

## **Covid-19 : un chercheur dénonce les problèmes d'intégrité des données dans l'essai vaccinal de Pfizer**

Les révélations de mauvaises pratiques dans une société de recherche sous contrat aidant à mener à bien l'essai pivot du vaccin covid-19 de Pfizer soulèvent des questions sur l'intégrité des données et la surveillance réglementaire. Enquête de Paul D Thacker.

À l'automne 2020, le président-directeur général de Pfizer, Albert Bourla, a publié une lettre ouverte aux milliards de personnes dans le monde qui investissaient leurs espoirs dans un vaccin covid-19 sûr et efficace pour mettre fin à la pandémie. « *Comme je l'ai déjà dit, nous fonctionnons à la vitesse de la science* », a écrit Bourla, expliquant au public quand il pouvait s'attendre à ce qu'un vaccin Pfizer soit autorisé aux États-Unis.

Mais, pour les chercheurs qui testaient le vaccin de Pfizer sur plusieurs sites au Texas au cours de cet automne, la vitesse a peut-être été au détriment de l'intégrité des données et de la sécurité des patients. Une directrice régionale qui travaillait pour l'organisation de recherche Ventavia Research Group a déclaré au BMJ que la société avait falsifié des données, non respecté l'insu des patients, employé des vaccinateurs insuffisamment formés et mis du temps à suivre les événements indésirables signalés dans l'essai pivot de phase III de Pfizer. Le personnel qui effectuait les contrôles de qualité était submergé par le nombre de problèmes qu'ils trouvaient. Après avoir informé à plusieurs reprises Ventavia de ces problèmes, la directrice régionale, Brook Jackson, a envoyé une plainte par courrier électronique à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Ventavia l'a licenciée dans la foulée le même jour. Jackson a fourni au BMJ des dizaines de documents internes à l'entreprise, de photos, d'enregistrements audio et d'e-mails.

### **Mauvaise gestion du laboratoire**

Sur son site Web, Ventavia se présente comme la plus grande société de recherche clinique privée du Texas et répertorie les nombreux prix qu'elle a remportés pour ses travaux sous contrat. Mais Jackson a déclaré au BMJ qu'au cours des deux semaines où elle a travaillé chez Ventavia en septembre 2020, elle a informé à plusieurs reprises ses supérieurs de la mauvaise gestion du laboratoire, des problèmes de sécurité des patients et des problèmes d'intégrité des données. Jackson était une auditrice d'essais cliniques qui occupait auparavant un poste de directeur des opérations et est arrivée chez Ventavia avec plus de 15 ans d'expérience dans la coordination et la gestion de la recherche clinique. Exaspérée par le fait que Ventavia ne réglait pas les problèmes, Jackson a documenté plusieurs affaires tard dans la nuit, prenant des photos sur son téléphone portable. Une photo, fournie au BMJ, montre des aiguilles jetées dans un sac en plastique à risque biologique au lieu d'une boîte contenant des objets tranchants. Un autre montre des matériaux d'emballage de vaccins avec les numéros d'identification des participants à l'essai écrits dessus et laissés à l'air libre, ce qui a potentiellement levé l'aveugle des participants. Les dirigeants de Ventavia ont ensuite interrogé Jackson pour avoir pris les photos.

Une levée de l'aveugle précoce et par inadvertance peut s'être produite à une échelle beaucoup plus large. Selon la conception de l'essai, le personnel concerné par l'aveugle était responsable de la préparation et de l'administration du médicament lors de l'étude (le vaccin de Pfizer ou un placebo). Cela devait être fait pour préserver la mise en aveugle des participants à l'essai et de tous les autres membres du personnel du site, y compris l'investigateur principal. Cependant, à Ventavia, Jackson a déclaré au BMJ que des imprimés de confirmation d'affectation de médicament étaient laissés dans les dossiers des participants, accessibles au personnel aveugle. Comme mesure corrective prise en septembre, deux mois après le recrutement de l'essai et avec environ 1 000 participants déjà inscrits, les listes de contrôle d'assurance qualité ont été mises à jour avec des instructions pour que le personnel supprime les affectations de médicaments des dossiers.

Dans un enregistrement d'une réunion fin septembre 2020 entre Jackson et deux administrateurs, on peut entendre un cadre de Ventavia expliquer que l'entreprise n'était pas en mesure de quantifier les types et le nombre d'erreurs qu'ils trouvaient lors de l'examen des documents d'essai pour le contrôle qualité. « *Dans mon esprit, c'est quelque chose de nouveau chaque jour* », déclare un cadre de Ventavia. « *Nous savons que c'est important.* »

Ventavia ne suivait pas les requêtes de saisie de données, comme le montre un e-mail envoyé par ICON, l'organisation de recherche sous contrat avec laquelle Pfizer s'est associé à l'essai. ICON a rappelé à Ventavia dans un e-mail de septembre 2020 : « *L'attente de cette étude est que toutes les requêtes soient traitées dans les 24 heures.* » ICON a ensuite mis en évidence plus de 100 requêtes en suspens datant de plus de trois jours en jaune. Les exemples comprenaient deux personnes pour lesquelles « *le sujet a signalé des symptômes/réactions graves...* » Selon le protocole, les sujets présentant des réactions locales de grade 3 doivent être contactés. Veuillez confirmer si un CONTACT NON PLANIFIÉ a été effectué et mettre à jour le formulaire correspondant le cas échéant. Selon le protocole de l'essai, un contact téléphonique aurait dû avoir lieu « *pour vérifier plus de détails et déterminer si une visite sur site est cliniquement indiquée* ».

### **Inquiétudes sur l'inspection de la FDA**

Des documents montrent que les problèmes duraient depuis des semaines. Dans une liste de « *mesures d'action* » diffusée parmi les dirigeants de Ventavia début août 2020, peu de temps après le début du procès et avant l'embauche de Jackson, un cadre de Ventavia a identifié trois membres du personnel du site avec lesquels « *examiner le problème du journal électronique/la falsification des données, etc.* » L'un d'eux a été « *pressé verbalement de modifier les données et de ne pas noter l'entrée tardive* », indique une note.

À plusieurs moments de la réunion de fin septembre, Jackson et les dirigeants de Ventavia ont discuté de la possibilité que la FDA se présente pour une inspection. « *Nous serons informés de la visite du FDA par courrier* », a déclaré un cadre.

Le lendemain matin, le 25 septembre 2020, Jackson a appelé la FDA pour mettre en garde contre les pratiques malsaines dans l'essai clinique de Pfizer à Ventavia. Elle a ensuite fait part de ses préoccupations dans un e-mail à l'agence. Dans l'après-midi, Ventavia a licencié Jackson, considéré comme "*pas un bon choix*", selon sa lettre de licenciement.

Jackson a déclaré au BMJ que c'était la première fois qu'elle était licenciée au cours de ses 20 ans de carrière dans la recherche.

### **Préoccupations soulevées**

Dans son e-mail du 25 septembre à la FDA, Jackson a écrit que Ventavia avait recruté plus de 1000 participants sur trois sites. L'essai complet (enregistré sous [NCT04368728](#)) a recruté environ 44 000 participants sur 153 sites qui comprenaient de nombreuses sociétés commerciales et centres universitaires. Elle a ensuite énuméré une douzaine de préoccupations dont elle avait été témoin, notamment :

- Participants placés dans un couloir après l'injection et non surveillés par le personnel clinique
- Manque de suivi en temps opportun des patients ayant subi des événements indésirables
- Les écarts de protocole ne sont pas signalés
- Les vaccins ne sont pas conservés à des températures appropriées
- Échantillons de laboratoire mal étiquetés, et
- Ciblage du personnel de Ventavia pour signaler ce type de problèmes.

Quelques heures plus tard, Jackson a reçu un e-mail de la FDA la remerciant pour ses inquiétudes et l'informant que la FDA ne pouvait commenter aucune enquête qui pourrait en résulter. Quelques jours plus tard, Jackson a reçu un appel d'un inspecteur de la FDA pour discuter de son rapport, mais on lui a dit qu'aucune autre information ne pouvait être fournie. Elle n'a rien entendu de plus concernant son rapport.

Dans le document d'information de Pfizer soumis à une réunion du comité consultatif de la FDA tenue le 10 décembre 2020 pour discuter de la demande de Pfizer d'autorisation d'utilisation d'urgence de son vaccin covid-19, la société n'a fait aucune mention de problèmes sur le site de Ventavia. Le lendemain, la FDA a délivré l'autorisation du vaccin.

En août de cette année, après l'approbation complète du vaccin de Pfizer, la FDA a publié un résumé de ses inspections de l'essai pivot de la société. Neuf des 153 sites de l'essai ont été inspectés. Les sites de Ventavia n'étaient pas répertoriés parmi les neuf, et aucune inspection de sites où des adultes ont été recrutés n'a eu lieu dans les huit mois suivant l'autorisation d'urgence de décembre 2020. L'agent d'inspection de la FDA a noté : « *La partie intégrité et vérification des données des inspections BIMO [surveillance de la recherche biologique] était limitée, car l'étude était en cours et les données requises pour la vérification et la comparaison n'étaient pas encore disponibles pour l'IND [nouveau médicament expérimental].* »

### **Comptes des autres employés**

Ces derniers mois, Jackson a renoué contact avec plusieurs anciens employés de Ventavia qui ont tous démissionné ou ont été licenciés de l'entreprise. L'un d'eux était l'un des responsables qui avaient participé à la réunion de fin septembre. Dans un SMS envoyé en juin, l'ancien responsable s'est excusé, affirmant que « *tout ce dont vous vous êtes plaint était exact* ».

Deux anciens employés de Ventavia ont parlé au BMJ de manière anonyme par crainte de représailles et de perte de perspectives d'emploi dans la communauté très close de la recherche. Les deux ont confirmé des aspects généraux de la plainte de Jackson. L'une d'elles a dit qu'elle avait travaillé sur plus de quatre douzaines d'essais cliniques au cours de sa carrière, y compris de nombreux essais à grande échelle, mais qu'elle n'avait jamais connu un environnement de travail aussi « *pêle-mêle* » qu'avec Ventavia sur l'essai de Pfizer.

« *Je n'ai jamais eu à faire auparavant ce qu'ils [Ventavia] me demandaient de faire, jamais* », a-t-elle déclaré au BMJ. « *Cela semblait juste être quelque chose d'un peu différent de la normale - les choses qui étaient autorisées et attendues.* »

Elle a ajouté que pendant son séjour chez Ventavia, l'entreprise s'attendait à un audit fédéral, mais que celui-ci n'a jamais eu lieu.

Après le départ de Jackson, des problèmes ont persisté chez Ventavia, a déclaré cet employé. Dans plusieurs cas, Ventavia n'avait pas suffisamment d'employés pour écouvillonner tous les participants à l'essai ayant signalé des symptômes de type covid, afin de tester l'infection. Le covid-19 symptomatique confirmé en laboratoire était le critère d'évaluation principal de l'essai, a noté l'employé. (Un mémorandum d'examen de la FDA publié en août de cette année indique que dans l'ensemble de l'essai, aucun test d'infection n'a été effectué sur 477 personnes présentant des cas suspects de covid-19 symptomatique.)

« *Je ne pense pas qu'il s'agissait de données propres* », a déclaré l'employé à propos des données générées par Ventavia pour l'essai Pfizer. « *C'est un gâchis fou.* »

Un deuxième employé a également décrit un environnement à Ventavia différent de tout ce qu'elle avait connu au cours de ses 20 années de recherche. Elle a déclaré au BMJ que, peu de temps après que Ventavia ait licencié Jackson, Pfizer avait été informé de problèmes chez Ventavia avec l'essai du vaccin et qu'un audit avait eu lieu.

Depuis que Jackson a signalé des problèmes avec Ventavia à la FDA en septembre 2020, Pfizer a embauché Ventavia en tant que sous-traitant de recherche sur quatre autres essais cliniques de vaccins (vaccin covid-19 chez les enfants, chez les jeunes adultes, chez les femmes enceintes et sur l'administration d'une dose de rappel, ainsi que pour un essai vaccinal ; [NCT04816643](#) , [NCT04754594](#) , [NCT04955626](#) , [NCT05035212](#) ). Le comité consultatif des Centers for Disease Control and Prevention devrait discuter de l'essai du vaccin pédiatrique covid-19 le 2 novembre.