

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ils annonçaient également avoir terminé les études précliniques en Allemagne.

Source: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/biontech_and_pfizer_announce_regulatory_approval_from_german_authority_paul_ehrlich_institut_to_commence_first_clinical_trial_of_covid_19_vaccine_candidates

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le 10 décembre 2020, Pfizer/BioNtech annonçait les **résultats d'efficacité sur la population des plus de 16 ans, sur le critère principal choisi, soit le nombre d'infections COVID-19 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 10).

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

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

U.S. IMPORTANT SAFETY INFORMATION:

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

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

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

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

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

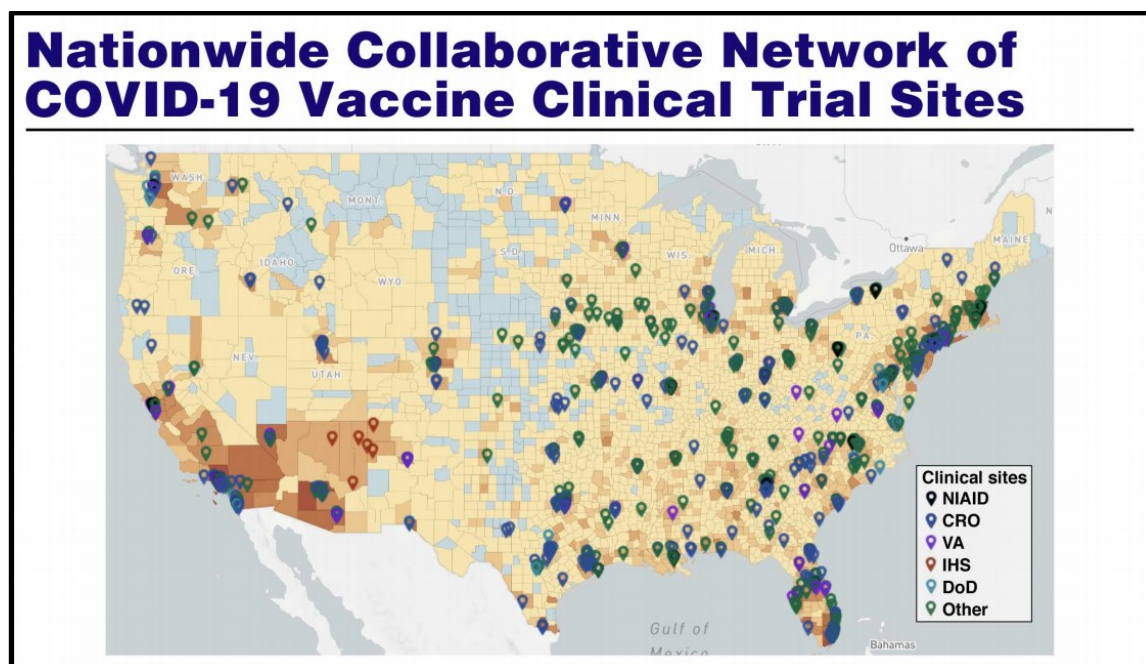
La phase 3 inclut les 360 participants premiers participants de la phase 2.

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

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

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

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



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

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

Illustration 13 : Déroulement classique des essais

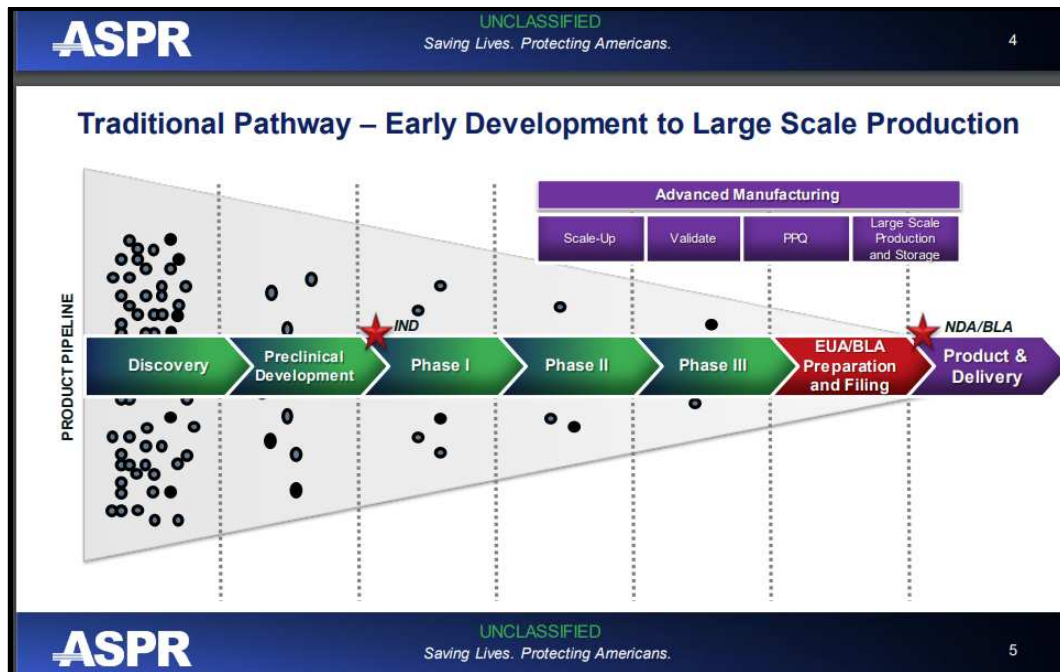
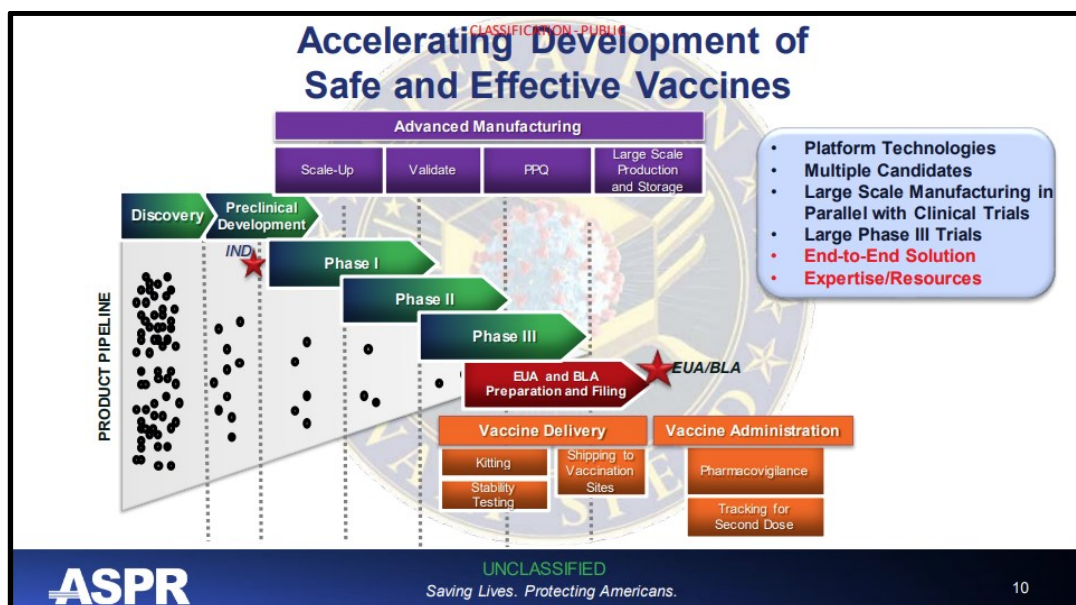


Illustration 14 : Déroulement accéléré des essais des COVID-19



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

En résumé, entre le **12 janvier 2020, publication du génome par la Chine**, et **début avril 2020**, BioNtech a donc mis au point des candidats vaccins à ARN, soit dans une période 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 (cf Doutes sur la Qualité des données)

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

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

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

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

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

L'étude se compose de 2 parties.

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

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

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

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

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

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

Comme pour la majorité des essais cliniques, **les femmes enceintes ou allaitantes sont 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 (2^{ème} dose),
- Visite 6 : visite à 6 mois, entre 175 et 189 jours après 2^{ème} dose
- Visite 7: visite à 12 mois, entre 350 et 378 jours après 2^{ème} dose

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

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

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

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

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

PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines) Protocol C4591001								
Visit Number	1	2	3	4	5	6	Unplanned	Unplanned
Visit Description	Vaccination 1	Vaccination 2	1-Month Follow-up Visit	6-Month Follow-up Visit	12-Month Follow-up Visit	24-Month Follow-up Visit	Potential COVID-19 Illness Visit ^a	Potential COVID-19 Convalescent Visit
Visit Window (Days)	Day 1 ^b	19 to 23 Days After Visit 1	28 to 35 Days After Visit 2	175 to 189 Days After Visit 2	350 to 378 Days After Visit 2	714 to 742 Days After Visit 2	Optimally Within 3 Days After Potential COVID-19 Illness Onset	28 to 35 Days After Potential COVID-19 Illness Visit
Obtain randomization number and study intervention allocation	X							
Administer study intervention	X	X						
Assess acute reactions for at least 30 minutes after study intervention administration	X	X						
Explain participant communication methods (including for e-diary completion), assist the participant with downloading the app, or issue provisioned device, if required	X							
Provide/ensure the participant has a thermometer (all participants) and measuring device (reactogenicity subset participants only)	X	X						
Review reactogenicity e-diary data (daily review is optimal during the active diary period) ^e	↔	↔						
Review ongoing reactogenicity e-diary symptoms and obtain stop dates ^e		X	X					
Collect AEs and SAEs as appropriate	X	X	X	X ^f	X ^f	X ^f	X	X ^f
Collect e-diary or assist the participant to delete application						X		

Source :

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

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

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

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

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

Source :

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

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

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

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

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

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

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

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

8.1. Efficacy and/or Immunogenicity Assessments

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

Source :

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

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

8.13. COVID-19 Disease Surveillance (All Participants)

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

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

Source :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Source :

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

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

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

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

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

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

Source :

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

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

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

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

et

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

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

Les cas sévères étaient définis dans le protocole comme suit

- **COVID-19 confirmé**

et

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

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

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

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

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

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

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

- **La température maximale**

Le patient devait alerter son investigateur en cas de :

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

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

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

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

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

Source :

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

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

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

Abbreviation: IV = intravenous.

Source :

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

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

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

8.2.2.5. Antipyretic Medication

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

Source :

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

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

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

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

Source :

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

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

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

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

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

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

8.13. COVID-19 Surveillance (All Participants)

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

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

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

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

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

Source :

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

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

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

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

8.14. Communication and Use of Technology

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

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

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

Source :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

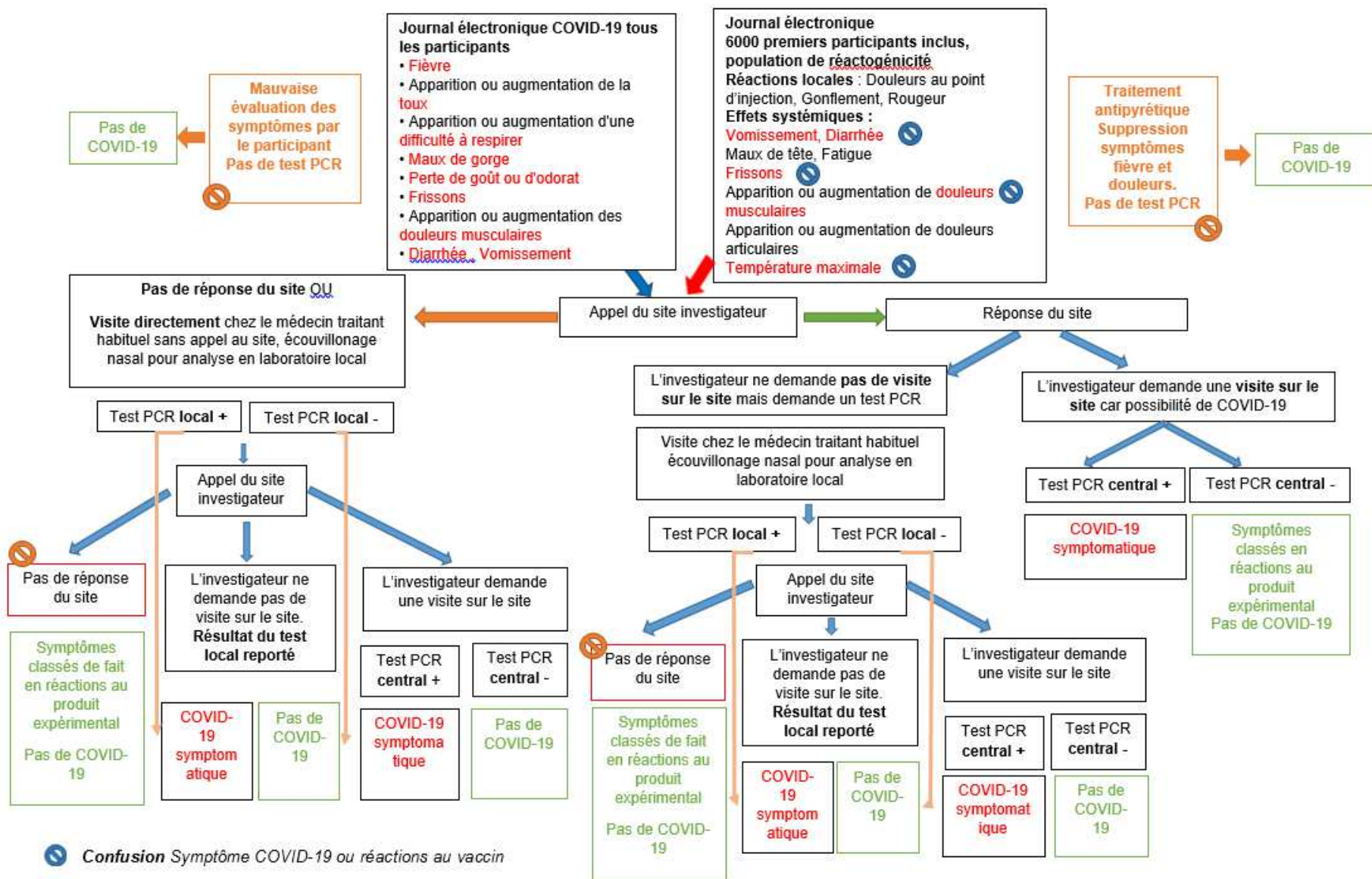
La méthode de diagnostic choisie (résumée sur le schéma page suivante), bien qu'usuelle dans le cadre des essais cliniques sur les vaccins, est fort étonnante dans le cadre d'une pandémie où toute personne atteinte de la COVID-19 pouvait contaminer son entourage lui transmettant une maladie potentiellement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

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

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

De plus, l'option de vacciner les participants du groupe placebo empêchent toute comparaison entre le candidat vaccin et le placebo au terme des 24 mois de suivi, tant en terme d'efficacité que de tolérance.

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



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

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

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

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

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

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

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

Source :

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