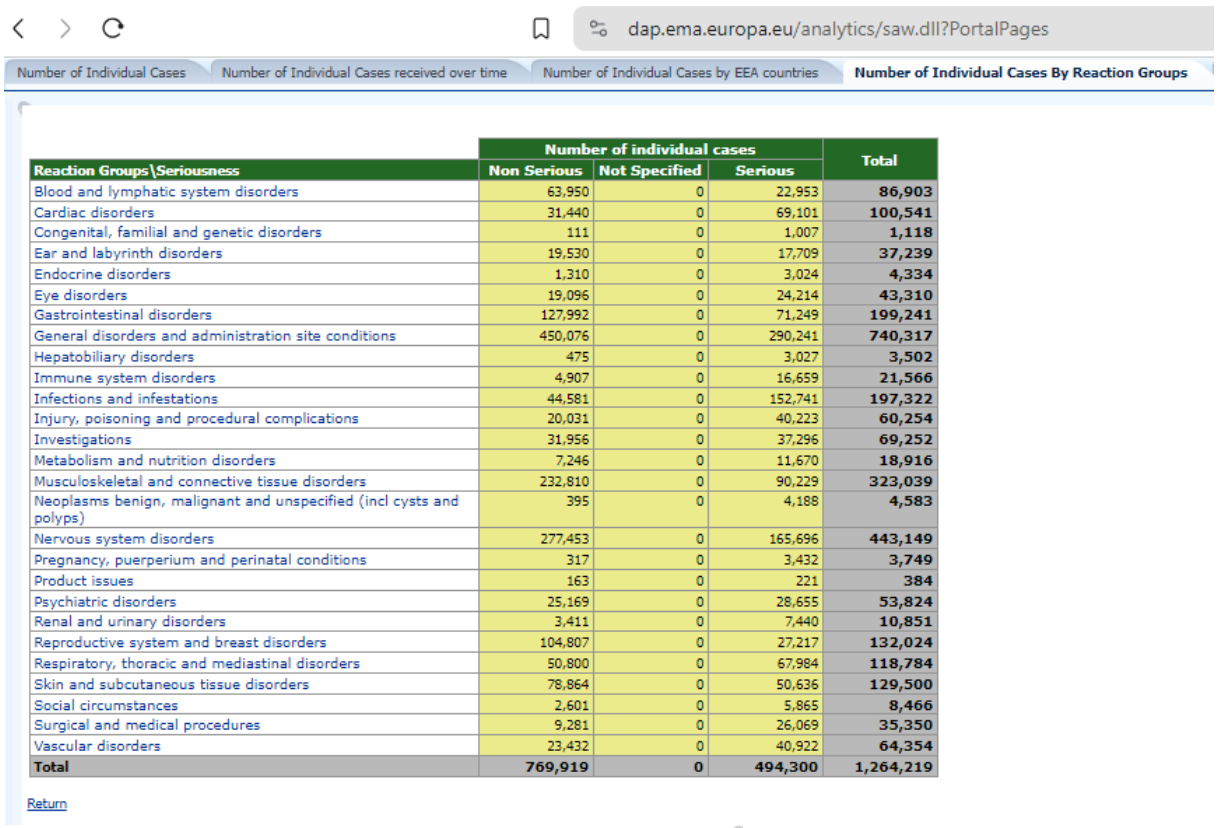


Illustration 215 : EMA – Eudravigilance – nombre de TOZINAMERAN graves par Système Organe au 26 mai 2024

l'auteur.
Ce rapport fait l'objet d'un copyright



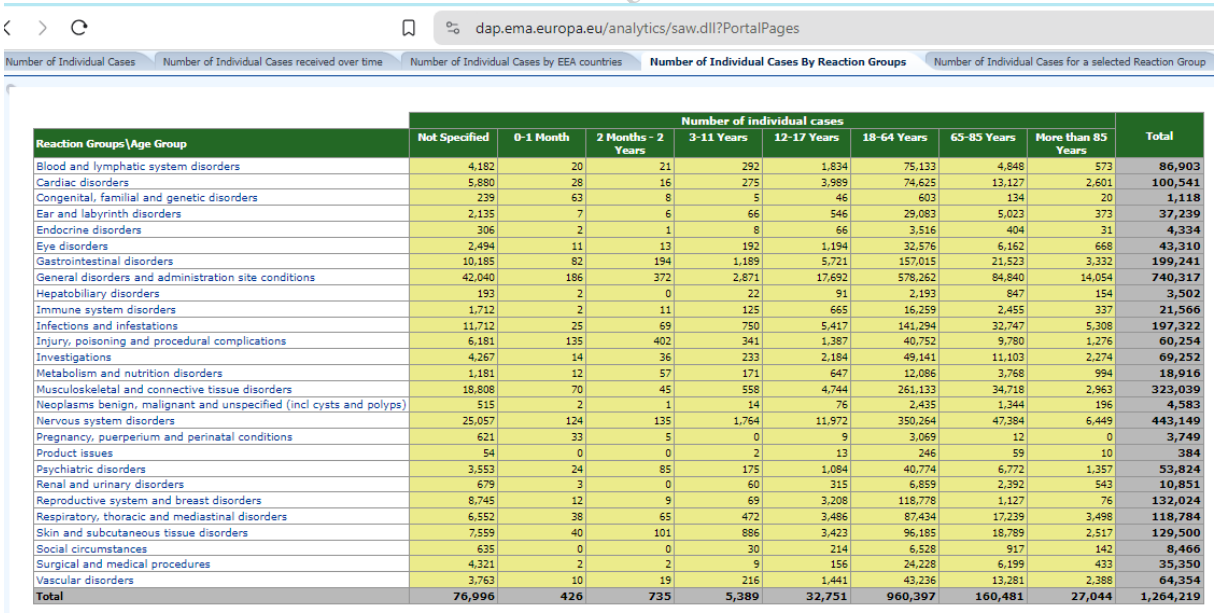
dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages

Number of Individual Cases | Number of Individual Cases received over time | Number of Individual Cases by EEA countries | **Number of Individual Cases By Reaction Groups**

Reaction Groups\Seriousness	Number of individual cases			Total
	Non Serious	Not Specified	Serious	
Blood and lymphatic system disorders	63,950	0	22,953	**86,903**
Cardiac disorders	31,440	0	69,101	**100,541**
Congenital, familial and genetic disorders	111	0	1,007	**1,118**
Ear and labyrinth disorders	19,530	0	17,709	**37,239**
Endocrine disorders	1,310	0	3,024	**4,334**
Eye disorders	19,096	0	24,214	**43,310**
Gastrointestinal disorders	127,992	0	71,249	**199,241**
General disorders and administration site conditions	450,076	0	290,241	**740,317**
Hepatobiliary disorders	475	0	3,027	**3,502**
Immune system disorders	4,907	0	16,659	**21,566**
Infections and infestations	44,581	0	152,741	**197,322**
Injury, poisoning and procedural complications	20,031	0	40,223	**60,254**
Investigations	31,956	0	37,296	**69,252**
Metabolism and nutrition disorders	7,246	0	11,670	**18,916**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	232,810	0	90,229	**323,039**
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	395	0	4,188	**4,583**
Nervous system disorders	277,453	0	165,696	**443,149**
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	317	0	3,432	**3,749**
Product issues	163	0	221	**384**
Psychiatric disorders	25,169	0	28,655	**53,824**
Renal and urinary disorders	3,411	0	7,440	**10,851**
Reproductive system and breast disorders	104,807	0	27,217	**132,024**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	50,800	0	67,984	**118,784**
Skin and subcutaneous tissue disorders	78,864	0	50,636	**129,500**
Social circumstances	2,601	0	5,865	**8,466**
Surgical and medical procedures	9,281	0	26,069	**35,350**
Vascular disorders	23,432	0	40,922	**64,354**
Total	**769,919**	**0**	**494,300**	**1,264,219**

Return

Illustration 216 : EMA – Eudravigilance – nombre de cas TOZINAMERAN par Système Organe et tranche d'âge au 26 mai 2024

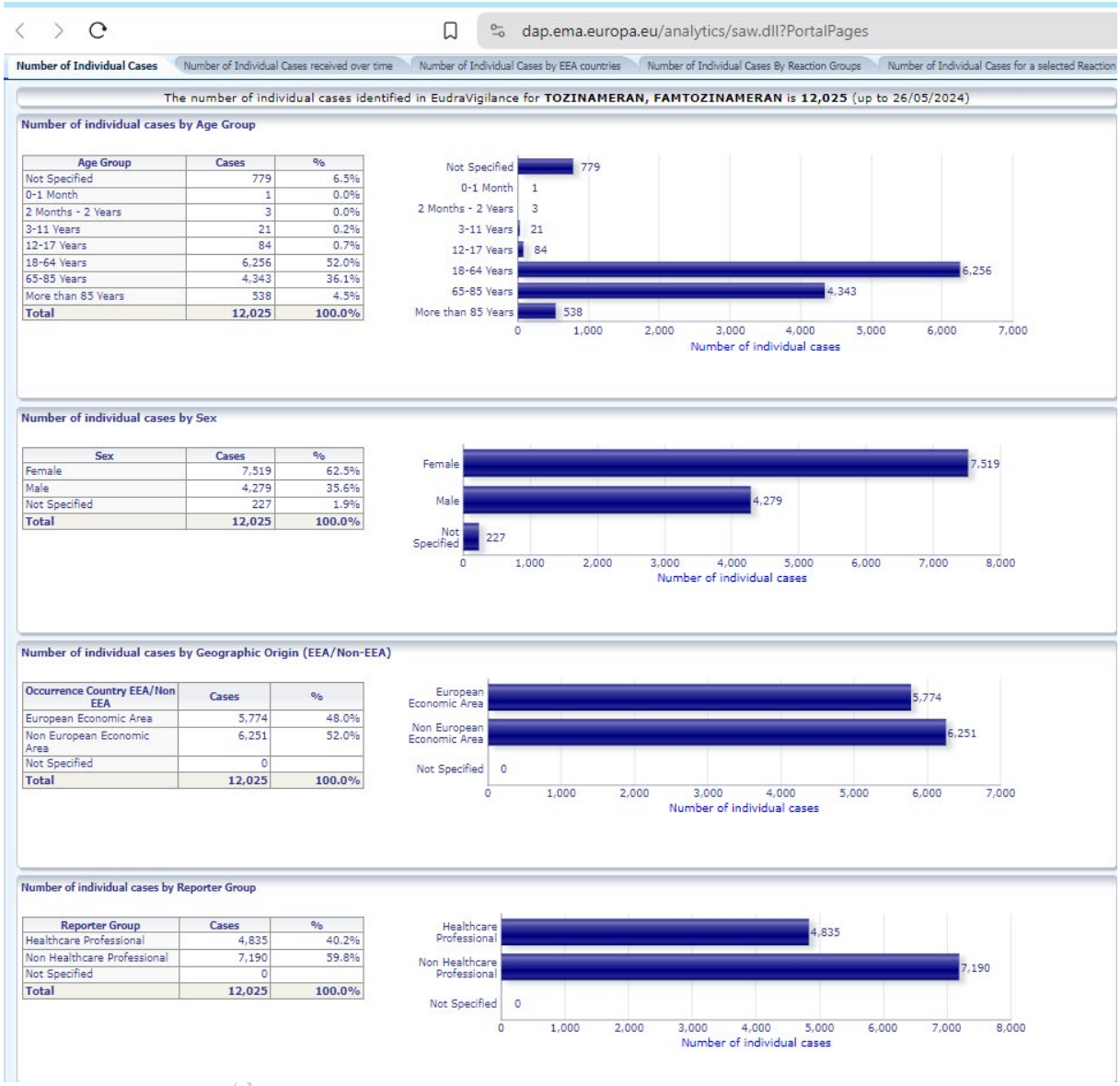


dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages

Number of Individual Cases | Number of Individual Cases received over time | Number of Individual Cases by EEA countries | **Number of Individual Cases By Reaction Groups** | Number of Individual Cases for a selected Reaction Group

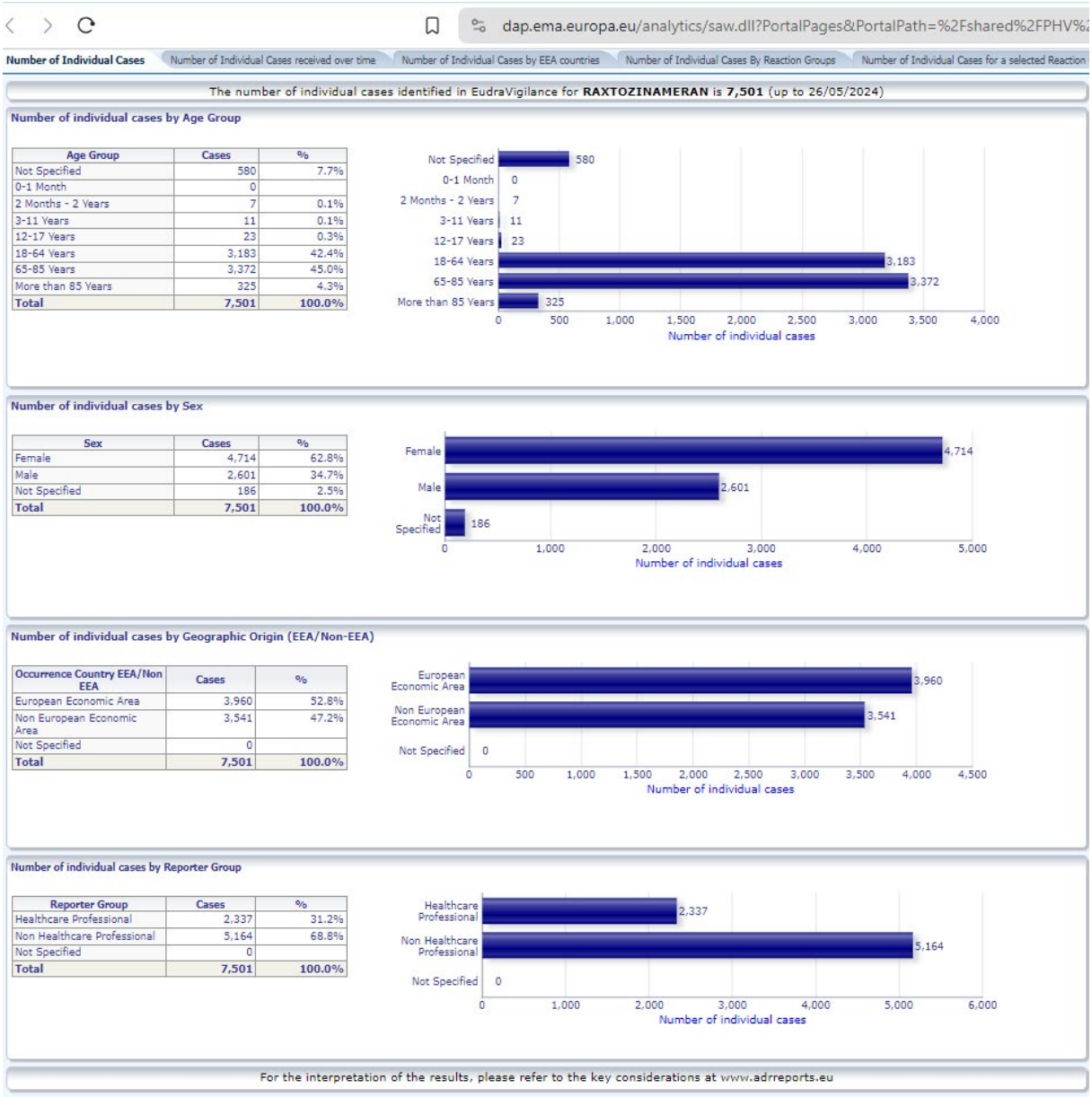
Reaction Groups\Age Group	Number of individual cases								Total
	Not Specified	0-1 Month	2 Months - 2 Years	3-11 Years	12-17 Years	18-64 Years	65-85 Years	More than 85 Years	
Blood and lymphatic system disorders	4,182	20	21	292	1,834	75,133	4,848	573	**86,903**
Cardiac disorders	5,880	28	16	275	3,989	74,625	13,127	2,601	**100,541**
Congenital, familial and genetic disorders	239	63	8	5	46	603	134	20	**1,118**
Ear and labyrinth disorders	2,135	7	6	66	546	29,083	5,023	373	**37,239**
Endocrine disorders	306	2	1	8	66	3,516	404	31	**4,334**
Eye disorders	2,494	11	13	192	1,194	32,576	6,162	668	**43,310**
Gastrointestinal disorders	10,185	82	194	1,189	5,721	157,015	21,523	3,332	**199,241**
General disorders and administration site conditions	42,040	186	372	2,871	17,692	578,262	84,840	14,054	**740,317**
Hepatobiliary disorders	193	2	0	22	91	2,193	847	154	**3,502**
Immune system disorders	1,712	2	11	125	665	16,259	2,455	337	**21,566**
Infections and infestations	11,712	25	69	750	5,417	141,294	32,747	5,308	**197,322**
Injury, poisoning and procedural complications	6,181	135	402	341	1,387	40,752	9,780	1,276	**60,254**
Investigations	4,267	14	36	233	2,184	49,141	11,103	2,274	**69,252**
Metabolism and nutrition disorders	1,181	12	57	171	647	12,086	3,768	994	**18,916**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	18,808	70	45	558	4,744	261,133	34,718	2,963	**323,039**
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	515	2	1	14	76	2,435	1,344	196	**4,583**
Nervous system disorders	25,057	124	135	1,764	11,972	350,264	47,384	6,449	**443,149**
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	621	33	5	0	9	3,069	12	0	**3,749**
Product issues	54	0	0	2	13	246	59	10	**384**
Psychiatric disorders	3,553	24	85	175	1,084	40,774	6,772	1,357	**53,824**
Renal and urinary disorders	679	3	0	60	315	6,859	2,392	543	**10,851**
Reproductive system and breast disorders	8,745	12	9	69	3,208	118,778	1,127	76	**132,024**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6,552	38	65	472	3,486	87,434	17,239	3,498	**118,784**
Skin and subcutaneous tissue disorders	7,559	40	101	886	3,423	96,185	18,789	2,517	**129,500**
Social circumstances	635	0	0	30	214	6,528	917	142	**8,466**
Surgical and medical procedures	4,321	2	2	9	156	24,228	6,199	433	**35,350**
Vascular disorders	3,763	10	19	216	1,441	43,236	13,281	2,388	**64,354**
Total	**76,996**	**426**	**735**	**5,389**	**32,751**	**960,397**	**160,481**	**27,044**	**1,264,219**

Illustration 217 : EMA – Eudravigilance – nombre de cas ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (TOZINAMERAN, FAMTOZINAMERAN) au 26 mai 2024



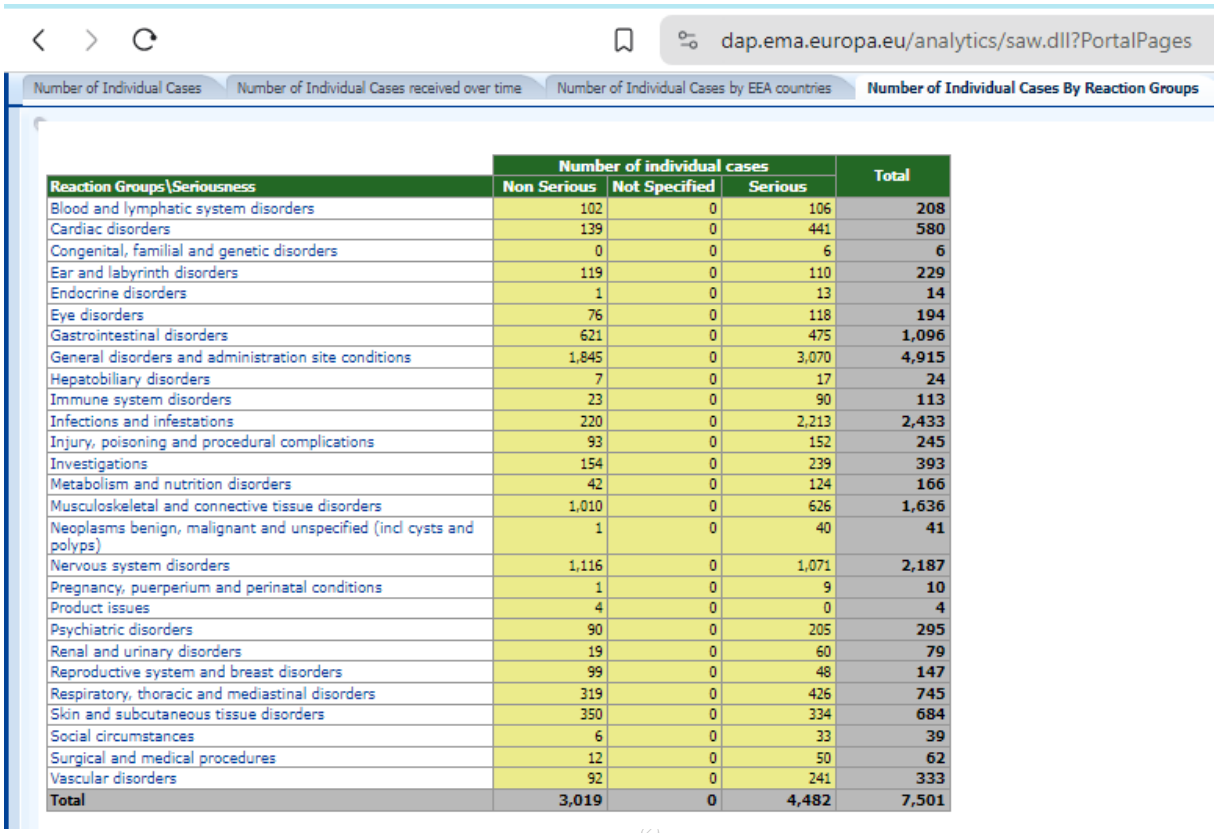
Ce rapport fait l'o

Illustration 218 : EMA – Eudravigilance – nombre de cas OMICRON XBB.1.5 (RAXTOZINAMERAN) au 26 mai 2024



Ce rapport fai

Illustration 219 : EMA – Eudravigilance – nombre de cas graves par Système Organe OMICRON XBB.1.5 (RAXTOZINAMERAN) au 26 mai 2024



Reaction Groups\Seriousness	Number of individual cases			Total
	Non Serious	Not Specified	Serious	
Blood and lymphatic system disorders	102	0	106	**208**
Cardiac disorders	139	0	441	**580**
Congenital, familial and genetic disorders	0	0	6	**6**
Ear and labyrinth disorders	119	0	110	**229**
Endocrine disorders	1	0	13	**14**
Eye disorders	76	0	118	**194**
Gastrointestinal disorders	621	0	475	**1,096**
General disorders and administration site conditions	1,845	0	3,070	**4,915**
Hepatobiliary disorders	7	0	17	**24**
Immune system disorders	23	0	90	**113**
Infections and infestations	220	0	2,213	**2,433**
Injury, poisoning and procedural complications	93	0	152	**245**
Investigations	154	0	239	**393**
Metabolism and nutrition disorders	42	0	124	**166**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1,010	0	626	**1,636**
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	0	40	**41**
Nervous system disorders	1,116	0	1,071	**2,187**
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1	0	9	**10**
Product issues	4	0	0	**4**
Psychiatric disorders	90	0	205	**295**
Renal and urinary disorders	19	0	60	**79**
Reproductive system and breast disorders	99	0	48	**147**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	319	0	426	**745**
Skin and subcutaneous tissue disorders	350	0	334	**684**
Social circumstances	6	0	33	**39**
Surgical and medical procedures	12	0	50	**62**
Vascular disorders	92	0	241	**333**
Total	**3,019**	**0**	**4,482**	**7,501**

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne pe

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

14.1 Le cas de la CRO (Clinical Research Organization) Ventavia

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

Selon le document "**Conformité et inspection Document de réflexion sur la gestion de la qualité basée sur le risque dans les essais cliniques**" disponible sur le site de l'EMA du 18 novembre 2013, les Bonnes Pratiques Cliniques ou BPC sont définies comme **un ensemble de normes éthiques et scientifiques internationalement reconnues pour la conception, la conduite, l'exécution, la surveillance, l'audit, l'enregistrement, l'analyse et le compte rendu des essais cliniques**.
Les BPC de l'ICH exigent, au point 5.1, que le promoteur mette en place et maintienne des systèmes d'assurance et de contrôle de la qualité ; de même, l'article 2 de la directive 2005/28/CE sur les BPC exige la mise en œuvre des procédures nécessaires pour garantir de tous les aspects de l'essai.
Ces procédures de gestion de la qualité ont pour but de garantir que les droits, la sécurité et le bien des sujets de l'essai sont protégés et que les résultats des essais cliniques sont crédibles.
Les mêmes exigences s'appliquent aux organismes de recherche sous contrat (CRO), aux fournisseurs et aux autres prestataires de services auxquels le promoteur a délégué une partie de l'essai.

Les éléments clés du système de qualité sont les suivants

- l'élaboration, la mise en œuvre et la mise à jour de procédures documentées et de méthodes validées ;
- un système de documentation qui préserve et permet d'extraire toute information/documentation (dossiers de qualité, registres de qualité, etc.).pour montrer les actions entreprises, les décisions prises et les résultats.
- formation appropriée du personnel du promoteur ainsi que du personnel des sociétés affiliées, des organisations de recherche sous contrat (CRO), des organismes de recherche sous contrat (ORC) et du personnel de l'entreprise.
- la validation des systèmes informatisés ;
- le contrôle de la qualité, par exemple la surveillance des sites d'essai et des installations techniques centrales sur place et/ou en utilisant des techniques de surveillance centralisée ;
- l'assurance de la qualité, y compris les audits internes et externes réalisés par des auditeurs indépendants.

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

Illustration 220 : EMA - Conformité et inspection Document de réflexion sur la gestion de la qualité basée sur le risque dans les essais cliniques du 18 novembre 2013 – Bonnes Pratiques Cliniques

1. Introduction

Good clinical practice (GCP)[1], is a set of internationally recognised ethical and scientific standards for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analysis, and reporting of clinical trials.

ICH GCP requires in Section 5.1, that the sponsor implements and maintains systems for quality assurance and quality control; similarly the Article 2 of the GCP Directive 2005/28/EC requires the implementation of procedures necessary to secure the quality of every aspect of the trial. The aim of these quality management procedures is to provide assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, and that the results of the clinical trials are credible. The same requirements apply to Contract Research Organisations (CROs), vendors or other service providers to whom the sponsor has delegated any trial related duties and functions of the sponsor.

The key elements of the quality system include:

- documented procedures and validated methods being developed, implemented and kept up-to-date;
- documentation system that preserves and allows for the retrieval of any information/documentation (quality records/essential documents) to show actions taken, decisions made and results;
- appropriate training of sponsor personnel as well as of the personnel in affiliates, at the Contract Research Organisations (CROs), vendors or other service providers and at trial sites;

- validation of computerised systems;
- quality control, for example monitoring of trial sites and central technical facilities on-site and/or by using centralised monitoring techniques;
- quality assurance including internal and external audits performed by independent auditors.

Source: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-risk-based-quality-management-clinical-trials_en.pdf

Ne supportera pas

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'essai[12] « *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 »..

- **<u>De ne pas avoir procédé aux tests PCR pour tous les participants</u> 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.
  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.

Ces éléments constituent donc de graves violations aux Bonnes Pratiques Cliniques
Le document "**Conformité et inspection Document de réflexion sur la gestion de la qualité basée sur le risque dans les essais cliniques**" définit également la notion de risques acceptables comme suit :
"*Les risques peuvent être acceptables* ***<u>s'ils ont un impact limité sur la sécurité et les droits des sujets ainsi que sur l'intégrité et la fiabilité des données</u>****. Si un risque n'est pas acceptable, il doit être réduit par des mesures appropriées d'atténuation des risques. Celles-ci doivent être précisées dans un plan de gestion des risques. Ce dernier doit être revu et adapté en conséquence.*"

Illustration 221 : EMA - Conformité et inspection Document de réflexion sur la gestion de la qualité basée sur le risque dans les essais cliniques du 18 novembre 2013 – Risques acceptables

5.1. Risk mitigation/risk acceptance

Risks might be acceptable if they have limited impact on subject's safety and rights as well as data integrity and reliability.

If a risk is not acceptable, it needs to be reduced by appropriate risk mitigation actions. Those need to be specified in a risk management plan. The latter needs to be reviewed and adapted accordingly.

Ce document est protégé par copyright. Toute publication ou utilisation sans l'accord de l'auteur.

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

Le chapitre 5.2. Limites de tolérance de la qualité indique concernant les Données de l'essai qu'il est necessaire de "tenir compte de la précision, de l'exactitude et du **calendrier des mesures cliniques**. En particulier en fonction de l'importance de la variable en termes d'objectifs de l'essai, y compris la surveillance de la sécurité (**par exemple, l'omission occasionnelle de certaines mesures, ou la réalisation précoce ou tardive de certaines visites d'étude peuvent être moins critiques dans certains cas que dans d'autres**).

1. Trial data

Consider the precision, the accuracy and the timing of clinical measurements. In particular in relation to the importance of the variable in terms of the trial objectives including safety monitoring (e.g. the occasional omission of some measurements, or early or late performance of some study visits may be in some cases less critical than in others).

Les récriminations de Brook Jackson vont dans le sens d'une prise de risques de même que tous les éléments démontrés dans ce document.

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.

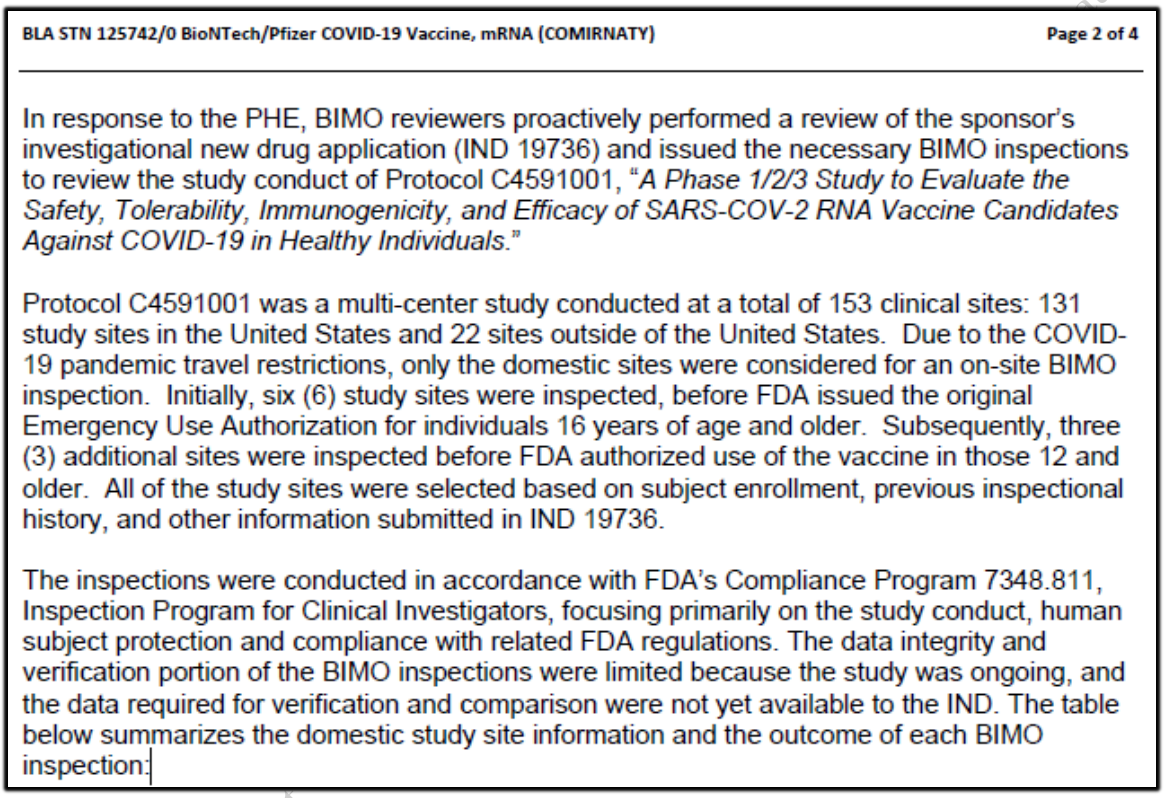
La CRO a publié une déclaration de démenti, affirmant qu'«aucune partie de ses responsabilités professionnelles ne concernait les essais cliniques en cause » mais deux anciens employés de Ventavia corroborent les affirmations de Jackson.
Le recrutement des participants a pourtant été suspendu afin de 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.

Ce document est un objet protégé par droit d'auteur et ne peut être utilisé sans l'accord de l

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 222 : FDA - Audit du 13 août 2021



BLA STN 125742/0 BioNTech/Pfizer COVID-19 Vaccine, mRNA (COMIRNATY) Page 2 of 4

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:

Ce rapport fait l'objet

Illustration 223 : 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 222)

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.

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être

14.2 Le cas de Maddie de Garay

La lettre envoyée à l'agence de santé américaine, la FDA, par l'avocat choisi par la famille, Aaron Siri, spécialisé dans les litiges médicaux nous éclaire sur les effets dont a souffert Maddie: "*Maddie de Garay était une petite fille typique de 12 ans : pleine d'énergie, d'entrain, de mouvements de gymnastique et de danses TikTok. Maddie, ainsi que ses deux frères, a participé à l'essai clinique pédiatrique de Pfizer pour le vaccin COVID-19. Depuis le jour où elle a reçu la deuxième dose du vaccin, la jeune fille pleine de vie que les parents de Maddie avaient connue a disparu, remplacée par une jeune fille qui vit sa vie dans l'agonie" Dans les 24 heures qui ont suivi la réception de sa deuxième dose à l'hôpital pour enfants de Cincinnati, le site d'essai clinique où elle a été recrutée, Maddie a ressenti des douleurs abdominales, musculaires et nerveuses, ainsi que la sensation que quelqu'un lui "arrachait le cœur par le cou", ce qui l'a poussée à se rendre aux urgences*. »

Au cours des trois mois suivants, une **multitude de symptômes sont apparus**: **gastroparésie, tension artérielle irrégulière, rythme cardiaque irrégulier, perte de mémoire, brouillard cérébral, vertiges, évanouissements, crises d'épilepsie, tics verbaux, tics moteurs, perte de sensibilité de la taille aux orteils, faiblesse musculaire, problèmes de vision, problèmes urinaires et cycles menstruels très irréguliers**. Stephanie de Garay en a fait une liste de 23 pages !

Illustration 224 : Lettre de Maître Aaron Siri du 22 octobre 2021

B. Potential Risks in Vaccinating Children for COVID-19

Since it is exceedingly rare for a child to have a permanent injury from being infected with SARS-CoV-2, it must be determined that the vaccine presents even less risk.

1. Maddie de Garay

Maddie de Garay was a typical 12-year-old little girl: full of energy, spunk, gymnastic moves, and TikTok dances. Maddie, along with her two brothers, took part in Pfizer's pediatric clinical trial for the COVID-19 vaccine. Since the day she received the second dose of the vaccine, the vibrant girl Maddie's parents once knew has disappeared, replaced with a girl who lives her life in agony.

Within 24 hours of arriving at the trial site with her dad and receiving her second shot, Maddie developed crippling, scream-inducing pain that landed her in the emergency room. She was experiencing abdominal, muscle, and nerve pain, described as the feeling of someone "ripping [her] heart out through [her] neck."

Over the next three months, Maddie was admitted to the hospital three times, visited doctors and emergency rooms more than that, and developed additional life-changing symptoms including: gastroparesis, erratic blood pressure, erratic heart rate, memory loss, brain fog, dizziness, fainting, seizures, verbal tics, motor tics, loss of feeling from her waist through her toes, muscle weakness, drastic and adverse changes in her vision, urinary retention, loss of bladder control, and the start of and severely irregular menstrual cycles. Maddie currently has an NG tube and uses a wheelchair for assistance.

Source : https://www.sirillp.com/wp-content/uploads/2021/10/Letter-to-Federal-Health-Agencies-Regarding-Maddie-and-Clinical-Trials-for-Children.pdf

La maman de Maddie déclare avoir eu beaucoup de mal à joindre le centre.

Malgré cette liste de symptomes impressionnate, 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 225).

Illustration 225 : 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.

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

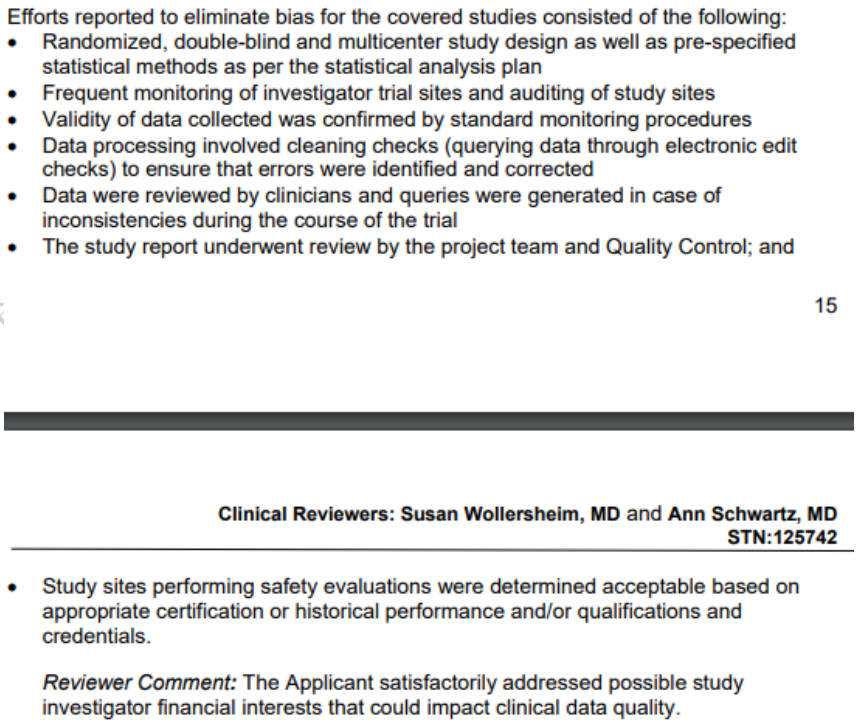
- ***Le traitement des données a donné lieu à des contrôles de nettoyage (interrogation des données par le biais de contrôles électroniques) afin de s'assurer que les erreurs étaient identifiées.***
  Ceci fait référence au travail des data-managers qui éditent des demandes de correction électroniques sur les données manquantes, incomplètes ou incohérentes. Le rapport des docteurs Wollersheim et Schwartz ne relèvent aucun problème concernant les corrections apportées. Pour rappel, il n'y avait aucun problème non plus pour les données du rapport du 10 décembre 2020 dans lequel il manquait 5 décès.

- ***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.

Illustration 226 : Dr Wollersheim & Schwartz - Mémorandum sur l'examen clinique de la BLA – Minimisation des biais



Efforts reported to eliminate bias for the covered studies consisted of the following:

- Randomized, double-blind and multicenter study design as well as pre-specified statistical methods as per the statistical analysis plan
- Frequent monitoring of investigator trial sites and auditing of study sites
- Validity of data collected was confirmed by standard monitoring procedures
- Data processing involved cleaning checks (querying data through electronic edit checks) to ensure that errors were identified and corrected
- Data were reviewed by clinicians and queries were generated in case of inconsistencies during the course of the trial
- The study report underwent review by the project team and Quality Control; and

15

Clinical Reviewers: Susan Wollersheim, MD and **Ann Schwartz, MD**
STN:125742

- Study sites performing safety evaluations were determined acceptable based on appropriate certification or historical performance and/or qualifications and credentials.

  Reviewer Comment: The Applicant satisfactorily addressed possible study investigator financial interests that could impact clinical data quality.

Source *https://www.fda.gov/media/152256/download*

Ce rapport ... ht etre peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

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. »

Illustration 227 : Dr Wollersheim & Schwartz - Mémorandum sur l'examen clinique de la BLA – 4.7 Évaluation des risques et bénéfices

respectively. The excess myocarditis/pericarditis cases and associated hospitalizations and deaths attributable to the vaccine are 196, 196, and 0 per million vaccinated individuals in this age group, respectively. Even with the conservative assumption on the myocarditis/pericarditis death rate, the model predicted 0 deaths associated with myocarditis/pericarditis. The model predicts a higher number of myocarditis/pericarditis-related hospitalizations compared to prevented COVID-19 hospitalizations. However, considering the differential clinical outcomes of the hospitalization from two difference causes, FDA considers the benefits of the vaccine still outweigh the risks for the highest risk group, males 16-17 years old, under this worst-case scenario.

The benefit-risk estimates are limited by uncertainties associated with the dynamics of pandemics. The major uncertainties in benefits are related to potential changes in COVID-19 incidence over time and vaccine efficacy and duration of protection in the face of emerging virus variants. The major risk uncertainty is the data on vaccine-related myocarditis cases and deaths.

Ce rapport fait l'objet d'un
accord de l'auteur.

En résumé,

les « affaires » Ventavia et Maddie de Garay confirment 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 suffit pas 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 et non spécifiques.

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

15 Changement de procédé de fabrication en cours d'essai clinique

Nous savons, grâce au protocole d'étude disponible dans les annexes de la publication du NEJM de décembre 2020, que Pfizer/BioNtech a mis au point un nouveau procédé de fabrication pendant l'essai clinique. Ce "procédé 2" a été mentionné dans l'amendement 7 du protocole du 6 octobre 2020 puis dans l'amendement 8 du 15 octobre 2020 comme indiqué dans l'historique des modifications au protocole.

Illustration 228 : Pfizer – Protocole de l'essai clinique – Historique des modifications au protocole

auteur.

PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines)
Protocol C4591001
Protocol Amendment 9, 29 October 2020

Document History

Document	Version Date	Summary and Rationale for Changes
		• Made various editorial changes.
Protocol amendment 7	06 October 2020	• Reduced the lower age range to include adolescents 12 to 15 years of age and added corresponding objectives. • Removed reference to COVID-19 antibody testing in Section 2.3.2. • Clarified with efficacy estimands and endpoints that last dose refers to second dose. • Added an additional exploratory objective to describe safety and immunogenicity in participants 16 to 55 years of age vaccinated with study intervention produced by manufacturing "Process 1" or "Process 2." • Clarified exclusion criterion 5. • Added Section 6.1.1 to describe manufacturing "Process 1" and "Process 2."
Protocol amendment 8	15 October 2020	• Removed "N-binding antibody" and "SARS-CoV-2 detection by NAAT" as endpoints from the third exploratory objective, as these results are used for the determination of the population, and are not endpoints. • Clarified that the "Process 1" participants included in the descriptive analysis of "Process 1"- and "Process 2"-manufactured study interventions will be selected randomly. • Clarified that surveillance of potential COVID-19 symptoms should continue even if a participant has a positive SARS-CoV-2 test earlier in the study. • Further modified the circumstances in which a local NAAT result may be used in the COVID-19 case definition. • Clarified that for participants who are not in the reactogenicity subset, local reactions and systemic events following vaccination should be detected and reported as AEs. • Clarified that premenarchal females are not WOCBP.

Ce rap

PFIZER CONFIDENTIAL
CT02-GSOP Clinical Protocol Template Phase 1 2 3 4 (05 December 2019)
Page 2

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577
https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2034577/suppl_file/nejmoa2034577_protocol.pdf

Ce changement de procédé de fabrication est également évoqué dans le paragraphe 6.1.1. du protocole.
Il était prévu d'adminitrer les vaccins issus du procédé de fabrication 2 à 250 participants par lot.
Afin de s'assurer que la protection contre le virus était similaire entre les 2 procédés, le protocole prévoyait de comparer les taux d'anticorps des participants ayant reçu le procédé 2 à ceux d'un échantillon de 250 participants tirés au sort parmi les dizaines de milliers de participants vaccinés selon le produit fabriqué avec le procédé 1.
Afin de s'assurer que le procédé 2 ne présentait pas advantage de toxicité que le procédé 1, il s'agissait de comparer les effets indésirables de ces 2 groupes de participants (vaccins fabriqués selon le procédé 1 versus vaccins fabriqués selon le procédé 2).

Illustration 229 : Pfizer – Protocole de l'essai clinique – Procédés de fabrication

6.1.1. Manufacturing Process

The scale of the BNT162b2 manufacturing has been increased to support future supply. BNT162b2 generated using the manufacturing process supporting an increased supply ("Process 2") will be administered to approximately 250 participants 16 to 55 years of age, per lot, in the study. The safety and immunogenicity of prophylactic BNT162b2 in individuals 16 to 55 years of age vaccinated with material generated using the existing manufacturing process "Process 1," and with material from lots generated using the manufacturing process supporting increased supply, "Process 2," will be described.

In brief, the process changes relate to the method of production for the DNA template that RNA drug substance is transcribed from, and the RNA drug substance purification method. The BNT162b2 drug product is then produced using a scaled-up LNP manufacturing process.

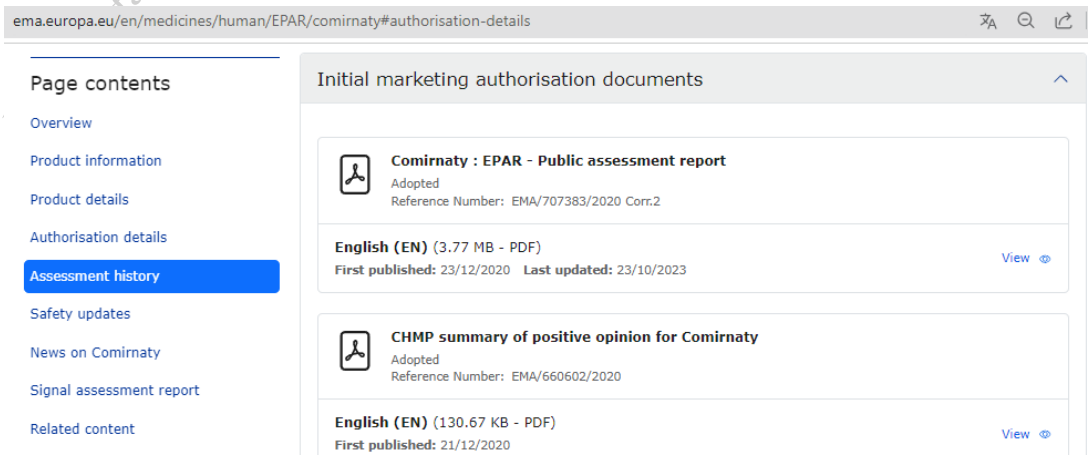
6.1.2. Administration

Participants will receive 1 dose of study intervention as randomized at each vaccination visit (Visits 1 and 4 for Phase 1 participants, Visits 1 and 2 for Phase 2/3 participants) in accordance with the study's SoA. The volume to be administered may vary by vaccine candidate and dose level; full details are described in the IP manual.

PFIZER CONFIDENTIAL
CT02-GSOP Clinical Protocol Template Phase 1 2 3 4 (05 December 2019)
Page 54

Le Rapport d'évaluation de l'EMA (Numéro de procédure: EMEA/H/C/005735/0000) disponible à l'adresse
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf confirmait ce changement de procédé et relevait un certain nombre de problèmes.

Illustration 230 :EMA– Site - Liste des documents initiaux d'autorisation de mise sur le marché



Voici un extrait des observations de l'EMA, chapitre *2.2.2. Substance active, sections « Fabricants », « Validation des procédés » et « Développement des procédés de fabrication* » dont tout citoyen du monde devrait être informé.

L'EMA avait mis en évidence un certain nombre de problèmes concernant les Bonnes Pratiques de Frabrication de la substance active et concernant les sites fabricant et contrôlant le produit fini en vue de la libération des lots.
Le rapport indique : « ***Ces questions ont été classées comme une objection majeure (OM)***. *Après l'obtention d'informations complémentaires de la part des sites et des inspecteurs, l'objection majeure a été considérée comme résolue.* »

Illustration 231 :EMA– Rapport d'évaluation du 19 February 2021 version corr 2 – Fabricants

Manufacturers

The active substance is manufactured and controlled by either Wyeth BioPharma Division, Andover, United States or by BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Germany, and Rentschler Biopharma SE, Laupheim, Germany.

During the procedure, a number of issues were highlighted relating to the GMP status of the manufacture of the active substance and of the testing sites of the finished product for the purpose of batch release. These issues were classified as a Major Objection (MO). After further information was obtained from the sites and inspectors, the MO was considered resolved.

EU GMP certificates for the manufacturing and testing sites were subsequently obtained. In conclusion, appropriate manufacturing authorisations and GMP certificates are in place for all active substance and finished product manufacturing sites.

« *Dans les études de comparabilité,* ***une diminution de l'intégrité de l'ARN a été observée pour les lots initiaux du procédé 2 par rapport aux lots du procédé 1***.

Ce point est abordé plus en détail dans la section suivante sur le développement du processus de fabrication. Après ajustement des paramètres du procédé pour les volumes de CTP et d'ATP, le niveau d'intégrité de l'ARN est plus cohérent et vérifie que les ajustements de volume effectués pour les volumes d'ATP et de CTP fournissent de manière cohérente des résultats reproductibles avec des ***niveaux d'intégrité de l'ARN plus proches des niveaux atteints dans les lots du Procédé 1****. Étant donné que les volumes cibles pour l'ATP et le CTP ont été augmentés, les plages acceptables prouvées (PAR) doivent être ajustées et le dossier mis à jour en conséquence (REC8).*
La robustesse de l'étape de digestion par la DNase n'est pas considérée comme démontrée de manière exhaustive*, bien qu'il y ait un contrôle de routine des impuretés résiduelles de l'ADN au niveau de la substance active.* »

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être

Illustration 232 :EMA– Rapport d'évaluation du 19 February 2021 version corr 2 – Validation des procédés

Process validation

The BNT162b2 active substance manufacturing process has been validated adequately. Consistency in production has been shown on full scale commercial process validation/ process performance qualification batches at all sites. All acceptance criteria for the critical operational parameters and acceptance criteria for the in-process tests are fulfilled demonstrating that the purification process consistently produces active substance of reproducible quality that complies with the predetermined specification and in-process acceptance criteria.

In comparability studies, a decrease in RNA integrity was observed for the initial Process 2 batches compared to Process 1 batches. This is further discussed in the subsequent section on manufacturing process development. After adjustment of process parameters for CTP and ATP volumes, RNA integrity level is more consistent and verify that the volume adjustments made for ATP and CTP volumes consistently provide reproducible results with RNA integrity levels more similar to levels achieved in Process 1 batches. Since the target volumes for ATP and CTP have been increased, the proven acceptable ranges (PARs) ranges need to be adjusted and the dossier updated accordingly **(REC8)**. The robustness of the DNase digestion step is not considered comprehensively demonstrated although there is routine control of residual DNA impurities at the active substance level. It has been confirmed that studies to enhance the robustness of this step are ongoing and these should be reported **(REC7)**. The finalised indirect filter qualification assessment, according to the applicant, already available and should be provided for evaluation **(REC6)**.

Relevant hold times and transport times have been defined and were validated by appropriate studies.

The shipping qualification strategy is described in detail and considers both thermal and mechanical aspects of shipping. The shipping procedures and configuration for transport of frozen AS to the

Source : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf

Ce rapport fait l'objet d'un copyright

« *Les modifications apportées au développement des procédés ont été résumées de manière adéquate.*
Deux procédés de fabrication de la substance active ont été utilisés au cours de l'historique du développement : le procédé 1 (matériel d'essai clinique) et le procédé 2 (procédé commercial).

Des détails sur les différences entre les procédés, la justification des changements et les résultats d'une étude de comparabilité sont fournis. Les principaux changements entre les versions du procédé de fabrication de la substance active ont été décrits dans le dossier.

Les résultats de l'analyse des lots montrant la comparabilité entre les lots cliniques et non cliniques sont fournis. ***Une caractérisation supplémentaire des espèces liées au produit et de leur relation avec les spécifications du produit final sera fournie en tant qu'obligation spécifique.***

Les électrophérogrammes présentés montrent des similitudes dans le profil des pics des espèces d'ARN, mais certaines différences entre les procédés 1 et 2 ont également été notées. ***On ne peut donc pas conclure que les procédés permettent d'obtenir des espèces identiques. »***
Il est probable que les espèces fragmentées ne donneront pas lieu à des protéines exprimées, en raison de leur faible stabilité et de leur faible efficacité de traduction (voir ci-dessous).

Toutefois, le manque de données expérimentales sur <u>l'ARN tronqué et les protéines exprimées</u> ne permet pas de tirer une conclusion définitive et nécessite une caractérisation plus poussée.

Par conséquent, des données de caractérisation supplémentaires restent à fournir en tant qu'obligation spécifique (SO1).
En ce qui concerne l'extrémité 5' de l'AS, la caractérisation par chromatographie liquide haute performance en phase inversée - UV et spectrométrie de masse (LC- UV/MS) a confirmé que les structures 5' capsulées et non capsulées sont les mêmes, mais qu'il y a un léger glissement vers des niveaux de capsulation 5' plus élevés dans le procédé 2. L'attribut de qualité déclaré "ARN coiffé-intact" est destiné à refléter la proportion de molécules d'ARN dans la substance active qui sont des molécules entièrement intactes et qui possèdent la coiffe 5'-. Il convient de noter que l'ARN capuchonné intact n'est pas mesuré, mais seulement calculé à partir des résultats des tests d'intégrité de la coiffe 5'- et du % d'ARN. ***Par conséquent, cet argument ne peut à lui seul confirmer la comparabilité du procédé 2 par rapport au procédé 1, et des données de caractérisation supplémentaires ainsi qu'une justification des spécifications ont été demandées***. »

Illustration 233 :EMA– Rapport d'évaluation du 19 February 2021 version corr 2 – Développement des procédés de fabrication

Manufacturing process development

Process development changes were adequately summarised. Two active substance processes have been used during the development history; Process 1 (clinical trial material) and Process 2 (commercial process). Details about process differences, justification for making changes, and results from a comparability study are provided. The major changes between active substance process versions were described in the dossier.

Batch analysis results showing comparability between non-clinical and clinical batches are provided. Additional characterization of product-related species and their relation to final product specifications will be provided as a specific obligation.

Electropherograms were presented demonstrating similarities in the peak pattern of RNA species, but some differences between Process 1 and 2 were also noted. It can therefore not be concluded that identical species are obtained by the processes. It is likely that the fragmented species will not result in expressed proteins, due to their expected poor stability and poor translational efficiency (see below). However, the lack of experimental data on the truncated RNA and expressed proteins does not permit a definitive conclusion and needs further characterisation. Therefore, additional characterisation data remain to be provided as a specific obligation **(SO1)**.

Regarding the 5′ cap end of the AS, reversed phase high performance liquid chromatography-UV and mass spectrometry (LC- UV/MS) characterisation confirmed that the 5'-capped and uncapped structures are the same but that there is a slight shift towards higher 5'-capping levels in Process 2. The reported quality attribute 'capped-intact RNA' is intended to reflect the proportion of the RNA molecules in the active substance that are a fully intact molecule and have the 5′-cap. It is noted that the capped-intact RNA is not measured, but only calculated from the results of 5′-cap and %RNA integrity tests. Therefore, this argument alone cannot fully confirm the comparability of Process 2 versus Process 1, and further characterisation data and justification of specifications were requested.

Source : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf

Le procédé de fabrication 2 ne permet donc pas d'obtenir le produit utilisé lors de l'essai Clinique, l'Agence européenne ayant d'ailleurs demandé de plus amples investigations.

Le Rapport d'évaluation de la mesure post-autorisation du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) du 20/05/2021 (document EMA/CHMP/284816/2021 REC 027 Comirnaty) documente que le processus de fabrication était loin d'être finalisé en mai 2021.

« *REC7 : Le titulaire de l'AMM doit fournir les résultats des études réalisées pour améliorer la robustesse de l'étape de digestion de la DNase dans le processus de fabrication de la substance active.*
La recommandation numéro 7 visant à fournir les résultats des études réalisées pour améliorer la robustesse de l'étape de digestion par la DNase n'a été que partiellement satisfaite. ***Des actions supplémentaires sont nécessaires pour répondre à la recommandation 7, notamment la soumission d'un résumé détaillé des résultats des études et l'inclusion de ces données dans le module 3.2.5.2.5 du dossier d'ici la fin du deuxième trimestre 2021****. Il a également été recommandé que les recommandations 3 et 7 soient regroupées. »*

Illustration 234 :EMA– Rapport d'évaluation de la mesure post-autorisation du Comité des médicaments à usage humain – Fabrication non satisfaisante

4. Overall conclusion

The Recommendation number 7 is only considered as partly fulfilled.

☐ **PAM fulfilled (all commitments fulfilled) - No further action required**

☒ **PAM not fulfilled (not all commitments fulfilled) and further action, as specified below, required by the end of second quarter 2021**

Recommendation number 7 to provide the results of the studies performed to enhance the robustness of the DNase digestion step has only been partly fulfilled. Further actions are required to fulfil Recommendation 7 including submission of a detailed summary of the results from the studies and inclusion of these data in Module 3.2.S.2.5 of the dossier by the end of second quarter 2021.
It also recommended that Recommendations 3 and 7 are grouped.

Source: https://www.docdroid.net/71rc66n/assessment-report-for-the-post-authorization-measure-rec-027-pdf

Dans une réponse à la demande **FOI 23/510 de Mr Nick Hunt**, la Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) du Royaume-Uni a attesté que *« le premier lot clinique contenant la substance médicamenteuse du processus 2 a été administré le 19 octobre 2020 aux États-Unis*».

Illustration 235 : MHRA answer to FOI 23/510 – Confirmation of process used in real life

i) whether the relevant information was identified

The original responses directed you to the clinical data repository hosted by the EMA. The review finds that the responses were not compliant with the Act and did not provide or address the specific information that your questions asked for.

At internal review, we hope to be able to provide direct responses and address the questions which you raise directly.

> ***Request 1 : please can you tell me if any human was vaccinated (in UK or elsewhere) using 'Process 2' product prior to 2 December 2020, and if so, when and where.***

Answer:
This information was not held at the time of your request; this should have been indicated under section 1(1)(a).

Further to this, we can advise that Pfizer/BioNTech confirmed that the first clinical batch which contained process 2 drug substance was dosed 19th October 2020 in US.

Source : https://assets.publishing.service.gov.uk/media/661516fbeb8a1b68a805e364/Further_response_FOI_23-510_internal_review_redacted_.pdf

Illustration 236 : Pfiser – Base de données – Listing des participants ayant reçu le procédé de fabrication 2

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1133 11331522	1133	42	EE8493	400484	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	11-nov-20
C4591001 1133 11331524	1133	53	EE8493	400491	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1133 11331527	1133	40	EE8493	400538	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	11-nov-20
C4591001 1133 11331528	1133	40	EE8493	400539	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	11-nov-20
C4591001 1133 11331529	1133	37	EE8493	400583	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	11-nov-20
C4591001 1133 11331532	1133	36	EE8493	400606	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1133 11331533	1133	48	EE8493	400657	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	11-nov-20
C4591001 1133 11331535	1133	40	EE8493	400585	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	11-nov-20
C4591001 1133 11331536	1133	44	EE8493	400655	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	11-nov-20
C4591001 1133 11331538	1133	29	EE8493	400609	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	11-nov-20
C4591001 1133 11331542	1133	49	EE8493	400799	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	01DEC2020
C4591001 1133 11331545	1133	51	EE8493	400786	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331546	1133	52	EE8493	400792	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331548	1133	33	EE8493	400803	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331550	1133	42	EE8493	400835	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331551	1133	47	EE8493	400830	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	18-nov-20

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1133 11331554	1133	54	EE8493	400850	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331556	1133	54	EE8493	400852	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331557	1133	33	EE8493	400892	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331560	1133	55	EE8493	400899	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331563	1133	53	EE8493	400949	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331564	1133	37	EE8493	400951	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331565	1133	36	EE8493	400983	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331567	1133	29	EE8493	400984	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331570	1133	38	EE8493	400990	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331573	1133	50	EE8493	400993	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331574	1133	52	EE8493	401014	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1133 11331575	1133	50	EE8493	401015	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331578	1133	39	EE8493	401242	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	18-nov-20
C4591001 1133 11331580	1133	47	EE8493	401237	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331582	1133	38	EE8493	401252	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331585	1133	45	EE8493	401259	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331587	1133	22	EE8493	401280	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331589	1133	54	EE8493	401284	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1133 11331592	1133	41	EE8493	401296	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331594	1133	44	EE8493	401291	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331595	1133	49	EE8493	401298	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331596	1133	48	EE8493	401309	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331601	1133	46	EE8493	401299	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331602	1133	22	EE8493	401315	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331606	1133	54	EE8493	401339	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331609	1133	20	EE8493	401341	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331610	1133	39	EE8493	401358	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	17-nov-20
C4591001 1133 11331613	1133	45	EE8493	401362	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331614	1133	38	EE8493	401382	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331618	1133	46	EE8493	401390	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331621	1133	54	EE8493	401409	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331622	1133	50	EE8493	401413	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331625	1133	39	EE8493	401418	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331626	1133	41	EE8493	401419	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331629	1133	52	EE8493	401445	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331630	1133	35	EE8493	401441	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1133 11331633	1133	37	EE8493	401453	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	01DEC2020
C4591001 1133 11331636	1133	55	EE8493	401460	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	30-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331638	1133	45	EE8493	401468	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	30-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331639	1133	42	EE8493	401471	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	30-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331640	1133	22	EE8493	401483	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	30-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331642	1133	53	EE8493	401482	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	30-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331645	1133	30	EE8493	401490	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	30-oct-20	19-nov-20
C4591001 1133 11331648	1133	27	EE8493	401499	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	02-nov-20	23-nov-20
C4591001 1135 11351440	1135	44	EE8493	400193	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1135 11351443	1135	43	EE8493	400201	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1135 11351444	1135	39	EE8493	400221	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1135 11351445	1135	55	EE8493	400222	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351449	1135	30	EE8493	400257	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1135 11351452	1135	39	EE8493	400264	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	09-nov-20
C4591001 1135 11351453	1135	30	EE8493	400295	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	12-nov-20
C4591001 1135 11351455	1135	44	EE8493	400297	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1135 11351457	1135	35	EE8493	400317	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351460	1135	29	EE8493	400326	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1135 11351461	1135	25	EE8493	400316	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1135 11351462	1135	44	EE8493	400327	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1135 11351465	1135	45	EE8493	400386	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	11-nov-20
C4591001 1135 11351468	1135	46	EE8493	400395	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	11-nov-20
C4591001 1135 11351470	1135	43	EE8493	400413	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	11-nov-20
C4591001 1135 11351472	1135	53	EE8493	400414	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	11-nov-20
C4591001 1135 11351475	1135	38	EE8493	400442	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	12-nov-20
C4591001 1135 11351476	1135	44	EE8493	400437	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	11-nov-20
C4591001 1135 11351480	1133	55	EE8493	400467	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351482	1135	43	EE8493	400468	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	11-nov-20
C4591001 1135 11351483	1135	37	EE8493	400495	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	12-nov-20
C4591001 1135 11351486	1135	23	EE8493	400499	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351488	1135	24	EE8493	400546	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351490	1135	53	EE8493	400551	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351491	1135	18	EE8493	400574	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351494	1135	55	EE8493	400575	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351495	1135	26	EE8493	400616	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351498	1135	21	EE8493	400624	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1135 11351502	1135	55	EE8493	400695	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	12-nov-20
C4591001 1135 11351503	1135	55	EE8493	400644	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351505	1135	52	EE8493	400641	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351508	1135	53	EE8493	400688	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351509	1135	41	EE8493	400698	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351512	1135	37	EE8493	400700	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	24-oct-20	12-nov-20
C4591001 1135 11351513	1135	24	EE8493	400710	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	24-oct-20	12-nov-20
C4591001 1135 11351518	1135	29	EE8493	400712	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	24-oct-20	12-nov-20
C4591001 1135 11351520	1135	42	EE8493	400723	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	24-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351521	1135	37	EE8493	400728	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	24-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351522	1135	20	EE8493	400734	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	24-oct-20	12-nov-20
C4591001 1135 11351523	1135	29	EE8493	400738	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	24-oct-20	.
C4591001 1135 11351528	1135	42	EE8493	400757	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	24-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351529	1135	25	EE8493	400756	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	24-oct-20	16-nov-20
C4591001 1135 11351530	1135	37	EE8493	400752	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	24-oct-20	12-nov-20
C4591001 1135 11351531	1135	51	EE8493	400763	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	24-oct-20	13-nov-20
C4591001 1135 11351536	1135	49	EE8493	400859	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1135 11351537	1135	29	EE8493	400867	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1135 11351539	1135	35	EE8493	400861	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1135 11351540	1135	35	EE8493	400902	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1135 11351541	1135	45	EE8493	400869	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	17-nov-20
C4591001 1135 11351545	1135	39	EE8493	400910	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1135 11351546	1135	49	EE8493	400998	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1135 11351548	1135	54	EE8493	401005	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1135 11351550	1135	30	EE8493	401033	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	17-nov-20
C4591001 1135 11351553	1135	52	EE8493	401043	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	18-nov-20
C4591001 1135 11351554	1135	49	EE8493	401073	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1135 11351556	1135	19	EE8493	401079	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1135 11351559	1135	51	EE8493	401099	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1135 11351560	1135	26	EE8493	401101	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1135 11351562	1135	48	EE8493	401105	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1135 11351565	1135	39	EE8493	401112	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1135 11351568	1135	33	EE8493	401144	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1135 11351569	1135	54	EE8493	401147	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1135 11351571	1135	41	EE8493	401154	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1135 11351572	1135	37	EE8493	401153	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1146 11461267	1146	45	EE8493	400002	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	19-oct-20	09-nov-20
C4591001 1146 11461269	1146	55	EE8493	400003	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	19-oct-20	10-nov-20
C4591001 1146 11461271	1146	26	EE8493	400015	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	19-oct-20	09-nov-20
C4591001 1146 11461272	1146	48	EE8493	400017	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	19-oct-20	12-nov-20
C4591001 1146 11461275	1146	52	EE8493	400026	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	19-oct-20	11-nov-20
C4591001 1146 11461278	1146	24	EE8493	400033	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	19-oct-20	09-nov-20
C4591001 1146 11461279	1146	46	EE8493	400038	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	11-nov-20
C4591001 1146 11461281	1146	55	EE8493	400046	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	10-nov-20
C4591001 1146 11461284	1146	32	EE8493	400064	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	09-nov-20
C4591001 1146 11461286	1146	50	EE8493	400085	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	12-nov-20
C4591001 1146 11461287	1146	50	EE8493	400069	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	12-nov-20
C4591001 1146 11461289	1146	23	EE8493	400091	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	12-nov-20
C4591001 1146 11461292	1146	19	EE8493	400128	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	12-nov-20
C4591001 1146 11461294	1146	54	EE8493	400131	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1146 11461295	1146	46	EE8493	400145	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1146 11461296	1146	38	EE8493	400150	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	13-nov-20
C4591001 1146 11461299	1146	46	EE8493	400169	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1146 11461301	1146	51	EE8493	400174	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	09-nov-20

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1146 11461304	1146	49	EE8493	400237	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1146 11461305	1146	32	EE8493	400235	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1146 11461307	1146	39	EE8493	400279	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1146 11461308	1146	30	EE8493	400281	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	11-nov-20
C4591001 1146 11461312	1146	49	EE8493	400344	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	10-nov-20
C4591001 1146 11461313	1146	46	EE8493	400345	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	13-nov-20
C4591001 1146 11461315	1146	46	EE8493	400362	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	12-nov-20
C4591001 1146 11461316	1146	22	EE8493	400363	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	11-nov-20
C4591001 1146 11461320	1146	51	EE8493	400401	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	12-nov-20
C4591001 1146 11461321	1146	35	EE8493	400403	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	12-nov-20
C4591001 1146 11461323	1146	45	EE8493	400445	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	13-nov-20
C4591001 1146 11461326	1146	45	EE8493	400455	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	11-nov-20
C4591001 1146 11461327	1146	22	EE8493	400469	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1146 11461329	1146	29	EE8493	400471	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1146 11461332	1146	25	EE8493	400517	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	11-nov-20
C4591001 1146 11461333	1146	25	EE8493	400518	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1146 11461336	1146	50	EE8493	400627	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1146 11461337	1146	45	EE8493	400628	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1146 11461340	1146	35	EE8493	400771	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	04DEC2020
C4591001 1146 11461341	1146	48	EE8493	400773	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	17-nov-20
C4591001 1146 11461344	1146	52	EE8493	400806	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1146 11461346	1146	31	EE8493	400808	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	18-nov-20
C4591001 1146 11461348	1146	49	EE8493	400913	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1146 11461351	1146	25	EE8493	400922	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	18-nov-20
C4591001 1146 11461354	1146	27	EE8493	400946	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1146 11461355	1146	35	EE8493	400947	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1146 11461356	1146	33	EE8493	401045	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1146 11461359	1146	40	EE8493	401055	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	18-nov-20
C4591001 1146 11461361	1146	48	EE8493	401061	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1146 11461363	1146	54	EE8493	401062	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	16-nov-20
C4591001 1146 11461367	1146	45	EE8493	401121	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	28-oct-20	18-nov-20
C4591001 1146 11461368	1146	47	EE8493	401124	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	28-oct-20	16-nov-20
C4591001 1146 11461369	1146	52	EE8493	401165	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	28-oct-20	16-nov-20
C4591001 1146 11461371	1146	36	EE8493	401166	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	28-oct-20	19-nov-20
C4591001 1146 11461372	1146	21	EE8493	401178	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	28-oct-20	16-nov-20
C4591001 1146 11461374	1146	35	EE8493	401180	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	28-oct-20	17-nov-20

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1146 11461378	1146	18	EE8493	401219	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	17-nov-20
C4591001 1146 11461380	1146	35	EE8493	401224	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	30-nov-20
C4591001 1146 11461381	1146	49	EE8493	401226	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1146 11461382	1146	40	EE8493	401232	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	17-nov-20
C4591001 1146 11461386	1146	49	EE8493	401323	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	18-nov-20
C4591001 1146 11461388	1146	51	EE8493	401332	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	17-nov-20
C4591001 1146 11461390	1146	53	EE8493	401351	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	17-nov-20
C4591001 1146 11461393	1146	36	EE8493	401355	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	17-nov-20
C4591001 1146 11461395	1146	46	EE8493	401393	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	18-nov-20
C4591001 1146 11461398	1146	49	EE8493	401397	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1170 11701376	1170	48	EE8493	400053	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	10-nov-20
C4591001 1170 11701377	1170	47	EE8493	400057	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	10-nov-20
C4591001 1170 11701378	1170	43	EE8493	400074	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	10-nov-20
C4591001 1170 11701381	1170	47	EE8493	400083	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	10-nov-20
C4591001 1170 11701383	1170	49	EE8493	400101	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	10-nov-20
C4591001 1170 11701384	1170	34	EE8493	400106	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	10-nov-20
C4591001 1170 11701388	1170	45	EE8493	400115	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	10-nov-20
C4591001 1170 11701389	1170	30	EE8493	400117	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	09-nov-20

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1170 11701390	1170	38	EE8493	400139	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	09-nov-20
C4591001 1170 11701392	1170	19	EE8493	400141	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	20-oct-20	09-nov-20
C4591001 1170 11701395	1170	52	EE8493	400159	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1170 11701396	1170	55	EE8493	400161	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1170 11701398	1170	43	EE8493	400182	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1170 11701400	1170	44	EE8493	400184	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1170 11701402	1170	49	EE8493	400205	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1170 11701404	1170	42	EE8493	400213	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	23-nov-20
C4591001 1170 11701407	1170	22	EE8493	400245	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	12-nov-20
C4591001 1170 11701408	1170	51	EE8493	400246	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	12-nov-20
C4591001 1170 11701410	1170	34	EE8493	400265	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	11-nov-20
C4591001 1170 11701412	1170	34	EE8493	400272	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	21-oct-20	12-nov-20
C4591001 1170 11701417	1170	54	EE8493	400311	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	12-nov-20
C4591001 1170 11701418	1170	33	EE8493	400312	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	10-nov-20
C4591001 1170 11701421	1170	41	EE8493	400356	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	12-nov-20
C4591001 1170 11701422	1170	46	EE8493	400358	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	09-nov-20
C4591001 1170 11701424	1170	46	EE8493	400379	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	10-nov-20
C4591001 1170 11701426	1170	41	EE8493	400381	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	12-nov-20

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1170 11701428	1170	44	EE8493	400426	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	11-nov-20
C4591001 1170 11701430	1170	17	EE8493	400431	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	22-oct-20	11-nov-20
C4591001 1170 11701432	1170	37	EE8493	400508	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1170 11701433	1170	36	EE8493	400511	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1170 11701435	1170	41	EE8493	400554	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	10-nov-20
C4591001 1170 11701437	1170	44	EE8493	400556	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1170 11701441	1170	52	EE8493	400596	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	10-nov-20
C4591001 1170 11701442	1170	29	EE8493	400598	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	12-nov-20
C4591001 1170 11701443	1170	54	EE8493	400663	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	12-nov-20
C4591001 1170 11701444	1170	22	EE8493	400664	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1170 11701447	1170	28	EE8493	400673	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	23-oct-20	13-nov-20
C4591001 1170 11701450	1170	50	EE8493	400678	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	13-nov-20
C4591001 1170 11701451	1170	26	EE8493	400818	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	13-nov-20
C4591001 1170 11701452	1170	31	EE8493	400825	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	13-nov-20
C4591001 1170 11701456	1170	42	EE8493	400879	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1170 11701457	1170	41	EE8493	400880	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1170 11701459	1170	46	EE8493	400928	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	17-nov-20
C4591001 1170 11701460	1170	39	EE8493	400931	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20

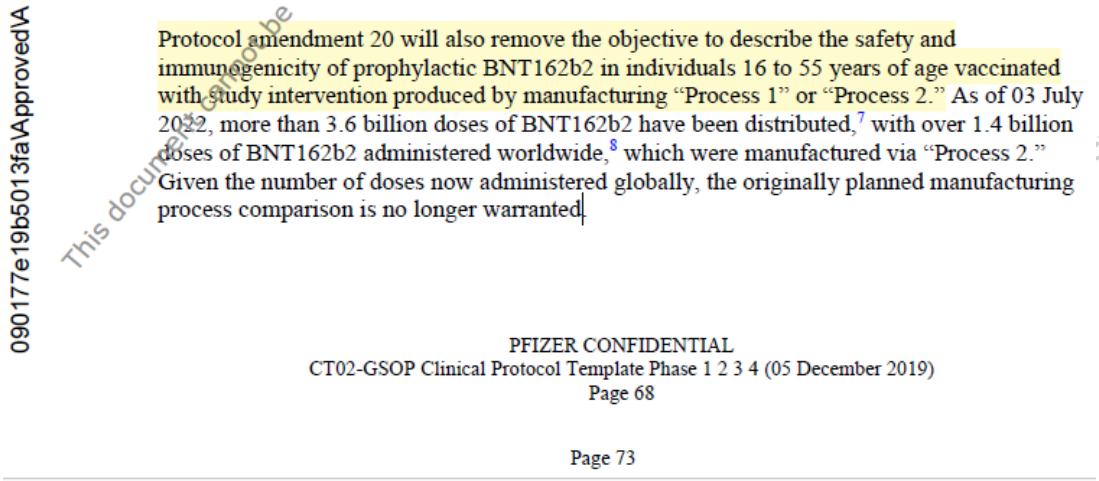
Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1170 11701463	1170	51	EE8493	400964	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1170 11701466	1170	31	EE8493	400969	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1170 11701467	1170	39	EE8493	401021	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	26-oct-20	16-nov-20
C4591001 1170 11701469	1170	43	EE8493	401025	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1170 11701471	1170	30	EE8493	401081	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	18-nov-20
C4591001 1170 11701473	1170	30	EE8493	401086	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	18-nov-20
C4591001 1170 11701475	1170	34	EE8493	401129	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1170 11701476	1170	52	EE8493	401133	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	27-oct-20	17-nov-20
C4591001 1170 11701480	1170	37	EE8493	401193	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	28-oct-20	17-nov-20
C4591001 1170 11701481	1170	55	EE8493	401194	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	28-oct-20	18-nov-20
C4591001 1170 11701483	1170	55	EE8493	401206	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	28-oct-20	19-nov-20
C4591001 1170 11701485	1170	27	EE8493	401210	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	28-oct-20	24-nov-20
C4591001 1170 11701488	1170	44	EE8493	401266	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	17-nov-20
C4591001 1170 11701490	1170	46	EE8493	401271	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	19-nov-20
C4591001 1170 11701491	1170	41	EE8493	401369	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	20-nov-20
C4591001 1170 11701493	1170	44	EE8493	401378	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	29-oct-20	20-nov-20
C4591001 1170 11701496	1170	47	EE8493	401434	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	30-oct-20	19-nov-20
C4591001 1170 11701498	1170	37	EE8493	401440	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	30-oct-20	20-nov-20

Unique Subject Identifier	Study Site Identifier	Age at Vaccination	lot	RANDNOn	Description of Planned Arm	Description of Actual Arm	Vaccination Date 01	Vaccination Date 02
C4591001 1170 11701500	1170	47	EE8493	401506	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	30-oct-20	20-nov-20
C4591001 1170 11701501	1170	48	EE8493	401509	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	BNT162b2 Phase 2/3 (30 mcg)	30-oct-20	20-nov-20

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être utilisé sans l'accor

Les comparaisons entre les procédés 1 et 2 censées vérifier la comparabilité des profils de tolérance et des anticorps, ont été purement et simplement annulées par l'amendement 20 du protocole de septembre 2022 comme le stipule la section 2.2. Background (Contexte).

Illustration 237 :Pfizer– Protocole final du 15 septembre 2022 – Amendement 20 – Annulation des comparaison procédés 1 & 1



090177e19b5013fa\Approved\A

Protocol amendment 20 will also remove the objective to describe the safety and immunogenicity of prophylactic BNT162b2 in individuals 16 to 55 years of age vaccinated with study intervention produced by manufacturing "Process 1" or "Process 2." As of 03 July 2022, more than 3.6 billion doses of BNT162b2 have been distributed,[7] with over 1.4 billion doses of BNT162b2 administered worldwide,[8] which were manufactured via "Process 2." Given the number of doses now administered globally, the originally planned manufacturing process comparison is no longer warranted.

PFIZER CONFIDENTIAL
CT02-GSOP Clinical Protocol Template Phase 1 2 3 4 (05 December 2019)
Page 68

Page 73

This document cannot be

"*Le protocole amendé 20 supprimera également l'objectif de décrire la sécurité et l'immunogénicité du BNT162b2 prophylactique chez les individus de 16 à 55 ans vaccinés avec les produit à l'étude issus des processus de fabrication "Processus 1" ou "Processus 2". Au 3 juillet 2022, plus de 3,6 milliards de doses de BNT162b2 ont été distribuées, avec plus de 1,4 milliard de doses de BNT162b2 administrées dans le monde, qui ont été fabriquées via le "Processus 2".* ***Compte tenu du nombre de doses désormais administrées dans le monde entier, la comparaison initialement prévue des processus de fabrication n'est plus justifiée.***"

En dépit des innombrables recommandations présentes dans l'industrie pharmaceutique afin de s'assurer de la sécurité des personnes, les différentes autorisations ont donc été délivrées sans qu'aucun résultat d'efficacité, de tolerance ou d'immunogénécité (dosage des anticorps) n'ait été fourni, laissant CROIRE à la population qu'elle recevait le vaccin aux 95 % d'efficacité annoncée.

Le 14 octobre 2021, le Rapport d'évaluation du CHMP sur le groupe d'extension de l'autorisation de mise sur le marché et les modifications COMIRNATY - Numéro de procédure : EMEA/H/C/005735/X/0044/G mentionne un **nouveau changement de procédé de fabrication avec l'introduction de la trométhamine ou Tris.**

Illustration 238 : EMA – CMPH du 14 octobre 2021– Nouveau produit

Ce rapport est l'objet d'un copyright et ne peut être utilisé

The new Ready-to-Use (RTU) formulation is based on the current approved vaccine except that:

- The formulation buffer has been changed from phosphate buffered saline to Tris buffer without sodium chloride and potassium chloride while maintaining the same target pH.
- The RNA concentration is lower.
- The finished product does not require dilution for administration.

There are no changes to the active substance, or the lipids used to produce the lipid nanoparticles (LNPs) in the bulk finished product.

Both the applied RTU formulation (Tris/Sucrose finished product) and the approved concentrate (PBS/Sucrose finished product) are administered intramuscularly (IM), 30 µg doses (0.3 mL).

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-x-0044-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf

La liste des ingrédients du nouveau vaccin est présentée dans le tableau ci-dessous

Illustration 239 : EMA – CMPH du 14 octobre 2021– Listes des ingrédients du nouveau produit

The composition of the finished product, including quality standard, function, concentration and amount per dose are given in Table 2.

Table 2 *Composition of BNT162b2 Tris/Sucrose Finished Product, Multi-dose Vial (225 µg/vial)*

Name of Ingredients	Reference to Standard	Function	Concentration (mg/mL)	Amount per 0.3 mL dose
BNT162b2 drug substance	In-house specification	Active ingredient	0.1	30 µg
ALC-0315	In-house specification	Functional lipid	1.43	0.43 mg
ALC-0159	In-house specification	Functional lipid	0.18	0.05 mg
DSPC	In-house specification	Structural lipid	0.31	0.09 mg
Cholesterol	Ph. Eur.	Structural lipid	0.62	0.19 mg
Sucrose	USP-NF, Ph. Eur.	Cryoprotectant	103	31 mg[b]
Tromethamine (Tris base)	USP-NF, Ph. Eur.	Buffer component	0.20	0.06
Tris (hydroxymethyl) aminomethane hydrochloride (Tris HCl)	In-house specification	Buffer component	1.32	0.4
Water for Injection	USP-NF, Ph. Eur.	Solvent/vehicle	q.s.	q.s.

Le 19 novembre 2021, la FDA approuvait cette nouvelle formulation **sans le moindre résultat d'essais cliniques mais sur la base d'une étude de comparabilité sur trois lots de produits finis Tris/Sucrose pour les tests de stabilité ICH par rapport au produit fini PBS/Sucrose actuellement approuvé comme l'indique la section « *Démonstration de la comparabilité* ».**

Illustration 240 : FDA – Memorandum du 19 november 2021 – Nouvelle formulation pour les jeunes enfants

Ce rapport fait l'objet d'un copyright de l'auteur.

exposure to SARS-CoV-2. Then, on October 20, 2021, the FDA authorized the use of a heterologous booster dose for currently available (i.e., FDA-authorized or approved) COVID-19 vaccines. On October



29, 2021, based on additional clinical trial data, the FDA further amended the EUA to authorize use of a Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine 2-dose primary series in children 5 through 11 years of age. In the October 29, 2021 revision, FDA also authorized a manufacturing change to include an additional formulation of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine that uses tromethamine (Tris) buffer instead of phosphate buffered saline (PBS) used in the originally authorized Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine.[1] Pfizer-BioNTech's currently authorized indication is for active immunization to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals age 5 years and older.

Source: https://www.fda.gov/media/154357/download

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

L'avis du CMPH met en évidence l'absence de données d'efficacité et de tolérance, les comparaisons de produit n'ayant eu lieu que sur les lots de produits.

« *Les comparaisons utilisées pour évaluer la comparabilité ont été effectuées en utilisant les critères d'acceptation des spécifications du produit fini, les critères d'acceptation de comparabilité prédéterminés à partir des données historiques des tests de libération pour* ***94 lots de produits finis*** *PBS/Sucrose ainsi que des tests de caractérisation étendus incluant un lot de référence bien caractérisé (EL8983).*
Les données de libération du produit fini Tris/Sucrose et les résultats des essais de caractérisation étendue ont démontré que les lots de produits finis Tris/Sucrose sont comparables aux lots de PBS/Sucrose homologués, avec seulement quelques différences mineures qui ne devraient pas avoir d'impact sur l'efficacité et l'innocuité du produit. *Les trois lots de produits finis Tris/Sucrose soumis à des tests de stabilité ont satisfait à toutes les spécifications de libération du produit fini Tris/Sucrose. Ces trois lots ont également satisfait aux critères d'acceptation établis pour les tests de caractérisation étendus.* »

Notez le « *quelques différences mineures qui ne devraient pas avoir d'impact sur l'efficacité et l'innocuité du produit. » !*

Illustration 241 : EMA – CMPH du 14 octobre 2021 – Démonstration de la comparabilité

Demonstration of comparability

A comparability study has been performed for three primary Tris/Sucrose finished product lots for ICH stability testing compared to the currently approved PBS/Sucrose finished product. Comparisons used to evaluate comparability were made using the finished product specification acceptance criteria, to pre-determined comparability acceptance criteria from historical release test data for 94 PBS/Sucrose finished product lots as well as to extended characterization testing including a well-characterized reference lot (EL8983).

Tris/Sucrose finished product release data and the extended characterization testing results demonstrated that the Tris/Sucrose finished product lots are comparable to the registered PBS/Sucrose lots, with only few and minor differences noted that are not expected to impact efficacy and safety. All three Tris/Sucrose finished products lots for stability testing met all of the release specifications for the Tris/Sucrose finished product. These three lots also met the established acceptance criteria for the extended characterization testing.

The design of the comparability study utilized for the ICH stability lots has been repeated for three commercial scale PPQ lots. The release data and the extended characterization testing results demonstrated that the Tris/Sucrose PPQ lots product lots are comparable to the registered PBS/Sucrose lots, with only few and minor differences noted that are not expected to impact efficacy and safety. All three Tris/Sucrose PPQ lots met all of the release specifications for the Tris/Sucrose finished product. These three PPQ lots also met the established acceptance criteria for the extended characterization testing.

La composition du produit a donc été modifiée pour les jeunes enfants sans qu'aucun résultat d'essai n'ait été fourni et sans avoir aucune preuve de l'absence d'impact sur l'efficacité et la tolérance.
Bien qu'aucun patient n'ait reçu cette nouvelle formulation, l'introduction de la tométhamine n'a pas donné lieu à une modification du Plan de Gestion des Risques.

Illustration 242 : EMA – CMPH du 14 octobre 2021 – Démonstration de la comparabilité

2.7. Risk Management Plan

2.7.1. Safety concerns

No change in this section in the RMP submitted with this application.

2.7.2. Pharmacovigilance plan

The MAH has included a discussion on the potential for medication errors with the new formulation. In response to the two outstanding issues, the MAH confirmed that the existing and the new formulation would co-exist on the EU market until the end of 2022, and that adequate measures have been put in place to monitor and report any emerging trend in the pattern of reporting that might be related to the new formulation.

No change in the additional pharmacovigilance activities proposed in the RMP submitted with this application.

2.7.3. Risk minimisation measures

No change in this section in the RMP submitted with this application.

2.7.4. Conclusion

The CHMP considered that the risk management plan version 2.4 is acceptable.

Concernant le premier changement de procédé de fabrication, il est possible de comparer les effets indésirables des deux procédés de fabrication à partir de la base de données rendue publique.
Il s'agit de conserver les participants âgés de 16 à 55 ans recrutés uniquement sur le territoire américain par les sites 1133, 1135, 1146, 1170 ayant reçu le lot EE8493 tels qu'identifiés par Joshu Guetzlov et faisant partie de la population de tolérance.
Les participants du procédé de fabrication 2 ont tous été recrutés par des centres américains, nous comptons 146 (57.9%) hommes et 106 (42.1%) de femmes âgés de 16 à 55 ans (50 % ont moins de 42 ans), majoritairement de race blanche (80.6%). 100 (19.8%) ont des comorbidités et 165 (32.7%) sont obèses. 22 (4.4%) avaient déjà eu un COVID-19 confirmé par sérologie avant leur participation à l'essai clinique. A noter que le laboratoire n'a pas considéré l'obésité comme étant une comorbidité.

Afin de tirer au sort des participants au profil similaire parmi ceux ayant reçu le procédé de fabrication 1, nous avons sélectionné uniquement les patients recrutés par des centres aux Etats-Unis dans la même classe d'âge.

Les événements indésirables recueillis après les doses 3 et 4 ont été supprimés de l'analyse ainsi que ceux qui débutent avant la première vaccination.

Plusieurs tirages au sort ont été réalisés

- En fixant la proportion de participants avec comorbités
- En fixant la proportion d'hommes et de femmes
- En fixant la proportion d'obèses

L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel SAS®, utilisé pour la réalisation des tableaux et graphiques des différents rapports soumis aux autorités de santé.

La procédure **SURVEYSELECT** de SAS® a été utilisée pour les différents tirages au sort des 252 participants ayant reçu le vaccin issu du procédé de fabrication 1 dit matériel de l'essai clinique.

Les résultats fournis concernent le nombre de participants avec au moins un

- Événement indésirable émergent sous traitement (Treatment emergent AE)
- Événement indésirable grave (Serious Adverse Event)
- Événement indésirable menaçant le pronostic vital (AE leading to life threatening)
- Événement indésirable entraînant un retrait prématuré (AE leading to premature withdrawal)
- Événement indésirable entraînant le décès (AE leading to death)
- Événement indésirable lié au produit (AE related)
- Événement indésirable de Grade 3 ou 4
- Événement indésirable persistant ou entraînant une incapacité/disabilité significative
- Événement indésirable nécessitant une hospitalisation ou un augmentation de la durée d'hospitalisation

Des tests du Chi-2 ont été réalisés afin de comparer les proportions de participants avec au moins un effet indésirable et au moins un effet indésirable relié au produit entre les proceeds pour chaque type d'événement.

Illustration 243 : Comparaison des effets indésirables des 2 procédés de fabrications- échantillon 1 – Fixation % de comorbidités

		BNT162 b2 Process1 N=252	**BNT162 b2 Process2 N=252**	**Total N=504**	**p-value**
Treatment emergent AE (TE AE)	N	**86 (34.1%)**	**155 (61.5%) X 1.8**	241 (47.8%)	p <.0001 (chi-square)
TE Serious Adverse Event	N	5 (2.0%)	0	5 (1.0%)	
TE AE leading to life threatening	N	0	0	0	
TE AE leading to premature withdrawal	N	0	0	0	
TE AE leading to death	N	0	0	0	
TE AE related	N	**66 (26.2%)**	**148 (58.7%) X 2.2**	214 (42.5%)	p <.0001 (chi-square
TE AE Grade 3 or 4	N	0	0	0	
TE AE Persist or Signif Disability/Incapacity	N	0	0	0	
TE AE Requires or Prolongs Hospitalization	N	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)	

Ce document ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

Illustration 244 : Comparaison des effets indésirables des 2 procédés de fabrications- échantillon 2 – Fixation % de comorbidités

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504	p-value
Treatment emergent AE (TE AE)	N	**74 (29.4%)**	**155 (61.5%) X 2.1**	229 (45.4%)	p <.0001 (chi-square)
TE Serious Adverse Event	N	0	0	0	
TE AE leading to life threatening	N				
TE AE leading to premature withdrawal	N	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	
TE AE leading to death	N				
TE AE related	N	**53 (21.0%)**	**148 (58.7%) X 2**	201 (39.9%)	p <.0001 (chi-square
TE AE Grade 3 or 4	N	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)	
TE AE Persist or Signif Disability/Incapacity	N	0	0	0	
TE AE Requires or Prolongs Hospitalization	N	0	0	0	

Illustration 245 : Comparaison des effets indésirables des 2 procédés de fabrications- échantillon 3 – Fixation % d'hommes et de femmes

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504	p-value
Treatment emergent AE (TE AE)	N	**74 (29.4%)**	**155 (61.5%) X 2.1**	229 (45.4%)	p <.0001 (chi-square)
TE Serious Adverse Event	N	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	
TE AE leading to life threatening	N	0	0	0	
TE AE leading to premature withdrawal	N	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	
TE AE leading to death	N	0	0	0	
TE AE related	N	**54 (21.4%)**	**148 (58.7%) X 2.7**	202 (40.1%)	p <.0001 (chi-square
TE AE Grade 3 or 4	N	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)	
TE AE Persist or Signif Disability/Incapacity	N	0	0	0	
TE AE Requires or Prolongs Hospitalization	N	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	

Ce document ne peut être utilisé

Illustration 246 : Comparaison des effets indésirables des 2 procédés de fabrications- échantillon 4 – Fixation % d'hommes et de femmes

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504	p-value
Treatment emergent AE (TE AE)	N	**77 (30.6%)**	**155 (61.5%) X 2**	**232 (46.0%)**	p <.0001 (chi-square)
TE Serious Adverse Event	N	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	
TE AE leading to life threatening	N	0	0	0	
TE AE leading to premature withdrawal	N	0	0	0	
TE AE leading to death	N	0	0	0	
TE AE related	N	**61 (24.2%)**	**148 (58.7%) X 2.4**	209 (41.5%)	p <.0001 (chi-square
TE AE Grade 3 or 4	N	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	
TE AE Persist or Signif Disability/Incapacity	N	0	0	0	
TE AE Requires or Prolongs Hospitalization	N	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	

Illustration 247 : Comparaison des effets indésirables des 2 procédés de fabrications- échantillon 5 – Fixation % d'obèses

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504	p-value
Treatment emergent AE (TE AE)	N	**75 (29.8%)**	**155 (61.5%) X 2**	230 (45.6%)	p <.0001 (chi-square)
TE Serious Adverse Event	N	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	
TE AE leading to life threatening	N	0	0	0	
TE AE leading to premature withdrawal	N	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	
TE AE leading to death	N	0	0	0	
TE AE related	N	51 (20.2%)	148 (58.7%)	199 (39.5%)	p <.0001 (chi-square
TE AE Grade 3 or 4	N	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)	
TE AE Persist or Signif Disability/Incapacity	N	0	0	0	
TE AE Requires or Prolongs Hospitalization	N	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	

Ce rapport

Illustration 248 : Comparaison des effets indésirables des 2 procédés de fabrications- échantillon 6 – Fixation % d'obèses

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504	p-value
Treatment emergent AE (TE AE)	N	**83 (32.9%)**	**155 (61.5%)**	238 (47.2%)	p <.0001 (chi-square)
TE Serious Adverse Event	N	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	
TE AE leading to life threatening	N	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	
TE AE leading to premature withdrawal	N	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	
TE AE leading to death	N	0	0	0	
TE AE related	N	**68 (27.0%)**	**148 (58.7%)**	216 (42.9%)	p <.0001 (chi-square
TE AE Grade 3 or 4	N	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)	
TE AE Persist or Signif Disability/Incapacity	N	0	0	0	
TE AE Requires or Prolongs Hospitalization	N	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	

498 effets indésirables sont reportés pour le procédé 2 concernant 155 participants soit, 61.5 %. Parmi les participants du procédé 2, nous ne comptons aucun effet indésirable grave, donc aucun événement fatal ou ayant engagé le pronostic vital ou ayant mené à une hospitalisation.

Les tableaux par système organe et terme préférés (cf Annexes) mettent en évidence une augmentation très importante des pathologies suivantes : frissons, fatigue, douleur, pyrexie, myalgie, céphalée, diarrhée, arthralgie, le produit issu du procédé 2 provoquant une réaction plus importante du corps.
Les calculs montrent que les deux procédés ne sont pas identiques en terme de toxicité.

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être utilisé sa

En résumé,

Le laboratoir Pfizer a modifié le procédé de fabrication de son vaccin entre la phase d'étude et sa mise sur le marché en octobre 2020. Le Procédé 1 est clairement identifié comme « matériel d'essai clinique », tandis que le Procédé 2 est désigné comme « procédé commercial ».

Le 19 février 2021, le Comité des médicaments à usage humain (CMPH) de l'EMA a soulevé des **objections MAJEURES concernant les Bonnes Pratiques de Fabrication**.

Malgré les comparaisons de lots fournies, il n'est PAS formellement prouvé que les deux procédés aboutissent à la production du même produit.

Pour s'assurer que la protection contre le virus était similaire entre les deux procédés de fabrication, le protocole prévoyait de comparer les niveaux d'anticorps des participants ayant reçu des vaccins du Procédé 2 avec ceux d'un échantillon tiré au sort de 250 participants parmi les dizaines de milliers vaccinés avec le produit fabriqué selon le Procédé 1.

Pour garantir que le Procédé 2 ne présentait pas plus de toxicité que le Procédé 1, le protocole d'octobre 2020 avait l'intention de comparer les effets indésirables entre les deux groupes de participants (ceux ayant reçu des vaccins fabriqués selon le Procédé 1 par rapport à ceux du Procédé 2).

Ces analyses ont été entièrement annulées par l'amendement 20 du protocole.

L'analyse de la toxicité du Procédé 2, après avoir tiré au sort plusieurs échantillons de 252 participants ayant reçu des vaccins fabriqués selon le Procédé 1 et les avoir comparés au Procédé 2, a démontré que **le Procédé 2 causait au moins deux fois plus d'effets indésirables attribués au produit par Pfizer par rapport au Procédé 1.**

En conséquence, en décembre 2020, la population a reçu sans le savoir un produit sans AUCUNE donnée sur l'efficacité, l'immunogénicité ou la tolérance.

En octobre 2021, un nouveau changement de composition a été soumis à la FDA concernant les vaccins pour les jeunes enfants (enfants âgés de 5 à 11 ans).

Une fois de plus, l'autorisation a été accordée par la FDA et l'EMA sans aucun résultat sur l'efficacité et la sécurité.

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

16 Conclusion générale

Ce rapport complète et remplace le rapport écrit en janvier 2022 dont les conclusions ont été présentés le 5 avril 2022 à l'OPECST et le 1er juillet 2022 à l'ANSM.

Il a été établi après examens des éléments suivants concernant les vaccins BNT162b2, BNT162b2 Bivalent (Original et Omicron BA.1) (tozinameran/riltozinameran), le vaccin BNT162b2 Bivalent (Original et Omicron BA.4/BA.5) (tozinameran/famtozinameran) du laboratoire Pfizer/BioNtech.

- Rapport clinique du 10 décembre 2020 – Analyse intermédiaire à 3 mois sur les plus de 16 ans

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

- Analyse intermédiaire à 6 mois sur les plus de 16 ans du 15 septembre 2021 :

NewEngland Journal of Medecine
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34525277/
https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2110345

- Rapport clinique sur la 3ème dose ou booster du 17 septembre 2021 :

https://www.fda.gov/media/152161/download.

- Rapport clinique final sur les plus de 16 ans du 28 juillet 2023

https://mega.nz/file/XJ5mGTQY#6sGKu79MXyJXxhiWlEYOOrxeuea1wSTRMO01cppULOQ

- Rapport clinique sur la population des adolescents âgés de 12 à 15 ans du 9 avril 2021

https://www.fda.gov/media/148542/download

- Rapport clinique sur la population des enfants âgés de 5 à 11 ans du 26 Octobre 2021

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

- Rapport clinique sur les enfants âgés de 6 mois à moins de 5 ans des 14-15 juin 2022

https://www.fda.gov/media/159193/download

- Résultats des essais sur les vaccins bivalents

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/rapport_evaluation_place_des_vaccins_cominarty_bivalents_original.omicron_ba.1_et_original._omicron_ba.4-5.pdf

- Plans successifs de Gestion des Risques

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

- Base de données rendue publique sur décision judiciaire

https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/10/125742_S1_M1_meeting-correspondence.pdf

- Les documents de l'essai sur les femmes enceintes

https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/94/NCT04754594/Prot_000.pdf
https://clinicaltrials.gov/study/NCT04754594?tab=history&a=24#version-content-panel

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

- Conformité et inspection Document de réflexion sur la gestion de la qualité basée sur le risque dans les essais cliniques

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-risk-based-quality-management-clinical-trials_en.pdf

- Rapports de sécurité PSUR

https://tkp.at/wp-content/uploads/2023/10/OCR_R-Comirnaty-19-Dec-2020-To-18-June-2021-PSUR-1_body.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/comirnaty-periodic-safety-update-report-assessment-19-june-2021-18-december-2021_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/comirnaty-periodic-safety-update-report-assessment-19-december-2021-18-june-2022_en.pdf-0

https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/comirnaty-periodic-safety-update-report-assessment-19-june-2022-18-december-2022_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/comirnaty-periodic-safety-update-report-assessment-19-december-2022-18-june-2023_en.pdf

- Base de données de l'essai clinique pivot, cahiers d'observations des participants rendus publics sur décision judiciaire mis à disposition du public sur le site :

https://phmpt.org/pfizer-16-plus-documents

- Autres documents ANSM, HAS, FDA
- Base de données de pharmacovigilance européenne (Eudravigilance)

https://www.adrreports.eu/fr/disclaimer.html
https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+42325700

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

16.1 Concernant la gestion des participants

Les modalités de gestion des participants (pas de test PCR pour tous, appels téléphoniques pour signaler les symptômes) mettent en danger la vie des participants en temps de pandémie et ce, **en dépit des lois sur la protection des patients telle que la Déclaration d'Helsinki**.

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 permet donc démontrer que le vaccin empêche la transmission de la COVID-19, les cas asymptomatiques étant eux-aussi vecteurs de la maladie.

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.

La façon de gérer les participants dans leur essai met la vie des participants en danger 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, et ce en violation des lois élémentaires de protection des patients.

Le participant **se retrouve responsable** d'apprécier et de signaler ses symptômes à l'investigateur qui l'a recruté afin de réaliser un test PCR.

L'usage de journaux éléctroniques n'est pas adaptée à une population âgée alors que c'est celle qui est la plus susceptible de contracter le SARS-COV-2.

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

16.2 Concernant les critères non évalués dans l'essai

L'efficacité sur la transmission n'a jamais été démontrée, car jamais étudiée dans les essais cliniques quelle que soit la population.

C'est ce que confirme la HAS, en décembre 2020,
« *A ce stade, il n'y a pas de données disponibles sur l'impact de la vaccination sur la transmission virale.* »

Illustration 249 : HAS- Avis du 23 décembre 2020

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

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des résultats complets des essais de phase 3 de chaque candidat vaccin et des données épidémiologiques.

Source :
https://web.archive.org/web/20201225223409/https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/strategie_vaccination_covid_19_place_vaccin_a_arnm_comirnaty_bnt162b2.pdf

Il en était de même pour l'Agence Nationale Sécurité des Médicaments (ANSM).

Illustration 250 : ANSM- Avis de décembre 2020

Conclusion

Même si de manière générale un espacement des doses au sein d'un schéma vaccinal n'a pas de conséquence majeure sur la réponse vaccinale (hormis retarder l'obtention d'une protection complète), l'intervalle de 21 jours est celui qui a été défini par la firme pour étudier l'efficacité du schéma vaccinal à 2 doses.

Dans l'hypothèse acceptable que la protection induite par une dose ne s'effondre pas brutalement au-delà de 21 jours, les résultats d'efficacité vaccinale sur la période allant de 10 jours après la 1ère dose jusqu'à la seconde à plus de 85%, et ceux sur la période allant de 14 jours après la 1ère dose jusqu'à la seconde à plus de 90% sont en faveur de la possibilité de report de la 2ème dose en certaines circonstances (besoin logistique, pénurie). Cependant, la durée de la protection clinique atteinte après une 1ère dose de Comirnaty n'est pas connue et ne pourrait pas être garantie au-delà de la fenêtre d'administration retenue dans le protocole d'étude (19-42 jours).

Le report de la 2ème dose avec un délai maximum de 42 jours, soit 6 semaines, resterait donc dans la fourchette des délais étudiés par la firme pour déterminer l'efficacité vaccinale.

En l'absence de données d'efficacité sur la transmission, la protection individuelle du vaccin est à ce jour visée par la stratégie de vaccination. Cette protection doit rester optimale notamment pour les personnes les plus âgées (immunosénescence), à risque de Covid-19 sévère et de décès.

Le niveau de preuve des essais est donc clairement insuffisant <u>pour arguer d'un bénéfice collectif de la vaccination de masse d'individus</u>, notamment pour ceux à faible risque de COVID sévère.

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 produit[13] 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 251 : 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.

l'auteur.
Ce rapport fait l'objet d'un cop

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

16.3 Concernant le critère principal d'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 <u>d'au moins un</u> 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 un 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 [14] Illustration 25 et Illustration 30)**.**

Afin de s'assurer que les symptômes étaient donc correctement signalés, le participant disposait des moyens suivants (cf Illustration 31) :

- 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.

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 22) 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.*

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

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

- *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 31).
« *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 ou réactions au vaccin **faute de test PCR, car on l'a bien compris, pas de test PCR, pas de COVID-19 symptomatique.**

L'absence de test PCR sur patient pourtant symptomatique sera assimilée comme une absence de COVID symptomatique et classée comme un succès thérapeutique.

L'absence de test PCR sur patient asymptomatique permet de ne pas comptabiliser tous les malades. Ceci augmente donc artificiellement le nombre de succès thérapeutiques et fausse le résultat de l'efficacité vaccinale.

De plus, 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.

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 ?

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

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.**

Afin de pallier 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.

Nous avons confirmation dans la base de données que les participants ayant reçu le vaccin ont été moins testés que les participants du groupe placebo, ce qui introduit un biais majeur dans le comptage du nombre de cas COVID-19, critère principal d'efficacité, et ce, en faveur du vaccin.

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 sous-estimation du nombre réels de cas en faveur du vaccin, rendant les conclusions de l'efficacité vaccinale démontrée non fiables.
Ceci a également été confirmé par Brook Jackson ancienne directrice régionale, dotée de 20 ans d'expérience dans la coordination et la gestion d'essais cliniques, embauchée par la CRO Ventavia Research Group en charge de plusieurs centres dans l'essai clinique pivot.

Tous les résultats sur ce critère ne peuvent être considérés comme étant exacts, quelle que soit la population et ce, pour toutes les analyses (intermédiaire à 3 mois, 6 mois, analyse finale).

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

16.4 Concernant les résultats non satisfaisants

- L'efficacité sur les cas sévères n'est pas statistiquement démontrée après 2 doses, et ce par manque de cas en <u>en décembre 2020</u> et <u>dans toutes les autres populations au moment des demandes d'autorisation (adolescents en avril 2021, enfants de 5 à 11 ans en octobre 2021, jeunes enfants de 6 mois à 4 ans en juin 2022)</u>.

<u>Les résultats ne sont pas davantage fiables</u> que pour le critère principal d'efficacité puisque basé sur la même méthode de receuil.
De fait, la significativité statistique obtenue dans l'analyse à 6 mois étant biaisée de part la méthode de gestion des participants et le calcul du critère, ne peut à elle seule apporter une preuve de l'efficacité du vaccin sur les cas sévères.

- En décembre 2020, l'efficacité sur les personnes âgées de plus de 75 ans n'est pas statistiquement démontrée.
C'est ce que confirme la HAS :
« *En raison d'un manque de puissance, il n'est pas possible de conclure spécifiquement chez les patients de plus de 75 ans.* »
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/strategie_vaccination_covid_19_place_vaccin_a_arnm_comirnaty_bnt162b2.pdf
ainsi que l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.
Rapport OPECST du 15 déc. 2020, p. 17
https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b3695_rapport-information.pdf

Tout résultat d'efficacité démontrée ultérieurement est douteux du fait de la méthode de comptage des cas.

Le site internet du Vidal lui-même, affichait, en février 2021 "***les résultats présentés ne peuvent pas confirmer l'efficacité de ce vaccin contre les formes graves de COVID-19, ni contre les formes sans symptômes (asymptomatiques), ni chez les personnes de plus de 75 ans***. *Mais ils ne l'excluent pas, plus de recul étant nécessaire pour une confirmation définitive*."

Illustration 252 : Vidal – Efficacité des vaccins contre la covid-19

QUELLE EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ POUR CES VACCINS CONTRE LA COVID-19 ?

L'efficacité et la sécurité de ces vaccins ont été évaluées dans des essais cliniques de grande taille menés au cours de l'année 2020. En termes d'efficacité :

- le vaccin COMIRNATY semble d'une grande efficacité (95 % de taux de protection sur l'ensemble des données analysées) pour prévenir les formes symptomatiques légères à modérées de COVID-19 chez les personnes n'ayant jamais été infectées par SARS-CoV-2. L'efficacité apparaît rapidement avec un taux de protection de 52,4 % dès la première injection. Cette efficacité semble se maintenir à travers divers sous-groupes évalués selon leur âge, leur sexe, leur origine ethnique et leur facteurs de risque (notammentune maladie exposant à une forme grave de COVID-19). Par contre, les résultats présentés ne peuvent pas confirmer l'efficacité de ce vaccin contre les formes graves de COVID-19, ni contre les formes sans symptômes (asymptomatiques), ni chez les personnes de plus de 75 ans. Mais ils ne l'excluent pas, plus de recul étant nécessaire pour une confirmation définitive.

Source : archives du Vidal
https://web.archive.org/web/20210225221652/https:/www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/vaccins.html

Ce document est protégé par un copyright et ne peut être utilisé sans l'accord de l'auteur.

- **L'efficacité sur les hospitalisations n'est pas statistiquement démontrée** pour aucune population ni analyse.

- **L'efficacité sur la mortalité COVID-19 n'est pas statistiquement démontrée** pour aucune population ni analyse.
C'est ce que confirmait la HAS, en décembre 2020 pour les plus de 16 ans:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/strategie_vaccination_covid_19_place_vaccin_a_arnm_comirnaty_bnt162b2.pdf

- **L'efficacité sur les cas asymptomatiques**, testée uniquement sur les participants sans preuve d'infection jusqu'au début de la période de surveillance asymptomatique (janvier 2021) n'est pas statistiquement démontrée sur l'ensemble de l'essai.
L'efficacité sur les cas asymptomatiques sur la population totale est non étudiée.

- **L'efficacité estimée sur les maladies asymptomatiques basée sur la sérologie antinucléocapcide (séroconversion) n'est que de 52,9 %** dans le rapport final de juillet 2023. Les résultats de la séroconversion sur l'ensemble des infections asymptomatiques ET symptomatiques n'est pas fourni, ce qui empêche toute comparaison avec l'efficacité obtenue par comptage des cas.

- **L'efficacité sur les enfants âgés de 2 à moins de 5 ans et les enfants de 6 mois à moins de 2 ans** donnaient des résultats très mauvais, aucune efficacité étant démontrée sur les variants delta et omicron. Les cas sévères étaient plus nombreux avec le vaccin qu'avec le placebo.

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

16.5 Concernant l'immunogénicité

La durée de la protection est discutée dans la section 4.7 du Mémorandum sur l'examen clinique de la BLA (Biologics License Application ou Demande de licence de produit biologique) du 23 août 2021 par les Dr Susan Wollersheim et Ann Schwartz.

La FDA a procédé à une évaluation quantitative des bénéfices et des risques via un modèle évaluant les bénéfices des cas de COVID-19 évitables par la vaccination, des hospitalisations, des visites en Unités de Soins Intensifs et des décès, ainsi que les risques d'excès de cas de myocardite/péricardite, d'hospitalisations et de décès liés à la vaccination. L'analyse a été réalisée pour les groupes stratifiés par combinaison de sexe et d'âge (12-15 ans, 16-17 ans, 18-24 ans et 25-29 ans).

Il ressort de cette modélisation que le scénario le plus probable prédisait une durée de protection vaccinale de 6 mois.

Illustration 253 : FDA : Mémorandum du 20 novembre 2020 – Scénario protection

The most likely scenario assumed vaccine protection duration of 6 months, 10x COVID-19 case incidence and 4x COVID-19 hospitalization incidence as compared with those of July 10 (recent nadir), 70% vaccine efficacy against COVID-19 case, 80% vaccine efficacy against hospitalization, and no vaccine-related myocarditis death. The model results indicate that, for all age/sex groups and across all model outcomes, the benefits clearly outweigh the risks. For males 16-17 years old—the group with the highest risk of myocarditis/pericarditis—the model predicts that prevented COVID cases, hospitalizations, ICU admissions, and deaths are 136,000, 506, 166 and 4 per million vaccinated individuals, respectively. The excess myocarditis/pericarditis cases, associated hospitalizations, and deaths attributable to vaccine are 196, 196, and 0 per million vaccinated individuals, respectively.

Source: https://www.fda.gov/media/144416/download

Il est donc admis depuis mai 2021 que la protection du vaccin n'excèderait pas 6 mois.

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.

Au 22 septembre 2021 [15], Pfizer admettait publiquement une chute des anticorps 6 à 8 mois après la 2ème 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 2ème dose et 6 mois après la 2ème dose, ce qui paraît être le bon sens même pour un vaccin aussi innovant.

Ce rapport est objet d'un copyright © avec l'accord de l'auteur

[15] *https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-09-22/02-COVID-Gruber-508.pdf*

En décembre 2020, l'avis de la HAS montre qu'un **boost** était déjà prévu, il s'est donc avéré fort pratique de ne pas mesurer les anticorps à 3 mois, ce qui aurait empêché l'autorisation d'urgence aux Etats-Unis et l'AMM conditionnelle en Europe. Qui autorise un vaccin dont la protection n'excède pas 6 mois ? Personne.

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

Le design de l'essai a permis d'éviter de mesurer les anticorps à plus de 2 mois après la dose 2, contribuant à masquer leur chute, pourtant prévisible dès les études sur les macaques, chute avérée dans les mois qui ont suivi.

Ceci est un grave manquement voire une fraude méthodologique qui s'est avérée fort commode puisqu'aucune autorisation n'aurait été délivrée pour un vaccin dont la protection ne dure que 4 à 5 mois.
Cette non mesure a également permis l'administration d'un booster puis des 4ème, 5ème, 6ème, 7ème doses …

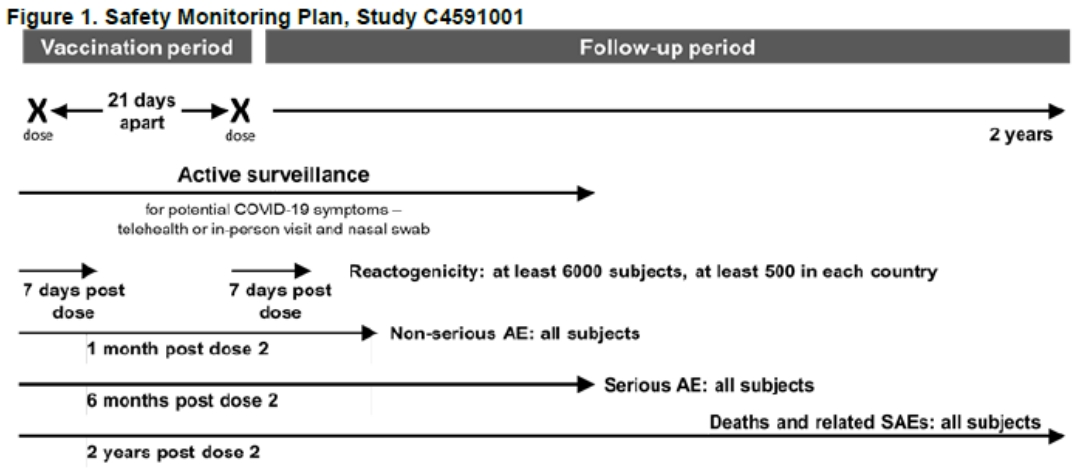
Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être utilisé sans l'autorisation de son auteur.

16.6 Concernant la tolérance

Dans tous les rapports cliniques présentés, rapport du 10 décembre, rapport d'avril 2021, rapport d'octobre 2021, rapport de juin 2022, **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).

La durée totale prévu de l'essai clinique était de 2 ans comme l'indique le memorandum signé par Marion Gruber, directrice de l'Office of Vaccines Research and Review (OVRR) de la FDA du 11 décembre 2020.

Illustration 254 : FDA : Mémorandum d'examen du 11 décembre 2020- Calendrier des visites



Source : https://www.fda.gov/media/144416/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* »[16]) et s'oppose aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2010 [17] 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 décembre 2020 dans le chapitre SVII.3.2. « ***Presentation of the Missing Information*** », « ***Présentation des données manquantes*** » (Illustration 149).
La tolérance à long terme est à ce jour toujours inconnue.

- Des effets indésirables graves n'ont pas été reportés dans la base de données. Les résultats de tolérance fournis dans les rapports de décembre 2020 et avril 2021 sont donc erronés.

- Cas Augusto Roux, avocat à la Haute cour de Justice à Buenos Aires : participant à l'essai en Argentine, il a souffert d'effets indésirables graves après avoir reçu sa deuxième dose, notamment une **péricardite** qui a été diagnostiquée comme étant causée avec le vaccin. La péricardite n'a pas été signalée et ne figure pas dans la base de données ni dans le rapport. Les autres effets ont été reclassés en cas Covid potentiel par le sponsor, inventant même des troubles psychiatriques bien

[16] https://www.fda.gov/media/142749/download
[17] https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/clinical_considerations_oct10.pdf?ua=1

commodes pour discréditer les allégations de fraude de Mr Roux auprès des agences de santé.
Augusto Roux a contacté la FDA, l'EMA et d'autres organismes de réglementation, qui se sont abstenus d'examiner son cas avec tout le sérieux requis.
Il a ouvert une enquête pénale en Argentine, contre Fernando Polack, investigateur principal du centre argentin, pour falsification de documents publics et abandon de personne.

- Cas Maddy de Garay, 15 ans, participante à l'essai sur les adolescents : elle a souffert de plus de trente effets indésirables après avoir reçu le vaccin. Son état a continué à décliner rapidement et a finalement nécessité l'utilisation continue d'une sonde d'alimentation et d'un fauteuil roulant. Les de Garay n'ont reçu aucune attention de la part de Pfizer ou de la FDA. Dans le rapport présenté à aux autorités de santé pour approbation du vaccin pour les adolescents de 12 à 15 ans, un seul effet indésirable grave apparaît « douleur abdominale fonctionnelle ».

  Les de Garay ont demandé à recevoir les informations concernant leur fille dans l'essai clinique via voix judiciaire et ont été entendus à plusieurs reprises par des sénateurs américains.
  https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/05/001-Complaint-PHMPT-de-Garay-v.-FDA-2022-10-11.pdf

- **Concernant les décès**, point très important puisqu'ils permettent d'évaluer l'efficacité du vaccin quand il s'agit d'un décès suite à un COVID-19 et également la sécurité du produit, on note un nombre de décès avec le vaccin largement supérieur au nombre de décès pour le placebo (85 décès dans le groupe vacciné dès le début de l'étude, 62 décès parmi les participants qui ont reçu le placebo puis le vaccin et 23 décès pour le placebo).

L'examen des cahiers contenant les données des participants rendus publics met en évidence des **retards, erreurs et dissimulations de décès** alors même que le laboratoire en avait connaissance dans le rapport de décembre 2020.

Parmi les 4 décès non reportés, on note deux participantes âgées de **58 et 63, décédées par arrêt cardiaque, dans les 3 mois après la dose 2**.
Dans deux cas, il s'agit **d'erreurs de saisie**, les dates de décès entrés dans le système informatique mis en place pour recueillir les données, dates ensuite corrigées via des demandes de corrections.
Les centres ont l'obligation de signaler des effets indésirables graves dans les 24 heures au laboratoire, ces retards ou erreurs de saisie sur les dates de décès persistantes au moment d'une analyse intermédiaire de cette importance sont donc totalement inhabituelles, les data-managers et pharmaco-vigilants étant particulièrement vigilants sur la question des décès.

Elles constituent un grave manquement invalidant les résultats de tolérance, puisqu'en décembre 2020, il n'y a pas 2 décès dans le groupe vaccin comme indiqué dans le rapport mais 6, dont 3 arrêts cardiaques, et jette la suspicion sur l'ensemble des résultats fournis.

Cette analyse a été confirmé par le Dr Jeyanthi Kunadhasan dans ses échanges de lettres avec l'Australian Therapeutic Goods Administration (TGA). Ces échanges, envoyés et rendus publics au nom de l'Australian Medical Professional Society (AMPS), se composent d'une première lettre datée du 21 mars 202493, de la réponse du professeur du Health Products Regulation Group de la TGA datée du 27 mars 2024 et de la réponse du professeur de l'AMPS datée du 27 mars 2024.

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

Ces travaux confirment nos investigations dans la base de données et dans les cahiers participants rendus publics au cours de l'année 2023. Il manque 4 décès dans le groupe vacciné et 1 décès dans le groupe placebo. Le taux de saisie des décès est donc de 33 % dans le groupe vacciné et de 80 % dans le groupe placebo (4 décès signalés sur cinq).

En rajoutant les décès survenus quelques jours après la date du gel de base de données pour l'analyse intermédiaire de décembre 2020, il faut rajouter à ces 6 décès, 3 autres problèmes cardiaques à l'issue fatale (artériosclérose/ cardiopathie hypertensive, arrêt cardio-respiratoire, défaillance cardiaque congestive) chez des hommes de 84, 53 et 54 ans.

Concernant les enfants de 5 à 11 ans, la faible taille de l'échantillon ne permettait pas de détecter des myocardites pourtant détecter chez les adolescents àgés de 12 à 15 ans.
L'estimation des risques de myocardites/péricardites a été basée sur des « prédictions ».

« Sur la base de ces informations, ***il est raisonnable de prédire que les taux de myocardite post-vaccinale seront probablement encore plus faibles chez les 5 à <12 ans que ceux observés chez les adolescents de 12 à 15 ans****.* »

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 2ème dose et 6 mois après la 2ème 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.

Les décès passés sous silence vont dans le sens de la fraude manifeste visant à dissimuler la toxicité du produit.

Ceci met également en évidence le risque pris par les agences de santé à donner une autorisation sur un produit aussi innovant sur la base d'une analyse intermédiaire à 3 mois de suivi.
Les données n'étant pas figées, les résultats présentés sont largement incomplets voire faux.

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

16.7 Concernant les violations des Bonnes Pratiques Cliniques

- L'affaire Ventavia [18] 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.

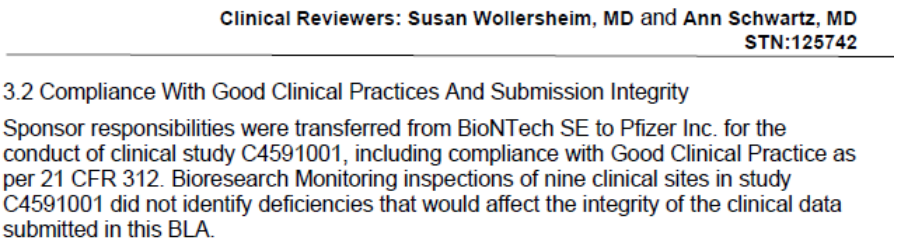
- Suspicion de fraude du Cincinnati Hospital ayant recruté Maddie de Garay
- Fraude dans le centre Argentin : création d'un centre virtuel afin de recruter davantage de participants, cas Augusto Roux
- Pas d'analyse sans ces centres malgré une intégrité des données douteuse
- Déviations du protocole évaluées lors de réunions en aveugle pour chaque analyse de population, ce qui est totalement ANORMAL dans les essais cliniques
- Décès manquants au moment de l'analyse de décembre 2020

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 aux vaccin Comirnaty et suivants.

L'audit de la FDA [19], 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.* »

Le Mémorandum sur l'examen clinique de la Demande de licence de produit biologique (BLA) des docteurs Wollersheim et Schwartz du 23 août 2021 stipulent page 15 que « *Les responsabilités du promoteur ont été transférées de BioNTech SE à Pfizer Inc. pour la conduite de l'étude clinique C4591001, y* ***compris le respect des bonnes pratiques cliniques conformément à la norme 21 CFR 312. »***

Illustration 255 : FDA : Mémorandum d'examen du 23 août 2021- Respect des PBC



Clinical Reviewers: Susan Wollersheim, MD and Ann Schwartz, MD
STN:125742

3.2 Compliance With Good Clinical Practices And Submission Integrity

Sponsor responsibilities were transferred from BioNTech SE to Pfizer Inc. for the conduct of clinical study C4591001, including compliance with Good Clinical Practice as per 21 CFR 312. Bioresearch Monitoring inspections of nine clinical sites in study C4591001 did not identify deficiencies that would affect the integrity of the clinical data submitted in this BLA.

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

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

[18] https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2635
[19] https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/comirnaty

La revue médicale des docteurs Wollersheim et Schwartz du 25 août 2021[20] 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 »****.*

D'autre part, il faudrait demander à ces Dr combien de méthodologies d'essais cliniques elles ont écrites, combien de plans d'analyses et combien de résultats elles ont fournis afin de pouvoir évaleur leurs aptitudes à pouvoir évaluer une méthodologie d'essai clinique.

Enfin, 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 cet essai comporte d'autres déviations majeures aux Bonnes Pratiques Cliniques non encore identifiées.

Comme nous l'avons largement démontré dans ce document, cet essai clinique ne respecte en rien les Bonnes Pratiques Cliniques, ses conclusions sont donc erronées.
La mention indiquée sur le respect des BPC dans le rapport de juillet 2023 est donc <u>mensongère</u>.

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

[20] *https://www.fda.gov/media/152256/download*

16.8 Concernant l'approbation d'un produit qui n'est pas celui de l'essai clinique

Le laboratoire Pfizer a **modifié le procédé de fabrication de son vaccin entre la phase d'étude et la mise sur le marché.**

Ceci est indiqué dans le protocole d'étude publié dans le *New England Journal of Medecine* de décembre 2020,
(§ 6.1.1, protocole de recherche de l'essai clinique Pfizer BioNTech/Pfizer C4591001, annexé en tant que supplément au premier article de journal sur les phases 2 et 3 de l'essai : « Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, & al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine ». N Engl J Med Dec. 2020.
https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2034577/suppl_file/nejmoa2034577_protocol.pdf)

L'existence d'un second procédé de fabrication est confirmée par :

- **Le rapport d'évaluation de l'EMA, de février 2021 :**
  « *Deux procédés de fabrication de la substance active ont été utilisés au cours de l'historique du développement : **le procédé 1 (matériel d'essai clinique)** et le **procédé 2 (procédé commercial)**.* »
  EMA, « Assessment report Comirnaty Common name: COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified) », 19 February 2021
  https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf

- **L'agence australienne *Therapeutic goods administration* (TGA) :**
  « *Dans le procédé 1, la matrice d'ADN pour la transcription de l'ARNm est produite par amplification PCR.*
  *Dans le procédé 2, **l'ADN plasmidique** linéarisé est cultivé dans la bactérie E. Coli. L'ADN plasmidique linéarisé implique l'utilisation d'ADN plasmidique, qui est une molécule d'ADN circulaire à double brin que l'on trouve généralement dans les bactéries.* »
  (TGA, « Pfizer/BioNTech COVID-19 mRNA vaccine (BNT162, PF-07302048) », Sept. 18, 2020, pp. 21 et 23
  https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-03-1.pdf)

  Le procédé 1 est appelé procédé "classique" et le produit qui en résulte, "approvisionnement clinique". **Le procédé 2 est appelé processus "haut de gamme" et les produits qui en résultent, "approvisionnement d'urgence" ou "commercial"**.
  (Document 4, FOI 3659 : « BNT162b2 (PF-07302048) Comparability Report for PPQ Drug Product Lots », 26 mars 2021
  https://www.tga.gov.au/resources/publication/publications/documents-released-under-section-11c-freedom-information-act-1982-jul-2021-jun-2022)

- Un rapport de **l'Agence de santé japonaise**, du 29 janvier 2021 :
  « La substance active utilisée pour les études non-cliniques et cliniques est fabriquée par le procédé 1, et la substance active dans la formulation commerciale proposée, par le procédé 2 ».
  (PMDA, « Report on special approval for emergency »
  https://www.pmda.go.jp/files/000243206.pdf)

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

La spécialité actuellement commercialisée est donc fabriquée selon un procédé différent de celui qui a été utilisé pendant la phase d'étude préalable, ce qu'a confirmé l'agence de santé anglaise, la MHRA le 21 septembre 2023 (FOI 23/510 de Mr Nick Hunt).
https://assets.publishing.service.gov.uk/media/661516fbeb8a1b68a805e364/Further_response_FOI_23-510_internal_review_redacted_.pdf

Afin de s'assurer que le procédé 2 ne présentait pas davantage de **toxicité** que le procédé 1, le protocole d'octobre 2020, prévoyait de comparer les effets indésirables de ces 2 groupes de participants (vaccins fabriqués selon le procédé 1 *versus* vaccins fabriqués selon le procédé 2).

Ces analyses ont été purement et simplement annulées par l'amendement 20 au protocole.

Joshua GUETZKOW, chercheur universitaire titulaire d'un doctorat en sociologie de l'université de Princeton et d'une bourse postdoctorale en politique de santé de l'université de Harvard, professeur associé au département de sociologie et d'anthropologie et à l'institut de criminologie de l'université hébraïque de Tel-Aviv en Israël, a beaucoup travaillé sur ce sujet.
Les travaux réalisés à partir de la base de données de l'essai clinique de Pfizer montrent que **seules 252 personnes ont été testées avec un seul lot du processus 2, le lot EE8493.**

L'analyse de la toxicité du procédé 2, après tirage au sort de plusieurs échantillons de 252 participants ayant reçu le procédé 1 et la comparaison avec le procédé 2 démontre que **le procédé 2 cause, au minimum, plus de 2 fois plus d'effets indésirables qui ont été imputés par Pfizer au produit que le procédé 1.**
Il est donc clair que les deux procédés ne sont pas identiques en terme de toxicité.

En décembre 2020, la population a donc reçu un produit sans AUCUN résultat d'efficacité, d'immunogénicité ou de tolérance et ce, à son insu.

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

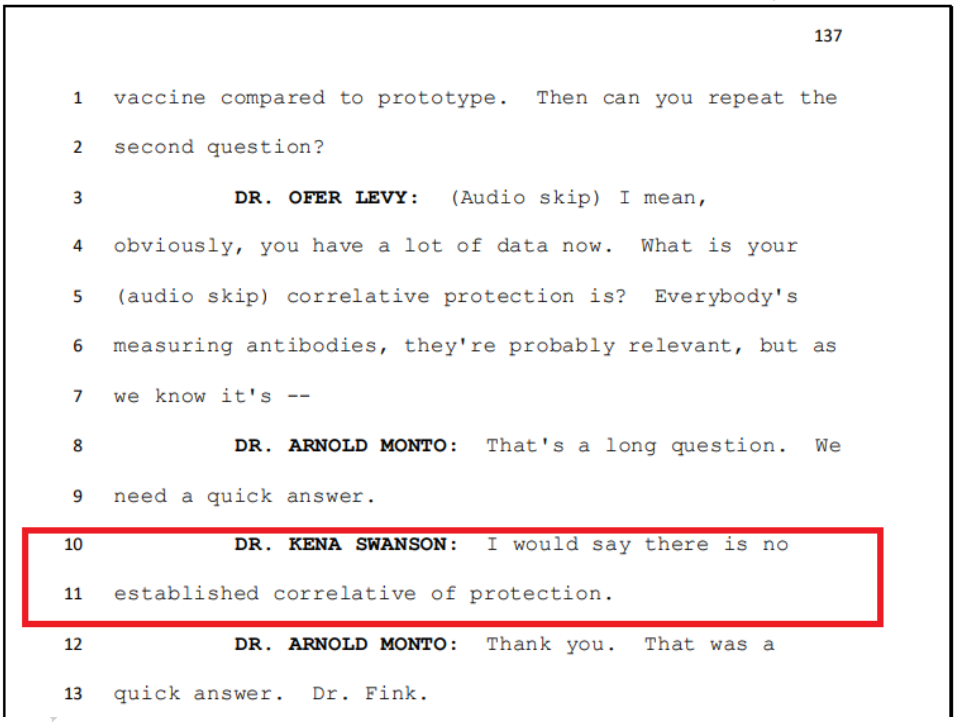
16.9 Concernant les essais cliniques sur le booster et les vaccins bivalents

Les essais étudient principalement voire uniquement le taux des anticorps en les comparant au taux du BNT162b2 initial, **en estimant** donc qu'un taux d'anticorps élevé signifie une bonne protection contre le SARS-CoV2.

Pourtant, le document « *Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19* »[21] rédigé par la FDA stipulait qu'aucun marqueur immunitaire n'avait été identifié pour établir une protection contre la COVID-19, les anticorps neutralisants ayant donc été utilisés, faute de mieux, pour évaluer l'immunogénicité.

De plus, lors d'une réunion de la FDA le 28 juin 2022, Kena Swanson, vice-présidente de Pfizer pour les vaccins viraux, a reconnu qu'"***il n'y a pas de corrélation établie***" entre les niveaux d'anticorps et la protection contre la maladie.

Illustration 256 : FDA – Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)- 175th Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) du 28 juin 2022 – Transcription – Réponse de Kena Swanson



137

vaccine compared to prototype. Then can you repeat the second question?

DR. OFER LEVY: (Audio skip) I mean, obviously, you have a lot of data now. What is your (audio skip) correlative protection is? Everybody's measuring antibodies, they're probably relevant, but as we know it's --

DR. ARNOLD MONTO: That's a long question. We need a quick answer.

DR. KENA SWANSON: I would say there is no established correlative of protection.

DR. ARNOLD MONTO: Thank you. That was a quick answer. Dr. Fink.

Source ; https://www.fda.gov/media/160778/download

Faire augmenter les anticorps ne suffit donc pas pour empêcher les personnes d'être malades.
Tous les essais mesurant uniquement le taux d'anticorps ne constituent donc pas une preuve de l'efficacité des vaccins contre la maladie SARS-CoV2.

[21] *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

16.10 Concernant les risques et informations manquantes

Les informations manquantes concernant le vaccin étaient déjà citées dans le rapport clinique du **9 avril 2021 sur les adolescents de 11 à 15 ans** (cf Illustration 125).
«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 publiquement, 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 concernaient toujours au 25 novembre 2021 [22].

- *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 2ème 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**.

Ce rapport était [illegible] l'accord de l'auteur.

[22] https://web.archive.org/web/20211228225313/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf

Mêmes conclusions pour les rapports des 14 et 15 juin 2022 sur les enfants de moins de 5 ans[23].

Dans la section **6.2. Incertitudes liées aux bénéfices**, il est indiqué :

« ***Les incertitudes associées aux bénéfices du vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 lorsqu'il est utilisé chez les enfants de 6 mois à 4 ans comprennent les éléments suivants*** *:*

- *Durée de l'efficacité du vaccin : la période d'évaluation en aveugle contre placebo pour les analyses d'efficacité descriptive* ***était limitée****, et* ***une diminution de la protection après une série primaire a été observée*** *dans les groupes d'âge plus avancé.*

- *Nécessité d'une dose de rappel : sur la base de l'expérience acquise chez les adultes****, il est probable qu'une dose de rappel sera nécessaire en plus de la série primaire de trois doses pour accroître la robustesse****, l'étendue et la durée de la protection contre les variants du SRAS-CoV-2 actuellement en circulation et émergents chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. L'autorisation d'une dose de rappel pourrait être envisagée sur présentation de données justificatives dans le cadre d'une future modification de l'EUA.*
- *Efficacité dans certaines populations à haut risque de COVID-19 sévère, y compris les personnes immunodéprimées.*
- *Bénéfices chez les personnes ayant déjà été infectées par le SARS-CoV-2* ***: les analyses descriptives de l'efficacité post-dose 3 n'incluent pas les cas chez les participants précédemment infectés****.*
- *Efficacité dans la prévention des séquelles post-aiguës de la COVID-19 : les données disponibles ne sont pas concluantes quant à l'efficacité des vaccins COVID-19 actuellement utilisés contre les séquelles à long terme de la COVID-19 chez les personnes infectées malgré la vaccination. Une évaluation supplémentaire est nécessaire…*
- *Efficacité future du vaccin en fonction des caractéristiques de la pandémie, y compris l'émergence de nouveaux variants.*
- ***Efficacité du vaccin contre l'infection asymptomatique et la transmission*** *du SARS-CoV-2.*»

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

Ce rapport établissait, qu'en juin 2022, que le mécanisme de survenue des myocardites était inconnu ainsi que les *séquelles à court terme et les éventuelles conséquences à long terme*.

Il était donc clairement documenté que la vaccination n'était en rien efficace contre les personnes atteintes de COVID longs. Certains organismes publics médecins ont pourtant recommandé aux malades de COVID longs de se faire vacciner afin de supprimer leurs symptômes.

Les Plans de Gestion des Risques successifs ont permis d'identifier les problèmes de sécurité au cours du temps depuis décembre 2020.

L'anaphylaxie et la Maladie aggravée par le vaccin (VAED) y compris maladie respiratoire aggravée par le vaccin (VAERD) ont été supprimées des risques identifiés, les myocardites et péricardites ont été rajoutées.

[23] https://www.fda.gov/media/159195/download

Les **troubles menstruels**, les **saignements abondants** ont été ajoutés en tant **qu'effet secondaire** pour Comirnaty et Spikevax par le Comité d'évaluation des risques pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) comme l'indique son communiqué du 28 October 2022[24] sans qu'il ne soit mentionné dans les problèmes de sécurité des plans de gestion des risques.

Un signal préliminaire d'accident ischémique cérébral potentiel a également été identifié par les CDC pour le vaccin bivalent BNT162b2 - Omicron BA.4/BA.5 chez les adultes plus âgés.

Concernant les informations manquantes, elles n'ont guère changé depuis le début de la mise sur le marché du produit, aucun résultat n'étant fourni sur

- les **femmes enceintes ou allaitantes** du fait de leurs exclusions de l'étude de phase 3.
- les **patients immunodéprimés**
- les **patients fragiles présentant des comorbidités** (p. ex. pulmonaire obstructive chronique maladie [BPCO], diabète, maladie neurologique chronique, troubles cardiovasculaires) (cf table 44 du PGR)
- les **patients souffrant de maladies auto-immunes** ou de problèmes inflammatoires

L'interaction du vaccin covid avec le vaccin grippe a été retirée des données manquantes sur la base d'un essai ne testant pas l'efficacité sur la survenue de la maladie covid ou grippe mais sur la base du taux des anticorps[25], essai qui ne constitue donc pas une preuve scientifique comme déjà démontré.

La tolérance à long terme est toujours inconnue.

L'administration des vaccins a constitué une réelle prise de risques pour la population du fait des très nombreuses inconnues concernant l'efficacité et la tolérance, et plus particulièrement pour les enfants et les femmes enceintes.

Ces dernières ont été à maintes fois citées comme faisant partie des populations non étudiées et sur lesquelles aucun résultat n'était disponibles.

L'essai clinique Pfizer sur les femmes enceintes, débuté le 16 février 2021 a pris fin le 15 juillet 2022, 683 femmes ayant été incluses sur les 4000 initialement prévues.
Les premiers résultats ont été publiés le 13 juillet 2023, les résultats d'efficacité étant absents.

Le protocole de cet essai datant du 5 mars 2022 confirme **l'absence de données** à cette date sur « ***le risque d'effets indésirables obstétricaux et/ou néonataux suite à la vaccination pendant la grossesse***. »
https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/94/NCT04754594/Prot_000.pdf

En avril 2022, alors que la vaccination était conseillée par tous aux femmes enceintes depuis un an, les risques pour leur santé ét celle de leur bébé étaient toujours inconnus.

Les résultats manquants ont finalement été publiés **le 24 juin 2024, soit près de deux ans après la fin de l'essai, ce qui est totalement inhabituel, les biostatisticiens peuvent en général**

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

[24] https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022
[25] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10581992/

fournir les résultats dans le mois suivant l'arrêt de l'étude, <u>l'EFFICACITE VACCINALE affichée est de 3,8%</u>

Aucune efficacité du vaccin Pfizer/BioNtech n'a donc jamais été statistiquement démontrée chez les femmes enceintes.

16.11 Concernant les évaluations du rapport Bénéfices / Risques

L'évaluation des bénéfices et risques a été réalisée de façon régulière dans les rapports de securité (PSUR) rédigés par les agences de santé en considérant l'efficacité établie dans les essais cliniques dont nous avons démontré qu'elle est largement insuffisante voire erronée et par **modélisation** sur la base d'hypothèses d'efficacité.

Le Mémorandum sur l'examen clinique de la BLA des Dr Wollersheim et Schwartz du 23 août 2021, prévoyait, dans son scénario le plus pessimiste, une efficacité vaccinale de 70 % contre les cas de COVID-19, une efficacité vaccinale de 80 % contre les hospitalisations dues au COVID-19 et un **taux de mortalité par myocardite/péricardite de 0,002 %.**

Illustration 257 : Memorandum Wollersheim et Schwartz du 23 août 2021 – Modélisation rapport bénéfices/risques

> The worst-case scenario used the most conservative assumptions for all the model inputs and assumed protection against COVID-19 over 6 months post-vaccination, the COVID-19 case and hospitalization incidences as of July 10, 2021, 70% vaccine efficacy against COVID-19 case, 80% vaccine efficacy against COVID-19 hospitalization, and 0.002% myocarditis/pericarditis death rate. For males 16-17 years old, the model predicted that prevented COVID cases, hospitalizations, ICU admissions, and deaths are 14,000, 127, 41, and 1 per million vaccinated individuals in this age group,
>
> 17

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

Concernant les risques, ils étaient estimés uniquement par la survenue des myocardites/péricardites, le memorandum prévoyait en mai 2021, **un excès de 196 cas de myocardites/péricardites, 196 hospitalisations et 0 décès associés attribuables au vaccin par million de personnes vaccinées pour les hommes de 16 à 17 ans, tranche la plus à risque**.

Depuis l'utilisation des vaccins Comirnaty et suivants autorisés, 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 Reports [26]).

En février 2021, l'OMS avait détecté un **signal de perte auditive soudaine et d'acouphènes**, avec un nombre de cas rapportés statistiquement plus élevé que prévu. Ces problèmes d'audition touchaient principalement de jeunes adultes en bonne santé sans comorbidité et sont apparus quelques minutes à plusieurs heures après la vaccination. L'OMS a recommandé aux entreprises pharmaceutiques de surveiller de près ces cas.
https://www.who.int/publications/i/item/9789240042452

Ce document est l'objet d'un copyright sans l'accord de l'auteur.

[26]: *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 les 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.

Concernant les rapports de sécurité :

Entre le 19 décembre 2020 et le 18 juin 2021, **327 827 cas avaient été reportés, soit** 1 172 887 d'événements indésirables**. 100 808 cas étaient graves soit 30 %.**
On comptait 5115 décès dont 46 pendant les essais cliniques.

Dans le Rapport de sécurité 2 couvrant la période du 18 juin 2021 au 18 décembre 2021, sur les 657 528 cas (2 173 477 EI déclarés), 542 562 étaient graves et 1 631 402 non graves.
On comptait 5413 décès dont 46 pendant les essais cliniques.

Le Rapport de sécurité 3 couvrant la période du 18 décembre 2021 au 18 juin 2022, 1,3 millions de cas reportés depuis le début de la vaccination (4.9 millions d'EI).

Dans le rapport de sécurité 4 du 19 juin 2022 au 18 décembre 2022, on compte **1.7 millions de cas reportés à la pharmacovigilance au 18 décembre 2022 dont 14 945 décès**

Ces rapports ont mis en évidence la survenue **de multiples signaux de sécurité détectés touchant tous les organes :**

- Accident vasculaire cérébral
- Aménorrhée
- Anaphylaxie,
- Anémie hémolytique
- Appendicite
- Asthénie
- Crise hypertensive avec hémorragie intracrânienne
- Colite lymphocytaire
- Diarrhée,
- Diminution de l'appétit
- Douleur dans l'extrémité (bras),
- Douleur et gonflement des yeux Clos
- Étourdissements
- Evénements thromboemboliques
- Exacerbation et/ou poussée d'une maladie auto-immune sous-jacente ou de troubles inflammatoires,
- Gonflement important des membres,
- Hypersensibilité, autre que anaphylaxie
- Hyperhidrose
- Léthargie
- Herpès zoster, y compris zona ophtalmique,
- Insomnie
- Irritabilité

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

- Myocardite et péricardite
- Myosite
- Occlusion vasculaire rétinienne
- Perte auditive et acouphènes
- Perte auditive neurosensorielle
- Polymyalgie rhumatismale
- Réaction associée aux produits de comblement dermique,
- Paralysie du nerf facial
- Pemphigus et Pemphigoïde
- Perte/altération du goût et de l'odorat
- Prurit au point d'injection,
- Réaction cutanée retardéé
- Rejet de greffe de cornée
- Saignements menstruels abondants
- Sueurs nocturnes
- Syncope retardée
- Syndrome inflammatoire multisystémique enfants/adultes
- Syndrome de fuite capillaire
- Thrombocytopénie immunitaire
- Thrombose du sinus veineux cérébral (TSVC)
- Thyroïdite subaiguë
- Urticaire chronique
- Uvéite
- Vascularite
- Vomissements

….

Une liste impressionnante de pathologies plus ou moins graves ou invalidantes voire mortelles dont la population n'a jamais été informée.

L'EMA mentionne dans sa section 18.2. Évaluation de l'analyse bénéfices-risques du PSUR 5 les limites de l'analyse bénéfices-risques.
En effet, « *certaines limites de l'analyse bénéfices-risques peuvent inclure des informations manquantes dans certaines populations spéciales et les limites inhérentes aux différentes sources de données, comme résumé ci-dessous.* »

Les risques ont donc été largement sous-estimés, et ce d'autant plus de par l'importante sous-notification des effets indésirables (seulement 1 à 10 % déclarés) ; faussant totalement l'évaluation du rapport bénéfices risques supposée favorable aux différents vaccins Pfizer/BioNtech.

L'EMA souligne également les trois points suivants :
« Essais cliniques :

a) Les participants aux essais cliniques constituent un groupe relativement homogène puisqu'ils répondent tous aux critères d'inclusion de l'étude. Il est important de noter que certaines populations peuvent être exclues.

b) La surveillance étroite requise dans le cadre de la participation à l'étude permet probablement d'identifier des événements relativement courants. Les événements liés à la dose et les événements pharmacologiquement prévisibles peuvent être distingués.

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

Toutefois, les études cliniques peuvent ne pas être suffisamment puissantes pour détecter des problèmes de sécurité rares.

Données d'études non interventionnelles (observationnelles) :

a) ***Le contrôle de l'évaluation des patients est limité****, car le suivi et le diagnostic des patients font partie de la norme de soins ; aucun suivi clinique supplémentaire n'est généralement effectué.*
b) *Les défis méthodologiques spécifiques aux patients, tels que* ***les biais potentiels liés à la sélection des patients****, la perte de patients en raison de l'attrition de l'étude et le rappel global des patients, constituent également des limites inhérentes.*

Données post-commercialisation :

a) *Les rapports proviennent de sources multiples (consommateurs et professionnels de la santé) et* ***peuvent être mal caractérisés d'un point de vue médical.***
b) *Les informations sont souvent* ***limitées ou incomplètes****, notamment en ce qui concerne l'indication, les antécédents médicaux, l'utilisation de médicaments concomitants et la raison de la déclaration d'un EI, ce qui rend difficile la caractérisation complète des événements et des facteurs de risque associés.*
c) *Il est difficile d'établir un contexte quantitatif, car les rapports volontaires et sporadiques ne permettent pas d'avoir une connaissance complète de l'exposition totale ou du nombre total d'événements survenus au sein de la population exposée. Ces données ne permettent généralement pas de faire des comparaisons entre les médicaments. »*

Illustration 258 : Pfizer – Rapport de sécurité 5- PSUR 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 – Limitations des études identifiées par l'EMA

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

Limitations

Some limitations of the benefit-risk analysis may include missing information in certain special populations and the inherent limitations of the various data sources, as summarised below.

These limitations were considered when evaluating the overall benefit-risk profile of BNT162b2.

Clinical trials:

a) The participants in clinical trials are a relatively homogeneous group as they all meet study inclusion criteria. Importantly, certain populations may be excluded.

b) Close monitoring required as part of study participation likely identifies relatively common events. Events that are dose-related and pharmacologically predictable events may be distinguished. However, clinical studies may not be powered to pick up rare safety issues.

Non-interventional (observational) study data:

a) There is limited control over patient assessment as patient monitoring and diagnostics are per standard of care; no additional clinical monitoring is generally conducted.

b) Patient specific methodological challenges such as potential biases from patient selection, loss of patients through study attrition, and overall patient recall are also inherent limitations.

Post-marketing data:

a) Reports originate from multiple sources (consumer and healthcare professional) and they can be poorly characterised from a medical perspective.

b) Limited or incomplete information is common, including indication, medical history, concomitant medication use, and reason for reporting as an AE, making it difficult to fully characterise events and associated risk factors.

c) Difficult to contextualise quantitatively, as voluntary and sporadic reporting do not allow complete knowledge of total exposure or total number of events ever experienced in the exposed population. These data are generally not suitable to make between-drug comparisons.

Ce rapport fait l'objet d'un cop auteur.

Source : https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/comirnaty-periodic-safety-update-report-assessment-19-december-2022-18-june-2023_en.pdf

Le PRAC de l'EMA lui-même reconnaît que les « *limitations des données de pharmacovigilance sont des facteurs importants qui empêchent une évaluation médicale correcte de la* ***causalité*** *entre la survenue de l'événement et l'administration du vaccin.* »

Dans le PSUR 5, page 137 du PDF, l'EMA admet que « l'interprétation de ces données doit *tenir compte des limites de la notification des effets indésirables des médicaments après leur mise sur le marché* :

Illustration 259 : Pfizer – Rapport de sécurité 5- PSUR 5 du 18 décembre 2022 au 18 juin 2023 – Limitations dues au sous-report des effets indésirables identifiées par l'EMA

Cumulative review of ADEM cases

A cumulative review of ADEM cases within Pfizer's global safety database up to the DLP of the PSUR (18 Jun 2023) was performed. The database was searched for all BNT162b2; BNT162b2/BNT162b2 OMI BA.1; BNT162b2/BNT162b2 OMI BA.4-5 and BNT162b2 OMI cases reporting the MedDRA version 26.0 PT Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). The limitations of post-marketing adverse drug event reporting should be considered when interpreting these data:

- Reports are submitted voluntarily, and the magnitude of underreporting is unknown. Some of the factors that may influence whether an event is reported include: length of time since marketing, market share of the drug, publicity about a drug or an AE, seriousness of the reaction, regulatory actions, awareness by health professionals and consumers of adverse drug event reporting, and litigation.
- Because many external factors influence whether or not an AE is reported, the spontaneous reporting system yields reporting proportions not incidence rates. As a result, it is generally not appropriate to make between-drug comparisons using these proportions; the spontaneous reporting system should be used for signal detection rather than hypothesis testing.
- In some reports, clinical information (such as medical history, validation of diagnosis, time from drug use to onset of illness, dose, and use of concomitant drugs) is missing or incomplete, and follow-up information may not be available.
- An accumulation of AE reports does not necessarily indicate that a particular AE was caused by the drug; rather, the event may be due to an underlying disease or some other factor(s) such as past medical history or concomitant medication.

Enfin, ***l'EMA avoue ignorer l'impact (y compris à long terme) de l'administration répétée (par exemple, chaque année) de doses de rappel*** (avec ou sans mise à jour des souches) reste également inconnu.

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 souffert d'effets indésirables, voire suspendre l'utilisation sur certaines populations.

Au vu de tous ces éléments, il apparaît que la balance bénéfices / risques est extrêment compliquée à évaluer compte tenu de la sous-notification des effets indésirables et de la difficulté à évaluer l'imputabilité du produit.
La multitude de signaux apparus aurait du incinter les agences de santé à la prudence sachant que des décès étaient enregistrés dans les populations les plus jeunes.

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être

16.12 Recommandation

Au vue de tous ces éléments, en tant que biostatisticienne, ancienne directrice d'une société de recherche sous contrat spécialisée dans la gestion des données des essais cliniques depuis 1995, ancienne assureur qualité de ma société, non seulement, je confirme mes conclusions de janvier 2022 mais **j'y ajoute le retrait de tout vaccin anti-COVID-19 passé ou à venir** du laboratoire Pfizer/BioNtech.

Continuer à utiliser les vaccins développés par le laboratoire Pfizer/BioNtech, le vaccin ARNm COVID-19 COMIRNATY, le vaccin BNT162b2 Bivalent (Original et Omicron BA.1) (tozinameran/riltozinameran), le vaccin BNT162b2 Bivalent (Original et Omicron BA.4/BA.5) (tozinameran/famtozinameran) et autre vaccin bivalent… en vie réelle constitue un risque important pour la vie des personnes.

Etant donné le nombre de problèmes méthodologiques mis en évidence dans les documents et base de données de l'essai clinique pivotal, cet essai s'apparente à une **vaste fraude visant à mettre en évidence une efficacité importante qui n'a jamais existé, à cacher la chute des anticorps ainsi que les risques.**

Du point de vue méthodologique, la vaccination du groupe placebo induit un biais majeur dans l'évaluation du vaccin puisqu'elle supprime le groupe contrôle faussant non seulement les résultats d'efficacité mais aussi ceux de la tolérance.
Ce que reconnaît le laboratoir Pfizer dans le protocole final de l'essai clinique (Page 42)
"*En vertu de l'amendement 20 du protocole, étant donné que **l'étude est maintenant entièrement désaveuglée, sans bras de contrôle, ce qui la rend de nature observationnelle**, et que la période de surveillance active de la sécurité pour la majorité des participants est terminée, suite à l'accord avec la FDA et l'EMA, l'étude sera achevée de manière anticipée. Suite à l'approbation de l'amendement 20 du protocole, les participants actifs à l'étude seront informés de la fin anticipée de l'étude et la collecte de données sera interrompue*."

Il est nécessaire de demander aux Agences de Santé comment, en dépit des innombrables recommandations présentes dans l'industrie pharmaceutique afin de s'assurer de la sécurité des personnes, elles ont pu, **en décembre 2020, autoriser un produit sur lequel nous ne disposions d'aucune donnée de tolérance, d'efficacité, ou d'immunogénicité**.

Il serait également pertinent de leur demander pourquoi elles n'ont contredit aucun médecin de plateau, journaliste, homme politique ventant les 95 % d'efficacité, laissant CROIRE à la population qu'elle recevait le vaccin aux 95 % d'efficacité annoncée.
Le fait d'avoir passé sous silence le changement de procédé de fabrication est une mise en danger de la vie des personnes car elles ont participé à leur insu à un essai clinique.

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

- De demander au laboratoire Pfizer de fournir la **base de données gelée** (base finale) 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.

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

- 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.

  Le rapport Pfizer de 2023 évoque l'audit-trail, chapitre 3.6.5. Gestion des données cliniques, conformément à la réglementation 21 CFR part 11 sur les cahiers de recueil de données sous forme électronique déjà évoquée chapître 3.4-Déroulement d'un essai clinique de ce document.

Illustration 260 : Pfizer – Rapport juillet 2023 –Mention de l'audit-trail

3.6.5. Clinical Data Management

CRF data were captured via data entry in a sponsor agent database system. Data quality checks were applied using manual and electronic verification methods. An audit trail was maintained to support data query resolution and any modification to the data.

L'audit-trail est utilisé par les inspecteurs afin de vérifier la qualité des données et l'adéquation aux Bonnes Pratiques Cliniques comme indiqué dans de nombreux articles. Un article de novembre 2020 concernant L'intégrité des données dans les essais cliniques mondiaux : Discussions de l'atelier sur les bonnes pratiques cliniques organisé conjointement par la Food and Drug Administration des États-Unis et l'Agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé (UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) **souligne le caractère critique de l'audit-trail lors des des inspections.**

Illustration 261 : Article - Data Integrity in Global Clinical Trials: Discussions From Joint US Food and Drug Administration and UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Good Clinical Practice Workshop

EFFECTIVE USE OF AUDIT TRAILS

Audit trails are an integral component of the electronic systems (eSystems) used in clinical trials for the capture of study data as they provide the ability to trace both data changes and system activity. Use of eSystems with well-designed and controlled audit trails can ensure GCP compliance and improve the quality of the system performance.

Source : Khin NA, Francis G, Mulinde J, Grandinetti C, Skeete R, Yu B, Ayalew K, Cho SJ, Fisher A, Kleppinger C, Ayala R, Bonapace C, Dasgupta A, Kronstein PD, Vinter S. Data Integrity in Global Clinical Trials: Discussions From Joint US Food and Drug Administration and UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Good Clinical Practice Workshop. Clin Pharmacol Ther. **2020 Nov**;108(5):949-963. doi: 10.1002/cpt.1794. Epub 2020 Mar 28. PMID: 31958142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958142/

Ce rapport fait l'objet d'un copyright auprès de l'auteur.

- De façon plus générale, sur la gestion de l'essai clinique, il est nécessaire de **procéder à un audit complet de cet essai de préférence par des <u>auditeurs extérieurs à tout organisme impliqué</u>** 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.

De plus, le rapport de sécurité 4 [27] met en évidence des nombres d'effets indésirables très hétérogènes selon les lots administrés, 14556 cas ayant été rapporté pour le lot FD6840, 13982 cas pour le lot FE6208 …comme l'indique le tableau suivant

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

[27] https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/comirnaty-periodic-safety-update-report-assessment-19-june-2022-18-december-2022_en.pdf

Illustration 262 : Rapport de sécurité 4 - Problèmes liés aux lots

6.3.1.3.3. Batch-Related issues

The most frequently reported lot numbers in PM case reports (≥3000 cases) are listed in Table 41 below.

Table 41. Most Frequently Reported Lot Numbers

Lot Number[a]	Number of Cases
FD6840	14556
FE6208	13982
FD4555	11490
FD1921	9556
FD0168	9195
FF0680	6982
FC0681	5671
FF3318	5621
FC2473	5384
EJ6797	4377
EY7015	4272
FA4598	4199
EY3014	3806
FE8244	3165

a. The lots/batches reported in the table were all manufactured at Pfizer Puurs (Belgium).

The AEs most frequently reported (≥ 4%) with these lot numbers included COVID-19 (38,033), Inappropriate schedule of product administration (19,898), Vaccination failure (19,651), Drug ineffective (18,420), Vaccination site pain (5534), Headache (3730), and Fatigue (3356). These AEs do not differ from those reported in the overall incremental dataset.

There were no safety issues related to quality identified during product complaint investigations.

Overall, the most frequently (> 40 occurrences) reported product issues regardless of lot number included the following PTs: Product temperature excursion issue (7464), Product label issue (115), Product expiration date issue (58), Product distribution issue (51), and Liquid product physical issue (42).

Ce rapport n'a pas l'objet

Il est donc impératif de demander au laboratoire Pfizer

- de fournir les rapports d'analyse des lots
- de fournir tous des flacons de différents lots afin de pouvoir procéder à une analyse indépendante afin d'identifier des **pollutions éventuelles ou substances non déclarées**.

e l'auteur.

17 Annexes – Comparaison des 2 procédés de fabrication

17.1 Tirage au sort 1

Table 1 : Patient s characteristics [N=504 patients] – Sample 1

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Age	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	Mean (s.d.)	39.2 (11.1)	40.7 (10.1)	40.0 (10.6)
	Median	41.0	42.0	42.0
	Q1 - Q3	31.0 - 48.0	34.0 - 49.0	32.5 - 49.0
	Min - Max	16.0 - 55.0	17.0 - 55.0	16.0 - 55.0
Sex	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	F	125 (49.6%)	106 (42.1%)	231 (45.8%)
	M	127 (50.4%)	146 (57.9%)	273 (54.2%)
Race	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
	ASIAN	15 (6.0%)	27 (10.7%)	42 (8.3%)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	25 (9.9%)	19 (7.5%)	44 (8.7%)
	MULTIPLE	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
	NOT REPORTED	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	WHITE	203 (80.6%)	203 (80.6%)	406 (80.6%)
Pooled Race Group 1	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	ALL OTHERS	24 (9.5%)	30 (11.9%)	54 (10.7%)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	25 (9.9%)	19 (7.5%)	44 (8.7%)
	WHITE	203 (80.6%)	203 (80.6%)	406 (80.6%)
Comorbidities	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	202 (80.2%)	202 (80.2%)	404 (80.2%)

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
	Yes	**50 (19.8%)**	**50 (19.8%)**	**100 (19.8%)**
OBESE	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	164 (65.1%)	173 (68.7%)	337 (66.9%)
	Yes	88 (34.9%)	79 (31.3%)	167 (33.1%)
Japanese	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
N-binding Antibody Neg at Visit	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	9 (3.6%)	10 (4.0%)	19 (3.8%)
	Yes	243 (96.4%)	242 (96.0%)	485 (96.2%)

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être u

Table 2 : Number of events [N=504 patients] – Sample 1

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Treatment emergent AE	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	166 (65.9%)	97 (38.5%)	263 (52.2%)
	Yes	86 (34.1%)	155 (61.5%)	241 (47.8%)
Serious Adverse Event	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	247 (98.0%)	252 (100.0%)	499 (99.0%)
	Yes	5 (2.0%)	0	5 (1.0%)
AE leading to life threatening	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
AE leading to premature withdrawal	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
AE leading to death	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
AE related	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	186 (73.8%)	104 (41.3%)	290 (57.5%)
	Yes	66 (26.2%)	148 (58.7%)	214 (42.5%)
Grade 3 or 4	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	246 (97.6%)	252 (100.0%)	498 (98.8%)
	Yes	6 (2.4%)	0	6 (1.2%)
Persist or Signif Disability/Incapacity	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Requires or Prolongs Hospitalization	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	248 (98.4%)	252 (100.0%)	500 (99.2%)
	Yes	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)

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

The FREQ Procedure

Table of TEAE by Process			
TEAE(Treatment emergent AE)	**Process**		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	**BNT162 b2 Process1**	**BNT162 b2 Process2**	**Total**
No	166 32.94 63.12 65.87	97 19.25 36.88 38.49	263 52.18
Yes	86 17.06 35.68 34.13	155 30.75 64.32 61.51	241 47.82
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of TEAE by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	37.8578	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	38.3506	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	36.7685	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	37.7827	<.0001
Phi Coefficient		0.2741	
Contingency Coefficient		0.2643	
Cramer's V		0.2741	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	166
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	<.0001
Table Probability (P)	<.0001
Two-sided Pr <= P	<.0001

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet d'un copyright sauf accord de l'auteur.

The FREQ Procedure

Table of sae by Process			
sae(Serious Adverse Event)	Process		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	BNT162 b2 Process1	BNT162 b2 Process2	Total
No	247 49.01 49.50 98.02	252 50.00 50.50 100.00	499 99.01
Yes	5 0.99 100.00 1.98	0 0.00 0.00 0.00	5 0.99
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of sae by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	5.0501	0.0246
Likelihood Ratio Chi-Square	1	6.9816	0.0082
Continuity Adj. Chi-Square	1	3.2321	0.0722
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	5.0401	0.0248
Phi Coefficient		-0.1001	
Contingency Coefficient		0.0996	
Cramer's V		-0.1001	
WARNING: 50% of the cells have expected counts less than 5. Chi-Square may not be a valid test.			

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	247
Left-sided Pr <= F	0.0306
Right-sided Pr >= F	1.0000
Table Probability (P)	0.0306
Two-sided Pr <= P	0.0613

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet d'une publication utilisé dans l'accord de l'auteur.

The FREQ Procedure

Table of REL by Process			
REL(AE related)	**Process**		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	**BNT162 b2 Process1**	**BNT162 b2 Process2**	**Total**
No	186 36.90 64.14 73.81	104 20.63 35.86 41.27	290 57.54
Yes	66 13.10 30.84 26.19	148 29.37 69.16 58.73	214 42.46
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of REL by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	54.6068	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	55.7440	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	53.2830	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	54.4984	<.0001
Phi Coefficient		0.3292	
Contingency Coefficient		0.3127	
Cramer's V		0.3292	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	186
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	<.0001
Table Probability (P)	<.0001
Two-sided Pr <= P	<.0001

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet d'un [illegible] sans l'accord de l'auteur.

By System Organ Class and Preferred Term - Long table

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
All	**All**	179	87	34.52	498	155	61.51	677	242	48.02
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	**All**	3	3	1.19	2	2	0.79	5	5	0.99
	Lymph node pain	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Lymphadenopathy	3	3	1.19	1	1	0.40	4	4	0.79
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	**All**	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
	Ear discomfort	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Vertigo	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
GASTROINTESTINAL DISORDERS	**All**	10	9	3.57	17	13	5.16	27	22	4.37
	Abdominal discomfort	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Coeliac disease	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Diarrhoea	2	2	0.79	9	9	3.57	11	11	2.18
	Nausea	5	5	1.98	6	6	2.38	11	11	2.18
	Noninfective gingivitis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Pancreatitis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Vomiting	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	**All**	89	56	22.22	334	140	55.56	423	196	38.89
	Chills	14	14	5.56	58	**58**	**23.02**	72	72	14.29
	Fatigue	13	13	5.16	73	**73**	**28.97**	86	86	17.06
	Feeling abnormal	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Influenza like illness	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Injection site erythema	2	2	0.79	8	8	3.17	10	10	1.98
	Injection site pain	34	34	13.49	97	**97**	**38.49**	131	131	25.99
	Injection site pruritus	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Injection site reaction	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Injection site swelling	3	3	1.19	10	**10**	**3.97**	13	13	2.58
	Malaise	2	2	0.79	5	5	1.98	7	7	1.39
	Pain	4	4	1.59	31	**31**	**12.30**	35	35	6.94
	Pyrexia	14	14	5.56	50	**50**	**19.84**	64	64	12.70
INFECTIONS AND INFESTATIONS	**All**	4	4	1.59	3	3	1.19	7	7	1.39
	Cellulitis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Ear infection	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Sinusitis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Sinusitis bacterial	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Upper respiratory tract infection	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Urinary tract infection	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	**All**	9	8	3.17	-	-	-	9	8	1.59
	Corneal abrasion	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Exposure during pregnancy	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
	Incorrect dosage administered	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Product storage error	4	4	1.59	-	-	-	4	4	0.79
	Vaccination complication	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
INVESTIGATIONS	**All**	4	3	1.19	2	2	0.79	6	5	0.99
	Blood creatinine decreased	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Body temperature increased	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Herpes simplex test positive	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Low density lipoprotein increased	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	**All**	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
	Iron deficiency	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Vitamin D deficiency	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	**All**	29	26	10.32	61	52	20.63	90	78	15.48
	Arthralgia	4	4	1.59	**11**	**11**	**4.37**	15	15	2.98
	Back pain	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Bursitis	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Exostosis	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Muscle spasms	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
	Muscle twitching	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Myalgia	17	17	6.75	42	**42**	**16.67**	59	59	11.71
	Neck pain	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Osteoarthritis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Pain in extremity	5	5	1.98	1	1	0.40	6	6	1.19
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	**All**	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Benign uterine neoplasm	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Uterine leiomyoma	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	**All**	17	17	6.75	68	64	25.40	85	81	16.07
	Dizziness	-	-	-	4	4	1.59	4	4	0.79
	Dysgeusia	-	-	-	3	3	1.19	3	3	0.60
	Headache	12	12	4.76	56	**56**	**22.22**	68	68	13.49
	Hyperaesthesia	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Idiopathic intracranial hypertension	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Lethargy	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Migraine	2	2	0.79	1	1	0.40	3	3	0.60
	Paraesthesia	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
	Parosmia	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Seizure	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
PRODUCT ISSUES	**All**	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
	Product temperature excursion issue	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
PSYCHIATRIC DISORDERS	**All**	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Depression	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
RENAL AND URINARY DISORDERS	**All**	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Nephrolithiasis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	**All**	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
	Asthma	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Oropharyngeal pain	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Rhinorrhoea	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	**All**	5	4	1.59	2	2	0.79	7	6	1.19
	Dermatitis contact	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Erythema	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Night sweats	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Pruritus	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Rash	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Urticaria	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
VASCULAR DISORDERS	**All**	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Flushing	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Hypertension	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40

[a] ADR are coded using MedDRA dictionary (V23.1).
N: Number of patients with at least an ADR by SOC (system organ class)
Nae: Number of ADRs in a class
% (Number of patients concerned (N) / Number de patients in DB)

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 1
By System Organ Class

System organ class / Preferred term [a]	BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
	NAE	N	%	NAE	N	%	NAE	N	%
All	179	87	34.52	498	155	61.51	677	242	48.02
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	3	3	1.19	2	2	0.79	5	5	0.99
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
GASTROINTESTINAL DISORDERS	10	9	3.57	17	13	5.16	27	22	4.37
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	89	56	22.22	334	140	55.56	423	196	38.89
INFECTIONS AND INFESTATIONS	4	4	1.59	3	3	1.19	7	7	1.39
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	9	8	3.17	-	-	-	9	8	1.59
INVESTIGATIONS	4	3	1.19	2	2	0.79	6	5	0.99
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	29	26	10.32	61	52	20.63	90	78	15.48
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	17	17	6.75	68	64	25.40	85	81	16.07
PRODUCT ISSUES	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
PSYCHIATRIC DISORDERS	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
RENAL AND URINARY DISORDERS	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	5	4	1.59	2	2	0.79	7	6	1.19
VASCULAR DISORDERS	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60

[a] ADR are coded using MedDRA dictionary (V23.1).
N: Number of patients with at least an ADR by SOC (system organ class)
Nae: Number of ADRs in a class
% (Number of patients concerned (N) / Number de patients in DB)

Ce rapport fait l'objet

17.2 Tirage au sort 2

Table 3 : Patient s characteristics [N=504 patients] – Sample 2

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Age	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	Mean (s.d.)	38.7 (11.1)	40.7 (10.1)	39.7 (10.6)
	Median	39.0	42.0	41.0
	Q1 - Q3	30.0 - 49.0	34.0 - 49.0	31.0 - 49.0
	Min - Max	16.0 - 55.0	17.0 - 55.0	16.0 - 55.0
Sex	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	F	113 (44.8%)	106 (42.1%)	219 (43.5%)
	M	139 (55.2%)	146 (57.9%)	285 (56.5%)
Race	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
	ASIAN	18 (7.1%)	27 (10.7%)	45 (8.9%)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	25 (9.9%)	19 (7.5%)	44 (8.7%)
	MULTIPLE	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
	NOT REPORTED	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
	WHITE	196 (77.8%)	203 (80.6%)	399 (79.2%)
Pooled Race Group 1	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	ALL OTHERS	31 (12.3%)	30 (11.9%)	61 (12.1%)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	25 (9.9%)	19 (7.5%)	44 (8.7%)
	WHITE	196 (77.8%)	203 (80.6%)	399 (79.2%)
Comorbidities	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	202 (80.2%)	202 (80.2%)	404 (80.2%)
	Yes	50 (19.8%)	50 (19.8%)	100 (19.8%)

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
OBESE	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	166 (65.9%)	173 (68.7%)	339 (67.3%)
	Yes	86 (34.1%)	79 (31.3%)	165 (32.7%)
Japanese	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	251 (99.6%)	252 (100.0%)	503 (99.8%)
	Yes	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
N-binding Antibody Neg at Visit	N	248	252	500
	Missing	4	0	4
	No	12 (4.8%)	10 (4.0%)	22 (4.4%)
	Yes	236 (95.2%)	242 (96.0%)	478 (95.6%)

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être utilisé

Table 4 : Number of events [N=504 patients] – Sample 2

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Treatment emergent AE	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	178 (70.6%)	97 (38.5%)	275 (54.6%)
	Yes	74 (29.4%)	155 (61.5%)	229 (45.4%)
Serious Adverse Event	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
AE leading to life threatening	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
AE leading to premature withdrawal	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	251 (99.6%)	252 (100.0%)	503 (99.8%)
	Yes	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
AE leading to death	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
AE related	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	199 (79.0%)	104 (41.3%)	303 (60.1%)
	Yes	53 (21.0%)	148 (58.7%)	201 (39.9%)
Grade 3 or 4	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	249 (98.8%)	252 (100.0%)	501 (99.4%)
	Yes	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
Persist or Signif Disability/Incapacity	N	252	252	504
	Missing	0	0	0

Ce ra… …teur.

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
Requires or Prolongs Hospitalization	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)

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

The FREQ Procedure

Table of TEAE by Process			
TEAE(Treatment emergent AE)	**Process**		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	**BNT162 b2 Process1**	**BNT162 b2 Process2**	**Total**
No	178 35.32 64.73 70.63	97 19.25 35.27 38.49	275 54.56
Yes	74 14.68 32.31 29.37	155 30.75 67.69 61.51	229 45.44
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of TEAE by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	52.5088	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	53.4959	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	51.2203	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	52.4047	<.0001
Phi Coefficient		0.3228	
Contingency Coefficient		0.3072	
Cramer's V		0.3228	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	178
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	<.0001
Table Probability (P)	<.0001
Two-sided Pr <= P	<.0001

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet d'un [illegible] sans l'accord de l'auteur.

The FREQ Procedure

Table of REL by Process			
REL(AE related)	Process		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	BNT162 b2 Process1	BNT162 b2 Process2	Total
No	199 39.48 65.68 78.97	104 20.63 34.32 41.27	303 60.12
Yes	53 10.52 26.37 21.03	148 29.37 73.63 58.73	201 39.88
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of REL by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	74.6860	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	77.0361	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	73.1219	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	74.5378	<.0001
Phi Coefficient		0.3849	
Contingency Coefficient		0.3593	
Cramer's V		0.3849	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	199
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	<.0001
Table Probability (P)	<.0001
Two-sided Pr <= P	<.0001

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet d'un copyright déposé - dans l'accord de l'auteur.

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 2
By System Organ Class and Preferred Term - Long table

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
All	**All**	185	74	29.37	498	155	61.51	683	229	45.44
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	**All**	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Lymph node pain	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Lymphadenopathy	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	**All**	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Benign familial pemphigus	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	**All**	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
	Vertigo	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
EYE DISORDERS	**All**	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Eye irritation	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Glaucoma	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
GASTROINTESTINAL DISORDERS	**All**	10	7	2.78	17	13	5.16	27	20	3.97
	Abdominal discomfort	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Diarrhoea	3	3	1.19	**9**	**9**	**3.57**	12	12	2.38
	Food poisoning	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Intra-abdominal fluid collection	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Nausea	4	4	1.59	6	6	2.38	10	10	1.98
	Vomiting	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	**All**	106	52	20.63	**334**	**140**	**55.56**	440	192	38.10
	Chills	26	26	10.32	**58**	**58**	**23.02**	84	84	16.67
	Fatigue	17	17	6.75	**73**	**73**	**28.97**	90	90	17.86
	Feeling abnormal	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Injection site erythema	3	3	1.19	8	8	3.17	11	11	2.18
	Injection site pain	35	35	13.89	**97**	**97**	**38.49**	132	132	26.19
	Injection site pruritus	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Injection site reaction	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Injection site swelling	-	-	-	10	10	3.97	10	10	1.98
	Malaise	-	-	-	5	5	1.98	5	5	0.99
	Pain	10	10	3.97	**31**	**31**	**12.30**	41	41	8.13
	Pyrexia	14	14	5.56	**50**	**50**	**19.84**	64	64	12.70
INFECTIONS AND INFESTATIONS	**All**	1	1	0.40	3	3	1.19	4	4	0.79
	Bacterial vulvovaginitis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Ear infection	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Upper respiratory tract infection	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Urinary tract infection	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	All	11	10	3.97	-	-	-	11	10	1.98
	Concussion	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	**Exposure during pregnancy**	3	3	1.19	-	-	-	3	3	0.60
	Foreign body in eye	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Incorrect dosage administered	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Ligament sprain	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Product storage error	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Road traffic accident	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
INVESTIGATIONS	**All**	4	4	1.59	2	2	0.79	6	6	1.19
	Blood cholesterol increased	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Blood pressure increased	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Body temperature increased	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	**All**	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
	Diabetes mellitus	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Hypercholesterolaemia	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Iron deficiency	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Vitamin D deficiency	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	**All**	19	16	6.35	**61**	**52**	**20.63**	80	68	13.49
	Arthralgia	2	2	0.79	11	11	4.37	13	13	2.58
	Back pain	3	3	1.19	1	1	0.40	4	4	0.79
	Bursitis	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Exostosis	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Muscle spasms	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Muscle twitching	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Myalgia	10	10	3.97	**42**	**42**	**16.67**	52	52	10.32
	Neck pain	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Pain in extremity	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Synovial cyst	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	**All**	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Uterine leiomyoma	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	**All**	23	22	8.73	68	64	25.40	91	86	17.06
	Dizziness	-	-	-	4	4	1.59	4	4	0.79
	Dysgeusia	-	-	-	3	3	1.19	3	3	0.60
	Headache	18	18	7.14	**56**	**56**	**22.22**	74	74	14.68
	Lethargy	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Migraine	2	2	0.79	1	1	0.40	3	3	0.60
	Paraesthesia	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Parosmia	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Seizure like phenomena	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Tension headache	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
PSYCHIATRIC DISORDERS	**All**	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
	Depression	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Sleep disorder	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	**All**	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Oropharyngeal pain	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Rhinorrhoea	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	**All**	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
	Diabetic foot	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Night sweats	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Rash	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Urticaria	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
VASCULAR DISORDERS	**All**	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
	Flushing	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Hypertension	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20

[a] ADR are coded using MedDRA dictionary (V23.1).
N: Number of patients with at least an ADR by SOC (system organ class)
Nae: Number of ADRs in a class
% (Number of patients concerned (N) / Number de patients in DB)

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être utilisé sa

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 2
By System Organ Class

System organ class / Preferred term [a]	BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
	NAE	N	%	NAE	N	%	NAE	N	%
All	185	74	29.37	498	155	61.51	683	229	45.44
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
EYE DISORDERS	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
GASTROINTESTINAL DISORDERS	10	7	2.78	17	13	5.16	27	20	3.97
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	106	52	20.63	334	140	55.56	440	192	38.10
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1	1	0.40	3	3	1.19	4	4	0.79
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	11	10	3.97	-	-	-	11	10	1.98
INVESTIGATIONS	4	4	1.59	2	2	0.79	6	6	1.19
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	19	16	6.35	61	52	20.63	80	68	13.49
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	23	22	8.73	68	64	25.40	91	86	17.06
PSYCHIATRIC DISORDERS	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
VASCULAR DISORDERS	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40

[a] ADR are coded using MedDRA dictionary (V23.1).
N: Number of patients with at least an ADR by SOC (system organ class)
Nae: Number of ADRs in a class
% (Number of patients concerned (N) / Number de patients in DB)

Ce rapport fait l'objet

17.3 Tirage au sort 3

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 3
Patient s characteristics

Table 5 : Patient s characteristics [N=504 patients]

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Age	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	Mean (s.d.)	39.2 (10.9)	40.7 (10.1)	39.9 (10.5)
	Median	40.0	42.0	41.0
	Q1 - Q3	31.5 - 48.0	34.0 - 49.0	33.0 - 49.0
	Min - Max	16.0 - 55.0	17.0 - 55.0	16.0 - 55.0
Sex	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	F	106 (42.1%)	106 (42.1%)	212 (42.1%)
	M	146 (57.9%)	146 (57.9%)	292 (57.9%)
Race	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	8 (3.2%)	0	8 (1.6%)
	ASIAN	19 (7.5%)	27 (10.7%)	46 (9.1%)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	30 (11.9%)	19 (7.5%)	49 (9.7%)
	MULTIPLE	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
	NOT REPORTED	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
	WHITE	191 (75.8%)	203 (80.6%)	394 (78.2%)
Pooled Race Group 1	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	ALL OTHERS	31 (12.3%)	30 (11.9%)	61 (12.1%)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	30 (11.9%)	19 (7.5%)	49 (9.7%)
	WHITE	191 (75.8%)	203 (80.6%)	394 (78.2%)
Comorbidities	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	220 (87.3%)	202 (80.2%)	422 (83.7%)
	Yes	32 (12.7%)	50 (19.8%)	82 (16.3%)

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
OBESE	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	158 (62.7%)	173 (68.7%)	331 (65.7%)
	Yes	94 (37.3%)	79 (31.3%)	173 (34.3%)
Japanese	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	251 (99.6%)	252 (100.0%)	503 (99.8%)
	Yes	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
N-binding Antibody Neg at Visit	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	11 (4.4%)	10 (4.0%)	21 (4.2%)
	Yes	241 (95.6%)	242 (96.0%)	483 (95.8%)

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être u

Table 6 : Number of events [N=504 patients]

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Treatment emergent AE	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	178 (70.6%)	97 (38.5%)	275 (54.6%)
	Yes	74 (29.4%)	155 (61.5%)	229 (45.4%)
Serious Adverse Event	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	250 (99.2%)	252 (100.0%)	502 (99.6%)
	Yes	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
AE leading to life threatening	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
AE leading to premature withdrawal	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	251 (99.6%)	252 (100.0%)	503 (99.8%)
	Yes	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
AE leading to death	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
AE related	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	198 (78.6%)	104 (41.3%)	302 (59.9%)
	Yes	54 (21.4%)	148 (58.7%)	202 (40.1%)
Grade 3 or 4	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	248 (98.4%)	252 (100.0%)	500 (99.2%)
	Yes	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
Persist or Signif Disability/Incapacity	N	252	252	504

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
Requires or Prolongs Hospitalization	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	251 (99.6%)	252 (100.0%)	503 (99.8%)
	Yes	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

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

The FREQ Procedure

Table of TEAE by Process			
TEAE(Treatment emergent AE)	**Process**		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	**BNT162 b2 Process1**	**BNT162 b2 Process2**	**Total**
No	178 35.32 64.73 70.63	97 19.25 35.27 38.49	275 54.56
Yes	74 14.68 32.31 29.37	155 30.75 67.69 61.51	229 45.44
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of TEAE by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	52.5088	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	53.4959	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	51.2203	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	52.4047	<.0001
Phi Coefficient		0.3228	
Contingency Coefficient		0.3072	
Cramer's V		0.3228	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	178
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	<.0001
Table Probability (P)	<.0001
Two-sided Pr <= P	<.0001

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet d'un copy
ns l'accord de l'auteur.

The FREQ Procedure

Table of sae by Process			
sae(Serious Adverse Event)	Process		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	BNT162 b2 Process1	BNT162 b2 Process2	Total
No	250 49.60 49.80 99.21	252 50.00 50.20 100.00	502 99.60
Yes	2 0.40 100.00 0.79	0 0.00 0.00 0.00	2 0.40
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of sae by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	2.0080	0.1565
Likelihood Ratio Chi-Square	1	2.7806	0.0954
Continuity Adj. Chi-Square	1	0.5020	0.4786
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	2.0040	0.1569
Phi Coefficient		-0.0631	
Contingency Coefficient		0.0630	
Cramer's V		-0.0631	
WARNING: 50% of the cells have expected counts less than 5. Chi-Square may not be a valid test.			

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	250
Left-sided Pr <= F	0.2495
Right-sided Pr >= F	1.0000
Table Probability (P)	0.2495
Two-sided Pr <= P	0.4990

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet d'un [illegible] sans l'accord de l'auteur.

The FREQ Procedure

Table of REL by Process			
REL(AE related)	Process		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	BNT162 b2 Process1	BNT162 b2 Process2	Total
No	198 39.29 65.56 78.57	104 20.63 34.44 41.27	302 59.92
Yes	54 10.71 26.73 21.43	148 29.37 73.27 58.73	202 40.08
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of REL by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	73.0009	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	75.2265	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	71.4559	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	72.8560	<.0001
Phi Coefficient		0.3806	
Contingency Coefficient		0.3557	
Cramer's V		0.3806	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	198
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	<.0001
Table Probability (P)	<.0001
Two-sided Pr <= P	<.0001

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet d'un copyright - dans l'accord de l'auteur.

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 3
By System Organ Class and Preferred Term - Long table

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
All	**All**	163	74	29.37	498	155	61.51	661	229	45.44
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	**All**	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
	Lymph node pain	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Lymphadenopathy	2	2	0.79	1	1	0.40	3	3	0.60
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	**All**	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Congenital cystic kidney disease	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	**All**	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
	Vertigo	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
GASTROINTESTINAL DISORDERS	**All**	13	10	3.97	17	13	5.16	30	23	4.56
	Abdominal discomfort	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Abdominal pain	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Diarrhoea	4	4	1.59	9	9	3.57	13	13	2.58
	Nausea	5	5	1.98	6	6	2.38	11	11	2.18
	Toothache	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Vomiting	2	2	0.79	1	1	0.40	3	3	0.60
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	**All**	84	42	16.67	334	140	55.56	418	182	36.11
	Chills	18	18	7.14	**58**	**58**	**23.02**	76	76	15.08
	Fatigue	15	15	5.95	**73**	**73**	**28.97**	88	88	17.46
	Feeling abnormal	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Feeling cold	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Injection site erythema	2	2	0.79	**8**	**8**	**3.17**	10	10	1.98
	Injection site pain	20	20	7.94	**97**	**97**	**38.49**	117	117	23.21
	Injection site pruritus	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Injection site reaction	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Injection site swelling	1	1	0.40	**10**	**10**	**3.97**	11	11	2.18
	Malaise	-	-	-	**5**	**5**	**1.98**	5	5	0.99
	Pain	6	6	2.38	**31**	**31**	**12.30**	37	37	7.34
	Pyrexia	20	20	7.94	**50**	**50**	**19.84**	70	70	13.89
HEPATOBILIARY DISORDERS	**All**	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Cholecystitis acute	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
INFECTIONS AND INFESTATIONS	**All**	2	2	0.79	3	3	1.19	5	5	0.99
	Ear infection	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Upper respiratory tract infection	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Urinary tract infection	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	**All**	12	9	3.57	-	-	-	12	9	1.79
	Chest injury	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Contusion	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Fall	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
	Hip fracture	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Product administration error	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Product storage error	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Road traffic accident	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Skin laceration	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Tooth fracture	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Vaccination complication	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Wrong product administered	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
INVESTIGATIONS	**All**	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Blood cholesterol increased	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Body temperature increased	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	**All**	5	3	1.19	2	2	0.79	7	5	0.99
	Decreased appetite	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Folate deficiency	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Gout	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Iron deficiency	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Vitamin B12 deficiency	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Vitamin D deficiency	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	**All**	17	17	6.75	61	52	20.63	78	69	13.69
	Arthralgia	3	3	1.19	**11**	**11**	**4.37**	14	14	2.78
	Back pain	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Bursitis	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Coccydynia	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Exostosis	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Muscle spasms	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
	Muscle twitching	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Myalgia	8	8	3.17	**42**	**42**	**16.67**	50	50	9.92
	Neck pain	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Pain in extremity	4	4	1.59	1	1	0.40	5	5	0.99
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	**All**	2	2	0.79	1	1	0.40	3	3	0.60
	Adenocarcinoma gastric	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Benign uterine neoplasm	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Uterine leiomyoma	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	**All**	15	14	5.56	68	64	25.40	83	78	15.48
	Cervical radiculopathy	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Dizziness	-	-	-	4	4	1.59	4	4	0.79
	Dysgeusia	-	-	-	3	3	1.19	3	3	0.60
	Headache	12	12	4.76	**56**	**56**	**22.22**	68	68	13.49

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
	Lethargy	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Migraine	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Paraesthesia	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Parosmia	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Somnolence	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	**All**	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Exposure during pregnancy	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
PSYCHIATRIC DISORDERS	**All**	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Abnormal dreams	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Irritability	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	**All**	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Dysmenorrhoea	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	**All**	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
	Dyspnoea	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Oropharyngeal pain	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Rhinorrhoea	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	**All**	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
	Night sweats	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Urticaria	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	**All**	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Wisdom teeth removal	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
VASCULAR DISORDERS	**All**	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Flushing	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Hypertension	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40

[a] ADR are coded using MedDRA dictionary (V23.1).
N: Number of patients with at least an ADR by SOC (system organ class)
Nae: Number of ADRs in a class
% (Number of patients concerned (N) / Number de patients in DB)

Ce rapport fait foi

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 3
By System Organ Class

System organ class / Preferred term [a]	BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
	NAE	N	%	NAE	N	%	NAE	N	%
All	163	74	29.37	498	155	61.51	661	229	45.44
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
GASTROINTESTINAL DISORDERS	13	10	3.97	17	13	5.16	30	23	4.56
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	84	42	16.67	334	140	55.56	418	182	36.11
HEPATOBILIARY DISORDERS	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2	2	0.79	3	3	1.19	5	5	0.99
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	12	9	3.57	-	-	-	12	9	1.79
INVESTIGATIONS	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	5	3	1.19	2	2	0.79	7	5	0.99
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	17	17	6.75	61	52	20.63	78	69	13.69
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	2	2	0.79	1	1	0.40	3	3	0.60
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	15	14	5.56	68	64	25.40	83	78	15.48
PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
PSYCHIATRIC DISORDERS	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
VASCULAR DISORDERS	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60

[a] ADR are coded using MedDRA dictionary (V23.1).
N: Number of patients with at least an ADR by SOC (system organ class)
Nae: Number of ADRs in a class
% (Number of patients concerned (N) / Number de patients in DB)

17.4 Tirage au sort 4

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 4
Patient s characteristics

Table 7 : Patient s characteristics [N=504 patients]

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Age	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	Mean (s.d.)	39.4 (11.1)	40.7 (10.1)	40.1 (10.6)
	Median	42.0	42.0	42.0
	Q1 - Q3	30.0 - 49.0	34.0 - 49.0	32.0 - 49.0
	Min - Max	16.0 - 55.0	17.0 - 55.0	16.0 - 55.0
Sex	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	F	106 (42.1%)	106 (42.1%)	212 (42.1%)
	M	146 (57.9%)	146 (57.9%)	292 (57.9%)
Race	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	9 (3.6%)	0	9 (1.8%)
	ASIAN	17 (6.7%)	27 (10.7%)	44 (8.7%)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	28 (11.1%)	19 (7.5%)	47 (9.3%)
	MULTIPLE	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
	NOT REPORTED	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
	WHITE	191 (75.8%)	203 (80.6%)	394 (78.2%)
Pooled Race Group 1	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	ALL OTHERS	33 (13.1%)	30 (11.9%)	63 (12.5%)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	28 (11.1%)	19 (7.5%)	47 (9.3%)
	WHITE	191 (75.8%)	203 (80.6%)	394 (78.2%)
Comorbidities	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	213 (84.5%)	202 (80.2%)	415 (82.3%)

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
	Yes	39 (15.5%)	50 (19.8%)	89 (17.7%)
OBESE	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	163 (64.7%)	173 (68.7%)	336 (66.7%)
	Yes	89 (35.3%)	79 (31.3%)	168 (33.3%)
Japanese	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
N-binding Antibody Neg at Visit	N	250	252	502
	Missing	2	0	2
	No	9 (3.6%)	10 (4.0%)	19 (3.8%)
	Yes	241 (96.4%)	242 (96.0%)	483 (96.2%)

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être u

Table 8 : Number of events [N=504 patients]

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Treatment emergent AE	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	175 (69.4%)	97 (38.5%)	272 (54.0%)
	Yes	77 (30.6%)	155 (61.5%)	232 (46.0%)
Serious Adverse Event	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	250 (99.2%)	252 (100.0%)	502 (99.6%)
	Yes	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
AE leading to life threatening	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
AE leading to premature withdrawal	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
AE leading to death	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
AE related	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	191 (75.8%)	104 (41.3%)	295 (58.5%)
	Yes	61 (24.2%)	148 (58.7%)	209 (41.5%)
SAE related	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
Death related	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Grade 3 or 4	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	250 (99.2%)	252 (100.0%)	502 (99.6%)
	Yes	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
Persist or Signif Disability/Incapacity	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
Requires or Prolongs Hospitalization	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	251 (99.6%)	252 (100.0%)	503 (99.8%)
	Yes	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être uti… …teur.

Outcomes

The FREQ Procedure

Table of TEAE by Process			
TEAE(Treatment emergent AE)	**Process**		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	**BNT162 b2 Process1**	**BNT162 b2 Process2**	**Total**
No	175 34.72 64.34 69.44	97 19.25 35.66 38.49	272 53.97
Yes	77 15.28 33.19 30.56	155 30.75 66.81 61.51	232 46.03
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of TEAE by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	48.5918	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	49.4267	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	47.3538	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	48.4954	<.0001
Phi Coefficient		0.3105	
Contingency Coefficient		0.2965	
Cramer's V		0.3105	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	175
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	<.0001
Table Probability (P)	<.0001
Two-sided Pr <= P	<.0001

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet d'une utilisation strictement personnelle. Toute autre reproduction ou diffusion est interdite sans l'accord de l'auteur.

Outcomes

The FREQ Procedure

Table of sae by Process			
sae(Serious Adverse Event)	Process		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	BNT162 b2 Process1	BNT162 b2 Process2	Total
No	250 49.60 49.80 99.21	252 50.00 50.20 100.00	502 99.60
Yes	2 0.40 100.00 0.79	0 0.00 0.00 0.00	2 0.40
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of sae by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	2.0080	0.1565
Likelihood Ratio Chi-Square	1	2.7806	0.0954
Continuity Adj. Chi-Square	1	0.5020	0.4786
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	2.0040	0.1569
Phi Coefficient		-0.0631	
Contingency Coefficient		0.0630	
Cramer's V		-0.0631	
WARNING: 50% of the cells have expected counts less than 5. Chi-Square may not be a valid test.			

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	250
Left-sided Pr <= F	0.2495
Right-sided Pr >= F	1.0000
Table Probability (P)	0.2495
Two-sided Pr <= P	0.4990

Sample Size = 504

Ce rapport fait ... peut être u... dans l'accord de l'auteur.

Outcomes

The FREQ Procedure

Table of LifeThreat by Process			
LifeThreat(AE leading to life threatening)	**Process**		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	**BNT162 b2 Process1**	**BNT162 b2 Process2**	**Total**
No	252 50.00 50.00 100.00	252 50.00 50.00 100.00	504 100.00
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

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

Outcomes

The FREQ Procedure

Table of REL by Process			
REL(AE related)	**Process**		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	**BNT162 b2 Process1**	**BNT162 b2 Process2**	**Total**
No	191 37.90 64.75 75.79	104 20.63 35.25 41.27	295 58.53
Yes	61 12.10 29.19 24.21	148 29.37 70.81 58.73	209 41.47
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of REL by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	61.8729	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	63.3844	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	60.4587	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	61.7502	<.0001
Phi Coefficient		0.3504	
Contingency Coefficient		0.3307	
Cramer's V		0.3504	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	191
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	<.0001
Table Probability (P)	<.0001
Two-sided Pr <= P	<.0001

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet d'u… …utilisé sans l'accord de l'auteur.

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 4

By System Organ Class and Preferred Term - Long table

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
All	All	192	78	30.95	498	155	61.51	690	233	46.23
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	All	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
	Lymph node pain	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Lymphadenopathy	2	2	0.79	1	1	0.40	3	3	0.60
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	All	3	3	1.19	2	2	0.79	5	5	0.99
	Ear pain	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Tinnitus	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Vertigo	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
GASTROINTESTINAL DISORDERS	All	13	8	3.17	17	13	5.16	30	21	4.17
	Abdominal discomfort	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Abdominal pain	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Abdominal pain upper	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Aphthous ulcer	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Constipation	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Diarrhoea	1	1	0.40	9	9	3.57	10	10	1.98
	Flatulence	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Gastrointestinal disorder	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Nausea	3	3	1.19	6	6	2.38	9	9	1.79
	Vomiting	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	All	108	54	21.43	334	140	55.56	442	194	38.49
	Chest discomfort	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Chills	23	23	9.13	58	58	23.02	81	81	16.07
	Fatigue	17	17	6.75	73	73	28.97	90	90	17.86
	Feeling abnormal	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Injection site erythema	3	3	1.19	8	8	3.17	11	11	2.18
	Injection site pain	32	32	12.70	97	97	38.49	129	129	25.60
	Injection site reaction	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Injection site swelling	2	2	0.79	10	10	3.97	12	12	2.38
	Malaise	3	3	1.19	5	5	1.98	8	8	1.59
	Pain	11	11	4.37	31	31	12.30	42	42	8.33
	Pyrexia	15	15	5.95	50	50	19.84	65	65	12.90
	Sensation of foreign body	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
HEPATOBILIARY DISORDERS	All	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Cholecystitis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
INFECTIONS AND INFESTATIONS	All	4	3	1.19	3	3	1.19	7	6	1.19
	Ear infection	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Hordeolum	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Nasopharyngitis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
	Upper respiratory tract infection	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Urinary tract infection	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	All	5	4	1.59	-	-	-	5	4	0.79
	Exposure during pregnancy	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Muscle strain	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Product storage error	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Thermal burn	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
INVESTIGATIONS	All	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
	Blood pressure increased	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Body temperature increased	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	All	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
	Glucose tolerance impaired	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Hyperlipidaemia	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Iron deficiency	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Vitamin D deficiency	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	All	27	26	10.32	61	52	20.63	88	78	15.48
	Arthralgia	4	4	1.59	11	11	4.37	15	15	2.98
	Back pain	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Bursitis	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Exostosis	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Muscle spasms	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Muscle twitching	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Musculoskeletal chest pain	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Myalgia	17	17	6.75	42	42	16.67	59	59	11.71
	Neck pain	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Pain in extremity	3	3	1.19	1	1	0.40	4	4	0.79
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	All	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Uterine leiomyoma	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	All	14	13	5.16	68	64	25.40	82	77	15.28
	Dizziness	-	-	-	4	4	1.59	4	4	0.79
	Dysgeusia	-	-	-	3	3	1.19	3	3	0.60
	Headache	12	12	4.76	56	56	22.22	68	68	13.49
	Hypoaesthesia	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Idiopathic intracranial hypertension	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Lethargy	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Migraine	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Paraesthesia	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
	Parosmia	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	All	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Polycystic ovaries	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	All	4	3	1.19	2	2	0.79	6	5	0.99
	Dyspnoea	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Oropharyngeal pain	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Rhinorrhoea	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Sinus congestion	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Wheezing	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	All	5	5	1.98	2	2	0.79	7	7	1.39
	Acne	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Dermatitis contact	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Hyperhidrosis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Night sweats	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Rash	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Urticaria	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	All	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Wisdom teeth removal	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
VASCULAR DISORDERS	All	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
	Flushing	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Hypertension	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20

[a] ADR are coded using MedDRA dictionary (V23.1).
N: Number of patients with at least an ADR by SOC (system organ class)
Nae: Number of ADRs in a class
% (Number of patients concerned (N) / Number de patients in DB)

Ce rapport fait l'objet d'un copyrig

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 4

By System Organ Class

System organ class / Preferred term [a]	BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
	NAE	N	%	NAE	N	%	NAE	N	%
All	192	78	30.95	498	155	61.51	690	233	46.23
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	3	3	1.19	2	2	0.79	5	5	0.99
GASTROINTESTINAL DISORDERS	13	8	3.17	17	13	5.16	30	21	4.17
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	108	54	21.43	334	140	55.56	442	194	38.49
HEPATOBILIARY DISORDERS	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
INFECTIONS AND INFESTATIONS	4	3	1.19	3	3	1.19	7	6	1.19
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	5	4	1.59	-	-	-	5	4	0.79
INVESTIGATIONS	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	27	26	10.32	61	52	20.63	88	78	15.48
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	14	13	5.16	68	64	25.40	82	77	15.28
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	4	3	1.19	2	2	0.79	6	5	0.99
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	5	5	1.98	2	2	0.79	7	7	1.39
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
VASCULAR DISORDERS	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40

Ce rapport fait l'objet

[a] ADR are coded using MedDRA dictionary (V23.1).
N: Number of patients with at least an ADR by SOC (system organ class)
Nae: Number of ADRs in a class
% (Number of patients concerned (N) / Number de patients in DB)

17.5 Tirage au sort 5

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 5
Patient s characteristics

Table 9 : Patient s characteristics [N=504 patients]

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Age	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	Mean (s.d.)	39.1 (11.3)	40.7 (10.1)	39.9 (10.7)
	Median	41.0	42.0	41.0
	Q1 - Q3	30.0 - 49.0	34.0 - 49.0	31.0 - 49.0
	Min - Max	16.0 - 55.0	17.0 - 55.0	16.0 - 55.0
Sex	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	F	135 (53.6%)	106 (42.1%)	241 (47.8%)
	M	117 (46.4%)	146 (57.9%)	263 (52.2%)
Race	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	8 (3.2%)	0	8 (1.6%)
	ASIAN	17 (6.7%)	27 (10.7%)	44 (8.7%)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	30 (11.9%)	19 (7.5%)	49 (9.7%)
	MULTIPLE	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
	NOT REPORTED	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
	WHITE	193 (76.6%)	203 (80.6%)	396 (78.6%)
Pooled Race Group 1	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	ALL OTHERS	29 (11.5%)	30 (11.9%)	59 (11.7%)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	30 (11.9%)	19 (7.5%)	49 (9.7%)
	WHITE	193 (76.6%)	203 (80.6%)	396 (78.6%)
Comorbidities	N	252	252	504
	Missing	0	0	0

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
	No	222 (88.1%)	202 (80.2%)	424 (84.1%)
	Yes	30 (11.9%)	50 (19.8%)	80 (15.9%)
OBESE	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	173 (68.7%)	173 (68.7%)	346 (68.7%)
	Yes	79 (31.3%)	79 (31.3%)	158 (31.3%)
Japanese	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
N-binding Antibody Neg at Visit	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	7 (2.8%)	10 (4.0%)	17 (3.4%)
	Yes	245 (97.2%)	242 (96.0%)	487 (96.6%)

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut êt

Outcomes

Table 10 : Number of events [N=504 patients]

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Treatment emergent AE	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	177 (70.2%)	97 (38.5%)	274 (54.4%)
	Yes	75 (29.8%)	155 (61.5%)	230 (45.6%)
Serious Adverse Event	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	250 (99.2%)	252 (100.0%)	502 (99.6%)
	Yes	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
AE leading to life threatening	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
AE leading to premature withdrawal	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	250 (99.2%)	252 (100.0%)	502 (99.6%)
	Yes	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
AE leading to death	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
AE related	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	201 (79.8%)	104 (41.3%)	305 (60.5%)
	Yes	51 (20.2%)	148 (58.7%)	199 (39.5%)
Grade 3 or 4	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	248 (98.4%)	252 (100.0%)	500 (99.2%)
	Yes	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
Persist or Signif Disability/Incapacity	N	252	252	504

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
Requires or Prolongs Hospitalization	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	250 (99.2%)	252 (100.0%)	502 (99.6%)
	Yes	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)

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

The FREQ Procedure

Table of TEAE by Process			
TEAE(Treatment emergent AE)	**Process**		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	**BNT162 b2 Process1**	**BNT162 b2 Process2**	**Total**
No	177 35.12 64.60 70.24	97 19.25 35.40 38.49	274 54.37
Yes	75 14.88 32.61 29.76	155 30.75 67.39 61.51	230 45.63
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of TEAE by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	51.1838	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	52.1176	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	49.9122	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	51.0822	<.0001
Phi Coefficient		0.3187	
Contingency Coefficient		0.3036	
Cramer's V		0.3187	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	177
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	<.0001
Table Probability (P)	<.0001
Two-sided Pr <= P	<.0001

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet d'un copyright - Reproduction interdite sans l'accord de l'auteur.

The FREQ Procedure

Table of sae by Process			
sae(Serious Adverse Event)	Process		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	BNT162 b2 Process1	BNT162 b2 Process2	Total
No	250 49.60 49.80 99.21	252 50.00 50.20 100.00	502 99.60
Yes	2 0.40 100.00 0.79	0 0.00 0.00 0.00	2 0.40
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of sae by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	2.0080	0.1565
Likelihood Ratio Chi-Square	1	2.7806	0.0954
Continuity Adj. Chi-Square	1	0.5020	0.4786
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	2.0040	0.1569
Phi Coefficient		-0.0631	
Contingency Coefficient		0.0630	
Cramer's V		-0.0631	
WARNING: 50% of the cells have expected counts less than 5. Chi-Square may not be a valid test.			

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	250
Left-sided Pr <= F	0.2495
Right-sided Pr >= F	1.0000
Table Probability (P)	0.2495
Two-sided Pr <= P	0.4990

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet [illegible] utilisé sans l'accord de l'auteur.

The FREQ Procedure

Table of REL by Process			
REL(AE related)	Process		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	BNT162 b2 Process1	BNT162 b2 Process2	Total
No	201 39.88 65.90 79.76	104 20.63 34.10 41.27	305 60.52
Yes	51 10.12 25.63 20.24	148 29.37 74.37 58.73	199 39.48
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of REL by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	78.1306	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	80.7498	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	76.5280	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	77.9756	<.0001
Phi Coefficient		0.3937	
Contingency Coefficient		0.3664	
Cramer's V		0.3937	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	201
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	<.0001
Table Probability (P)	<.0001
Two-sided Pr <= P	<.0001

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet d'un dépôt [illegible] sans l'accord de l'auteur.

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 5
By System Organ Class and Preferred Term - Long table

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
All	**All**	185	76	30.16	498	155	61.51	683	231	45.83
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	**All**	3	2	0.79	2	2	0.79	5	4	0.79
	Anaemia	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Lymph node pain	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Lymphadenopathy	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
CARDIAC DISORDERS	**All**	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Tachycardia	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	**All**	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
	Vertigo	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
GASTROINTESTINAL DISORDERS	**All**	9	8	3.17	17	13	5.16	26	21	4.17
	Abdominal discomfort	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Constipation	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Diarrhoea	1	1	0.40	9	9	3.57	10	10	1.98
	Nausea	6	6	2.38	6	6	2.38	12	12	2.38
	Vomiting	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	**All**	91	48	19.05	**334**	**140**	**55.56**	425	188	37.30
	Chills	16	16	6.35	**58**	**58**	**23.02**	74	74	14.68
	Fatigue	17	17	6.75	**73**	**73**	**28.97**	90	90	17.86
	Feeling abnormal	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Influenza like illness	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Injection site erythema	3	3	1.19	8	8	3.17	11	11	2.18
	Injection site induration	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Injection site pain	26	26	10.32	**97**	**97**	**38.49**	123	123	24.40
	Injection site reaction	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Injection site swelling	1	1	0.40	10	10	3.97	11	11	2.18
	Malaise	-	-	-	5	5	1.98	5	5	0.99
	Pain	11	11	4.37	**31**	**31**	**12.30**	42	42	8.33
	Pyrexia	15	15	5.95	**50**	**50**	**19.84**	65	65	12.90
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	**All**	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Seasonal allergy	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
INFECTIONS AND INFESTATIONS	**All**	9	8	3.17	3	3	1.19	12	11	2.18
	Appendicitis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Cellulitis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Diverticulitis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Ear infection	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Gonorrhoea	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Herpes zoster	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Sinusitis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
	Upper respiratory tract infection	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Urinary tract infection	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Wound infection	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	**All**	14	14	5.56	-	-	-	14	14	2.78
	Arthropod bite	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Exposure during pregnancy	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Head injury	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Incorrect dosage administered	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Meniscus injury	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Product administration error	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Product storage error	4	4	1.59	-	-	-	4	4	0.79
	Tooth fracture	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Wrong product administered	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
INVESTIGATIONS	**All**	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Blood cholesterol increased	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Body temperature increased	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	**All**	5	3	1.19	2	2	0.79	7	5	0.99
	Decreased appetite	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Folate deficiency	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Hypercholesterolaemia	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Iron deficiency	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Vitamin B12 deficiency	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Vitamin D deficiency	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	**All**	19	19	7.54	61	52	20.63	80	71	14.09
	Arthralgia	2	2	0.79	**11**	**11**	**4.37**	13	13	2.58
	Back pain	2	2	0.79	1	1	0.40	3	3	0.60
	Bursitis	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Exostosis	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Muscle spasms	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Muscle twitching	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Myalgia	11	11	4.37	**42**	**42**	**16.67**	53	53	10.52
	Neck pain	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Pain in extremity	3	3	1.19	1	1	0.40	4	4	0.79
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	**All**	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Uterine leiomyoma	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	**All**	18	18	7.14	68	64	25.40	86	82	16.27
	Dizziness	1	1	0.40	4	4	1.59	5	5	0.99
	Dysgeusia	-	-	-	3	3	1.19	3	3	0.60
	Headache	14	14	5.56	**56**	**56**	**22.22**	70	70	13.89

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
	Lethargy	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Migraine	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Paraesthesia	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
	Parosmia	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Subarachnoid haemorrhage	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Tension headache	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
PSYCHIATRIC DISORDERS	**All**	4	2	0.79	-	-	-	4	2	0.40
	Anxiety	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Depression	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Insomnia	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Schizophrenia	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	**All**	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Benign prostatic hyperplasia	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	**All**	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
	Cough	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Dry throat	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Oropharyngeal pain	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Rhinorrhoea	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	**All**	6	5	1.98	2	2	0.79	8	7	1.39
	Alopecia	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Eczema	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Hyperhidrosis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Night sweats	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Pruritus	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Rash	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Urticaria	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
VASCULAR DISORDERS	**All**	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Flushing	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Hypertension	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40

[a] ADR are coded using MedDRA dictionary (V23.1).
N: Number of patients with at least an ADR by SOC (system organ class)
Nae: Number of ADRs in a class
% (Number of patients concerned (N) / Number de patients in DB)

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 5

By System Organ Class

System organ class / Preferred term [a]	BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
	NAE	N	%	NAE	N	%	NAE	N	%
All	185	76	30.16	498	155	61.51	683	231	45.83
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	3	2	0.79	2	2	0.79	5	4	0.79
CARDIAC DISORDERS	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
GASTROINTESTINAL DISORDERS	9	8	3.17	17	13	5.16	26	21	4.17
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	91	48	19.05	334	140	55.56	425	188	37.30
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
INFECTIONS AND INFESTATIONS	9	8	3.17	3	3	1.19	12	11	2.18
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	14	14	5.56	-	-	-	14	14	2.78
INVESTIGATIONS	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	5	3	1.19	2	2	0.79	7	5	0.99
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	19	19	7.54	61	52	20.63	80	71	14.09
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	18	18	7.14	68	64	25.40	86	82	16.27
PSYCHIATRIC DISORDERS	4	2	0.79	-	-	-	4	2	0.40
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	6	5	1.98	2	2	0.79	8	7	1.39
VASCULAR DISORDERS	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60

[a] ADR are coded using MedDRA dictionary (V23.1).
N: Number of patients with at least an ADR by SOC (system organ class)
Nae: Number of ADRs in a class
% (Number of patients concerned (N) / Number de patients in DB)

Ce rapport fait l'o

17.6 Tirage au sort 6

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 6
Patient s characteristics

Table 11 : Patient s characteristics [N=504 patients]

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Age	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	Mean (s.d.)	38.1 (10.9)	40.7 (10.1)	39.4 (10.6)
	Median	39.0	42.0	41.0
	Q1 - Q3	30.0 - 47.0	34.0 - 49.0	31.0 - 48.0
	Min - Max	16.0 - 55.0	17.0 - 55.0	16.0 - 55.0
Sex	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	F	135 (53.6%)	106 (42.1%)	241 (47.8%)
	M	117 (46.4%)	146 (57.9%)	263 (52.2%)
Race	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	ASIAN	29 (11.5%)	27 (10.7%)	56 (11.1%)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	29 (11.5%)	19 (7.5%)	48 (9.5%)
	MULTIPLE	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
	NOT REPORTED	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	WHITE	192 (76.2%)	203 (80.6%)	395 (78.4%)
Pooled Race Group 1	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	ALL OTHERS	31 (12.3%)	30 (11.9%)	61 (12.1%)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	29 (11.5%)	19 (7.5%)	48 (9.5%)
	WHITE	192 (76.2%)	203 (80.6%)	395 (78.4%)
Comorbidities	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	213 (84.5%)	202 (80.2%)	415 (82.3%)
	Yes	39 (15.5%)	50 (19.8%)	89 (17.7%)

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
OBESE	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	173 (68.7%)	173 (68.7%)	346 (68.7%)
	Yes	79 (31.3%)	79 (31.3%)	158 (31.3%)
Japanese	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	251 (99.6%)	252 (100.0%)	503 (99.8%)
	Yes	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
N-binding Antibody Neg at Visit	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	10 (4.0%)	10 (4.0%)	20 (4.0%)
	Yes	242 (96.0%)	242 (96.0%)	484 (96.0%)

Ce rapport fait l'objet d'un copyright et ne peut être u

Outcomes

Table 12 : Number of events [N=504 patients]

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Treatment emergent AE	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	169 (67.1%)	97 (38.5%)	266 (52.8%)
	Yes	83 (32.9%)	155 (61.5%)	238 (47.2%)
Serious Adverse Event	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	251 (99.6%)	252 (100.0%)	503 (99.8%)
	Yes	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
AE leading to life threatening	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	251 (99.6%)	252 (100.0%)	503 (99.8%)
	Yes	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
AE leading to premature withdrawal	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	251 (99.6%)	252 (100.0%)	503 (99.8%)
	Yes	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
AE leading to death	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
AE related	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	184 (73.0%)	104 (41.3%)	288 (57.1%)
	Yes	68 (27.0%)	148 (58.7%)	216 (42.9%)
Grade 3 or 4	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	249 (98.8%)	252 (100.0%)	501 (99.4%)
	Yes	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)

		BNT162 b2 Process1 N=252	BNT162 b2 Process2 N=252	Total N=504
Persist or Signif Disability/Incapacity	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	252 (100.0%)	252 (100.0%)	504 (100.0%)
Requires or Prolongs Hospitalization	N	252	252	504
	Missing	0	0	0
	No	251 (99.6%)	252 (100.0%)	503 (99.8%)
	Yes	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

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

The FREQ Procedure

Table of TEAE by Process			
TEAE(Treatment emergent AE)	**Process**		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	**BNT162 b2 Process1**	**BNT162 b2 Process2**	**Total**
No	169 33.53 63.53 67.06	97 19.25 36.47 38.49	266 52.78
Yes	83 16.47 34.87 32.94	155 30.75 65.13 61.51	238 47.22
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of TEAE by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	41.2702	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	41.8605	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	40.1318	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	41.1883	<.0001
Phi Coefficient		0.2862	
Contingency Coefficient		0.2751	
Cramer's V		0.2862	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	169
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	<.0001
Table Probability (P)	<.0001
Two-sided Pr <= P	<.0001

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet d'une autorisation stricte utilisateur dans le cadre de l'accord de l'auteur.

Outcomes

The FREQ Procedure

Table of sae by Process			
sae(Serious Adverse Event)	Process		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	BNT162 b2 Process1	BNT162 b2 Process2	Total
No	251 49.80 49.90 99.60	252 50.00 50.10 100.00	503 99.80
Yes	1 0.20 100.00 0.40	0 0.00 0.00 0.00	1 0.20
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of sae by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	1.0020	0.3168
Likelihood Ratio Chi-Square	1	1.3883	0.2387
Continuity Adj. Chi-Square	1	0.0000	1.0000
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	1.0000	0.3173
Phi Coefficient		-0.0446	
Contingency Coefficient		0.0445	
Cramer's V		-0.0446	
WARNING: 50% of the cells have expected counts less than 5. Chi-Square may not be a valid test.			

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	251
Left-sided Pr <= F	0.5000
Right-sided Pr >= F	1.0000
Table Probability (P)	0.5000
Two-sided Pr <= P	1.0000

Sample Size = 504

Ce rapport fait ... ans l'accord de l'auteur.

Outcomes

The FREQ Procedure

Table of LifeThreat by Process			
LifeThreat(AE leading to life threatening)	**Process**		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	**BNT162 b2 Process1**	**BNT162 b2 Process2**	**Total**
No	251 49.80 49.90 99.60	252 50.00 50.10 100.00	503 99.80
Yes	1 0.20 100.00 0.40	0 0.00 0.00 0.00	1 0.20
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of LifeThreat by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	1.0020	0.3168
Likelihood Ratio Chi-Square	1	1.3883	0.2387
Continuity Adj. Chi-Square	1	0.0000	1.0000
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	1.0000	0.3173
Phi Coefficient		-0.0446	
Contingency Coefficient		0.0445	
Cramer's V		-0.0446	
WARNING: 50% of the cells have expected counts less than 5. Chi-Square may not be a valid test.			

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	251
Left-sided Pr <= F	0.5000
Right-sided Pr >= F	1.0000
Table Probability (P)	0.5000
Two-sided Pr <= P	1.0000

Sample Size = 504

Ce rapport fait … l'accord de l'auteur.

Outcomes

The FREQ Procedure

Table of REL by Process			
REL(AE related)	**Process**		
Frequency Percent Row Pct Col Pct	**BNT162 b2 Process1**	**BNT162 b2 Process2**	**Total**
No	184 36.51 63.89 73.02	104 20.63 36.11 41.27	288 57.14
Yes	68 13.49 31.48 26.98	148 29.37 68.52 58.73	216 42.86
Total	252 50.00	252 50.00	504 100.00

Statistics for Table of REL by Process

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	51.8519	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	52.8644	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	50.5637	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	51.7490	<.0001
Phi Coefficient		0.3208	
Contingency Coefficient		0.3054	
Cramer's V		0.3208	

Fisher's Exact Test	
Cell (1,1) Frequency (F)	184
Left-sided Pr <= F	1.0000
Right-sided Pr >= F	<.0001
Table Probability (P)	<.0001
Two-sided Pr <= P	<.0001

Sample Size = 504

Ce rapport fait l'objet ... dans l'accord de l'auteur.

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 6

By System Organ Class and Preferred Term - Long table

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
All	**All**	211	84	33.33	498	155	61.51	709	239	47.42
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	**All**	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
	Lymph node pain	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Lymphadenopathy	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
CARDIAC DISORDERS	**All**	3	2	0.79	-	-	-	3	2	0.40
	Acute myocardial infarction	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Coronary artery disease	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Tachycardia	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	**All**	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
	Vertigo	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
EYE DISORDERS	**All**	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Eye irritation	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
GASTROINTESTINAL DISORDERS	**All**	8	8	3.17	17	13	5.16	25	21	4.17
	Abdominal discomfort	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Abdominal pain upper	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Dental caries	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Diarrhoea	2	2	0.79	9	9	3.57	11	11	2.18
	Eosinophilic oesophagitis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Nausea	3	3	1.19	6	6	2.38	9	9	1.79
	Vomiting	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	**All**	125	61	24.21	334	140	55.56	459	201	39.88
	Adverse drug reaction	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Chills	27	27	10.71	58	58	23.02	85	85	16.87
	Fatigue	19	19	7.54	73	73	28.97	92	92	18.25
	Feeling abnormal	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Influenza like illness	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Injection site erythema	5	5	1.98	8	8	3.17	13	13	2.58
	Injection site pain	37	37	14.68	97	97	38.49	134	134	26.59
	Injection site pruritus	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Injection site reaction	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Injection site swelling	-	-	-	10	10	3.97	10	10	1.98
	Malaise	6	6	2.38	5	5	1.98	11	11	2.18
	Pain	11	11	4.37	31	31	12.30	42	42	8.33
	Pyrexia	16	16	6.35	50	50	19.84	66	66	13.10
INFECTIONS AND INFESTATIONS	**All**	4	4	1.59	3	3	1.19	7	7	1.39
	Bacterial blepharitis	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Ear infection	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Herpes zoster	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
	Tooth abscess	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Upper respiratory tract infection	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Urinary tract infection	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	All	8	5	1.98	-	-	-	8	5	0.99
	Concussion	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Ear injury	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Exposure during pregnancy	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Fall	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Muscle strain	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Skin laceration	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Thermal burn	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
INVESTIGATIONS	All	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
	Body temperature increased	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Weight increased	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	All	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
	Iron deficiency	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Vitamin D deficiency	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	All	29	25	9.92	61	52	20.63	90	77	15.28
	Arthralgia	2	2	0.79	11	11	4.37	13	13	2.58
	Back pain	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Bursitis	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Exostosis	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Muscle spasms	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Muscle twitching	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Myalgia	18	18	7.14	42	42	16.67	60	60	11.90
	Neck pain	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Pain in extremity	6	6	2.38	1	1	0.40	7	7	1.39
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	All	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Transitional cell carcinoma	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Uterine leiomyoma	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	All	18	18	7.14	68	64	25.40	86	82	16.27
	Dizziness	-	-	-	4	4	1.59	4	4	0.79
	Dysgeusia	-	-	-	3	3	1.19	3	3	0.60
	Headache	17	17	6.75	56	56	22.22	73	73	14.48
	Lethargy	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Migraine	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Paraesthesia	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Parosmia	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20

System organ class / Preferred term [a]		BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	**All**	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
	Oropharyngeal pain	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
	Paranasal sinus discomfort	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Rhinorrhoea	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	**All**	5	5	1.98	2	2	0.79	7	7	1.39
	Acne	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Alopecia	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Diabetic foot	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Night sweats	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Rash	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Urticaria	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	**All**	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
	Dental implantation	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
	Wisdom teeth removal	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
VASCULAR DISORDERS	**All**	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60
	Flushing	-	-	-	1	1	0.40	1	1	0.20
	Hypertension	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40

[a] ADR are coded using MedDRA dictionary (V23.1).
N: Number of patients with at least an ADR by SOC (system organ class)
Nae: Number of ADRs in a class
% (Number of patients concerned (N) / Number de patients in DB)

Ce rapport fait l'objet d'un copyright Pfizer

ADR Process1 vs Process 2 - Sample 6

By System Organ Class

System organ class / Preferred term [a]	BNT162 b2 Process1			BNT162 b2 Process2			TOTAL		
	NAE	N	%	NAE	N	%	NAE	N	%
All	211	84	33.33	498	155	61.51	709	239	47.42
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
CARDIAC DISORDERS	3	2	0.79	-	-	-	3	2	0.40
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
EYE DISORDERS	1	1	0.40	-	-	-	1	1	0.20
GASTROINTESTINAL DISORDERS	8	8	3.17	17	13	5.16	25	21	4.17
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	125	61	24.21	334	140	55.56	459	201	39.88
INFECTIONS AND INFESTATIONS	4	4	1.59	3	3	1.19	7	7	1.39
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	8	5	1.98	-	-	-	8	5	0.99
INVESTIGATIONS	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	-	-	-	2	2	0.79	2	2	0.40
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	29	25	9.92	61	52	20.63	90	77	15.28
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1	1	0.40	1	1	0.40	2	2	0.40
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	18	18	7.14	68	64	25.40	86	82	16.27
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2	2	0.79	2	2	0.79	4	4	0.79
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	5	5	1.98	2	2	0.79	7	7	1.39
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	2	2	0.79	-	-	-	2	2	0.40
VASCULAR DISORDERS	1	1	0.40	2	2	0.79	3	3	0.60

[a] ADR are coded using MedDRA dictionary (V23.1).
N: Number of patients with at least an ADR by SOC (system organ class)
Nae: Number of ADRs in a class
% (Number of patients concerned (N) / Number de patients in DB)

Ce rapport fait l'objet