



Fonctionnalité BMJ Investigation

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

BMJ 2021; 375 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2635> (Publié le 02 novembre 2021) Citez ceci comme: BMJ 2021;375:n2635

Paul D Thacker, journaliste d'investigation

Madrid, Espagne
thackerpd@gmail.com

Les révélations de mauvaises pratiques au sein d'une société de recherche sous contrat aidant à mener à bien l'essai pivot du vaccin contre le covid-19 de Pfizer soulèvent des questions sur l'intégrité des données et la surveillance réglementaire.

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 sûr et efficace contre le covid-19 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 ils pourraient s'attendre à ce qu'un vaccin de Pfizer soit autorisé aux États-Unis. 1

Mais, pour les chercheurs qui testaient le vaccin de Pfizer sur plusieurs sites au Texas au cours de cet automne, la rapidité a peut-être été au détriment de l'intégrité des données et de la sécurité des patients. Un directeur régional qui était employé à l'organisation de recherche Ventavia Research Group a déclaré au *BMJ* que la société falsifiait des données, des patients non aveugles, employait des vaccinateurs insuffisamment formés et tardait à suivre les événements indésirables rapportés dans l'essai pivot de phase III de Pfizer. Le personnel qui effectuait des vérifications de contrôle de la qualité était submergé par le volume de problèmes qu'il trouvait. Après avoir informé à plusieurs reprises Ventavia de ces problèmes, le directeur régional, Brook Jackson, a envoyé une plainte par courrier électronique à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Ventavia l'a congédiée plus tard le même jour. Jackson a fourni au *BMJ* des dizaines de documents internes à l'entreprise, des photos, des enregistrements audio et des courriels.

Mauvaise gestion du laboratoire

Sur son site Web, Ventavia se présente comme la plus grande société de recherche clinique privée au Texas et énumère de nombreux prix qu'elle a remportés pour son travail contractuel. 2 Mais Jackson a déclaré au *BMJ* que, pendant les deux semaines où elle a travaillé chez Ventavia en septembre 2020, elle a informé à plusieurs reprises ses supérieurs de la mauvaise gestion des

laboratoires, des problèmes de sécurité des patients et des problèmes d'intégrité des données.

Jackson était un auditeur d'essais cliniques formé qui occupait auparavant un poste de directeur des opérations et est arrivé à Ventavia avec plus de 15 ans d'expérience dans la coordination et la gestion de la recherche clinique. Exaspérée que Ventavia ne s'occupe pas des problèmes, Jackson a documenté plusieurs choses tard dans la nuit, prenant des photos sur son téléphone portable.

Une photo, fournie au *BMJ* montrait des aiguilles jetées dans un sac en plastique à risque biologique au lieu d'une boîte de contenant de objets tranchants. Un autre a montré des matériaux d'emballage de vaccins avec les numéros d'identification des participants à l'essai écrits sur eux laissés à l'air libre, potentiellement sans insu des participants. Les dirigeants de Ventavia ont ensuite interrogé Jackson pour avoir pris les photos.

La désuécité précoce et involontaire peut s'être produite à une échelle beaucoup plus large. Selon la conception de l'essai, le personnel non aveugle était responsable de la préparation et de l'administration du médicament à l'étude (vaccin de Pfizer ou placebo). Cela devait être fait pour préserver la mise en aveugle des participants à l'essai et de tout le personnel du site, y compris l'investigateur principal. Cependant, à Ventavia, Jackson a déclaré au *BMJ* que les impressions de confirmation de l'assignation des médicaments étaient laissées dans les dossiers des participants, accessibles au personnel aveugle. En tant que mesure corrective prise en septembre, deux mois après le début du recrutement à l'essai et avec environ 1000 participants déjà inscrits, les listes de contrôle de l'assurance qualité ont été mises à jour avec des instructions pour le personnel afin de supprimer les affectations de médicaments des dossiers.

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

Ventavia ne suivait pas les requêtes de saisie de données, montre un e-mail envoyé par ICON, l'organisme de recherche sous contrat avec lequel Pfizer s'est associé pour l'essai. ICON a rappelé à Ventavia dans un courriel de septembre 2020 : « L'attente pour 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 de plus de trois jours en jaune. Les exemples incluaient deux personnes pour lesquelles « le sujet a signalé des symptômes / réactions graves ... Par protocole, les sujets présentant des réactions locales de grade 3 doivent être contactés. Veuillez confirmer si un CONTACT NON PLANIFIÉ a été établi 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 place est cliniquement indiquée ».

Inquiétudes concernant l'inspection de la FDA

Des documents montrent que les problèmes dus depuis des semaines. Dans une liste de « mesures à prendre » qui a circulé parmi les dirigeants de Ventavia au début du mois d'août 2020, peu après le début du procès et avant l'embauche de Jackson, un dirigeant de Ventavia a identifié trois membres du personnel du site avec lesquels « passer en revue les problèmes de journal

électronique / falsification de données, etc. ». L'un d'eux a été « conseillé verbalement pour changer les données et ne pas noter l'entrée tardive », indique une note.

À plusieurs reprises au cours de la réunion de fin septembre, Jackson et les dirigeants de Ventavia ont discuté de la possibilité que la FDA se présente à une inspection(**encadré 1**). « Nous allons recevoir une sorte de lettre d'information au moins, quand la FDA arrivera ici. . . le savent », a déclaré un dirigeant.

Encadré 1 **Une histoire de négligence laxiste**

En ce qui concerne la FDA et les essais cliniques, Elizabeth Woeckner, présidente de Citizens for Responsible Care and Research Incorporated (CIRCARE),³ affirme que la capacité de surveillance de l'agence est gravement sous-financée. Si la FDA reçoit une plainte au sujet d'un essai clinique, elle dit que l'agence a rarement le personnel disponible pour se présenter et inspecter. Et parfois, la surveillance se produit trop tard.

Par exemple, CIRCARE et l'organisation américaine de défense des consommateurs Public Citizen, ainsi que des dizaines d'experts en santé publique, ont déposé une plainte détaillée en juillet 2018 auprès de la FDA au sujet d'un essai clinique qui n'a pas respecté les réglementations relatives à la protection des participants humains. ⁴ Neuf mois plus tard, en avril 2019, un enquêteur de la FDA a inspecté le site clinique. En mai de cette année, la FDA a envoyé à la liste d'essai une lettre d'avertissement qui étayait de nombreuses allégations dans les plaintes. Il a dit: « [I] semble que vous n'avez pas respecté les exigences légales applicables et les règlements de la FDA régissant la conduite des investigations cliniques et la protection des sujets humains ». ⁵

« Il y a juste un manque total de surveillance des organismes de recherche sous contrat et des installations de recherche clinique indépendantes », explique Jill Fisher, professeur de médecine sociale à la faculté de médecine de l'Université de Caroline du Nord et auteur de *Medical Research for Hire: The Political Economy of Pharmaceutical Clinical Trials*.

Ventavia et la FDA

Un ancien employé de Ventavia a déclaré au *BMJ* que la société était nerveuse et s'attendait à un audit fédéral de son essai de vaccin Pfizer.

« Les gens qui travaillent dans la recherche clinique sont terrifiés par les audits de la FDA », a déclaré Jill Fisher au *BMJ*, mais a ajouté que l'agence fait rarement autre chose que d'inspecter les documents, généralement des mois après la fin d'un essai. « Je ne sais pas pourquoi ils ont si peur d'eux », a-t-elle déclaré. Mais elle s'est dite surprise que l'agence n'ait pas inspecté Ventavia après qu'un employé ait déposé une plainte. « On pourrait penser que s'il y avait une plainte spécifique et crédible, ils devraient enquêter là-dessus », a déclaré Fisher.

En 2007, le Bureau de l'inspecteur général du ministère de la Santé et des Services sociaux a publié un rapport sur la surveillance par la FDA des essais cliniques menés entre 2000 et 2005. Le rapport a révélé que la FDA n'a inspecté que 1% des sites d'essais cliniques. ⁶ Les inspections effectuées par la branche des vaccins et des produits biologiques de la FDA ont diminué ces dernières années, avec seulement 50 menées au cours de l'exercice 2020. ⁷

[RETOUR AU TEXTE](#)

Le lendemain matin, 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 courriel à l'agence. Dans l'après-midi, Ventavia congédia Jackson, considéré comme « pas un bon ajustement », selon sa lettre de séparation.

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

Préoccupations soulevées

Dans son courriel du 25 septembre à la FDA, Jackson a écrit que Ventavia avait inscrit plus de 1000 participants sur trois sites. L'essai complet (enregistré sous [NCT04368728](#)) a recruté environ 44 000 participants sur 153 sites, dont de nombreuses entreprises commerciales et centres

universitaires. Elle a ensuite énuméré une douzaine de préoccupations dont elle avait été témoin, notamment :

- Les participants placés dans un couloir après l'injection et ne sont pas 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 entreposés à des températures appropriées
- spécimens de laboratoire mal étiquetés, et Ciblage du personnel de Ventavia pour signaler ce type de problèmes.

En quelques heures, Jackson a reçu un courriel de la FDA la remerciant pour ses préoccupations et l'informant que la FDA ne pouvait pas commenter toute 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 au sujet de 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 d'autorisation d'utilisation d'urgence de Pfizer de son vaccin contre le 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. 8

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 ne figuraient pas parmi les neuf, et aucune inspection des 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 sur l'intégrité des données et la vérification des inspections BIMO [surveillance de la biorecherche] 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 [nouveau médicament expérimental]. »

Comptes des autres employés

Au cours des derniers mois, Jackson a renoué avec plusieurs anciens employés de Ventavia qui ont tous quitté ou ont été licenciés de l'entreprise. L'un d'eux était l'un des fonctionnaires qui avaient participé à la réunion de fin septembre. Dans un message texte envoyé en juin, l'ancien responsable s'est excusé, affirmant que « tout ce dont vous vous êtes plaint était parfait ».

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

« Je n'ai jamais eu à faire ce qu'ils me demandaient de faire », 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, la société s'attendait à un audit fédéral, mais que cela n'a jamais été le cas.

Après le départ de Jackson, les problèmes ont persisté chez Ventavia, a déclaré cet employé. Dans plusieurs cas, Ventavia manquait d'employés pour écouvillonner tous les participants à l'essai qui ont signalé des symptômes semblables à ceux du 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, les écouvillons n'ont pas été prélevés sur 477 personnes soupçonnées de cas de covid-19 symptomatique.)

« Je ne pense pas que ce soit de bonnes données propres », a déclaré l'employé à propos des données générées par Ventavia pour l'essai de Pfizer. « C'est un gâchis fou. »

Une deuxième employée a également décrit un environnement chez 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 à 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 et les jeunes adultes, les femmes enceintes et une dose de rappel, ainsi qu'un essai de vaccin contre le VRS; [NCT04816643](#), [NCT04754594](#), [NCT04955626](#), [NCT05035212](#)). Le comité consultatif des Centers for Disease Control and Prevention doit discuter de l'essai du vaccin pédiatrique contre le covid-19 le 2 novembre.

Notes

- Provenance et examen par les pairs : commandé; examen externe par les pairs.
- Intérêts concurrents : La PDT a été doublement vaccinée avec le vaccin de Pfizer.

Cet article est mis à disposition gratuitement pour une utilisation conformément aux termes et conditions du site Web de BMJ pour la durée de la pandémie de covid-19 ou jusqu'à ce qu'il soit autrement déterminé par BMJ. Vous pouvez utiliser, télécharger et imprimer l'article à des fins légales et non commerciales (y compris l'exploration de texte et de données) à condition que tous les avis de droit d'auteur et marques de commerce soient conservés.

<https://bmj.com/coronavirus/usage>

Références

1. Bourla A. Une lettre ouverte du président et chef de la direction de Pfizer, Albert Bourla. Pfizer. <https://www.pfizer.com/news/hot-topics/an-lettreouverte-de-pfizer-president-et-pdg-albert-bourla>.

2. Ventavia. Une force de premier plan dans les essais de recherche clinique. <https://www.ventaviaresearch.com/company>.
3. Citizens for Responsible Care and Research Incorporated (CIRCARE). <http://www.circare.org/corp.htm>.
4. Citoyen public. Lettre à Scott Gottlieb et Jerry Menikoff. Juil 2018. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2442.pdf>.
5. Food and Drug Administration. Lettre à John B Cole MD. MARCS-CMS 611902. Mai 2021. <https://www.fda.gov/inspectionsconcurrency-application-et-enquête-criminellegations/warning-letters/jon-b-cole-md-611902-05052021>.
6. Bureau de l'inspecteur général du ministère de la Santé et des Services sociaux. La surveillance des essais cliniques par la Food and Drug Administration. Septembre 2007. <https://www.oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-06-00160.pdf>.
7. Food and Drug Administration. Surveillance de la biorecherche. <https://www.fda.gov/media/145858/download>.
8. La FDA prend des mesures clés dans la lutte contre le covid-19 en délivrant une autorisation d'utilisation d'urgence pour le premier vaccin contre le covid-19. Déc 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-useauthorization-first-covid-19>.