

**Evaluation des pratiques méthodologiques  
mises en œuvre dans les essais Pfizer  
dans le développement  
de son vaccin ARN-messager contre la COVID-19  
en regard des Bonnes Pratiques Cliniques**

***La vérité est une science qui a de l'avenir***

***Présentation OPECTS***

***Christine COTTON***

*A Maxime Beltra*

# Plan

- Mon expérience
- Rappel sur les essais cliniques
- Expertise de l'essai Pfizer
  - Efficacité
  - Temps de suivi / Tolérance
  - Immunogénicité
  - Conclusion sur les essais
  - Données de suivi
  
- Effets indésirables et Pharmacovigilance
- Données en Vie réelle
- Etat des connaissances à ce jour
- Conclusion générale

# Mon expérience

## Biostatisticien, ex-PDG d'une CRO

- **Magistère économiste statisticien**
- **23 ans dans l'industrie pharmaceutique**
- **Fondatrice et PDG de ma société pendant 22 ans : une CRO - Clinical Research Organization : sous-traitant en charge du monitoring, data-management, statistiques**
- **Biostatisticienne, programmeur SAS®**
- Méthodologie des essais cliniques
- Rédaction des parties statistiques des protocoles d'essai clinique,
- Elaboration du Cahier Patient incluant les données à recueillir pendant l'essai
- Calcul du nombre de sujets à inclure dans un essai
- Elaboration des listes de randomisation
- Ecriture du plan d'analyses statistiques
- Programmation des analyses statistiques(SAS® : analyses descriptives, test usuels (Student, Chi-2, wilcoxon ...), analyses de variance, covariance, analyses de survie (Kaplan-Meier, modèles de Cox ..), modèles multivariés,
- Elaboration des tableaux à inclure dans le rapport clinique selon la recommandation ICH E3
- **Expert Statisticien dans les IDMC (Independent Data Monitoring Committee)**

## Data-management

- Mise en place des sites Web permettant de recueillir les données des essais cliniques (data-management)
- Codage des effets indésirables à l'aide du dictionnaire MedDRA

# Qui suis-je ?

## Assureur Qualité de la CRO :

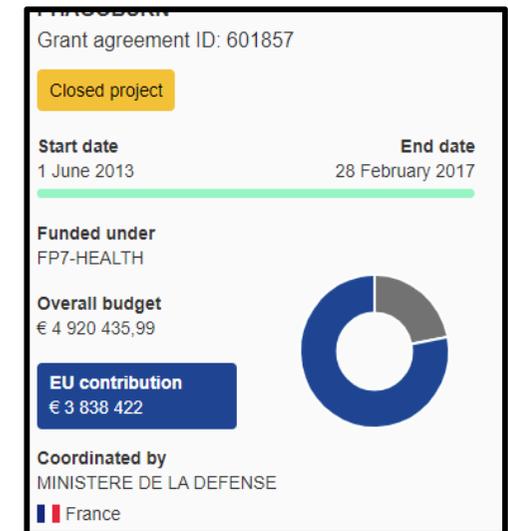
- Rédaction des Procédures Opératoires Standards selon les recommandations de l'industrie pharmaceutique,
- Suivi de la politique qualité et des indicateurs
- Multiples audits

## Expérience

- **Tout type d'essai dans des domaines thérapeutiques variés:** oncologie, dermatologie, système nerveux central, système gastro intestinal, maladies auto immunes, système ostéoarticulaire, odontologie, pneumologie, ophtalmologie, nutrition
- **Phases 1, 2, 3, 4**
- **Groupes parallèles, carrés latins, cross-over**
- **Etudes observationnelles**
- **ATU, RTU**

## Clients

AbScience, AstraZeneca, Aventis, Bausch et Lomb, Bayer, Debiopharm, Galderma, Horus, Intergroupe Francophone du Myélome, Institut de recherche Servier, Ipsen, Janssen-Cilag, Medtronic, Menarini, Orfagen, Pfizer, Pherecydes Pharma, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Thea, Takeda, Synthelabo, United Pharmaceutical, Virbac, Yamanouchi, Divers hospitaliers



<https://cordis.europa.eu/project/id/601857/reporting>

# Rappel sur les essais cliniques

# Les niveaux de preuve

Tableau 2. Grade des recommandations

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Source: Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - Avril 2013  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)



**Les études en vie réelle ont donc un niveau de preuve bien inférieur à celui des essais.**

Les décisions de santé se basent depuis plus d'un an sur les études en vie réelle et non sur les résultats des essais cliniques.

- **Pour tout Nouveau médicament ou vaccin, nécessité de faire des Essais cliniques :**

- Basés sur des **critères cliniques** représentatifs de la maladie

*Si on veut tester un traitement contre l'Hypertrophie Bénigne de la Prostate, score somme de symptômes liés à la miction: combien de fois, difficulté à se retenir ... on ne mesure pas la fièvre*

- C'est donc une **question de méthodologie** :

- choix du critère principal d'efficacité,
- choix des analyses,
- choix des temps de mesure (visites),
- choix du mode de recueil des données ...

- Calculs réalisés par des **biostatisticiens** et non pas par des médecins, nombre de patients à inclure dans les essais, analyses à réaliser pour fournir les résultats

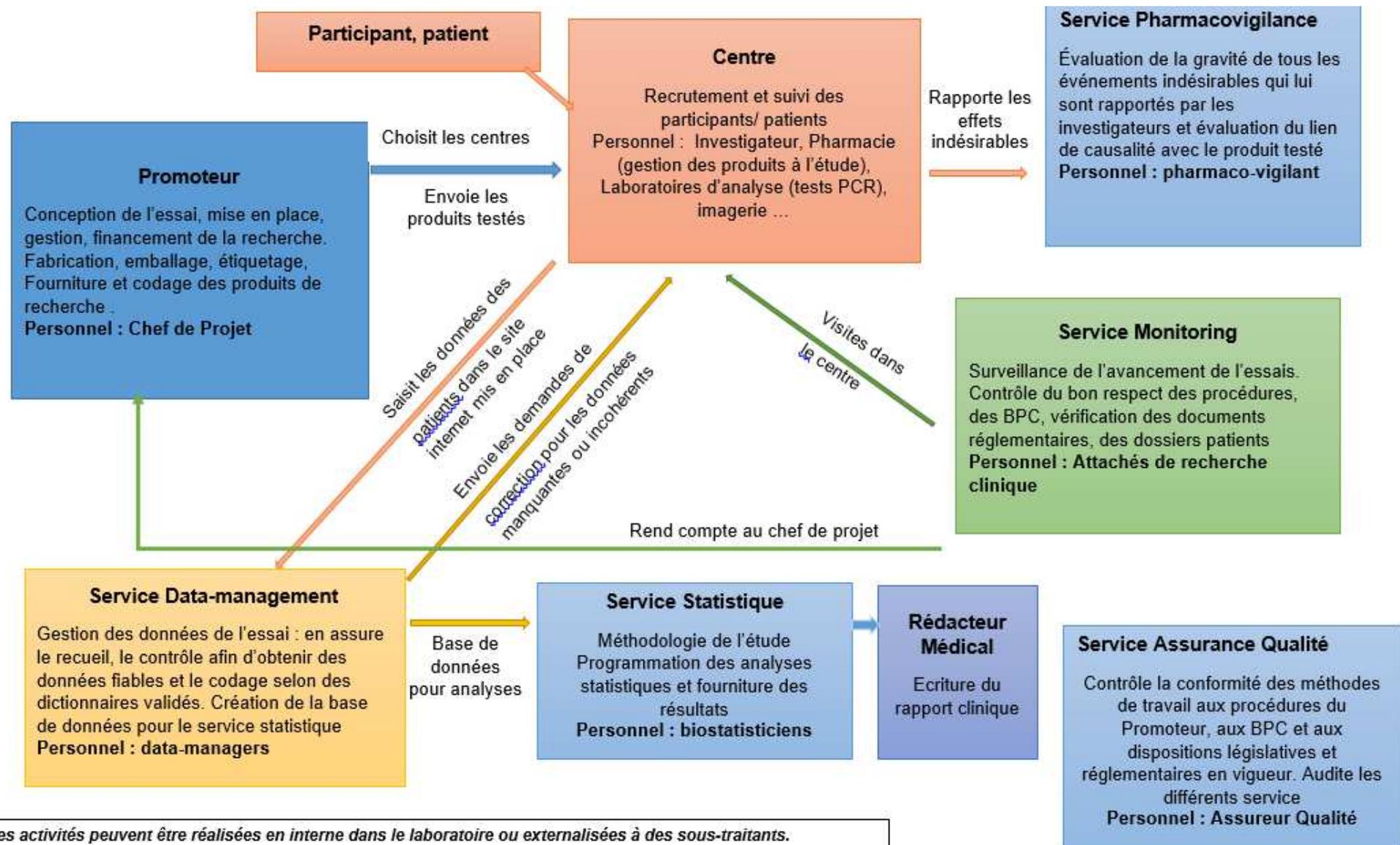
- **3 phases de développement chez l'homme après les tests chez les animaux,**

Phase 1 chez des volontaires pour évaluer la tolérance,

Phase 2, recherche de dose,

Phase 3 essai pivotale, essai confirmatoire, c'est celui qui donne lieu à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) si les résultats sont concluants

# Intervenants dans un essai



# Règlementation

## Des centaines de directives et recommandations à suivre regroupées sous le nom de Bonnes Pratiques Cliniques à suivre

<https://www.ich.org> (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf)

- D'homogénéiser les pratiques au niveau monde
- De **minimiser le risque d'erreur dans l'évaluation du bénéfice / risque** afin de se prémunir de tout risque d'utiliser en vie réelle un produit potentiellement inefficace voire dangereux .

### Balance Bénéfice / Risque dans le cas d'un vaccin

<b>Bénéfice</b>	<b>Risque</b>
Efficacité / immunogénicité	Evénements indésirables

## Nécessité d'avoir une méthodologie capable d'identifier les éléments susceptibles de faire dévier les résultats de leur valeur réelle, ces éléments portent le nom de **biais**.

Certains biais proviennent, entre autres,

Du **calcul des critères** en eux-mêmes

D'une **mauvaise qualité de suivi des participants** au sein des centres réduisant la qualité des données reportées

De la non randomisation, par exemple une affectation des traitements telle que les sujets à faible risque sont systématiquement affectés à un traitement.

# Définition du Risque

« Il est communément admis que le risque est défini comme la **combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de la gravité de ce dommage**. .... En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, bien qu'il existe une variété de parties prenantes, y compris les patients et les médecins, ainsi que le gouvernement et l'industrie, **la protection du patient par la gestion du risque pour la qualité doit être considérée comme primordiale.** »

## QUALITY RISK MANAGEMENT

### 1. INTRODUCTION

*Risk management* principles are effectively utilized in many areas of business and government including finance, insurance, occupational safety, public health, pharmacovigilance, and by agencies regulating these industries. Although there are some examples of the use of *quality risk management* in the pharmaceutical industry today, they are limited and do not represent the full contributions that risk management has to offer. In addition, the importance of *quality systems* has been recognized in the pharmaceutical industry and it is becoming evident that quality risk management is a valuable component of an effective quality system.

It is commonly understood that *risk* is defined as the combination of the probability of occurrence of *harm* and the *severity* of that harm. However, achieving a shared understanding of the application of risk management among diverse *stakeholders* is difficult because each stakeholder might perceive different potential harms, place a different probability on each harm occurring and attribute different severities to each harm. In relation to pharmaceuticals, although there are a variety of stakeholders, including patients and medical practitioners as well as government and industry, the protection of the patient by managing the risk to quality should be considered of prime importance.

« Le promoteur doit mettre en place un système de gestion de la qualité à toutes les étapes du processus d'essai.

**Il doit se concentrer sur les activités essentielles à la protection des sujets humains et à la fiabilité des résultats de l'essai.**

Au cours de l'élaboration du protocole, **le promoteur doit identifier les processus et les données qui sont essentiels pour assurer la protection des sujets humains et la fiabilité des résultats de l'essai.**

Les risques doivent être envisagés tant au niveau du système (p. ex. procédures opératoires normalisées, systèmes informatisés, personnel) **qu'au niveau de l'essai clinique (conception de l'essai, collecte des données, processus de consentement éclairé).**

Des limites de tolérance de qualité prédéfinies doivent être établies, en prenant en considération les **caractéristiques médicales et statistiques des variables** ainsi que le plan statistique de l'essai, **afin d'identifier les problèmes systématiques susceptibles d'avoir un impact sur la sécurité des sujets ou la fiabilité des résultats de l'essai.** »

Cf page 21 du Guideline 5.0 Gestion de la qualité

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>

# Des vaccins expérimentaux ?

## Pfizer

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

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 ⓘ : February 8, 2024  
 Estimated Study Completion Date ⓘ : February 8, 2024

## Moderna

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427?term=mRNA-1273&draw=2>

Study Type ⓘ : Interventional (Clinical Trial)  
 Actual Enrollment ⓘ : 30000 participants  
 Allocation: Randomized  
 Intervention Model: Parallel Assignment  
 Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Masking Description: Part A is observer-blind. Part B is open-label; participants in the study.  
 Primary Purpose: Prevention  
 Official Title: A Phase 3, Randomized, Stratified, Observer-Blind, Study  
 Actual Study Start Date ⓘ : July 27, 2020  
 Estimated Primary Completion Date ⓘ : October 27, 2022  
 Estimated Study Completion Date ⓘ : October 27, 2022

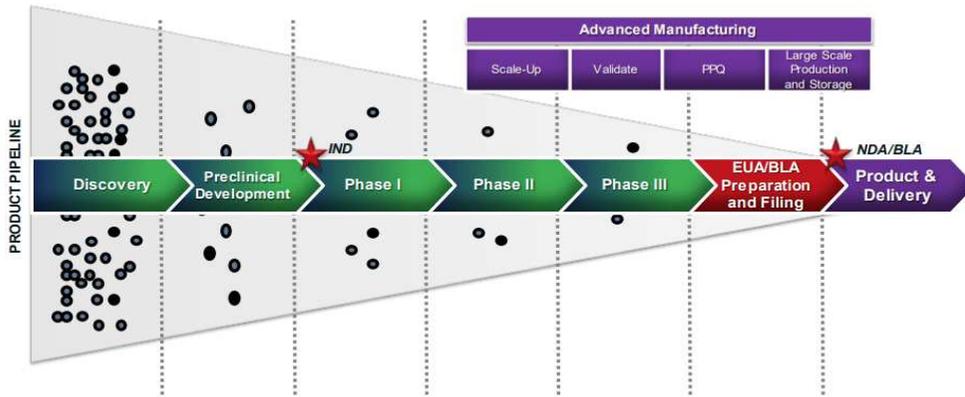


Les essais sont **toujours en cours** pour tout participant n'ayant atteint la fin du suivi quel que soit son âge, adulte, adolescent, enfant.  
 Les vaccins anti-covid sont des produits **expérimentaux** autorisés à titre dérogatoire.

# Développement Clinique habituel versus vaccins COVID-19

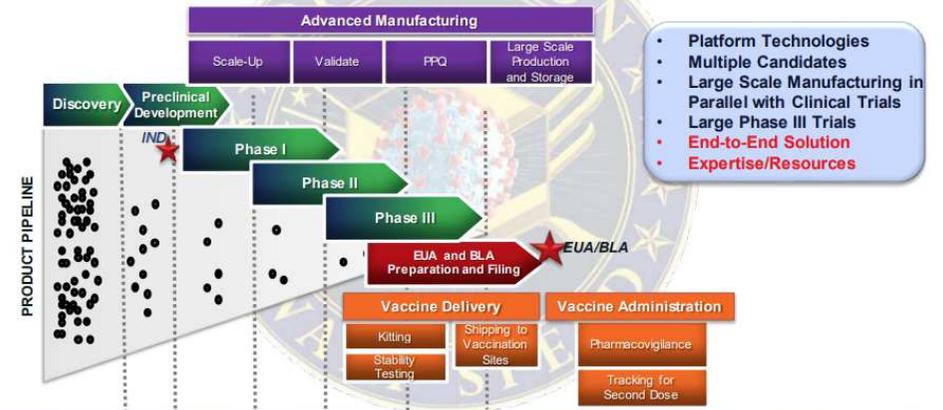
## Développement classique

Traditional Pathway – Early Development to Large Scale Production



## Développement accéléré

Accelerating Development of Safe and Effective Vaccines



<https://www.fda.gov/media/143560/download>

# Expertise de l'essai Pfizer

**Q2. Vous avez examiné le protocole de l'essai clinique réalisé par Pfizer/BioNTech pour l'obtention d'une AMM pour le vaccin Comirnaty. D'après votre propre expérience des essais cliniques, éventuellement pour d'autres vaccins, quels éléments ont retenu votre attention ?**

Je n'ai pas examiné **QUE** le protocole, c'est en mettant en regard le protocole et les résultats qu'on peut identifier les problèmes, le protocole seul a été écrit selon les modèles des protocoles vaccins.

Les problèmes ici proviennent du fait que les autres vaccins mis sur le marché sur la base de templates similaires

- ne concernaient pas une **maladie peu connue** telle que le covid notamment début 2020
- ne concernaient pas un **produit innovant** jamais utilisé auparavant
- n'avaient pas vocation à **être administrés à des milliards d'êtres humains** sur la planète entière
- que les essais Covid ont eu un **développement accéléré** comme jamais vu auparavant
- que ces essais ont en plus bénéficié des procédures « fast track » permettant
  - un examen prioritaire
  - une approbation accélérée,
  - une **Rolling Review**, le laboratoire pouvant soumettre des sections complètes de sa demande de licence biologique (BLA) ou de sa demande de nouveau médicament (NDA) à l'examen de la FDA, plutôt que d'attendre que chaque section de la NDA soit terminée avant que l'ensemble de la demande puisse être examiné. En général, l'examen de la BLA ou de la NDA ne commence pas avant que la société pharmaceutique ait soumis l'ensemble de la demande à la FDA.
  - <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>

Je n'ai jamais travaillé directement sur des essais vaccins, **mon expertise ne porte pas sur le produit mais essentiellement sur les méthodologies statistiques qui, quel que soit le domaine, restent régies par les mêmes normes de qualité et de rigueur**, la notion de biais ne dépendant pas du domaine clinique dans lequel on travaille.

Il fallait également un peu de recul **sur la maladie en vie réelle (contaminations post-vaccination)**, sur les **effets indésirables** et examiner les rapports successifs pour valider l'existence de biais ou non.

# Documents examinés

- **Les protocoles d'étude clinique :**

[https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl\\_file/nejmoa2107456\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2107456/suppl_file/nejmoa2107456_protocol.pdf)

- **Les rapports cliniques**

- Du 10/12/2020: rapport de 92 pages <https://www.fda.gov/media/144246/download>  
rapport de 53 pages <https://www.fda.gov/media/144245/download>
- Du 09/04/2021: <https://www.fda.gov/media/148542/download>
- Du 26/10/2021: <https://www.fda.gov/media/153409/download>

- **Analyse cumulative des rapports d'événements indésirables postérieurs à l'autorisation du 28/02/2021**

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

- **Plans successifs de Gestion des Risques - Dernière mise à jour le 26/11/2021 :**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf)

- **Présentation Pfizer au CDC du 22/09/2021**

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-09-22/02-COVID-Gruber-508.pdf>

- **Audit de la FDA :** <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/comirnaty>

- **Affaire Ventavia :** <https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2635>

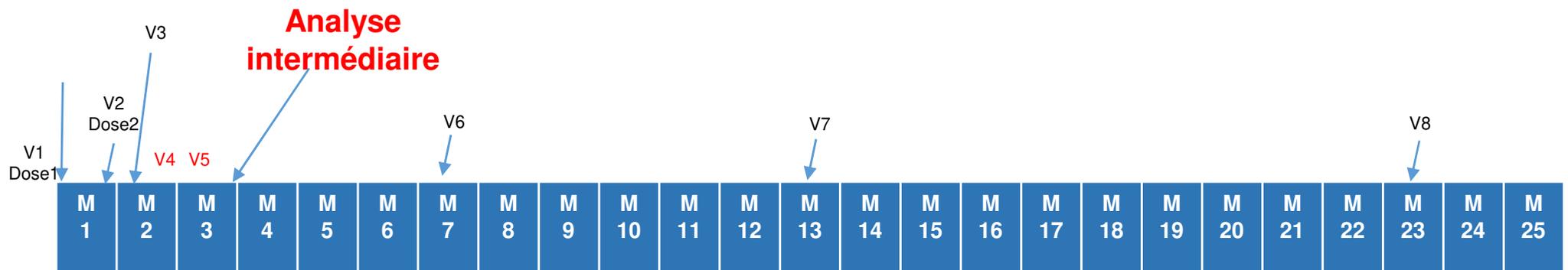
# Caractéristiques de l'essai de phase 3 COVID-19 Pfizer

- **Randomisé**: produit expérimental attribué selon un design prédéfini ou des facteurs de stratification
- **Contrôlé** : versus placebo, 0.9% solution saline
- **En aveugle** : pour le participant, l'investigateur, le coordinateur, le personnel du site, l'apparence physique des candidats et du placebo peuvent être différents. Le personnel en charge du stockage, distribution, préparation et administration ne sont pas en aveugle
- **Phase 1,2**: plusieurs doses de candidats vaccines, candidat vaccin BNT162b2 à une dose de 30 µg sélectionné après la Phase 2
- **Multicentrique** : plusieurs sites cliniques
- **Objectif de la Phase 2-3: évaluer l'efficacité du BNT162b2 dans la prévention du développement du COVID-19 symptomatique à partir de 7 jours après la 2eme dose de vaccin chez les participants sans infection COVID-19.**
- **Population:**
  - Protocole initial: plus de 18 ans
  - Amendement 6 du 8 Septembre 2020 permet d'inclure les 16-17 ans
  - Amendement 7 du 9 Octobre 2020 étend la population aux 12-15 ans
  - ....

# Caractéristiques de l'essai de phase 3 COVID-19 Pfizer

## • Calendrier des visites

- Visite 1: 1ère dose placebo ou candidat vaccin Jour 1
- Visite 2: 2ème dose qui doit être injectée entre 19 et 23 jours après la 1ère visite
- *Visite 3: à 1 semaine après la dose 2 phase 1-2, supprimée de la phase 3*
- *Visite 4: à 2 semaines après la dose 2 phase 1-2, supprimée de la phase 3*
- Visite 5: à 1 mois après la dose 2
- Visite 6: à 6 mois après la dose 2
- Visite 7: à 12 mois après la dose 2
- Visite 8: à 24 mois après la dose 2



# Efficacité

## Mesure de l'Efficacité

- **Critère principal: première apparition de COVID-19 symptomatique à partir de 7 jours après la dose 2, défini par présence d'au moins un des symptômes suivants reportés par le participant parmi :**

- Fièvre,
- Apparition ou augmentation de la toux,
- Apparition ou augmentation d'un essoufflement,
- Frissons, Apparition ou augmentation des douleurs musculaires,
- Perte de goût ou d'odorat,
- Maux de gorge,
- Diarrhée,
- Vomissement.

- **Et Test PCR positif**

Comptage du nombre de participants ayant cet événement pour chaque groupe puis comparaison statistique

## Résultats décembre 2020

44 000 participants recrutés en tout, environ 38 000 pris en compte lors de la première analyse intermédiaire en décembre 2020

Table 9. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Subjects Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI) <sup>e</sup>	Pr (VE >30%   data) <sup>f</sup>
	BNT162b2 (30 µg) (N <sup>a</sup> =18198)		Placebo (N <sup>a</sup> =18325)				
	n <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	n <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )			
First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95.0	(90.3, 97.6)	>0.9999
		0,044 %		0,88 %			

Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.

Note: Subjects who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.

a. N = number of subjects in the specified group.

b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.

e. Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details.

f. Posterior probability (Pr) was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adc19ef Table Generation: 17NOV2020 (16:46)

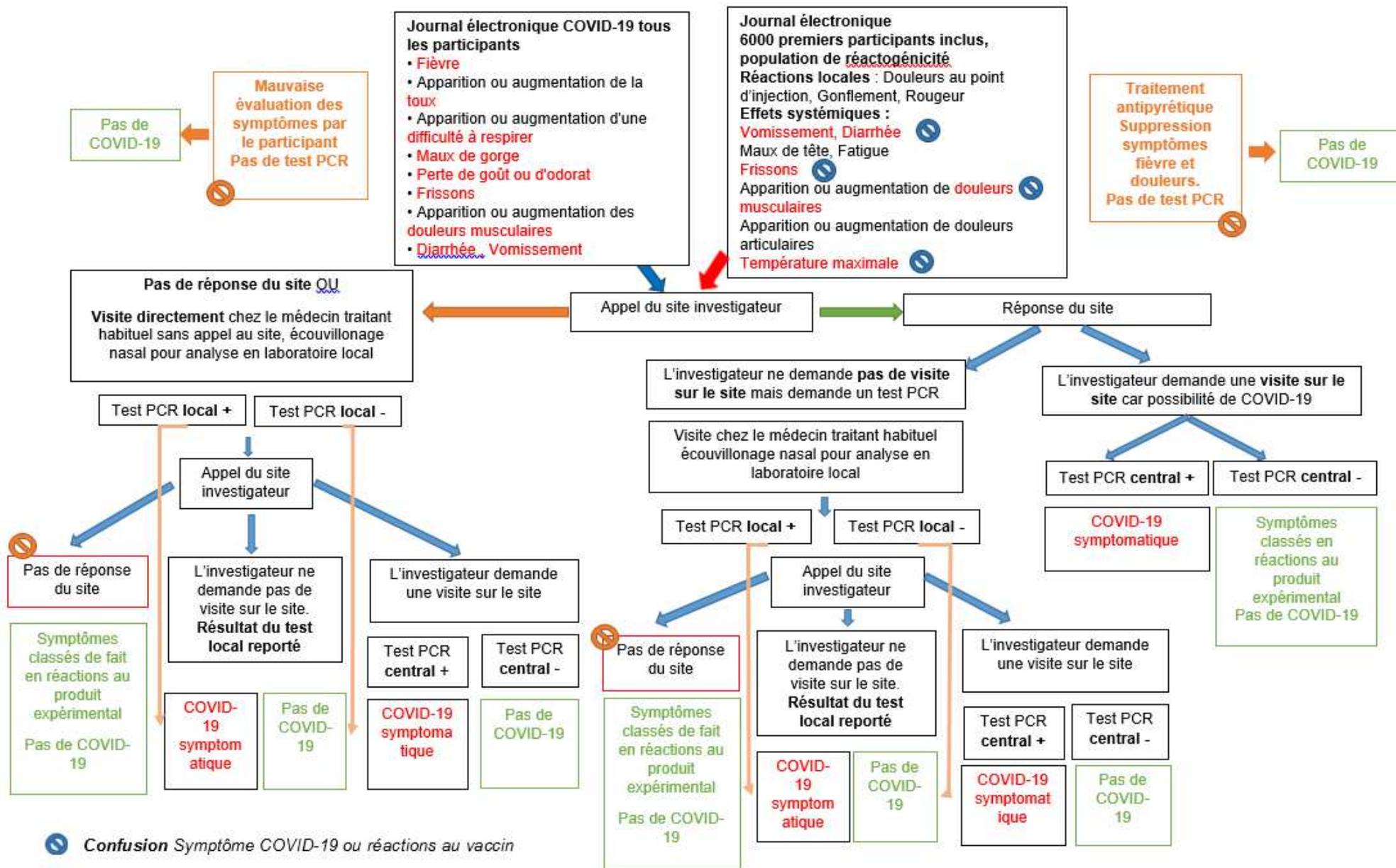
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:

.nda2\_unblinded/C4591001\_Efficacy\_FA\_164/adc19ef\_ve\_cov\_7pd2\_wo\_eval

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

Cela ne signifie pas que 95 % des gens sont « immunisés ».  
En réalité, 0,88 % - 0,044 %, on a 0,84 % de covid symptomatiques confirmés en moins pour le vaccin

# Méthode de déclaration des symptômes dans l'essai



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

## Evaluation méthodologique de l'efficacité

- Pas de test PCR hormis à l'inclusion et lors de l'injection de la dose 2
- Le participant **a la responsabilité** de signaler ses symptômes au site



### Biais mis en évidence

- **Report incomplet possible sur le journal électronique** ou mauvaise appréciation par le participant qui n'a pas la compétence de juger son état de santé
- **Mauvaise appréciation** par le personnel du site via une téléconsultation ou simple appel téléphonique pour les symptômes **évoquant un COVID-19 ou une possible réaction au vaccin (diarrhée, vomissements, douleurs musculaires, fièvre)**
- **Utilisation d'antipyrétiques** qui **suppriment les symptômes**, fièvre et douleur (% d'utilisation d'antipyrétiques  $\approx$  x 3,5 dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo)
- **Cas symptomatiques suspectés mais non confirmés** presque 2 x plus nombreux dans le groupe vaccin, pourquoi ces cas sont-ils non confirmés ?
- Non réponse du site

Pas de test PCR réalisé



Pas de COVID-19 =  
Succès pour le vaccin

## Analyse des EI par Pfizer

Analyse des **données cumulatives de sécurité post-autorisation**, des risques importants identifiés, des risques potentiels importants et des informations manquantes du 01 décembre 2020 au 28 février 2021 par le laboratoire Pfizer

Dès février 2021 : **taux d'infection post-vaccinale en vie réelle dans les EI reportés de 4,6% = Echec vaccinal** = 100 fois égal au taux d'infection de l'essai clinique qui était de 0,044 %

Table 2. Events Reported in  $\geq 2\%$  Cases

MedDRA SOC	MedDRA PT	Cumulatively Through 28 February 2021 AEs (AERP%) N = 42086
	Pain	3691 (8.8%)
	Malaise	2897 (6.9%)
	Asthenia	2285 (5.4%)
	Drug ineffective	2201 (5.2%)
	Vaccination site erythema	930 (2.2%)
	Vaccination site swelling	913 (2.2%)
	Influenza like illness	835 (2%)
Infections and infestations	COVID-19	1927 (4.6%)

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

# Efficacité sur les cas sévères et plus de 75 ans

## Cas sévères

### BNT162b2 Protects Against Severe Disease Phase 2/3 Efficacy – Final Analysis (FDA Definition)

Efficacy Endpoint	BNT162b2 (30 µg) N=18,198		Placebo N=18,325		VE (%)	(95% CI)	Pr (VE >30%)
	n	Surveillance Time (n)	n	Surveillance Time (n)			
First Severe COVID-19 occurrence ≥7 days after Dose 2	1	2.215 (17,411)	3	2.232 (17,511)	66.4	(-124.8, 96.3)	0.7429

No statistical difference between BNT162b2 and placebo

Efficacy Endpoint	BNT162b2 (30 µg) N=21,669		Placebo N=21,686		VE (%)	(95% CI)
	n	Surveillance Time (n)	n	Surveillance Time (n)		
First Severe COVID-19 occurrence after Dose 1	1	4.021 (21,314)	9	4.006 (21,259)	88.9	(20.1, 99.7)



Aucune efficacité sur les cas sévères par manque de cas  
IC à 95 % (-124,8-96,3)

## Plus de 75 ans

### First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 Phase 2/3 Efficacy – Final Analysis: Subgroups

Subjects WITHOUT Evidence of Infection Prior to 7 days after Dose 2

	BNT162b2 N=18,198 n	Placebo N=18,325 n	VE (%)	(95% CI)
Overall	8	162	95.0	(90.0, 97.9)
Age	18-64 years	143	95.1	(89.6, 98.1)
	65-74 years	14	92.9	(53.1, 99.8)
	≥75 years	0	5	100.0
Sex	Male	81	96.4	(88.9, 99.3)
	Female	81	93.7	(84.7, 98.0)
Race	White	146	95.2	(89.8, 98.1)
	Black or African American	7	100.0	(31.2, 100.0)
	All Others	9	89.3	(22.6, 99.8)
Ethnicity	Hispanic/Latino	53	94.4	(82.7, 98.9)
	Non-Hispanic/Non-Latino	109	95.4	(88.9, 98.5)
Country	Argentina	35	97.2	(83.3, 99.9)
	Brazil	8	87.7	(8.1, 99.7)
	USA	119	94.9	(88.6, 98.2)



Aucune efficacité sur plus de 75 ans par manque de cas  
IC à 95 % (-13,1-100)

# Rapport OPECST décembre 2020



Jean-François Eliaou @JFEliaou · Dec 16, 2020

[#Vaccin]

Le vaccin permettra une diminution des formes graves de la maladie. La responsabilité individuelle de nos concitoyens reste primordiale dans la lutte contre l'épidémie #COVID19.

LCP @LCP · Dec 16, 2020

"Ces #vaccins n'ont pas prouvé qu'ils empêchaient la propagation du #virus mais ils ont prouvé qu'ils diminuaient voire supprimaient le risque de forme grave qui envoie les gens à l'hôpital et parfois au cimetière", signale @JFEliaou. #COVID19 #CVR



<https://twitter.com/JFEliaou/status/1339313680111038467?s=20&t=N5hOuOdMgeINgZp-BxhWDw>

Les résultats détaillés des phases 3 commencent à être publiés sous la forme d'articles scientifiques dans des revues spécialisées, avec examen par les pairs. Les données de phase 3 du vaccin Pfizer/BioNTech ont été publiées dans le *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>. L'efficacité du vaccin en population générale est de 95 % après l'injection des deux doses et de 52 % après une seule dose. Il est indiqué que l'efficacité est constante lorsque sont considérés des sous-groupes établis en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnicité, d'une obésité et de la présence de maladies sous-jacentes. L'efficacité est estimée à 95,6 % dans la tranche d'âge 16-55 ans, 93,7 % pour la tranche 56-65 ans, et 94,7 % pour la tranche 66-75 ans. L'efficacité n'a pu être établie pour les plus de 75 ans du fait d'effectifs trop faibles. Lors de son audition, Alain Fischer, professeur d'immunologie, a marqué son accord avec la stratégie de la Haute Autorité de santé, qui est de vacciner également les plus de 75 ans, car jugés très à risque.

Source: [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b3695\\_rapport-information.pdf](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b3695_rapport-information.pdf)

Rapport OPECST du 15/12/2020 – pages 17

« L'efficacité n'a pu être établie pour les + de 75 ans du fait d'effectifs trop faibles »

**Pourquoi a-t-on véhiculé l'information que les vaccins protégeaient les plus de 75 ans sans preuve?**

*Aucune efficacité prouvée pour les cas sévères*

**Pourquoi a-t-on véhiculé l'information que les vaccins empêchaient les formes graves sans preuve?**

## Rapport Clinique - 9 avril 2021 sur les 12-15 ans

Table 12. Vaccine Efficacy, Participants 12 Through 15 Years of Age Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2, Evaluable Efficacy Population

Endpoint	BNT162b2 N <sup>a</sup> =1005	Placebo N <sup>a</sup> =978	Vaccine Efficacy % (95% CI) <sup>e</sup>
	Cases n <sup>1b</sup> Surveillance Time <sup>c</sup> (n <sup>2d</sup> )	Cases n <sup>1b</sup> Surveillance Time <sup>c</sup> (n <sup>2d</sup> )	
First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 in subjects without evidence of prior SARS-CoV-2 infection	0, 0.154 (1001) 0,0 %	16, 0.147 (972) 1,6 %	100.0 (75.3, 100.0)

Source: EUA 27034.132, eua-amend-12-15-years.pdf, Table 18, page 76.

<sup>a</sup> N=Number of participants in the specified group.

<sup>b</sup> n1=Number of participants meeting the endpoint definition.

<sup>c</sup> Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

<sup>d</sup> n2=Number of participants at risk for the endpoint.

<sup>e</sup> Confidence interval (CI) for VE based on the Clopper-Pearson method adjusted to the surveillance time.

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

### 1. Situation actuelle et pharmacovigilance

#### a. Situation actuelle

Depuis plusieurs mois, divers essais cliniques ont été entrepris afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des vaccins sur la population mineure. Parmi les

— 23 —

essais arrivés à leur terme, le vaccin Pfizer-BioNTech a montré conduire à une immunité de 100 % pour des enfants âgés de 12 à 15 ans<sup>1</sup>, tout comme le vaccin Moderna pour des enfants de 12 à 17 ans<sup>2</sup>, avec dans ces deux cas une bonne tolérance et des effets secondaires similaires à ceux observés chez les adultes. Ainsi, la vaccination des mineurs âgés de plus de 12 ans a notamment été ouverte en mai dernier au Canada et aux États-Unis, avec le vaccin Pfizer-BioNTech.

Source : Rapport OPECST – 06/07/2021

Les aspects scientifiques et techniques de la lutte contre la pandémie de la Covid-19

<http://www.senat.fr/rap/r20-741/r20-7411.pdf>

## Rapport Clinique – 26 octobre 2021 sur 5-11 ans

Table 13. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Participants Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI) <sup>e</sup>
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1305)		Placebo (N <sup>a</sup> =663)			
	n <sup>1b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n <sup>2d</sup> )	n <sup>1b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n <sup>2d</sup> )		
First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2	3	0.322 (1273)	16	0.159 (637)	90.7	(67.7, 98.3)

Abbreviations: NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of Dose 2) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1, SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to 7 days after receipt of Dose 2) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

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

### Compréhension erronée des résultats :

- Il ne s'agit pas de l'immunité mais du nombre de cas symptomatiques
- Les essais étaient loin d'être arrivés à terme en juin 2021  
Cela ne signifie pas que 100 % des adolescents sont « immunisés ».

**En réalité, 1,6% de covid symptomatiques (au moins 1 symptôme) confirmés en moins pour le vaccin**

# Efficacité adolescents et enfants

## Rapport Clinique - 9 avril 2021 sur les 12-15 ans

### Severe COVID-19 cases

There were no reports of severe COVID-19 cases (and no cases of MIS-C) in participants 12-15 years of age.

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

**Aucune efficacité démontrée sur les cas sévères**  
0 cas sur 1983 participants

### Risques Covid établis par la HAS

#### 2.3.2. Données épidémiologiques françaises chez les enfants

##### 2.3.2.1. Mortalité imputable à la Covid-19 chez les enfants

Depuis mars 2020, à travers la surveillance des cas de COVID-19 hospitalisés, Santé publique France a identifié, à ce jour, 10 décès d'enfants considérés comme imputables à la COVID-19 et 3 dont l'imputabilité a été considérée comme possible par le clinicien (sur 11,855 millions de cas confirmés répertoriés chez les enfants depuis mars 2020 – cf. tableau 1 / données non publiées).

Parmi les 10 décès imputables à la Covid-19, un cas correspond à un syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) et parmi les 9 autres, 8 sont survenus chez des enfants présentant des facteurs de risque médicaux. La répartition des décès selon la classe d'âge des enfants était la suivante : 2 décès sont survenus chez des enfants de moins de 3 ans, 2 décès chez des enfants âgés de 3 à 5 ans, 2 décès chez des enfants âgés de 6 à 10 ans, 2 décès parmi les 11-14 ans et 5 décès dans la classe d'âge des 15-17 ans.

#### Conclusion :

Lorsqu'ils sont infectés, les enfants développent le plus souvent des formes légères ou asymptomatiques de la maladie.

Une forme spécifique, les « syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques » ou MIS-C ou PIMS, grave mais rarement mortelle, a été décrite chez l'enfant (âge médian 8 ans).

Bien qu'elles soient rares, des formes sévères de Covid-19 peuvent survenir, surtout chez des enfants souffrant de comorbidités. Les données parcellaires ne permettent pas d'en mesurer l'incidence.

HAS Stratégie de vaccination contre la Covid-19 -  
Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® chez les 12-15 ans

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/strategie\\_de\\_vaccination\\_contre\\_la\\_covid-19\\_-\\_place\\_du\\_vaccin\\_a\\_armm\\_comirnaty\\_chez\\_les\\_12-15\\_ans\\_-\\_recommandation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_-_place_du_vaccin_a_armm_comirnaty_chez_les_12-15_ans_-_recommandation.pdf)

## Rapport Clinique – 26 octobre 2021 sur 5-11 ans

### 3.6.8.1. Severe COVID-19 and MIS-C Illness – Phase 2/3

As of the data cutoff date (06 September 2021), no severe COVID-19 or MIS-C were reported in pediatric participants 5 to <12 years of age in Study C4591007 in the safety database.

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

**Aucune efficacité démontrée sur les cas sévères**  
0 cas sur 1968 participants

### Risques Covid établis par la HAS

#### Conclusion

En France, depuis le début de l'épidémie chez les 5-11 ans, sur les 5,77 millions d'enfants de cette classe d'âge :

- 540 942 cas de Covid-19 confirmés ont été enregistrés dans la base SI-DEP, parmi lesquels (28 %) étaient symptomatiques ;
- 1 399 hospitalisations ont été rapportées dans la base SI-VIC (correspondant à un taux d'hospitalisation annuel de 8,9 pour 100 000 enfants de 5-11 ans) dont 238 concernaient des admissions en soins critiques ;
- Trois décès d'enfants de 5 à 11 ans ont été recensés depuis mars 2020 : un décès par PIMS (le seul décès identifié en France) et 2 décès au cours d'une infection SARS-CoV-2 aiguë (un enfant avec plusieurs infections virales ou bactériennes sévères et un enfant présentant de lourdes comorbidités). Un décès est survenu en 2020 (PIMS) et les deux autres sont survenus au cours du premier semestre 2021.

**Le SARS-CoV-2 affecte donc peu les enfants de cette classe d'âge.**

HAS Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® chez les 5-11 ans

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/strategie\\_de\\_vaccination\\_contre\\_la\\_covid-19\\_place\\_du\\_vaccin\\_a\\_armm\\_comirnaty\\_chez\\_les\\_5-11\\_ans.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_place_du_vaccin_a_armm_comirnaty_chez_les_5-11_ans.pdf)

# Aucune efficacité démontrée sur la transmission

## Par ailleurs, la HAS note, à ce stade que :

- l'efficacité vaccinale n'a pu être évaluée chez les sujets les plus jeunes (<18 ans);
- l'efficacité vaccinale sur la **transmission** virale n'a pas été évaluée ;
- la tolérance du vaccin chez les sujets ayant un antécédent de Covid-19 (documenté par sérologie positive ou test PCR positif) était bonne.

La HAS insiste donc sur le fait que l'essai de phase 3 devra être poursuivi afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée des résultats des analyses plus fines en sous-groupes dans l'essai de phase 3, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR). La HAS encourage la mise en place :

- d'études post-autorisation notamment sur les populations vaccinées dans la première phase de la campagne (Ehpad).
- d'une étude avec séquençage des souches virales, afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, notamment chez les patients infectés après vaccination

4/ Les résultats issus du modèle de type transmission dynamique, développé par l'Institut Pasteur et l'EHESP en collaboration avec Santé publique France et l'INSERM, confirment que, pour un vaccin efficace pour la protection individuelle (**sans impact démontré sur la transmission**), la

<sup>3</sup> L'étude se poursuit, et des résultats complémentaires seront disponibles notamment à 6 mois

<sup>4</sup> Les résultats détaillés sont présentés dans le corps de la recommandation

HAS • Stratégie de vaccination contre la Covid-19 • décembre 2020

6

stratégie de priorisation la plus efficiente pour réduire la mortalité et les hospitalisations est de vacciner d'abord les sujets de 75 ans et plus, plutôt que des individus plus jeunes présentant une ou plusieurs comorbidités, puis de vacciner les individus de 65-74 ans présentant au moins deux comorbidités et les individus de 50-64 ans présentant au moins deux comorbidités. **La vaccination des individus les plus jeunes de 18-49 ans ne conduit qu'à très faiblement réduire le nombre de décès pour un vaccin de ce type.**

Ce que confirme les avis de la **HAS** et de l'**ANSM**  
dès décembre 2020

« **sans impact démontré sur la transmission** »

« **vaccin efficace pour la protection individuelle** »

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

Can Comirnaty reduce transmission of the virus from one person to another?

The impact of vaccination with Comirnaty on the spread of the SARS-CoV-2 virus in the community **is not yet known.** It is not yet known how much vaccinated people may still be able to carry and spread the virus.



Toute efficacité démontrée sur le critère primaire choisi ne peut pas prétendre démontrer que le vaccin prévient la transmission du COVID-19,  
**Transmission non étudiée donc efficacité non démontrée sur la transmission**

.....

Les vaccins n'ayant été testés que pour leur capacité à empêcher la survenue de formes symptomatiques, leur action sur le portage du virus est inconnue. La logique qui prévaut, en matière de vaccination, est celle de la construction d'une immunité collective, qui protège ceux qui ne sont pas vaccinés. Mais il ne peut y avoir d'immunité collective que lorsque la vaccination empêche la transmission du virus et quand il n'existe pas de réservoir non humain à celui-ci. Quand ce n'est pas le cas, la protection conférée par les vaccins est individuelle. Le vaccin contre le tétanos, par exemple, n'assure qu'une protection individuelle car la bactérie qui en est responsable est présente dans le sol et ne se transmet pas d'homme à homme. Un autre exemple est celui du vaccin contre la poliomyélite qui est utilisé en Europe : il immunise l'organisme mais n'empêche pas le virus de se multiplier dans les muqueuses, alors que le vaccin utilisé dans des pays où le virus sauvage circule induit une immunisation au niveau des muqueuses et empêche le portage.

La possibilité que les vaccins contre la Covid-19 soient stérilisants et qu'ils empêchent également la transmission du virus n'a pas été testée dans les essais de phase 3, car ils nécessiteraient un dépistage régulier par RT-PCR de tout ou partie des participants à l'essai pour détecter les formes asymptomatiques et les cas d'infection secondaire. Des essais cliniques vont démarrer en France avec l'initiative Covireivac, dirigée par Odile Launay, pour mieux étudier la réponse immunitaire post-vaccinale, pour les vaccins d'AstraZeneca/Université d'Oxford, de Johnson & Johnson et de Moderna. Le suivi de la réponse immunitaire et de ses différentes composantes permettra de mieux évaluer l'immunité muqueuse conférée par les vaccins et donc leur capacité à empêcher le portage et la propagation du virus.

Source: [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b3695\\_rapport-information.pdf](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b3695_rapport-information.pdf) Rapport OPECST du 15/12/2020

*« Les vaccins n'ayant été testés que pour leur capacité à empêcher la survenue de formes symptomatiques, leur action sur le portage du virus est inconnue »*

*« il ne peut y voir d'immunité collective que lorsque la vaccination empêche la transmission »*

M. Jean-François Eliaou, député, rapporteur. – Je veux d’abord souligner que ce travail a été un travail d’équipe. Je vais présenter le premier axe, qui traite des connaissances et des incertitudes scientifiques. La Covid-19 est une maladie particulièrement polymorphe, dans ses atteintes et sa symptomatologie. C’est important car cela pose la question de la justification de la vaccination et des mesures sanitaires. Les jeunes y sont assez réticents car ils font en général des formes asymptomatiques de la maladie et ils n’en meurent quasiment pas. Il faut souligner que la gravité de la maladie augmente considérablement avec l’âge : 8 % de létalité pour les plus de 80 ans.

Même si les connaissances sur la maladie ont progressé, la réponse immunitaire contre le virus reste mal connue. On a donc des difficultés à bien appréhender l’arrière-plan de la vaccination. Or celle-ci est un moyen d’éradiquer les maladies infectieuses graves – il ne faut pas hésiter à le rappeler - mais elle se base justement sur la réponse immunitaire, c’est-à-dire la capacité de l’organisme à se défendre contre le virus. Des travaux scientifiques commencent à apporter des réponses, la connaissance est en construction et il y a encore des débats. Or, nous avons besoin de bases solides pour anticiper la réponse du système immunitaire à la vaccination.

Je rappelle que pour éradiquer une maladie infectieuse, un vaccin doit à la fois prévenir les formes graves et empêcher la propagation du virus. Or nous ne savons pas si la vaccination contre la Covid-19 est stérilisante, c’est-à-dire si elle empêche la propagation du virus d’homme à homme. C’est un point important car si tel n’est pas le cas, il faudra maintenir les gestes barrière malgré la vaccination, ce qui risque d’être mal accepté par nos concitoyens.

Page 102

[https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b3695\\_rapport-information.pdf](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b3695_rapport-information.pdf)  
Rapport OPECST du 15/12/2020

**« Je rappelle que pour éradiquer une maladie infectieuse, un vaccin doit à la fois prévenir les formes graves et empêcher la propagation du virus »**

# Conclusion efficacité

## Estimation douteuse du nombre réel de cas symptomatiques de COVID-19

- **Conclusions** sur l'efficacité démontrée du vaccin **peu fiables**.
- **Multiples biais** dans le dénombrement des cas de COVID-19 symptomatiques confirmés par test PCR
- Façon de gérer les participants dans l'essai clinique très surprenante puisque toute personne atteinte de COVID-19, même asymptomatique, pouvait infecter son entourage, transmettant ainsi une **maladie potentiellement mortelle**, ce qui n'a visiblement pas beaucoup inquiété le laboratoire alors que les politiques de santé prônent toutes un dépistage massif et un isolement visant à limiter la propagation de la maladie
- **Critère principal mal choisi, non représentatif de la maladie**

Il aurait été beaucoup plus approprié de choisir un Critère principal dénombrant **tous** les cas COVID-19 et **pas seulement les cas symptomatiques puisque toutes les mesures sanitaires visant à contenir l'épidémie incluent le dépistage de tous les cas**

- Pourquoi le laboratoire n'a-t-il pas choisi de réaliser des tests PCR réguliers sur l'ensemble des participants ?
- Pourquoi le laboratoire n'a-t-il pas choisi de faire des sérologies régulières pour vérifier si le participant avait eu le COVID-19 ?
- Pourquoi compter à partir de 7 jours après la dose 2 sachant qu'on a énormément de cas dans les jours suivant une injection ?



Conclusions non seulement **erronées** mais en plus **non représentatives de l'épidémie**

## **Temps de suivi / Tolérance**

# Temps de suivi

**Temps Médian de suivi de 2 mois après la dose 2**, temps raccourci par rapport aux anciennes directives, 6 mois minimum

## Rapport Clinique – 10 décembre 2020 sur les ≥ 16 ans

**Table 3. Follow-Up Time After Dose 2 – ~38000 Subjects for Phase 2/3 Analysis – Safety Population**

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 (30 µg) (N <sup>a</sup> =18860) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =18846) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =37706) n <sup>b</sup> (%)
Subjects (%) with length of follow-up of:			
<2 Months	9329 (49.5)	9310 (49.4)	18639 (49.4)
<2 Weeks	363 (1.9)	388 (2.1)	751 (2.0)
≥2 to <4 Weeks	1223 (6.5)	1200 (6.4)	2423 (6.4)
≥4 to <6 Weeks	3239 (17.2)	3235 (17.2)	6474 (17.2)
≥6 to <8 Weeks	4504 (23.9)	4487 (23.8)	8991 (23.8)
≥2 Months	9531 (50.5)	9536 (50.6)	19067 (50.6)
≥8 to <10 Weeks	6296 (33.4)	6329 (33.6)	12625 (33.5)
≥10 to <12 Weeks	2853 (15.1)	2809 (14.9)	5662 (15.0)
≥12 to <14 Weeks	382 (2.0)	398 (2.1)	780 (2.1)

Note: HIV-positive subjects are included in this summary but not included in the analyses of the overall study objectives.

a. N = number of subjects in the specified group, or the total sample. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of subjects with the specified characteristic.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (10:49) Source Data: adsl Table Generation: 18NOV2020 (05:34)

(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:

.\nda2\_unblinded\C4591001\_IA\_P3\_2MPD2\adsl\_s005\_fup\_time\_d2\_saf

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

## Rapport Clinique - 9 avril 2021 sur les 12-15 ans

**Table 3. Follow-up Duration After Dose 2, Participants 12 Through 15 Years of Age, Safety Population**

Length of Follow-up <sup>c</sup>	Vaccine Group (as Administered)		Total (N <sup>a</sup> =2260) n <sup>b</sup> (%)
	BNT162b2 (30 µg) (N <sup>a</sup> =1131) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =1129) n <sup>b</sup> (%)	
<1 Month	13 (1.1)	25 (2.2)	38 (1.7)
≥1 Month to <2 months	458 (40.5)	456 (40.4)	914 (40.4)
≥2 Months to <3 months	612 (54.1)	599 (53.1)	1211 (53.6)
≥3 Months	48 (4.2)	49 (4.3)	97 (4.3)

Source: EUA 27034.132, eua-amend-12-15-years.pdf, Table 3, page 20.

<sup>a</sup> N=number of subjects in the specified group, or the total sample. This value is the denominator for the percentage calculations.

<sup>b</sup> n=number of subjects with the specified characteristic.

<sup>c</sup> Length of follow-up is the total exposure from Dose 2 to cutoff date or the date of unblinding, whichever date was earlier.

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

## Rapport Clinique – 26 octobre 2021 sur 5-11 ans

**Table 1. Follow-up Time After Dose 2 - Phase 2/3 - 5 to <12 Years of Age - Safety Population**

Time from Dose 2 to cutoff date	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1518) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =750) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =2268) n <sup>b</sup> (%)
<1 Month	7 (0.5)	4 (0.5)	11 (0.5)
≥1 Month to <2 months	67 (4.4)	32 (4.3)	99 (4.4)
≥2 Months to <3 months	1444 (95.1)	714 (95.2)	2158 (95.1)
≥3 Months	0	0	0
Mean (SD)	2.2 (0.19)	2.2 (0.22)	2.2 (0.20)
Median	2.3	2.3	2.3
Min, max	(0.0, 2.5)	(0.0, 2.5)	(0.0, 2.5)

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

# Biais tolérance - 1

BNT162b2  
Risk Management Plan

November 2021

In addition to these measures, information about adverse events is collected continuously and regularly analysed, including PSUR assessment so that immediate action can be taken as necessary. These measures constitute *routine pharmacovigilance activities*.

If important information that may affect the safe use of Comirnaty is not yet available, it is listed under 'missing information' below.

## II.A List of Important Risks and Missing Information

Important risks of Comirnaty are risks that need special risk management activities to further investigate or minimise the risk, so that the medicinal product can be safely administered. Important risks can be regarded as identified or potential. Identified risks are concerns for which there is sufficient proof of a link with the use of Comirnaty. Potential risks are concerns for which an association with the use of this medicine is possible based on available data, but this association has not been established yet and needs further evaluation. Missing information refers to information on the safety of the medicinal product that is currently missing and needs to be collected (e.g. on the long-term use of the medicine).

Table 64. List of Important Risks and Missing Information

Important identified risks	Anaphylaxis Myocarditis and Pericarditis
Important potential risks	Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)
Missing information	Use in pregnancy and while breast feeding
	Use in immunocompromised patients
	Use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease [COPD], diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders)
	Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders
	Interaction with other vaccines
	Long term safety data



**La courte durée d'observation des participants ne permet pas d'évaluer la sécurité à moyen et long terme, ce qui est mentionné dans le "Plan de gestion des risques du Comirnaty" pour les mois au chapitre SVII.3.2 "Présentation des informations manquantes".**  
**Durée de la protection inconnue**

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

- **Durée de la protection**
- Efficacité dans certaines populations à haut risque de COVID-19 sévère
- Efficacité chez les personnes déjà infectées par le SARS-CoV-2
- Efficacité future du vaccin, influencée par les caractéristiques de la pandémie
- L'évolution du virus et/ou les effets potentiels des co-infections.
- **Efficacité du vaccin contre l'infection asymptomatique**
- Efficacité du vaccin contre les effets à long terme de la maladie COVID-19
- **Efficacité du vaccin contre la mortalité**
- Efficacité du vaccin contre la transmission du SARS-CoV-2. »

### 5.2 Unknown Benefits/Data Gaps

The unknown benefits and data gaps associated with the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine when used in adolescents 12-15 years of age are the same as those detailed in the memorandum authorizing the vaccine for emergency use in for the individuals 16 years of age and older.<sup>1</sup> They relate to:

- Duration of protection
- Effectiveness in certain populations at high risk of severe COVID-19
- Effectiveness in individuals previously infected with SARS-CoV-2
- Future vaccine effectiveness as influenced by characteristics of the pandemic, changes in the virus, and/or potential effects of co-infections
- Vaccine effectiveness against asymptomatic infection
- Vaccine effectiveness against long-term effects of COVID-19 disease
- Vaccine effectiveness against mortality
- Vaccine effectiveness against transmission of SARS-CoV-2

This EUA Amendment provides additional insight for the following unknown benefit/data gap that was previously considered:

#### Effectiveness in pediatric populations

The study enrollment is limited to participants 12 years of age and older. No data are available at this time to evaluate the vaccine effectiveness in children under 12 years of age.

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

# Biais tolérance - 3

« le nombre de participants au programme de développement clinique actuel est **trop faible** pour détecter les risques potentiels de myocardite associés à la vaccination.

L'innocuité à long terme du vaccin contre la COVID-19 chez les participants âgés de 5 à <12 ans sera étudiée dans 5 études d'innocuité post-autorisation, y compris une étude de suivi de 5 ans visant à évaluer les séquelles à long terme de la myocardite / péricardite post-vaccination. »

BNT162b2  
VRBPAC Briefing Document

## Overall Risk-Benefit Conclusions

COVID-19 continues to be a serious and potentially fatal or life-threatening infection for children and there is a significant unmet medical need in the 5 to <12 years of age population.

Two primary doses of the 10 µg BNT162b2 vaccine given 3 weeks apart in 5 to <12 years of age have shown a favorable safety and tolerability profile, robust immune responses against all variants of concern and high VE against symptomatic COVID-19 in a period where the delta variant was predominant.

The number of participants in the current clinical development program is too small to detect any potential risks of myocarditis associated with vaccination. Long-term safety of COVID-19 vaccine in participants 5 to <12 years of age will be studied in 5 post-authorization safety studies, including a 5-year follow-up study to evaluate long term sequelae of post-vaccination myocarditis/pericarditis.

Israeli safety surveillance databases suggest that incidence rates of rare post-vaccination myocarditis peaks in individuals 16 to 19 years of age males and declines in adolescents 12 to 15 years of age. In addition, the dose for children 5 to <12 years of age is 1/3 of the dose given to older vaccinees (10 µg vs. 30 µg). Based on this information, it is reasonable to predict that post-vaccine myocarditis rates are likely to be even lower in 5 to <12 years of age than those observed in adolescents 12 to 15 years of age.

Source: Rapport clinique sur les 5-11 ans du 26/10/2021  
<https://www.fda.gov/media/153409/download>



**Effectifs insuffisants au moment des analyses intermédiaires pour les 12-15 ans et les 5-11 ans pour identifier les effets indésirables graves**

# Risques et informations manquantes

BNT162b2  
Risk Management Plan

20 December 2020

## Module SVIII. Summary of the Safety Concerns

Table 26. Summary of Safety Concerns

Important Identified Risks	Anaphylaxis
Important Potential Risks	Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)
Missing Information	Use in pregnancy and while breast feeding
	Use in immunocompromised patients
	Use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders)
	Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders
	Interaction with other vaccines
	Long term safety data

BNT162b2  
Risk Management Plan

November 2021

Table 48. Summary of Safety Concerns

Important Identified Risks	Anaphylaxis
Important Potential Risks	Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)
Missing Information	Use in pregnancy and while breast feeding
	Use in immunocompromised patients
	Use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease [COPD], diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders)
	Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders
	Interaction with other vaccines
	Long term safety data

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf)

## Informations manquantes dans le plan de gestion des risques de novembre 2021; déjà présentes en décembre 2020

- Utilisation pendant la **grossesse et l'allaitement**
- Utilisation chez les patients **immunodéprimés**
- Utilisation chez les patients fragiles présentant des **comorbidités** (p. ex. bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO], diabète, maladie neurologique chronique, troubles cardiovasculaires).
- Utilisation chez les patients présentant des **maladies auto-immunes ou inflammatoires**.
- **Interaction avec d'autres vaccins**
- Données de **sécurité à long terme**



**Aucune donnée dans les essais cliniques pour l'efficacité, la tolérance, l'immunogénicité sur ces populations**

# Risques et informations manquantes Booster

## 5. Données manquantes

Au regard des données disponibles, à ce jour, il est important de noter que certaines données sont manquantes, soit parce que les essais sont toujours en cours, soit parce que les évaluations n'ont pas été prévues aux protocoles :

**Concernant l'immunogénicité** : Aucune donnée d'immunogénicité n'est spécifiquement disponible chez les 16-18 ans et chez les plus de 55 ans (alors que la demande du laboratoire repose sur une variation de l'AMM pour une dose de rappel chez les plus de 16 ans) adultes ayant reçu une dose de rappel présentant une comorbidité, ou une obésité. La durée de l'immunogénicité à plus long terme n'est pas connue.

L'exploration de la réponse cellulaire n'a pas été réalisée.

**Concernant l'efficacité vaccinale** : Aucune donnée n'est également disponible sur l'efficacité de cette dose de rappel sur les formes asymptomatiques/symptomatiques, sur les formes graves, sur les hospitalisations, sur les décès, ni sur la transmission.

**Concernant la tolérance** : Aucune donnée de tolérance n'est disponible chez les adultes ayant reçu une dose de rappel présentant une comorbidité, ou une obésité ; absence de données de tolérance à plus long terme.

Ces données sont manquantes également chez les sujets ayant eu des antécédents de Covid-19 avant/ après primovaccination (exclus de la population d'analyse) et chez les femmes enceintes.

Stratégie de vaccination contre la Covid-19  
Place d'un rappel par le vaccin à ARNm  
COMIRNATY®  
13/10/2021

Page 81

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3290614/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-d-un-rappel-par-le-vaccin-a-arnm-comirnaty](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3290614/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-d-un-rappel-par-le-vaccin-a-arnm-comirnaty)

- **Aucune donnée d'efficacité sur le booster ni sur Covid symptomatique/asymptomatique, formes graves, hospitalisations, décès**
  - Aucune donnée sur la tolérance chez les patients avec comorbidité
    - Aucune donnée chez les sujets avec antécédent de Covid
      - Aucune donnée sur les femmes enceintes
      - Durée de la protection toujours inconnue



**Autoriser un booster est donc une prise de risque MAXIMALE**

S'agissant du **risque d'allergie grave**, observé pour tout vaccin et l'ordre d'une personne sur cent mille, il est également susceptible de subvenir. La survenue de deux cas de réaction allergique grave au premier jour de la vaccination au Royaume-Uni interpelle, selon Alain Fischer. Les autorités sanitaires britanniques ont, en conséquence, recommandé de ne pas vacciner les personnes susceptibles de **faire des réactions allergiques graves** (typiquement, les personnes qui ont en permanence de l'adrénaline injectable). Cette recommandation fera probablement partie des précautions d'usage associées à l'avis de l'Agence européenne du médicament. C'est le suivi de pharmacovigilance assuré par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) qui permettra de déterminer si le risque allergique est supérieur pour ce type de vaccin que pour les autres.



Concernant d'autres effets secondaires graves qui pourraient être dus à la vaccination, il est difficile de conclure, car il n'y a pas de recul sur la tolérance de ces vaccins à long terme (plus de 3 mois) et sur un grand nombre de personnes. Les scientifiques n'excluent pas le risque que la vaccination pourrait développer des **manifestations auto-immunes**. Des cas de syndrome de Guillain-Barré, qui se développe après une infection ou une vaccination, surviendront certainement selon Arnaud Fontanet, qui note toutefois que pour les vaccins tels que celui contre la rougeole, le risque de survenue d'un syndrome de Guillain-Barré suite à la vaccination est plus faible qu'après la maladie naturelle. Les scientifiques notent que le risque de manifestations auto-immunes est quasi nul chez la population âgée dont le système immunitaire est vieillissant. Ainsi, pour cette tranche d'âge très à risque de forme grave de Covid-19, la balance bénéfice-risque est largement en faveur du vaccin, en ce qui concerne un vaccin tel que celui de Pfizer/BioNTech.



Source: [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b3695\\_rapport-information.pdf](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b3695_rapport-information.pdf) - Rapport OPECST du 15/12/2020

« il n'y a **pas de recul sur la tolérance à long terme** (plus de 3 mois) »

« Les autorités sanitaires britanniques ont recommandé de ne **pas vacciner les personnes susceptibles de faire des réactions allergiques graves** (typiquement celles qui ont en permanence de l'adrénaline injectable) »

**Pourquoi la HAS a-t-elle supprimé la recommandation de ne pas vacciner les personnes susceptibles de faire des réactions allergiques graves ?**

# Conclusion tolérance

Risques **significatifs** reconnus pour la santé des patients dès décembre 2020 :

- Anaphylaxie,
- la maladie aggravée associée au vaccin (VAED).

## Biais mis en évidence

- **Temps Médian de suivi de 2 mois après la dose 2**, aucune conclusion possible sur la tolérance au-delà de 3 mois
- **Effectifs insuffisants** au moment des analyses intermédiaires pour identifier les effets graves
- **Dissimulation effet grave** lors de l'analyse intermédiaire chez les 12-15 ans (témoignage Maddie de Garay 13 ans devant le sénateur Ron Johnson)

Pourquoi cet effet n'est pas dans le rapport ? (seulement abdominal pain reporté sur l'ensemble du tableau clinique complet)



Evaluation de la tolérance incomplète

Évaluation du risque erronée

1 effet très grave sur 1131 participants sous BNT162b2

**Le vaccin aurait-il été autorisé sur les 12-15 ans si cet effet avait été reporté dans le rapport clinique ?**

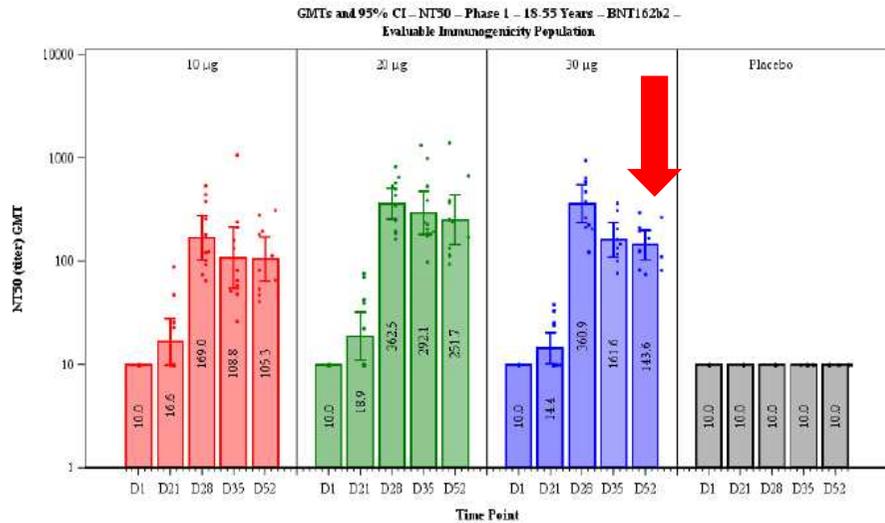
# Immunogénicité

# Biais Immunogénicité

## Rapport du 10/12/2020 - résultats de la phase 1-2

Dosage des anticorps neutralisants présenté indiquait déjà une **diminution de l'immunité à moins de 2 mois après la seconde dose** (dosages supprimés dans la phase 3).

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



Abbreviations: GMT = geometric mean titer, NT50 = 50% neutralizing titer, SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.  
 Note: Dots present individual antibody levels.  
 Note: Number within each bar denotes geometric mean.  
 PFIZER CONFIDENTIAL. SDTM Creation: 17SEP2020 (22:01) Source Data: adva Table Generation: 17SEP2020 (23:29)  
 (Cutoff Date: 24AUG2020, Snapshot Date: 17SEP2020) Output File: /nda3/C4591001\_1A\_P1\_Serology/adv\_a\_002\_sars\_50\_18\_b2\_pl

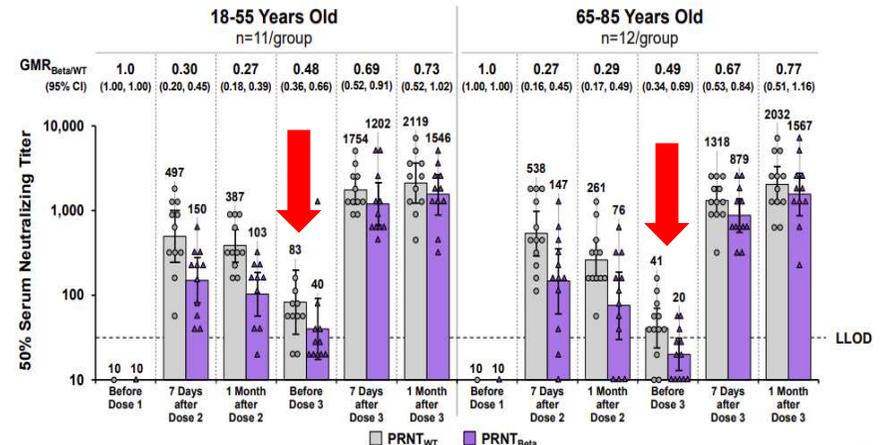
<https://www.fda.gov/media/144246/download>

## Présentation de Pfizer au CDC 22/09/2021

Aveu de Pfizer "les données provenant d'Israël et des Etats-Unis suggèrent que la protection vaccinale contre le COVID-19 diminue environ 6 à 8 mois après la deuxième dose"

**Diminution du taux d'anticorps avant la dose 3 (avant rappel)**, dose de rappel mise en place pour compenser la protection du vaccin

### Post-dose 3 BNT162b2 GMTs Indicate a Substantial Boost and Reduced Gap Between WT and Beta Neutralization



SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3 | NEJM (openathens.net), DOI: 10.1056/NEJMc2113468

CC-7

# Confirmation de la chute des anticorps

Importantly, BNT162b2 induced potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies in vaccinated-macaques, and viral antigen-specific CD4+ and CD8+ T cells. Rhesus macaques (2-4-year-old males) were immunized by intramuscular (IM) immunization with 30 µg or 100 µg of BNT162b2 or saline control on Days 0 and 21 (2 doses). After two immunizations, neutralization titers were detectable in rhesus macaques sera with geometric mean titers of 962 (on Day 35 for the 30 µg group) or 1,689 (on Day 28 for the 100 µg group). Neutralizing antibody titers persisted to at least day 56, with higher geometric mean titers (GMTs) than those in a panel of human convalescent sera. BNT162b2 vaccination elicited a high frequency of CD4+ T cells that produced IFN-γ, IL-2, and TNF-α, and almost no IL-4 producing CD4+ cells were detectable, indicating a TH1-biased response, which is an immune profile thought to promote vaccine safety. BNT162b2 also elicited spike-specific IFN-γ producing CD8+ T cell responses, which is thought to promote an anti-viral effect.

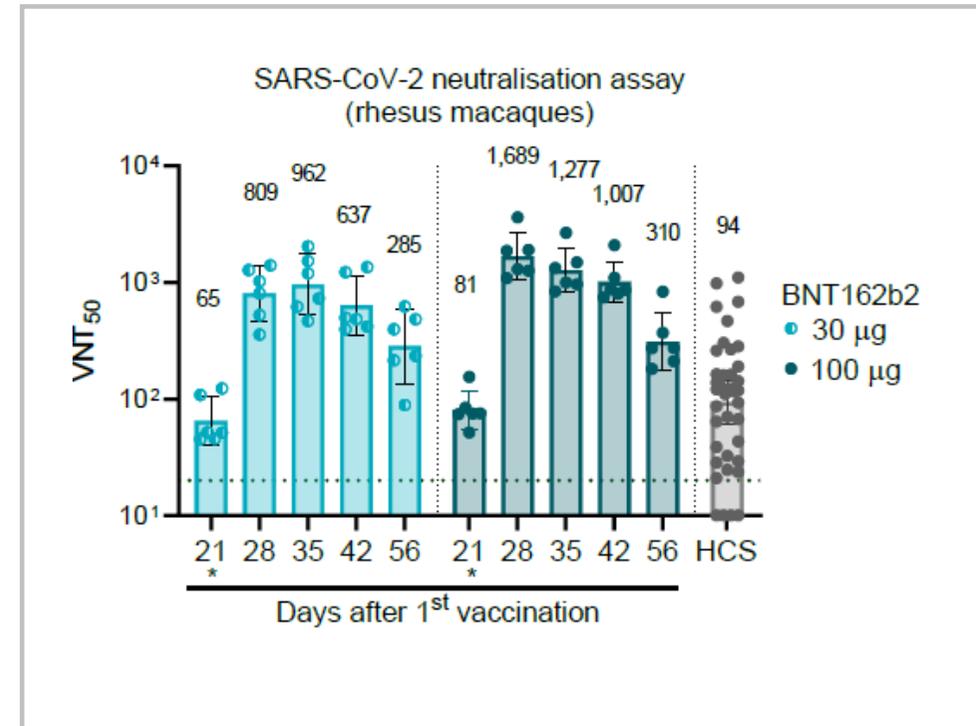
Source: preprint

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.08.280818v1.full.pdf>

Source: final <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03275-y>

**Ce graphique se trouve Uniquement dans l'article preprint mais pas dans le final**

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



**Dans l'étude préclinique sur les macaques, on observait déjà une baisse des anticorps neutralisants à 2 mois après la dose 2**

**Si le dosage des anticorps avait été choisi comme critère principal, aucune AMM n'aurait été obtenue.**

# Conclusion Immunogénicité

## 6.2. Développement en cours ou à venir

Dans le protocole de l'étude, des analyses supplémentaires sont planifiées quant à l'évaluation des paramètres suivants dans l'essai C4591001 jusqu'à 2 ans de suivi :

- Efficacité chez les participants asymptomatiques
- **Durée de la protection**
- Immunogénicité chez les participants âgés de 12-15 ans

Au-delà de l'essai C4591001, le laboratoire Pfizer a prévu d'évaluer dans d'autres études :

- la **pertinence d'un boost** (« boostabilité ») quant à l'entretien de la réponse immunitaire induite
- la dose efficace et bien tolérée dans une population pédiatrique
- la vaccination chez les **femmes enceintes**
- la vaccination chez les **patients immunodéprimés**
- la vaccination par une formulation de seconde génération, stable au réfrigérateur
- la **co-administration avec le vaccin de la grippe**

*Avis de la HAS de décembre 2020.*



- Le design de l'essai (absence de dosage à 3 mois après la dose 2) a donc contribué à **masquer la chute des anticorps**, qui était pourtant prévisible dès le premier rapport en décembre 2020 et dans les résultats sur les macaques
- Ceci est d'autant plus questionnable que le laboratoire avait prévu une dose de boost dès décembre 2020
- **Pourquoi le laboratoire étudiait-il déjà un BOOST dès décembre 2020 ?**

# Non respect des Bonnes Pratiques Cliniques

- Une employé de Ventavia, une société de recherche sous contrat, CRO, a signalé de **graves violations des bonnes pratiques cliniques** et d'autres pratiques répréhensibles
  - stockage des produits à une température inadéquate
  - manque de respect de l'anonymat,
  - erreurs dans la manipulation des échantillons,
  - suivi chaotique des événements indésirables graves .....
  - **ne pas avoir effectué de tests PCR pour tous les participants présentant des symptômes du COVID-19 afin de valider ou non la présence du cas.**
- Ne concerne que 3 centres ayant inclus 1000 participants mais cela met en évidence des incertitudes sur la formation, la supervision et le suivi des centres par le laboratoire, ainsi que des incertitudes sur la qualité du suivi des participants par les centres, conduisant à une sous-estimation du nombre de cas symptomatiques COVID-19, critère principal de l'étude. Ceci jette également la suspicion sur la gestion de tous les autres centres.

<https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2635>



**Graves violations** des bonnes pratiques cliniques impactant l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance

## Q12. Savez-vous si les autorités sanitaires ont enquêté au sujet de la dénonciation de malfaçons par une ancienne employée de Ventavia, CRO à qui Pfizer/BioNTech a délégué une partie de son essai clinique ?

- La liste des structures auditées ne figurent pas sur le site de la FDA donc je ne sais pas.

**L'audit de la FDA , mené sur 9 centres ne permet pas de lever ces doutes**, puisque, de l'aveu même de la FDA, pendant les audits menés sur les centres, « *la partie sur l'intégrité des données et la vérification des inspections du BIMO (Bioresearch Monitoring) était limitée parce que l'étude était en cours et que les données requises pour la vérification et la comparaison n'étaient pas encore disponibles pour l'auditeur* »

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

Site ID	Site Location	Form FDA 483 Issued	Final Classification
1007	Cincinnati Children's Hospital Medical Center Cincinnati Center for Clinical Research Cincinnati, OH	No	No Action Indicated (NAI)
1009	J. Lewis Research Inc./ Foothill Family Clinic South, Salt Lake City, UT	No	NAI
1044	Virginia Research Center, LLC. Midlothian, VA	No	NAI
1056	Indago Research and Health Center, Inc. Hialeah, FL	No	NAI
1109	Deland Clinical Research Unit DeLand, FL	No	NAI
1118	Meridian Clinical Research, LLC. Binghamton, NY	No	NAI
1125	Meridian Clinical Research, LLC Norfolk, NE	No	NAI
1133	Research Centers of America Hollywood, FL	No	NAI
1149	Collaborative Neuroscience Research, LLC at two locations: Long Beach & Garden Grove, CA	No	NAI



<https://datadashboard.fda.gov/ora/cd/inspections.htm>

# Cas du participant 11281009, homme né en 1954- Site : 1128- Ventavia Research Group

## Audit-trail du Cahier patient dans Documents récents rendus publics suite à action judiciaire aux USA

Date	Événement
31/07/2020	Visite 1: randomisation, 1 <sup>ère</sup> dose Nombreux antécédents et comorbidités: diabète type2, obésité, Infarctus du myocarde en 2017
19/08/2020	Visite 2: 2 <sup>ème</sup> dose
16/09/2020	Visite 3
XX.XX/2020	Visite pour Covid car symptômes toux et essoufflement, <b>date masquée ?</b> <b>Le site ne sait pas si le patient a eu le COVID</b>  DDC faite pour modifier la date des symptômes en effets indésirables DDC pour test PCR non réalisé
	Décès COVID pneumonia

Header Text: c4591001  
 Visit: POT\_COVID\_ILL 1 - Unscheduled Visit on Form: DATE OF VISIT - ILLNESS ONSET  
 (b) (6)/2020  
 Form Version: 22-Apr-2020 21:03 Form Status: Data Complete, Frozen, Verified  
 Site No: 1128 Site Name: (1128) Ventavia Research Group  
 Subject No: 11281009 Subject Initials: ---  
 Generated By: pfe.levisse Generated Time (GMT): 29-Mar-2021 11:25

### eCRF Audit Trail History

Date of Visit	
1.	Date of Visit (b) (6)/2020
2.	Erroneous Visit ERRONEOUS VISIT
COVID-19 Illness Visit	
3.	COVID-19 Illness Visit: COVID_A

Jan-29-2021 10:18:28 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000  Page 300	auto query (autoquery)	Query 7: Can didate	Date of Visit is completed but Date of Collection in both Nasal Swab Self and Nasal Swab are missing. Please review and update as appropriate.
---	---------------------------------	------------------------	---------------------	--

Mar-02-2021 15:21:06 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000  Page 316	Jen Vasilio (pfe.jvasilio)	Query 1: Answered	site has not received MR and cannot confirm a COVID test was done, however per family of subject, there was a negative COVID done, sometime during hospital stay  not sure which day or which test.
---	---------------------------------	----------------------------	-------------------	---

Dec-14-2020 17:10:09 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000  Page 329	auto calc (autocalc)	Data Entry: POTENTIAL COVID-19 ILLNE SS	Initial Entry
---	---------------------------------	----------------------	---	---------------

Central Time (US & Canada)				/Death is entered as (b) (6) 2020. Please consider updating the date of visit to (b) (6) 2020 since the date entered (14Dec2020) could not be after the date of Completion/Discontinuation /Death
Jan-28-2021 12:20:14 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	Mary Campbell (pfe.campbm25)	Query 5: Opened	Please work with the CRA to clear the data from all forms in this visit and add FORM LEVEL comments of Not Applicable after adding the SOD symptoms to the AE form COVID_A visit should then be marked as ERRONEOUS.
Jan-26-2021 10:54:52 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	Josee Robillard (pfe.robilj01)	Query 4: Reissued: Opened	There cannot be a date later than the date of death. Please remove data from the COVID Illness visit and add COUGH and SHORTNESS OF BREATH as AEs.

Dec-11-2020 05:31:10 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	Ricell Ann Piojo (pfe.quotor)	Query 1: Opened	SAE RECON: AER#2020482043, the date of death was reported as (b) (6) 2020 in Safety database but 04Dec2020 in AE CRF. Please confirm correct date of death. If safety update is required, please submit a follow-up form.
---	-----------------	-------------------------------	-----------------	---

Dec-09-2020 15:35:04 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	Thea Sonnier (pfe.tsonnier)	Data Entry: DEATH	Initial Entry
Dec-09-2020 15:35:04 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	Thea Sonnier (pfe.tsonnier)	Data Entry: SUBJECT PASSED AWAY AT HOME AFTER HOSPITALIZATION	Initial Entry

Feb-27-2021 12:22:50 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	Jen Vasilio (pfe.jvasilio)	Query 4: Answered	SITE HAS NOT BEEN MADE AWARE THIS EVENT WAS COVID PNEUMONIA. PER PI PNEUMONIA WAS RELATED TO INFECTION, HOWEVER SITE HAS NO RECORDS THAT STATE COVID, THEREFORE TERM CANNOT BE UPDATED TO SUCH.
---	-----------------	----------------------------	-------------------	---

Page 344

Jan-13-2021 10:07:19 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	Jen Vasilio (pfe.jvasilio)	Data Entry: PRIMARY CAUSE OF DEATH	Initial Entry
---	-----------------	----------------------------	------------------------------------	---------------

2.a Cause of Death:

Date	Location	User	Value	Reason
Jan-13-2021 10:07:19 (UTC-06:00) Central Time (US & Canada)	ACV0PFEINFP6000	Jen Vasilio (pfe.jvasilio)	Data Entry: Pneumonia	Initial Entry

Page 361

## **Conclusions sur les essais**

Balance

B

Bénéfice

R

Risque

Efficacité

Immunogénicité

Tolérance

Critères mesurés

Critère principal: première apparition de COVID-19 symptomatique confirmé par test PCR à partir de 7 jours après la dose 2  
Le participant a la *responsabilité* de signaler ses symptômes au site

Dosage des anticorps / Durée de la protection

Effets indésirables

Manquement ou Biais



Indicateurs de Qualité sont tous AU ROUGE

Report erroné des sympt.  
Pas de test fait

Pas de COVID



Confirmation car déséquilibre entre les groupes pour les sympt. Non confirmés test PCR

Prise d'antipyrétiques supprimant les symptômes pouvant mener à un diagnostic COVID  
Pas de test fait



Pas de COVID Confirmation car déséquilibre entre les groupes pour la prise de ces traitements.

Non réponse du site



Pas de test fait



Pas de COVID

Confirmation Ventavia

Pas de données après 2 mois après la dose 2 lors des analyses intermédiaires



Pas de possibilités de conclure à une durée de protection > 3 mois

Pas de dosage entre 2 mois après la dose 2 et 6 mois après la dose 2:



Ecart important entre les visites A PU MASQUER la chute des anticorps

Temps d'observation de 2 mois médian



Trop court pour moyen et long terme

Taille échantillon trop faible pour mettre en évidence des cas graves, notamment sur les 12-15 ans et les 5-11 ans (≈ 2300)

Maddie de Garay événement GRAVE (invalidité) non reporté dans rapport

Nombreuses inconnues citées dans le PGR Car pop non étudiées dans essai

Femmes enceintes ...

~~95 %~~

Durée réelle de la protection

= 4 mois

~~Aucun~~ problème de tolérance

Risques reconnus: anaphylaxie, VAED, Myocardites/Péricardites

Résultats non fiables → Evaluation erronée du B/R

Biais: éléments susceptibles de faire dévier les résultats de leur valeur réelle

## 1.1 Haute Autorité de santé

Ce paragraphe a été rédigé à partir du *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations* publié par l'Anaes en 2000 (2).

La rédaction des recommandations aboutit à un texte de synthèse des connaissances et des pratiques à partir des données de la littérature scientifique et de l'avis d'experts. La démarche consiste à identifier les niveaux de preuve scientifique fournis par la littérature et à formaliser des recommandations prenant en compte les informations fournies.

### ► Niveau de preuve

#### ► Niveau de preuve d'une étude

Le niveau de preuve d'une étude caractérise la **capacité de l'étude à répondre à la question posée.**

La capacité d'une étude à répondre à la question posée est jugée sur la correspondance de l'étude au cadre du travail (question, population, critères de jugement) et sur les caractéristiques suivantes :

- l'adéquation du protocole d'étude à la question posée (annexe 3) ;
- l'existence ou non de biais importants dans la réalisation ;
- l'adaptation de l'analyse statistique aux objectifs de l'étude ;
- la puissance de l'étude et en particulier la taille de l'échantillon.

**Selon le domaine exploré (diagnostic, pronostic, dépistage, traitement, etc.) un fort niveau de preuve peut être donné par des études dont le type de protocole sera différent.**

Le tableau 1 présente une classification générale du niveau de preuve d'une étude.

Tableau 1. Classification générale du niveau de preuve d'une étude

Niveau de preuve	Description
Fort	- le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ; - la réalisation est effectuée sans biais majeur ; - l'analyse statistique est adaptée aux objectifs ; - la puissance est suffisante.
Intermédiaire	- le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ; - puissance nettement insuffisante (effectif insuffisant ou puissance <i>a posteriori</i> insuffisante) ;

HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Avril 2013

Niveau de preuve et gradation des RBP – État des lieux

Niveau de preuve	Description
	- et/ou des anomalies mineures.
Faible	Autres types d'études.

L'essai a un niveau de preuve si:

- **Pas** de biais importants
- la taille de l'échantillon est adéquate

Source: Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - Avril 2013

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)



**Les recommandations de la HAS confirment l'absence de validité au niveau de la preuve de cet essai clinique.**

## Données de suivi

# Données de l'essai à 6 mois - efficacité

Les résultats des analyses de l'essai Pfizer à 6 mois confirment l'efficacité des vaccins sur les **cas COVID-19 symptomatiques confirmés par test PCR** avec une efficacité vaccinale de 91,3 %

Source: Article du 15/09/2021 du New England Journal of Medicine  
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2110345?articleTools=tr>  
[ue](#)

**Table 2.** Vaccine Efficacy against Covid-19 from 7 Days after Receipt of the Second Dose during the Blinded, Placebo-Controlled Follow-up Period.\*

Efficacy End Point	BNT162b2			Placebo			Vaccine Efficacy (95% CI)‡
	No. of Cases	Surveillance Time†	No. at Risk	No. of Cases	Surveillance Time†	No. at Risk	
		1000 person-yr			1000 person-yr		percent
		(N = 20,998)			(N = 21,096)		
First occurrence of Covid-19 from 7 days after receipt of the second dose among participants without evidence of previous infection	77	6.247	20,712	850	6.003	20,713	91.3 (89.0–93.2)
		(N = 22,166)			(N = 22,320)		
First occurrence of Covid-19 from 7 days after receipt of the second dose among participants with or without evidence of previous infection	81	6.509	21,642	873	6.274	21,689	91.1 (88.8–93.0)

Les participants placebo sont autorisés voire encouragés à recevoir le vaccin.  
 Ceci biaise la comparaison entre les groupes pour tous les critères d'évaluation rendant  
**l'analyse finale totalement non informative**

Com Surya

<https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2635/rr>

# Données de l'essai à 6 mois - Décès

## Mortalité due au COVID-19 ?

- 1 décès Covid-19 dans le groupe vaccin
- 2 décès dans le groupe placebo

## Mortalité totale

- **15 décès dans le groupe vaccin**
- 14 décès dans le groupe placebo
- Comment explique-t-on le décès « **Unevaluable event** » ?



Y a-t-il un effet **statistiquement démontré** du vaccin sur les décès dus au COVID-19 ?

Y a-t-il un effet **statistiquement démontré** sur la mortalité ?

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

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

Source: Article du 15/09/2021 du New England Journal of Medicine  
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2110345?articleTools=tr>  
 ue

# Recueil des effets indésirables

## 8.3. Adverse Events and Serious Adverse Events

The definitions of an AE and an SAE can be found in [Appendix 3](#).

AEs will be reported by the participant (or, when appropriate, by a caregiver, surrogate, or the participant's parent(s)/legal guardian).

The investigator and any qualified designees are responsible for detecting, documenting, and recording events that meet the definition of an AE or SAE and remain responsible to pursue and obtain adequate information both to determine the outcome and to assess whether the event meets the criteria for classification as an SAE or caused the participant to discontinue the study intervention (see [Section 7.1](#)).

Each participant/parent(s)/legal guardian will be questioned about the occurrence of AEs in a nonleading manner.

In addition, the investigator may be requested by Pfizer Safety to obtain specific follow-up information in an expedited fashion.

## 8.3.1. Time Period and Frequency for Collecting AE and SAE Information

The time period for actively eliciting and collecting AEs and SAEs (“active collection period”) for each participant begins from the time the participant/parent(s)/legal guardian provides informed consent, which is obtained before the participant’s participation in the study (ie, before undergoing any study-related procedure and/or receiving study

PFIZER CONFIDENTIAL  
CT02-GSOP Clinical Protocol Template Phase 1 2 3 4 (05 December 2019)  
Page 84

PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines)  
Protocol C4591001  
Protocol Amendment 11, 04 January 2021

intervention), through and including Visit 7 for Phase 1 participants, and Visit 3 for Phase 2/3 participants. In addition, any AEs occurring up to 48 hours after each subsequent blood draw must be recorded on the CRF.

SAEs will be collected from the time the participant/parent(s)/legal guardian provides informed consent to approximately 6 months after the last dose of study intervention (Visit 8 for Phase 1 participants, and Visit 4 for Phase 2/3 participants).

Additionally, for those participants who originally received placebo but go on to receive BNT162b2 at Vaccinations 3 and 4, AEs will be collected from the time the participant provides informed consent (for receipt of Vaccinations 3 and 4) through and including Visit 103. SAEs will be collected from the time the participant provides informed consent (for receipt of Vaccinations 3 and 4) to approximately 6 months after the second dose of BNT162b2 (Visit 104).

## Rappel du protocole d’essai clinique

- Effets signalés par le participant
- Effets graves recueillis **seulement 6 MOIS après la dernière dose ???**
- Pourquoi pas jusqu’à la fin de l’essai qui se termine en mai 2024 ?

# Essai sur le booster

- Essai sur le booster To Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy and Immunogenicity of BNT162b2 Boosting Strategies Against COVID-19 in Participants  $\geq 12$  Years of Age.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04955626>

Study Type ⓘ : Interventional (Clinical Trial)  
Estimated Enrollment ⓘ : 10000 participants  
Allocation: Randomized  
Intervention Model: Parallel Assignment  
Masking: Triple (Participant, Care Provider, Investigator)  
Primary Purpose: Prevention  
Official Title: A PHASE 3 MASTER PROTOCOL TO EVALUATE  
ADDITIONAL DOSE(S) OF BNT162B2 IN HEALTHY  
INDIVIDUALS PREVIOUSLY VACCINATED WITH BNT162B2

Actual Study Start Date ⓘ : July 1, 2021  
Estimated Primary Completion Date ⓘ : July 13, 2023  
Estimated Study Completion Date ⓘ : July 13, 2023

# Conclusion générale – Essais cliniques

- A part un effet « démontré » sur le nombre de covid symptomatiques (au moins 1 symptôme) confirmés par test PCR 7 jours après la dose 2, les essais ne démontrent
  - **Aucune efficacité sur les cas sévères**
  - **Aucune efficacité sur la transmission,**
  - **Aucune efficacité sur la mortalité due au COVID-19**

## Compte tenu du nombre de biais majeurs découlant de

- **la conception même de l'essai** (calendrier des visites prévues, mode de signalement des symptômes évocateurs d'une infection respiratoire, mode de signalement des effets indésirables, choix d'un critère principal non approprié, absence de dosage des anticorps entre 2 mois et 6 mois après la dose 2...),
- **des méthodes d'analyse** (analyses intermédiaires sur une durée de suivi réduite, 2 mois médian, max 3 mois),
- **des écarts majeurs aux Bonnes Pratiques Cliniques** dans les centres investigateurs, compte tenu de la multitude de recommandations internationales à suivre pour assurer une qualité digne de ce nom



Les résultats fournis dans les différents rapports cliniques de Pfizer, ayant été examinés **dans l'urgence par les différentes autorités sanitaires**, tant en termes d'efficacité, d'immunogénicité, que de sécurité **ne peuvent pas être considérés comme intègres et fiables** du point de vue des Bonnes Pratiques Cliniques, biaisant ainsi l'évaluation du rapport bénéfice/risque supposé favorable du vaccin Comirnaty.

**Aucune autorisation n'aurait jamais du être accordée sur la base de leurs résultats.**

**Prise de risque à utiliser ces produits dès décembre 2020**

**Q4. Avez-vous les mêmes objections pour les essais cliniques conduits par Moderna ou AstraZeneca ?**

Je ne peux m'avancer à 100 % sur les autres vaccins si les méthodes de recueil des symptômes et des effets indésirables sont identiques. Si vous souhaitez une étude sur ces vaccins, vous pouvez me mandater dessus.

**Q5. Comment expliquez-vous que les agences telles que l'ANSM et ses homologues n'aient pas détecté ces problèmes ou n'en soient pas venues aux mêmes conclusions que vous ?**

Ce n'est pas à moi de répondre à cette question, cette commission est certainement mieux placée que moi.

Ma seule question est: **est-ce que des biostatisticiens ont relu les rapports ?**

**Quels aspects de la procédure d'attribution d'autorisations de mise sur le marché sont à revoir, à votre avis ?**

Je ne suis pas compétente pour répondre à cette question.

Concernant les vaccins, les problèmes viennent certainement du temps mis à examiner les documents.

**Q6. La phase III de l'essai clinique mené par Pfizer/BioNTech, dont les résultats préliminaires ont permis l'obtention d'une AMM conditionnelle, a concerné un nombre inhabituellement important de patients (plusieurs dizaines de milliers), pour obtenir les premiers résultats très rapidement.**

***N'est-ce pas un gage de qualité en matière de détection des effets indésirables ?***

**Habituellement oui, en aucun cas concernant ces essais dans les participants ont été recrutés dans un temps record**

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

*\* Sur la base de 8h de travail quotidien*

Les participants doivent déclarer eux-mêmes leurs effets indésirables en appelant les centres investigateurs, **du fait du nombre important de participants recrutés en même temps, en cas de non réponse, les effets ne sont pas reportés** d'autant plus que les écarts entre les visites après la dose 2 sont importants.

J'ai préconisé dans mon rapport de demander au laboratoire Pfizer de fournir les fichiers retraçant les **appels téléphoniques des participants et les rappels téléphoniques par le centre.**

Tous les essais vaccins de phase 3 portent sur de larges populations puisque les calculs du nombre de sujets impliquent des % de malades faibles. Plus la différence entre des produits est faible, plus le nombre de patients à recruter est important pour démontrer une différence statistiquement significative.

Les effectifs sur les adolescents et les enfants sont très faibles rendant impossible la détection des événements rares.

# Anciennes recommandations essai vaccins

Les recommandations de l'OMS de 2010 requerrait une **taille d'échantillon suffisante pour détecter les effets indésirables à hauteur de 1 pour 1000.**

La taille des populations chez les enfants et adolescents est-elle suffisante ?

La durée du suivie recommandée après la dernière dose doit être

- **d'au moins 6 mois pour l'évaluation de la tolérance**
- **d'au moins 1 ans pour l'efficacité et l'immunogénicité**

## 2.12 Subject exposure to a new vaccine in clinical trials

For assessment of safety and immunogenicity it is expected that results from an adequate number of subjects, exposed to the vaccine, and monitored during comparative clinical trials will be provided for prequalification review. The sample of subjects should be enough to give the study a minimum of 80% statistical power to detect adverse events of concern that may occur at about 1:1000 incidence. The vaccine characteristics, the population under study and the study design should be considered to determine the number of the subjects evaluated in clinical trials. This needs not be a single clinical trial but could represent cumulative exposure across all clinical studies provided that the vaccine used in these studies is similar to and representative of the final formulation to be marketed.

In cases where vaccines had been licensed by NRAs based on small sample sizes and where there is insufficient supporting safety data e.g. in cases where vaccines are produced for export only and/or post-marketing surveillance is unreliable, phase IV studies may be requested by WHO so as to provide sufficient information on which to make a decision about the safety of the vaccine.

## 2.13 Follow-up in clinical trials

It is expected that there will be a follow-up of at least 6-months in clinical trials after the last dose of the vaccine, for safety assessment. This should be active and not reliant on spontaneous reports.

For efficacy and immunogenicity assessment longer follow-up, of at least one year, may be expected depending on the clinical endpoint requirements. Applicants are directed to guidance documents on specific vaccines for further information.

Immunogenicity assessment before and after the booster dose will be required for vaccines given as a booster dose.

[https://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/clinical\\_considerations\\_oct10.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/clinical_considerations_oct10.pdf?ua=1)



Le suivi est donc clairement insuffisant dans l'essai Pfizer du point de vue de la qualité. Les recommandations ont été modifiées en urgence pour pouvoir autoriser ces produits,

# Effets indésirables et Pharmacovigilance

# Q1 - En matière de surveillance des effets indésirables, quelles sont les obligations du laboratoire pharmaceutique qui veut mettre un produit sur le marché (ou des sociétés auprès desquelles il sous-traite son activité clinique), au cours des essais cliniques qu'il conduit et, ensuite, une fois que le produit est sur le marché ?

La Pharmacovigilance (Science et activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments) est régie par de nombreux guidelines

E2A - E2F Pharmacovigilance	
> E2A	Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting
> E2B(R3)	Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs)
> E2B(R3) Q&As	Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports
> E2B(R3) EWG/IWG	Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs)
> E2C(R2)	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
> E2C(R2) Q&As	Questions & Answers: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
> E2D	Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting
> E2D(R1) EWG	Post Approval Safety Data Management: Definition and Standards for Expedited Reporting
> E2E	Pharmacovigilance Planning
> E2F	Development Safety Update Report

Avant le début de l'essai, rédaction d'un Plan de Pharmacovigilance.

Pendant l'essai, l'investigateur doit notifier tout **événement indésirable** survenu pendant l'essai, incluant des résultats de prélèvements sanguins anormaux.

**Les EIG doivent être déclarés au promoteur dans un délai de 24h** afin de lui permettre de ré-évaluer rapidement le rapport bénéfice/risque et de prendre les mesures appropriées en cas de nouveaux risques potentiels.

Le promoteur doit également en évaluer l'imputabilité et la gravité. **Non fait avec l'EIG de Maddie de Garay**

**En tant que sous-traitant**, les e-crf (site internet mis en place pour recueillir les données des essais) mis en place prévoient des e-mails automatiques au promoteur à chaque EIG saisi par l'investigateur.

Un effet grave inattendu peut mettre fin à l'essai pour mise en danger des patients.

**Q1 - En matière de surveillance des effets indésirables, quelles sont les obligations du laboratoire pharmaceutique qui veut mettre un produit sur le marché (ou des sociétés auprès desquelles il sous-traite son activité clinique), au cours des essais cliniques qu'il conduit et, ensuite, une fois que le produit est sur le marché ?**

Le promoteur doit informer les autorités et mettre à jour le Plan de Gestion des Risques et informer les investigateurs en mettant à jour la Brochure Investigateur et le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP),. Il doit saisir les effets dans les bases de données relevant de son pays (Eudravigilance, VAERS ...)

**Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le laboratoire doit transmettre tous les mois un « Monthly Safety Update » , rapport mensuel de sécurité qui doit être transmis aux autorités**

Ce sont les professionnels de santé et les patients qui déclarent les effets.

[https://database.ich.org/sites/default/files/E2A\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf)

ensuite, une fois que le produit est sur le marché ?

AMM conditionnelle

# ANSM rapport PV

## Données du 25/02/2022 au 10/03/2022

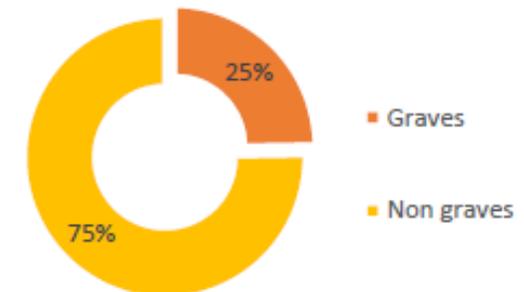
### Plus de 141 637 300 injections réalisées au total au 10/03/2022

- Plus de 109 210 500 injections avec COMIRNATY (BioNTech-Pfizer)
- Plus de 23 482 000 injections avec SPIKEVAX (Moderna)
- Plus de 7 857 200 injections avec VAXZEVRIA (AstraZeneca)
- Plus de 1 085 400 injections avec COVID-19 VACCINE Janssen

Proportion de cas graves/non graves depuis le début de la vaccination

### 148 877 évènements indésirables déclarés

- 37 219 effets graves déclarés
- 11 067 hospitalisations déclarées
- 1 796 décès déclarés



- 1 effet indésirable potentiel déclaré toutes les 951 doses ;
- 1 effet **grave** potentiel déclaré toutes les 3 805 doses ;
- 1 hospitalisation potentielle déclarée toutes les 12 542 doses ;
- 1 décès potentiel déclaré toutes les 77 283 doses.

<https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-25-02-2022-au-10-03-2022>

## ► Comirnaty (BioNTech et Pfizer)

### Vaccin à ARN messenger

Signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance :

- Zona
- Troubles du rythme cardiaque
- Thrombopénie / thrombopénie immunologique / hématomes spontanés
- Déséquilibre diabétique dans des contextes de réactogénicité
- Echecs vaccinaux
- Pancréatite aigüe
- Syndrome d'activation des macrophages
- Réactivation à virus Epstein-Barr
- Méningoencéphalite zostérienne
- Aplasie médullaire idiopathique
- Polyarthrite rhumatoïde
- Néphropathies glomérulaires
- Troubles menstruels
- Syndrome inflammatoire multisystémique
- Hépatites auto-immunes
- Pseudopolyarthrite rhizomélique
- Thrombose veineuse cérébrale

## ► Vaxzevria (AstraZeneca)

### Vaccin à vecteur viral

Signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance :

- Saignements cutané-muqueux (principalement des ecchymoses et des saignements du nez)
- Elévation de la pression artérielle
- Dyspnées et asthme associés à des syndromes pseudo-grippaux
- Pathologie démyélinisante centrale
- Erythème noueux
- Colite ischémique
- Vascularites
- Surdité/baisse de l'audition
- Myocardites/Péricardites
- Troubles du rythme
- Echecs vaccinaux
- Vascularites cutanés
- Artérites à cellules géantes
- Pancréatites
- Syndrome de Parsonage-Turner
- Sarcoidose
- Maladie de Still
- Evénement thromboembolique veineux et artériel
- Infarctus du myocarde
- Pseudopolyarthrite rhizomélique
- Réactivations virales

## ► Spikevax (Moderna)

### Vaccin à ARN messenger

Signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance :

- Troubles du rythme
- Zona
- Réactogénicité plus sévère après la 2e dose
- Déséquilibre/récidive de pathologies chroniques
- Ictus amnésique (amnésie transitoire)
- Troubles auditifs (surdité, hypoacousie)
- Pertes de connaissance, plus ou moins associées à des chutes
- Polyarthrite rhumatoïde
- Néphropathies glomérulaires
- Saignements cutané-muqueux
- Troubles menstruels
- Syndrome de Parsonage-Turner
- Hépatites auto-immunes
- Accouphènes
- Thrombose veineuse cérébrale
- Vascularites systémiques à ANCA
- Troubles musculo squelettiques
- Thyroïdites

## ► Janssen

### Vaccin à vecteur viral

Signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance

- Zona
- Myocardites/péricardites
- Echecs vaccinaux
- Syndrome de Parsonage-Turner
- Hypertension artérielle
- Purpura rhumatoïde
- Infarctus du myocarde

# ANSM focus femmes enceintes/allaitantes

**Rapport N°6**  
27/12/2020 au 07/10/2021

**Rapport N°7**

**Rapport N°8**  
05/11/2021 au 03/12/2021

Tableau 1. Données générales des cas « grossesse »

	Sur la période	Cumulatif	%
Cas grossesse			
Nb total de cas grossesse	75	359	
Nombre de cas graves	52	246	69%
Déclarants des cas grossesse			
Patient	39	185	52%
PS	36	174	48%

Tableau 1. Données générales des cas « grossesse »

	Sur la période	Cumulatif	%
Cas grossesse			
Nb total de cas grossesse	67	426	
Nombre de cas graves	47	293	69%
Déclarants des cas grossesse			
Patient	36	221	52%
PS	31	205	48%

Tableau 1. Données générales des cas « grossesse »

	Sur la période	Cumulatif	%
Cas grossesse			
Nb total de cas grossesse	46	472	
Nombre de cas graves	33	326	69%
Déclarants des cas grossesse			
Patient	26	247	52%
PS	20	225	48%

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/19/20211119-covid-19-vaccins-grossesse-rapport-7-2.pdf>

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/21/20211221-covid-19-vaccins-grossesse-8.pdf>

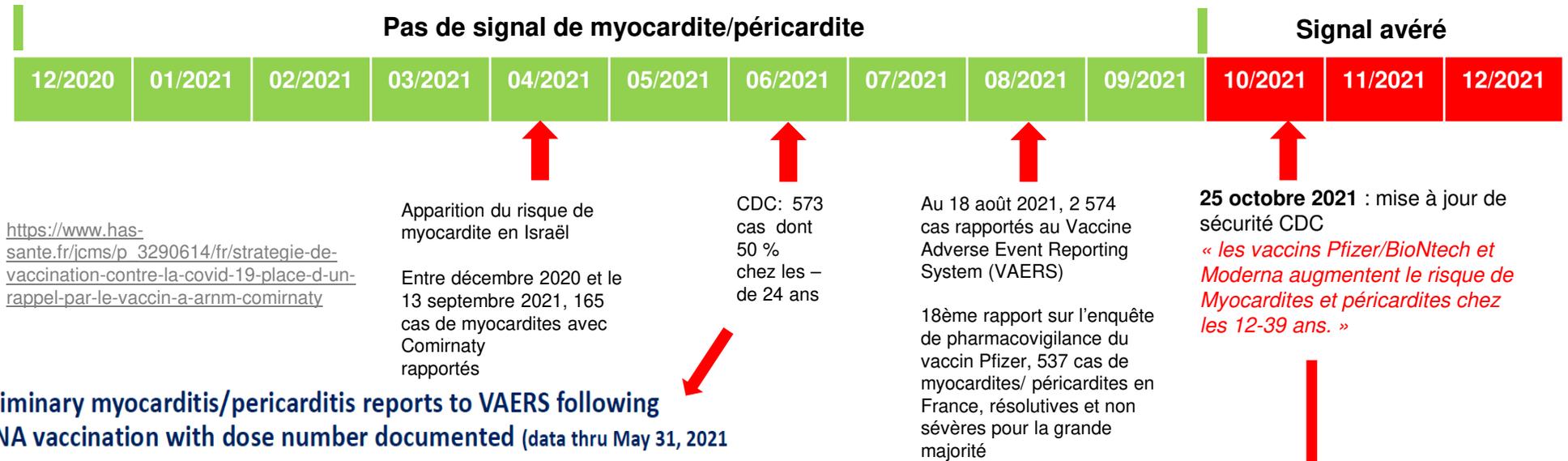
Les fausses couches spontanées (FCS) sont très fréquentes en population générale, de 12 à 20 % selon les études (1). Dans plusieurs cas, il existait des facteurs de risque de FCS tels que l'obésité, des antécédents de FCS et un âge supérieur à 35 ans. Par ailleurs, 2 études récemment publiées (2,3) n'ont pas retrouvé de lien entre FCS et vaccins ARNm contre la COVID 19. Pour ces fausses couches spontanées, le lien avec la vaccination ne peut pas être établi.



**69 % de cas graves comparés au 25 % pour la population totale**  
**Aucun signal détecté**

puisqu'on vaccine dès le 1ere trimestre de grossesse, période dans laquelle il y a les plus de fausses couches

# Signaux d'évaluation des risques



Manufacturer	Myocarditis/pericarditis reports after dose 1	Myocarditis/pericarditis reports after dose 2
<b>Pfizer-BioNTech</b> (488 total reports)	116	372
<b>Moderna</b> (301 total report)	100	201
	216 Total reports after dose 1	573 Total reports after dose 2

- Includes total preliminary reports identified through VAERS database searches for reports with myocarditis/pericarditis MedDRA\* codes and pre-screened VAERS reports with signs and symptoms consistent with myocarditis/pericarditis (and with dose number documented)
- Follow-up, medical record review, application of CDC working case definition, and adjudication is ongoing or pending



\* Medical Dictionary for Regulatory Activities <https://www.meddra.org/>

<https://www.fda.gov/media/150054/download>

## Myocarditis/Pericarditis: Moderna vs Pfizer

- Analyses with vaccinated concurrent comparators indicate that both Pfizer and Moderna are associated with increased risk of myocarditis/pericarditis in 12–39-year-olds.
  - Pfizer results include 12–39-year-olds while Moderna only includes 18–39-year-olds.
- Analyses with vaccinated concurrent comparators indirectly suggest that Moderna is associated with more risk of myocarditis/pericarditis than Pfizer.
- To directly test whether the risk of myocarditis/pericarditis after Moderna differs from that after Pfizer, we conducted head-to-head comparisons among 18–39-year-olds.



<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/08-COVID-Klein-508.pdf>

[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/shimabukuro\\_who-blueprint-myocarditis-who-vr-call-25oct2021.pdf?sfvrsn=40e99d51\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/shimabukuro_who-blueprint-myocarditis-who-vr-call-25oct2021.pdf?sfvrsn=40e99d51_7)

**7 mois pour établir un Signal**

# Risques dans Formulaire de consentement

Sur le formulaire de consentement du Cincinnati Children's hospital centre impliqué dans le recrutement des participants de l'essai Pfizer du 04/01/2022

On apprend que les myocardites affectent entre 1 /1000 et 1/10 000 enfants ou adolescents

**Sur une population de 6 Millions, cela fait entre 600 et 6000 personnes potentiellement touchés par une myocardite !**

Les effets sur le sperme, la grossesse, le fœtus ne sont pas connus.

Sur quelle base scientifique vaccine t-on les femmes enceintes ?

## **Pregnancy-Related Risks; Use of Birth Control**

The effects of the COVID-19 vaccine on sperm, a pregnancy, a fetus, or a nursing child are not known.

If you are currently pregnant, plan to become pregnant, or are breastfeeding a child, you will not be allowed to join this study.

If you are able to have children and you are sexually active, you must use birth control consistently and correctly for at least 28 days after you receive your study vaccine. This applies to men as well as women who take part in the research study. The study staff will discuss with you the methods of birth control that you should use while you are in this research study and will help you select the method(s) that is appropriate for you. The study doctor will also check that you understand how to use the birth control method and may review this with you at each of your research study visits.

## **Potential Side Effects of BNT162b2**

Very common (occurring in more than 1 in 10 people): injection site pain, injection site swelling, fatigue (tiredness), increased body temperature (fever, more common after the second dose), chills, headache, diarrhea, joint aches, and muscle aches.

Common (between 1 in 10 and 1 in 100 people): feeling sick (nausea), being sick (vomiting), and injection site redness.

Uncommon (between 1 in 100 and 1 in 1,000 people): enlarged lymph glands, allergic reactions (symptoms may include rash, itching [not reported in adolescents], hives, and swelling of the face or lips), decreased appetite (not reported in adolescents), lethargy (not reported in children or adolescents), sweating and night sweats (not reported in children or adolescents), pain in arm, and feeling weak (not reported in children or adolescents) or unwell.

Rare (between 1 in 1,000 and 1 in 10,000 people): swelling of the face or lips (not reported in children or adolescents), **myocarditis**.

Frequency cannot be estimated from available data: severe allergic reaction (anaphylaxis).

The safety of an additional (third, booster) dose of BNT162b2 has also been studied in 306 people aged 18-55 years and the following risk (in addition to those more frequent than listed above) has been determined to be caused by BNT162b2 vaccine following an additional third dose:

**Common (between 1 in 10 and 1 in 100 people): enlarged lymph glands.**

It was also determined that following an additional (third, booster) dose of BNT162b2 the following risks were not reported:

**Hives, itching, lethargy, sweating and night sweats, feeling weak or unwell, swelling of the face or lips.**

BioNTech/Pfizer C4591031 CCHMC Informed Consent Form, Sub Study C V1.0\_15DEC2021  
Page | 4

<https://www.icandecide.org/wp-content/uploads/2022/02/Substudy-C.pdf>

# Questions

- 7. Les interlocuteurs que nous avons entendus, externes à l'ANSM ou au processus de pharmacovigilance français, s'accordent pour dire qu'un produit de santé n'a jamais été si surveillé tant le système de pharmacovigilance a été mis en alerte et que celui-ci n'a également jamais autant fait preuve de transparence. Etes-vous d'accord avec ces observations ?



Annie-Pierre Jonville-Béra dirige le service régional de pharmacovigilance du CHRU de Tours. Il répertorie les effets indésirables des médicaments et vaccins.  
© NR Julien Pruvost

- Je ne suis pas une spécialiste de la PV notamment en vie réelle, je n'ai que des questions de bon sens.
- Sachant qu'il s'agissait d'un produit très innovant jamais utilisé, et encore moins sur une population aussi importante, **a-t-on renforcé les effectifs** ? Visiblement pas au CHRU de Tours « On manque de personnel »
- Le délai pour établir des signaux ne provient-il pas du manque d'effectif ?

---

Chargé de relever les effets indésirables du vaccin contre le Covid-19 depuis un an, le centre de pharmacovigilance de Tours croule toujours sous les signalements.

---

Le nombre de déclarations d'effets indésirables reçues par le Centre de pharmacovigilance de Tours a explosé en 2021. Ce ne sont pas moins de 6.854 déclarations qui ont été formulées pour la région Centre-Val de Loire.

Un chiffre record pour le centre qui recevait encore quelque 1.300 déclarations par an, avant la campagne de vaccination. Cela revient à "six années de travail en une", précise Annie-Pierre Jonville-Béra, cheffe du centre.

En janvier 2022, le centre a encore reçu plus de 600 déclarations. Une quantité de travail considérable qui a bousculé le fonctionnement du service.

Composé de trois praticiens spécialisés en pharmacologie, le service a reçu le renfort de deux assistants de recherche clinique notamment. Une aide bienvenue, bien qu'insuffisante. "On manque de personnel et on peine à recruter, confie la cheffe du service. On fait des journées de douze heures. Certains n'ont pas tenu et sont partis."

<https://www.lanouvellerepublique.fr/tours/tours-l-equipe-qui-traque-les-effets-indesirables-du-vaccin-a-fait-six-annees-en-une>

## 9. Quelles sont, à votre avis, les limites du système de pharmacovigilance français ? Voyez-vous des améliorations possibles ?

Je ne peux pas répondre à ces questions en détail, ceci ne rentre pas dans le cadre de mes compétences, je suis biostatisticienne, pas PV.

Etant donné que le système est basé sur la **notification spontanée**, la qualité des informations fournies via les formulaires est faible, sous-estimation importante du nombre de cas.

En étant membre de l'association Verity France, je constate

- que les personnes souffrant d'effets graves post-vaccination ne parviennent pas à obtenir un lien établi entre le vaccin et leurs effets alors qu'elles étaient en parfaite santé avant de se faire vacciner,
- que leur prise en charge au niveau médical est catastrophique du fait du déni des effets secondaires par le corps médical, **ce qui retarde d'autant plus le diagnostic**
- que la PV leur demande de faire des tests en tout genre, ce qui donne l'impression que tout est fait pour écarter le lien entre les vaccins et les effets
- Que les effets soit disant transitoires tels que la myocardite, les problèmes de menstruation durent finalement depuis leur 1<sup>ère</sup> apparition

Pour améliorer le système, on pourrait passer d'une pharmacovigilance passive à une PV active comme aux USA sur le modèle Vaccine Safety datalink.

Les PBPV indiquent que « l'ANSM définit le plan de communication dans la mesure du possible en concertation avec les titulaires et exploitants concernés, qu'elle informe dans tous les cas, et élabore et/ou valide le contenu de l'information délivrée. »,

**pouvez-vous nous éclairer sur le rôle des laboratoires dans les informations données au public ?**

# Données en Vie réelle

# Rappel méthodologique

	Décès	Pas de décès	Total	Probabilité de décès	Cote
Exposés	30	70	100	30/100 = 0,3 %	30/70=0,43
Non exposés	10	90	100	10/100 = 0,1%	10/90=0,111
Total	40	160	200		

Risque relatif RR	Odds ratio OR	Hazard Ratio HR
$\frac{\text{Pr(Décès Exp.)}}{\text{Pr(Décès non Exp.)}} = \frac{0,3}{0,1} = 3$	$\frac{\text{Cote Exp.}}{\text{Cote Non Exp.}} = \frac{0,43}{0,111} = 3,85$	Prend en compte le temps de survenue de l'événement fonction de risque instantané Exp./ fonction de risque instantané Non Exp. au temps t
Les Exp., ont 3 x plus de risques de décéder par rapport aux Non Exp.	Régression logistique  < 1 : décès moins fréquent dans le groupe Exp. que dans le groupe Non Exp. = 1 : décès aussi fréquent dans les deux groupes ; > 1 : décès plus fréquent chez les Exp. que dans le groupe Non Exp.	Modèles de survie stratifié (Cox)

OR proche du RR si le nombre de décès est faible

<https://www.idbc.fr/odds-ratio-hazard-ratio-et-risque-relatif-quelles-differences/>

## **EpiPhare – Octobre 2021**

**Objectif** : Comparer chez les personnes âgées de 75 ans et plus **les risques de formes graves de COVID-19 (hospitalisation pour COVID-19 et décès au cours d'une hospitalisation pour COVID-19)** entre les personnes vaccinées entre le 27 décembre 2020 et le 30 avril 2021 et celles qui ne l'étaient pas.

**Données** : données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire, en particulier les **données provenant du traitement des remboursements des soins de santé** et des données provenant des établissements de santé (PMSI)

**Méthode** : Appariement des personnes vaccinées à des témoins non vacci

**Période**: du 27/12/2020 au 20/07/2021

Au moins 1 variant delta entre le 20/06/2021 eu 20/07/2021, soit une période épidémique courte

60 % des gens ont été vaccinés entre mars et avril 2021

**Rapport paru le 11/10/2021**

Au total, 7,2 millions de personnes âgées de 75 ans et plus (3,6 millions vaccinés comparés à 3,6 millions non vaccinés) ont été incluses. Parmi les vaccinés, 85,3% (n=3 109 133) avaient reçu le vaccin Pfizer, 8,7%

LES DÉTERMINANTS DES PHASES DE VACCINATION

	Stratégie reposant exclusivement sur l'âge et les facteurs de santé à risque	Stratégie reposant sur des facteurs d'exposition à risque	Nombre de personnes concernées
Phase 1	Personnes âgées vivant en collectivité (EHPAD, USLD) : 750 000 personnes	Personnel âgé (plus de 65ans) et/ou présentant des comorbidités travaillant dans des établissements accueillant des personnes âgées : environ 90 000 personnes	840 000 personnes
Phase 2	Personnes âgées (plus de 75ans) et/ou présentant des comorbidités en commençant par les plus âgées : 6,4M personnes *** Personnes âgées (65-74 ans) avec priorisation sur des personnes présentant des comorbidités : 7,3M de personnes dont 3M avec comorbidités	Professionnels de santé (plus de 50 ans) et/ou présentant des comorbidités : 1,2M de personnes	14 900 000 personnes

Source: [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/115b3695\\_rapport-information.pdf](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/115b3695_rapport-information.pdf)

Rapport OPECST du 15/12/2020

### 3 Résultats

Au total, 3 645 744 sujets vaccinés et 3 645 744 témoins ont été inclus : 2 486 060 (40,5%) sujets inclus uniquement dans le groupe « vaccinés », 2 486 060 (40,5%) sujets inclus uniquement dans le groupe « non vaccinés » et 1 160 913 (19,0%) sujets initialement inclus dans le groupe « non vaccinés » puis devenus vaccinés par la suite et donc inclus successivement dans le groupe « non vaccinés » puis le groupe « vaccinés ». Le suivi médian à partir de la date index pour l'ensemble de la cohorte était de 50 jours (étendue interquartile (EIQ), 19 ; 111). Le suivi médian (EIQ) et le délai médian (EIQ) entre les injections par spécialité de vaccin sont reportés ci-dessous.

La population de l'étude est de **7,2 M** de personnes de + de 75 ans, or **cette population est de 6,4 M** comme citée dans le Rapport OPECST du 15/12/2020

**19 % des Individus comptés dans les 2 groupes**

# Etude EpiPhare

Tableau 6. Réduction des risques d'hospitalisation pour COVID-19 pour tous vaccins et par spécialité de vaccin pour les individus appariés ayant été suivis entre 20 juin et 20 juillet 2021

Type de réduction du risque	Fenêtre de temps	N total	Type de vaccin	Vaccination	n(hosp)/ N(groupe) (%)	Suivi médian [EIQ]	HR brut* (95% CI)	HR ajusté** (95% CI)	Réduction des risques
Tous vaccins	Suivi du 14ème jour après la 2ème dose	1965202	Tous	Non	154/982601 (0.02%)	84 [70 - 111]	1	1	-
				Oui	25/982601 (0%)	84 [70 - 111]	0.16 (0.11 - 0.25)	0.16 (0.10 - 0.25)	84% (75% ; 90%)
Par spécialité de vaccin	Suivi du 14ème jour après la 2ème dose	132422	AstraZeneca	Non	10/66211 (0.02%)	26 [17 - 38]	1	1	-
				Oui	0/66211 (0%)	26 [17 - 38]	0.00 (0.00 - .)	0.00 (0.00 - .)	100% (0% ; 100%)
		181358	Moderna	Non	9/90679 (0.01%)	83 [74 - 105]	1	1	-
				Oui	3/90679 (0%)	83 [74 - 105]	0.33 (0.09 - 1.23)	0.48 (0.11 - 2.06)	52% (-106% ; 89%)
		1651422	Pfizer	Non	135/825711 (0.02%)	88 [75 - 116]	1	1	-
				Oui	22/825711 (0%)	88 [75 - 116]	0.16 (0.10 - 0.26)	0.16 (0.10 - 0.26)	84% (74% ; 90%)

HR : Hazard Ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; EIQ : étendue interquartile.

\*Ajustement sur les variables d'appariement : âge, sexe, région, institutionnalisation en établissement avec ou sans PUI.

\*\*Ajustement sur les variables d'appariement listées ci-dessus, sur l'ensemble des caractéristiques décrites dans les tableaux 1 et 2, ainsi que sur la période de vaccination (janvier-février vs mars-avril 2021).

Si on regarde pendant la période épidémique, on a 6 hospitalisations de moins pour le Moderna sur près de 182 000 personnes, 113 pour Pfizer sur 1,6 M et 0 pour AZ

# Etude EpiPhare

Réduction des risques d'hospitalisation / décès suite à l'hospitalisation après la dose 1

Fenêtre de temps	N total	Type de vaccin	Vaccination	n(hosp)/ N(groupe) (%)	Suivi médian [EIQ]	HR brut* (95% CI)	HR ajusté** (95% CI)	Réduction des risques
Suivi à partir de de la 1ère dose	630910	Moderna	Non	1564/315455 (0.5%)	48 [21 - 112]	11	11	-
			Oui	377/315455 (0.12%)	49 [21 - 115]	0.24 (0.21 - 0.27)	0.24 (0.22 - 0.27)	76% (73% ; 78%)
Suivi de la 1ère dose jusqu'au 6ème jour	630910	Moderna	Non	209/315455 (0.07%)	6 [6 - 6]	11	11	-
			Oui	46/315455 (0.01%)	6 [6 - 6]	0.22 (0.16 - 0.30)	0.27 (0.19 - 0.37)	73% (63% ; 81%)
Suivi du 7ème jour jusqu'au 13ème jour après la 1ère dose	577590	Moderna	Non	179/288795 (0.06%)	6 [6 - 6]	11	11	-
			Oui	139/288795 (0.05%)	6 [6 - 6]	0.78 (0.62 - 0.97)	0.88 (0.70 - 1.11)	12% (-11% ; 30%)
Suivi du 14ème jour jusqu'au 28ème jour après la 1ère dose	522054	Moderna	Non	362/261027 (0.14%)	14 [14 - 14]	1	1	-
			Oui	133/261027 (0.05%)	14 [14 - 14]	0.37 (0.30 - 0.45)	0.36 (0.29 - 0.44)	64% (56% ; 71%)

\*Ajustement sur les variables d'appariement : âge, sexe, région, institutionnalisation en établissement avec ou sans PUI.

\*\*Ajustement sur les variables d'appariement listées ci-dessus, sur l'ensemble des caractéristiques décrites dans les tableaux 1 et 2, ainsi que sur la période de vaccination (janvier-février vs mars-avril 2021).

Dans la 1<sup>ère</sup> semaine après la 1<sup>ère</sup> injection, on ne s'attendrait pas à observer une forte réduction du risque d'hospitalisation pour COVID-19 ; cette durée n'étant pas suffisante pour développer une immunité efficace due au vaccin. Or dans les 6 premiers jours, on a observé une réduction du risque variant entre 66% et 73% alors qu'elle variait entre 12 à 37% du 7<sup>ème</sup> au 13<sup>ème</sup> jours (Tableau 3). La réduction dans les 6 premiers jours est probablement liée à un biais d'indication dû à 2 tendances : 1) la sélection des personnes en meilleure santé et/ou aux comportements de santé plus prudents qui chercheraient à être vaccinées plus tôt ou à qui l'on proposerait plus facilement une vaccination et qui éviteraient d'être exposés au coronavirus lors de la vaccination, et 2) la contre-indication à la vaccination des personnes ayant des symptômes évocateurs de la COVID-19 comme la fièvre qui seraient plus susceptibles d'être sélectionnées dans le groupe non vacciné.

Protection supérieure du 1<sup>er</sup> au 6ème jour après dose 1 alors que le vaccin n'est pas censé avoir le moindre effet

>  
Protection ultérieures



**BIAIS** dans le choix de la population des non vaccinés qui est plus hospitalisée donc plus à risque

# Conclusion EpiPhare

Etude « Évaluation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'embolie pulmonaire suite aux différents vaccins anti-COVID-19 chez les adultes de moins de 75 ans en France » du 18 janvier 2022.

**Événements comptabilisés uniquement dans les 21 jours après 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> dose, pourquoi ne pas compter sur une fenêtre plus large (42, 90 jours ?) voire tous les événements ?**

<https://ansm.sante.fr/actualites/les-vaccins-a-arnm-contre-la-covid-19-naugmentent-pas-le-risque-dinfarctus-du-myocarde-daccident-vasculaire-cerebral-ou-dembolie-pulmonaire-chez-les-adultes-de-moins-de-75-ans>

Etude « Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messenger et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France » du 8 novembre 2021.

Événements comptabilisés uniquement dans les 21 jours après 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> dose, logique car ces EI apparaissent rapidement après les injections.

Tous les '**cas d'hospitalisation pour myocardite ou péricardite**' survenus entre le 15 mai et le 31 août 2021 parmi l'ensemble des personnes âgées de 12 à 50 ans en France ont été inclus. **Tous les patients souffrant de myocardite post vaccination n'ont pas été hospitalisés.**

**Les non vaccinés présents dans les bases sont des individus qui étaient malades avant d'être inclus dans l'étude puisqu'ils s'agit des données SNDS (PMSI).**

**Pourquoi avoir inclus des patients avec antécédents de myocardite dans les 5 ans ? Totalement inutile**

Etude par appariement « chaque cas a été apparié à **10 témoins de même âge, sexe** et département de résidence »

Pourquoi pas d'analyse sur les événements de 1 à 21 jours mais en tronçonnant 1-7 et 8-21 ?

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/08/20211108-covid-19-vaccins-rapport-epiphare-myocardite-pericardite.pdf>

Conclusions peu fiables

## **Données brutes de la vie réelle**

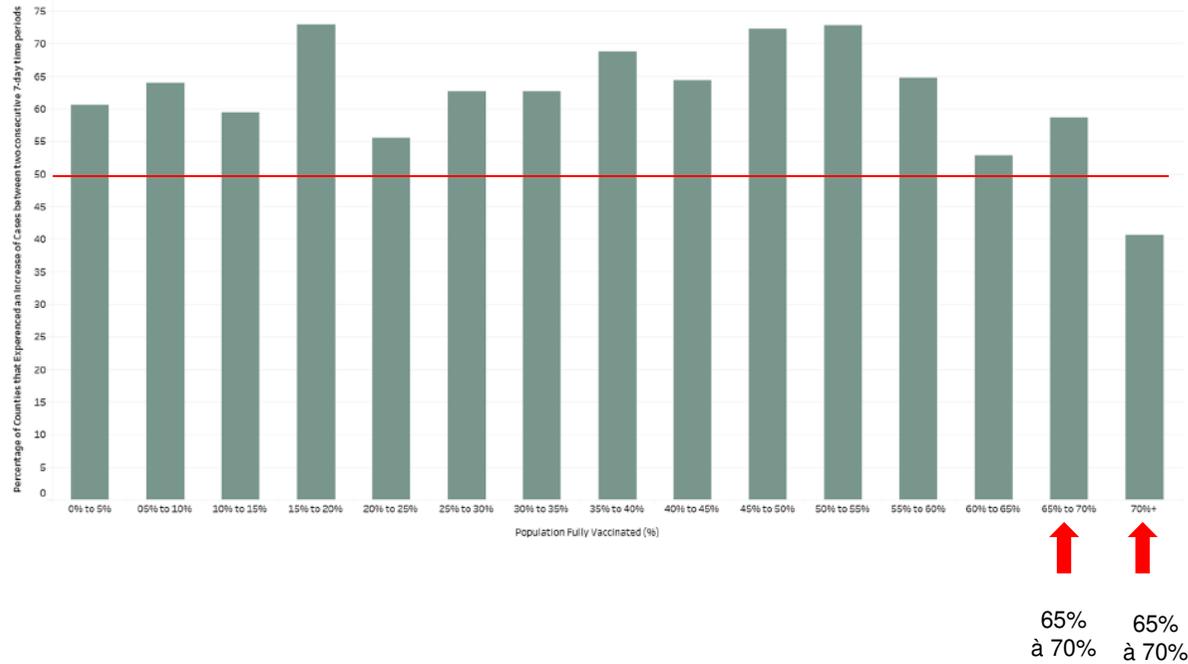
# S. V. Subramanian- Akhil Kumar

- **Objectif** : Etudier le lien entre le taux de vaccination et le nombre de cas Covid
- calculé le nombre de cas de COVID-19 pour 1 million de personnes pour chaque pays ainsi que le pourcentage de la population entièrement vaccinée
- **Données** : données brutes de Our World in data
- 68 pays qui répondaient aux critères suivants : données disponibles sur la seconde dose de vaccin, données disponibles sur les cas de COVID-19, données disponibles sur la population, et dernière mise à jour des données dans les 3 jours précédant ou précédant le 3 septembre 2021.
- **Méthode** : pas d'appariement
- **Période**: jusqu'au 03/09/2021
- **Article paru le 30/09/2021**

Increases in COVID-19 are unrelated to levels of vaccination across 68 countries and 2947 counties in the United States  
European Journal of Epidemiology (2021) 36:1237–1240  
S. V. Subramanian · Akhil Kumar  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8481107/pdf/10654\\_2021\\_Article\\_808.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8481107/pdf/10654_2021_Article_808.pdf)

# S. V. Subramanian- Akhil Kumar

Pourcentage de comtés ayant connu une augmentation des cas entre deux périodes consécutives de 7 jours, par pourcentage de la population entièrement vaccinée dans 2947 comtés au 2 septembre 2021



65%  
à 70%

65%  
à 70%

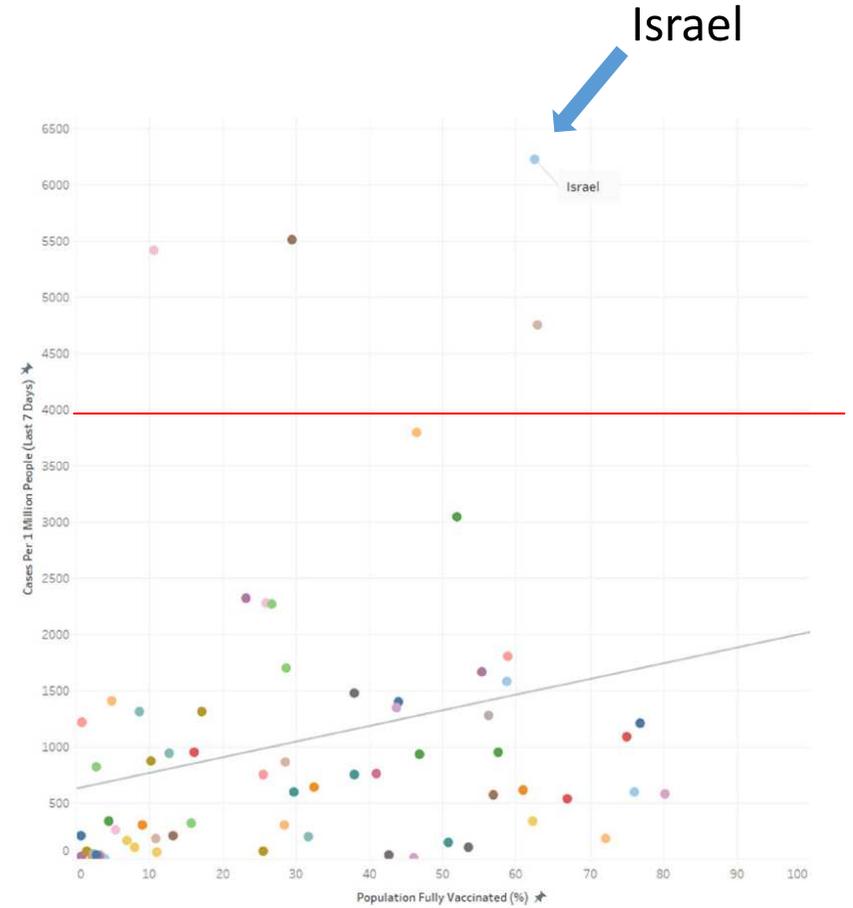


Fig. 1 Relationship between cases per 1 million people (last 7 days) and percentage of population fully vaccinated across 68 countries as of September 3, 2021 (See Table S1 for the underlying data)

Association marginalement positive : les pays ayant un pourcentage plus élevé de la population entièrement vaccinés ont plus de cas de COVID-19 pour 1 million d'habitants.

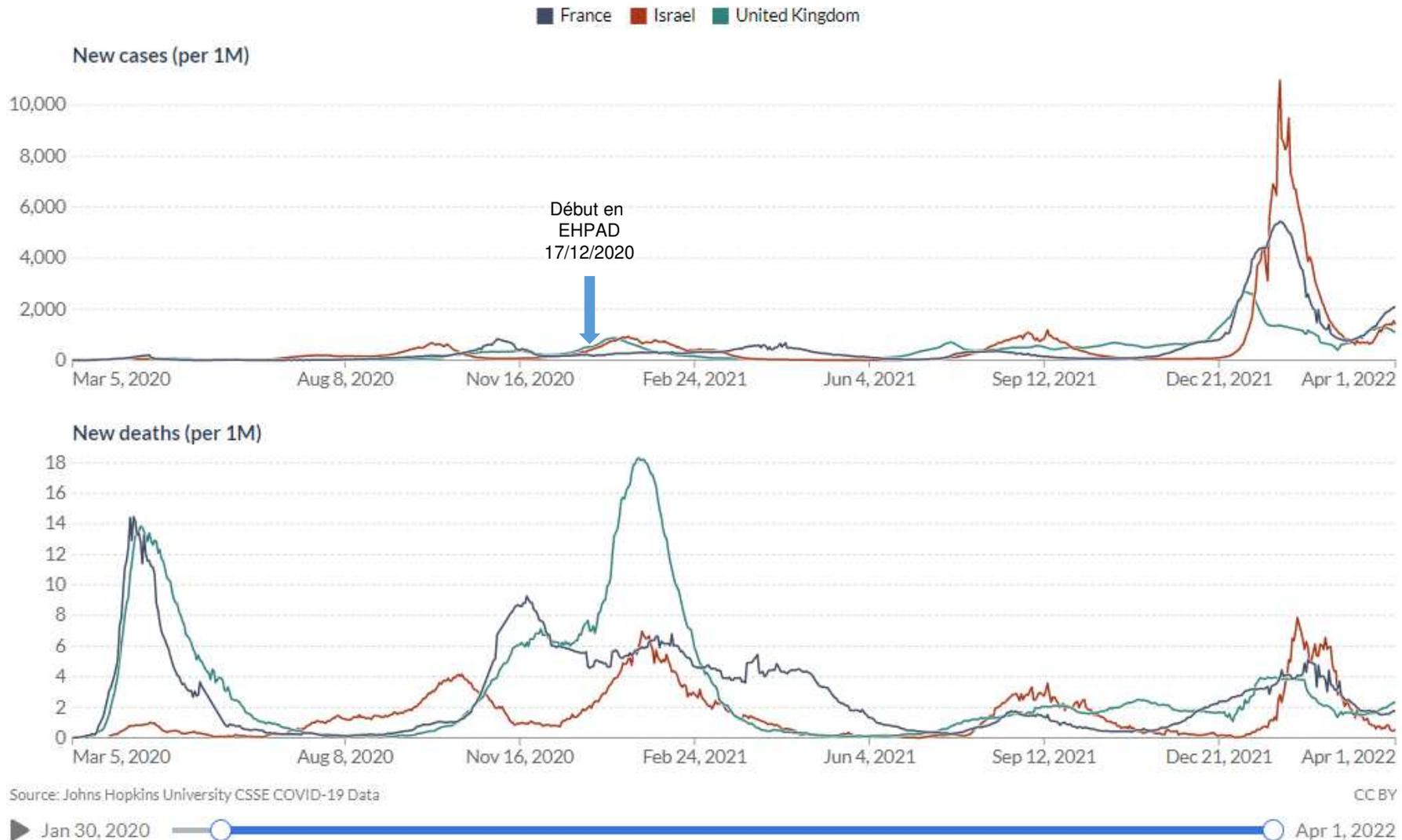
# Les résultats des essais sont-ils représentatifs de la réalité ?

## Daily new confirmed COVID-19 cases & deaths per million people

7-day rolling average. Limited testing and challenges in the attribution of cause of death means the cases and deaths counts may not be accurate.

Our World  
in Data

LINEAR LOG  Uniform y-axis



<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>

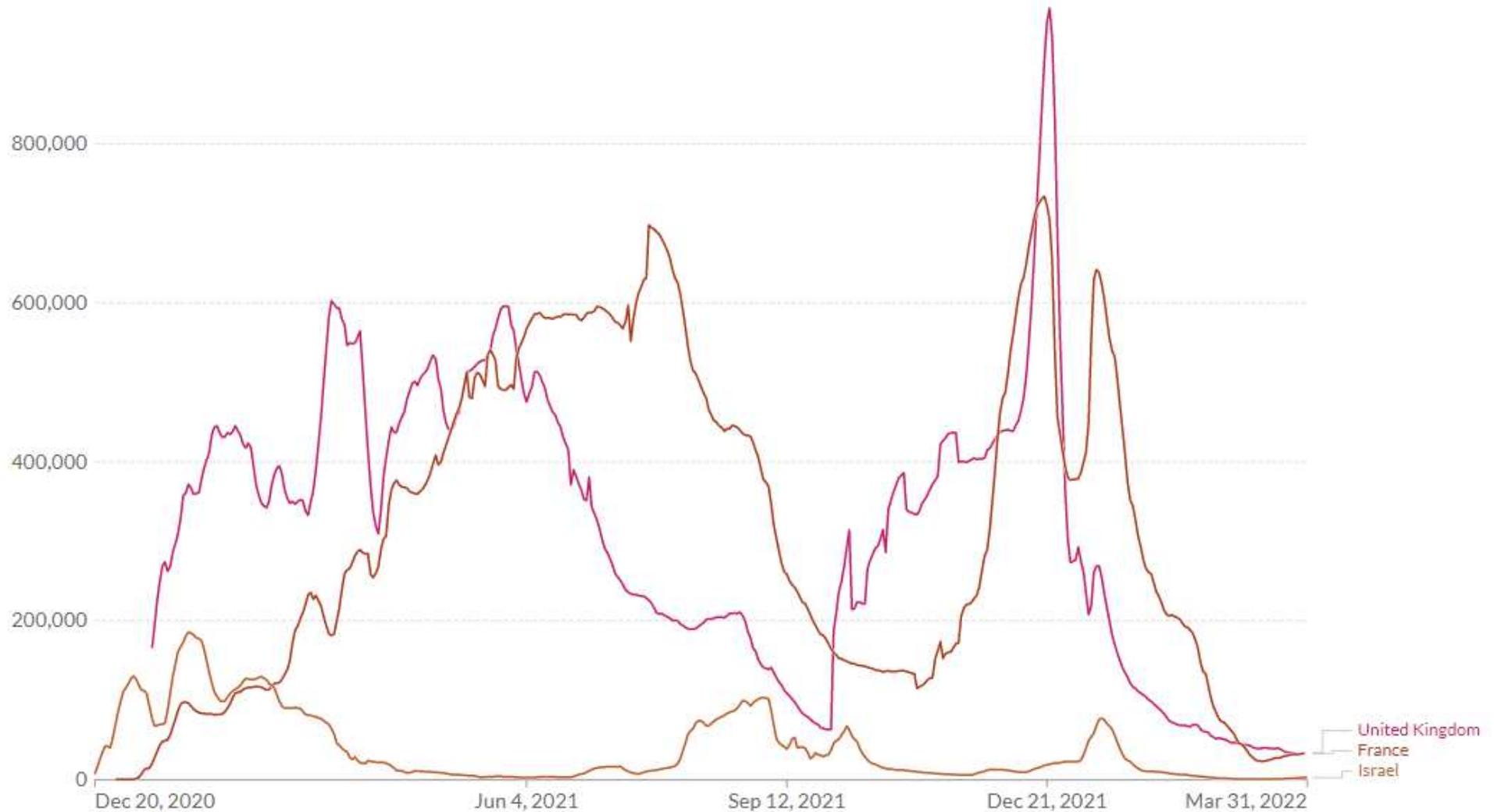
# Les résultats des essais sont-ils représentatifs de la réalité ?

## Daily COVID-19 vaccine doses administered

7-day rolling average. All doses, including boosters, are counted individually.

Our World  
in Data

LINER LOG



Source: Official data collated by Our World in Data

CC BY

▶ Dec 20, 2020 ○ Mar 31, 2022

**Q 8. Pensez-vous que les données obtenues en vie réelle sont plus conclusives que les essais cliniques menés par Pfizer/BioNTech en matière d'efficacité et de sécurité du vaccin ?**

Les études en vie réelle majoritairement rétrospectives sur bases de données médico-administratives ne prennent en compte qu'une partie des informations.

- Leur démonstration de l'efficacité des vaccins sur certaines populations ou sur les cas graves ont un **niveau de preuve largement inférieur aux essais.**
- Les méthodes d'appariement tronquent le suivi des populations non vaccinées en les passant dans le groupe vacciné, d'où le nombre de patients comptés plusieurs fois.
- Les cas positifs dès la dose 1 y sont rarement étudiés.
- La mortalité toute cause n'est jamais étudiée.
- **Les études démontrant un effet sur la transmission sont d'autant moins fiables du fait de l'apparition des variants, ce qui peu paraître vrai à l'instant t devient obsolète quelques semaines plus tard.**



Pourquoi ne fait-on pas

- Des études observationnelles **prospectives ou des études de sécurité (PASS)** afin **d'étudier les effets indésirables ?**
- Une **enquête de pharmacovigilance** sérieuse en **contactant** les personnes comme demandé par ma pétition puisque le taux de report à la PV est faible ?  
Ceci, notamment, pour les apparitions de **Creuzfeldt-Jacob** dont le nombre est très réduit, le lien avec la vaccination ou non peut être établi facilement.

Selon Bernard Bégaud, en 1994 « *Pour la plupart des situations empiriques survenant dans le cadre de la **surveillance post-commercialisation**, le nombre attendu reste faible et **seul un à trois cas au maximum** pourraient être acceptés comme pouvant être des coïncidences.* »

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1364871/pdf/brjclinpharm00015-0024.pdf>

# Etat des connaissances à ce jour

# l'ARNm technologie totalement innovante

## Interview A. Bourla

### “Moonshot: Inside Pfizer’s Nine-Month Race to Make the Impossible Possible” Washington Post Live – 10/03/2022

DR. BOURLA : *C’était contre-intuitif parce que Pfizer se mettait sur la table, avait une très bonne expérience et expertise avec de multiples technologies qui pouvaient donner un vaccin ....*

*L'ARNm était une technologie, mais nous avons moins d'expérience, seulement deux ans de travail sur ce sujet, et en fait, **L'ARNm était une technologie qui n'avait jamais donné un seul produit jusqu'à ce jour, ni vaccin, ni aucun autre médicament.***

*C’était donc très contre-intuitif, et j'ai été surpris lorsqu'ils m'ont suggéré que c'était la voie à suivre, et je l'ai remise en question.*

*Je leur ai demandé d'expliquer comment ils pouvaient dire une chose pareille .... ils étaient très, très convaincus que c'était la bonne voie à suivre.*

*Ils ont estimé que les deux années de travail sur l'ARNm depuis 2018 avec BioNTech pour développer le vaccin contre la grippe leur ont fait **croire que la technologie est mature** et que nous sommes sur le point de livrer un produit. Ils m'ont donc convaincu. J'ai suivi mon instinct qui me disait qu'ils savaient ce qu'ils disaient. Ils sont très bons, et nous avons pris cette décision très difficile à ce moment-là.”*

À mon avis, les vaccins à ARN sont arrivés les premiers simplement parce que le séquençage du génome viral a été extrêmement rapide. Ce n'est pas étonnant, parce que les capacités de séquençage sont devenues considérables. À partir du moment où, d'une part, on a séquencé la forme principale du virus très rapidement – trois semaines après le début de la pandémie – et, d'autre part, nous connaissions les mécanismes d'action des coronavirus en général, notamment celui de l'entrée du virus dans la cellule par la protéine Spike, il suffisait d'identifier sur le génome les séquences codant cette protéine, de les copier, et d'en faire la synthèse pour produire un vaccin. Le patron de BioNTech a pensé en une nuit la stratégie qu'il a adoptée pour son vaccin. Il est donc normal que ces vaccins arrivent plus vite sur le marché. Les vaccins traditionnels nécessitent plus de travail. Ainsi, l'Institut Pasteur part d'un modèle de vaccin contre la rougeole, ce qui peut poser plus de problèmes et, éventuellement, produire plus d'effets indésirables.

[https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b3695\\_rapport-information.pdf](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b3695_rapport-information.pdf)

Rapport OPECST du 15/12/2020

Mr JF Eliaou Page 108

DR. BOURLA: It was counterintuitive because Pfizer was mustering on the table, had very good experience and expertise with multiple technologies that could give a vaccine, and the Novartis that some of the vaccines are, we were very good in doing that. Protein vaccines, we were very good in doing that and plus many other technologies.

mRNA was a technology, but we had less experience, only two years working on this, and actually, mRNA was a technology that never delivered a single product until that day, not vaccine, not any other medicine. So it was very counterintuitive, and I was surprised when they suggested to me that this is the way to go, and I questioned it. And I asked them to justify how can you say something like that, but they came, and they were very, very convinced that this is the right way to go.

They felt that the two years of work on mRNA since 2018 together with BioNTech to develop the flu vaccine made them believe that the technology is mature and we are at the cusp of delivering a product.

So they convinced me. I followed my instinct that they know what they are saying. They are very good, and we made this very difficult decision at that time.

Source: <https://www.msn.com/en-us/news/us/transcript-wp-subscriber-exclusive-albert-bourla-author-e2-80-9cmoonshot-inside-pfizer-e2-80-99s-nine-month-race-to-make-the-impossible-possible-e2-80-9d/ar-AAUTEjZ>

JF Delfraissy président du Conseil scientifique estime que les vaccins contre le Covid-19 sont des "**vaccins-médicaments**" (25/01/2022)

Source

[https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/vaccin/covid-19-le-vaccin-est-un-peu-un-medicament-avec-une-action-formidable-pour-jean-francois-delfraissy\\_4929057.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/vaccin/covid-19-le-vaccin-est-un-peu-un-medicament-avec-une-action-formidable-pour-jean-francois-delfraissy_4929057.html)

## **Nécessité d'une 4<sup>ème</sup> dose** **Interview A. Bourla du 11/03/2022**

*« L'immunité ne dure pas après la 3<sup>ème</sup> dose, affaiblissement de la réponse immunitaire après 3, 4 mois »*

<https://www.cnn.com/video/2022/03/11/pfizer-ceo-albert-bourla-on-need-for-fourth-covid-vaccine-dose-panvaccine-and-more.html>

# Evolution du rapport bénéfice/risque

Le rapport bénéfice/risqué est à **réévaluer** en fonction des nouvelles connaissances ou apparition d'effets indésirables, d'où la nécessité de s'interroger sur la pertinence de vacciner, notamment, les enfants et les adolescents qui sont particulièrement susceptibles de présenter des formes **asymptomatiques** de Covid-19.

## Jean-François Delfraissy, Président du Conseil scientifique

*"Pourquoi vacciner une population jeune qui a nettement moins de risque de développer une forme sévère ?*

Source Conférence à Sciences Po Lille - COVID-19 : Science, politique et société du 15/03/2022

<https://www.sciencespo-lille.eu/actualites/conference-pr-delfraissy-immunologue>

[https://www.facebook.com/164020646985466/videos/1580674918985194/?so=watchlist&rv=video home www playlist video list](https://www.facebook.com/164020646985466/videos/1580674918985194/?so=watchlist&rv=video%20home%20www%20playlist%20video%20list)

## Rochelle Walensky, directrice des CDC américains (agences nationales US chargées de la protection de la santé publique) :

« *Nous étions si nombreux à vouloir être utiles. Nous étions si nombreux à vouloir dire : "OK, c'est notre ticket de sortie, non ?" "Maintenant, c'est fini". Je pense donc que nous avons peut-être fait preuve de trop peu de prudence et de trop d'optimisme face à certaines bonnes choses qui se sont présentées à nous.* »

CDC director Rochelle Walensky, MD, MPH, a Washington University alum.

Walensky discussed the pandemic with William G. Powderly, MD, the J. William Campbell Professor of Medicine and co-director of the Division of Infectious Diseases. Their conversation centered on domestic and global challenges facing public health officials as we emerge from the COVID-19 pandemic.

Chaine du Washington University School of Medicine

[https://www.youtube.com/watch?v=l\\_hYglpxM4A](https://www.youtube.com/watch?v=l_hYglpxM4A)

# Conclusion générale

# Conclusion générale

Toutes les **recommandations et pratiques en application depuis des années ont été bafouées**, de nouvelles recommandations étant établies en urgence afin de faciliter l'autorisation des vaccins Covid. Ceci représente une **prise de risque sans précédent**.

Compte tenu des **risques déjà identifiés, de la lenteur de l'établissement des effets graves par la pharmacovigilance**, la poursuite de l'utilisation du vaccin Comirnaty en vie réelle présente un **risque important** pour la vie des personnes.

Si les politiques sanitaires ne se basent plus sur les résultats des essais mais sur les études en vie réelle qui ont un niveau de preuve peu fiable, **pour quelle raison continuer à faire des essais cliniques ?**

**Quel est l'avenir de la Recherche Clinique** si on « laisse passer » un essai ne respectant les Bonnes Pratiques Cliniques établies depuis des dizaines d'années sans rien dire ?

- Pour les acteurs de la recherche privée?
- Pour les acteurs de la recherche publique?
- Pour les organismes de contrôle chargés de les contrôler ?



Si la 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire avait été réalisée au bout de 6 mois de suivi, aucune autorisation n'aurait été donnée puisqu'on aurait observé la baisse quasi immédiate de l'immunité

**Il est donc nécessaire de suspendre en urgence toute vaccination par Comirnaty, pour l'ensemble de la population**

Soutenir de **telles pratiques**, c'est « ouvrir la porte » à la **fin d'une Recherche Clinique digne de ce nom**, les patients seront évidemment les premiers à en pâtir.

(cf article de McKinsey « développer un produit en 100 jours »).

Article de McKinsey « développer un produit en 100 jours » ).

2. *The vaccine development paradigm has been transformed for emergencies and, potentially, for more.* Two years on, it is easy to forget how remarkable the development of COVID-19 vaccines was. Moving in just 326 days from a genomic sequence to the authorization of a COVID-19 vaccine by a stringent regulatory authority shattered all previous records. In addition, biomedical science delivered multiple vaccines with high efficacy against severe COVID-19 and a strong overall safety profile. The bar has risen, and there is now serious discussion of what it will take to cut the time from sequence to authorization to just 100 days for the next emerging threat.

<https://www.mckinsey.com/industries/healthcare-systems-and-services/our-insights/ten-lessons-from-the-first-two-years-of-covid-19?cid=other-eml-dre-mip-mck&hlkid=ee011309d17944b68fae004742b199ec&hctky=2025206&hdpid=2f587294-e250-4f7d-bedc-4a26119c2b77>

“Le paradigme du développement des vaccins a été transformé du fait de l’urgence et, potentiellement, pour d’autres.

Deux ans après, il est facile d’oublier à quel point le développement des vaccins COVID-19 a été remarquable.

**Le fait de passer en seulement 326 jours d’une séquence génomique à l’autorisation d’un vaccin COVID-19 par une autorité réglementaire stricte a pulvérisé tous les records précédents.**

En outre, la science biomédicale a livré plusieurs vaccins présentant une grande efficacité contre le COVID-19 sévère et un solide profil de sécurité global.

**La barre a été placée plus haut, et l’on discute désormais sérieusement de ce qu’il faudra faire pour réduire à 100 jours seulement le délai entre la séquence et l’autorisation pour la prochaine menace.”**

**Allons nous ruiner en quelques années une  
Recherche Clinique efficace et sûre ?**

## Q11. Quelles améliorations suggèreriez-vous concernant le processus d'émission de recommandations vaccinales, notamment en ce qui concerne l'évaluation de la balance bénéfice-risque ?

Je ne suis pas compétente pour conseiller les responsables de la stratégie vaccinale mais il me semble que:

- Communiquer sur les **résultats réels** des essais cliniques et pas sur **espoirs** d'efficacité basées des modélisations et des études en vie réelle qui s'avèrent fausses au fur et à mesure de l'apparition des variants aurait été un choix de transparence bénéfique pour tous.
- **Les lois de protections des participants aux essais vont toutes dans le sens de la minimisation des risques, ceci devrait à fortiori s'appliquer en vie réelle.**
  - A-t-on minimisé le risque en étendant la vaccination aux **personnes présentant des risques allergiques** notamment celles ayant un stylo d'adrénaline alors que des effets graves étaient apparus en Angleterre dès le 1<sup>er</sup> jour de vaccination?
  - A-t-on minimisé le risque en **se précipitant pour vacciner des populations non étudiées dans les essais** comme les femmes enceintes ou allaitantes sans aucune information ?
  - A-t-on minimisé le risque en **ouvrant la vaccination à des populations ayant des risques très faibles** d'avoir un covid grave sur la base de résultats intermédiaires portant sur de très faibles populations avec un suivi de 3 mois maximum comme les adolescents et les enfants ?  
Et ce, **par un chantage** qui les empêchaient de faire des activités de la vie courante ?
  - A-t-on minimisé le risque en **obligeant le personnel soignant** à se faire vacciner avec un produit qui n'empêche pas d'être malade ou de transmettre, se privant ainsi de milliers de personnes dont on a besoin mettant à mal encore davantage l'Hôpital Public ?
  - **A-t-on minimisé le risque en autorisant le booster sans aucun résultat d'efficacité ?**
  - Pourquoi les données de santé ne sont jamais présentées par statut vaccinal, non vacciné, 1 dose, 2 doses ... ?
  - Pourquoi les données de mortalité sont-elles inaccessibles ?

## Q10. Avez-vous communiqué vos observations à l'ANSM, ou bien au COSV ou à la HAS, ces deux derniers étant responsables des recommandations vaccinales et donc de l'évaluation de la balance bénéfice-risque associée aux vaccins ? Si oui, avez-vous obtenu une réponse de leur part ?

J'ai terminé mon expertise mi janvier 2022, mon rapport a été transmis par e-mail le 11/02/2022 à certaines personnes de l'ANSM ayant participé à la revue des données Pfizer.

Aucune réponse.

----- Message transféré -----

De : "DEFENSECITOYENNE CONTREATTACK" <defensecitoyennecontreattack@yahoo.com>

À : "Jean-Michel.RACE@ansm.sante.fr" <jean-michel.race@ansm.sante.fr>, "alexandre.moreau@ansm.sante.fr" <alexandre.moreau@ansm.sante.fr>, "Perrine.NUEZ@ansm.sante.fr" <perrine.nuez@ansm.sante.fr>, "Alban.DHANANI@ansm.sante.fr" <alban.dhanani@ansm.sante.fr>, "Isabelle.PARENT@ansm.sante.fr" <isabelle.parent@ansm.sante.fr>, "Vincent.gazin@ansm.sante.fr" <vincent.gazin@ansm.sante.fr>

Cc :

Envoyé : ven., févr. 11, 2022 à 14:28

Objet : Demande d'évaluation de l'expertise de Mme Cotton Christine ci-jointe

Bonjour,

Nous aurions aimé votre évaluation de l'expertise de Christine Cotton ayant exercé durant 23 ans en tant que biostatisticienne et PDG d'une CRO Française statitec.

[Vaccine\\_expertise\\_GCP\\_CCotton\\_2022\\_01\\_11](#)

Cordialement

Association CONTRE-ATTACK

Défense des Droits Humains



# Statut lanceur d'alerte

- Le lanceur d'alerte est une personne qui signale des faits portant gravement atteinte à l'intérêt général. Depuis 2016 (loi "Sapin II"), il bénéficie d'un statut protecteur contre les risques encourus par ses révélations. Mais, face à une législation insuffisante, une proposition de loi plus protectrice vient d'être adoptée par le Parlement.
- <https://www.conseil-constitutionnel.fr/actualites/communiquede/decision-n-2022-838-dc-du-17-mars-2022-communique-de-presse>

divers

# Y a-t-il une OMERTA sur les causes de décès ?

Mortalité toutes causes inaccessible sur  
Santé Publique France

The screenshot shows the Santé Publique France website interface. At the top left is the logo for Santé Publique France. To its right is a search bar with the placeholder text "Rechercher une actualité, une publication, un document...". Further right are two buttons: "Az Index" and "L'info accessible à tous". Below the search bar is a dark blue sidebar menu with the following items: "Maladies et traumatismes", "Déterminants de santé", "La santé à tout âge", "Coronavirus (COVID-19)", "Publications", "Espace Presse", "Études et enquêtes", and "A propos". The main content area features a large blue background with a white "404" error code. Below the code, the text reads: "La page que vous recherchez a sans doute changé d'adresse. Nous pouvons vous aider à la retrouver ici". At the bottom of this section is a red button labeled "RETOUR À L'ACCUEIL".

# Y a-t-il une OMERTA sur les causes de décès ?

## Causes de décès inaccessible sur l'INSERM



[Accueil](#) > Page non trouvée

## Page non trouvée

La page demandée n'a pas pu être trouvée.

[Mentions légales](#) | [Contact](#)



<https://www.cepidc.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>

## LES DÉTERMINANTS DES PHASES DE VACCINATION

La mortalité globale se situerait aux alentours de 0,5 % en France, mais cette donnée pourrait être surestimée, dans la mesure où une partie des cas d'infection ne sont pas détectés, pour les formes les plus légères. La mortalité est en réalité très variable selon l'âge et certains facteurs de risque. Dans son dernier bulletin épidémiologique, Santé publique France indique notamment que 93 % des décès avec mention de Covid-19 sont survenus en France chez des personnes âgées de plus de 65 ans. En audition, Jean-Daniel Lelièvre, virologue et membre de la Commission technique des vaccinations, a rapporté que des études internationales ont montré que l'âge est le principal facteur de risque de faire une forme sévère de la Covid-19 et d'en décéder, loin devant les autres facteurs de risque que sont l'obésité, l'hypertension, le diabète, etc. L'une d'elle a analysé les données de mortalité de plusieurs pays afin d'estimer un taux de létalité moyen par tranche d'âge sur la base d'études de séroprévalence<sup>1</sup>. Si ce taux est inférieur à 0,1 % en

(1) Les données moyennes sont, par tranche d'âge : 0,003 % pour les 0-4 ans, 0,001 % pour les 5-9 et 10-14 ans, 0,003 % pour les 15-19 ans, 0,006 % pour les 20-24 ans, 0,013 % pour les 25-29 ans, 0,024 % pour les 30-34 ans, 0,040 % pour les 35-39 ans, 0,075 % pour les 40-44 ans, 0,121 % pour les 45-49 ans, 0,207 % pour les 50-54 ans, 0,323 % pour les 55-59 ans, 0,456 % pour les 60-64 ans, 1,08 % pour les 65-69 ans, 1,67 % pour les 70-74 ans, 3,20 % pour les 75-79 ans, et 8,29 % pour les plus de 80 ans. Les chiffres concernant la classe

dessous de 45 ans, il s'élève à 0,3 % pour les 55-59 ans, 1,7 % pour les 70-74 ans et il est de 8,3 % pour les plus de 80 ans. Ces études ont permis de révéler l'importance du sexe comme facteur de risque : les hommes âgés de plus de 80 ans ont un risque presque doublé par rapport à celui des femmes de la même tranche d'âge.

	Stratégie reposant exclusivement sur l'âge et les facteurs de santé à risque	Stratégie reposant sur des facteurs d'exposition à risque	Nombre de personnes concernées
Phase 1	Personnes âgées vivant en collectivité (EHPAD, USLD) : 750 000 personnes	Personnel âgé (plus de 65ans) et/ou présentant des comorbidités travaillant dans des établissements accueillant des personnes âgées : environ 90 000 personnes	840 000 personnes
Phase 2	Personnes âgées (plus de 75ans) et/ou présentant des comorbidités en commençant par les plus âgées : 6,4M personnes *** Personnes âgées (65-74 ans) avec priorisation sur des personnes présentant des comorbidités : 7,3M de personnes dont 3M avec comorbidités	Professionnels de santé (plus de 50 ans) et/ou présentant des comorbidités : 1,2M de personnes	14 900 000 personnes
Phase 3	Personnes d'âge à risque (50-65 ans) ou non vaccinées et présentant des comorbidités : 17M de personnes	Opérateurs essentiels ayant des contacts étroits avec la population (enseignement, autres à définir)	Au moins 17 000 000 personnes
Phase 4	Personnes vulnérables et précaires vivant en collectivité (prisons, foyers, etc.) : environ 550 000 personnes	Personnel prenant en charge les personnes vulnérables (non vaccinés précédemment) : environ 1,2M de personnes *** Personnes vivant ou travaillant dans des lieux clos favorisant l'infection (abattoirs par exemple)	Au moins 1 700 000 personnes
Phase 5	Personnes de 18 à 50 ans, non vaccinées antérieurement et susceptibles d'être infectées		Environ 24 000 000 personnes

Source: [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/115b3695\\_rapport-information.pdf](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/115b3695_rapport-information.pdf)  
Rapport OPECST du 15/12/2020

# Avis du CCNE

## 3. Quel est le bénéfice individuel direct pour l'enfant et l'adolescent en bonne santé ?

La première condition qui permettrait d'ouvrir la vaccination aux enfants et adolescents serait le bénéfice individuel direct. Environ la moitié des enfants avec une infection confirmée sont asymptomatiques (13, 25). Les formes sévères de la Covid-19, avec hospitalisation, sont très rares. Les données françaises montrent que moins de 2% des hospitalisations et moins de 1,5% des admissions en soins intensifs concernent des personnes de moins de 18 ans (25). Les enfants ne sont pratiquement pas concernés par le Covid-long.

Au 25 mai 2021, 19491 personnes étaient hospitalisées pour la Covid-19 en France dont 0,3% étaient des enfants. Les manifestations les plus sévères sont pulmonaires ou se caractérisent par les « *Multisystem Inflammatory Syndromes in Children* » (MIS-C). Ce constat est fait dans tous les pays (3, 4, 24, 32, 48, 55). En France, six décès d'enfants entre 0 et 14 ans liés à SARS-CoV-2 sont survenus depuis le début de la pandémie (0,0075% de l'ensemble des décès hospitaliers). Les adolescents, et en particulier ceux avec une ou plusieurs pathologies sous-jacentes, apparaissent plus exposés à ces formes sévères.

Dans l'étude française d'Oualha *et al.*, trois des cinq décès en réanimation pédiatrique au cours de la première vague sont des adolescents de 16-17 ans (44). Le risque de décès parmi l'ensemble des cas pédiatriques hospitalisés en France est d'ailleurs significativement associé à l'âge des enfants (45). Ce constat a également été fait dans d'autres pays. Aux Etats-Unis, parmi 121 décès analysés chez des personnes de moins de 21 ans, 70% avaient entre 10 et 20 ans, et 75% au moins une condition pathologique sous-jacente (4). En Europe, les données de la cohorte hospitalière multinationale publiées après la première vague montrent que les quatre décès sur 582 hospitalisations sont tous chez des enfants de plus de 10 ans (24).

L'âge médian d'hospitalisation pour MIS-C est, en revanche, plus bas, autour de 7-9 ans (19, 22, 45). Entre le 1er mars 2020 et le 23 mai 2021, 563 cas de MIS-C ont été signalés chez l'enfant en France (Bulletin Santé Publique France du 25 mai 2021). Un séjour en réanimation ou en unité de soins critiques a été nécessaire pour 373 enfants. Un enfant âgé de 9 ans est décédé dans un tableau d'inflammation systémique avec myocardite. Une mortalité de 2,9% a été récemment rapportée dans une méta-analyse regroupant 4710 cas de MIS-C de différents pays, dont des pays à faibles ressources (28). Quelques cas de thromboses ont été rapportés, le plus souvent associés à une MIS-C (57).

Ainsi, on peut en déduire que les formes graves d'infection à SARS-CoV-2 sont très rares en population pédiatrique. Les décès sont exceptionnels, avec deux facteurs de risque communs aux différentes études : l'âge de plus de 10 ans et la présence d'au moins une comorbidité. L'autorisation européenne pour le vaccin mRNA BNT162b2 (Pfizer/BNT) étant délivrée à partir de 16 ans, des adolescents de 16-18 ans avec pathologie sous-jacente jugée très à risque sont d'ores et déjà candidats pour la vaccination.

## Le Comité Consultatif National d'Ethique avait déconseillé la vaccination

- Chez les **12-16 ans** du fait de risque de formes graves faible et de bénéfice individuel faible et
- Chez les **moins de 12 ans** jugée éthiquement et scientifiquement non acceptable

Chez les adolescents, entre 12 et 16 ans, le bénéfice individuel en lien avec l'infection est très faible en l'absence de comorbidité et ne semble pas suffisant pour justifier, à lui seul, la vaccination. La FDA, la HAS et l'Agence européenne des médicaments ont autorisé le vaccin Pfizer dans la population des 12-16 ans (20). L'Académie américaine de pédiatrie a, dès à présent, recommandé la vaccination chez les adolescents, en raison de l'absence d'effets secondaires graves dans une seule étude et par analogie avec les données chez le jeune adulte. Comme cela a été le cas pour l'adulte, les potentiels effets plus tardifs ou plus rares ne pourront être connus que par les données de pharmacovigilance postérieures à la vaccination effective de plusieurs millions d'adolescents. De ce fait, pour le CCNE, un suivi de pharmacovigilance spécifique aux adolescents (y compris pour les 17-18 ans) paraît indispensable.

À ce jour, pour le CCNE, la vaccination des enfants de moins de 12 ans ne semble pas éthiquement et scientifiquement acceptable, en grande partie parce qu'il n'existe aucune étude évaluant la sécurité des vaccins contre la Covid-19 dans cette population. D'ailleurs, aucun pays n'a actuellement pris la décision de vacciner ses jeunes enfants.

Source: Avis du CCNE : Enjeux éthiques relatifs à la vaccination contre la Covid-19 des enfants et des adolescents Réponse à la saisine du ministre des Solidarités et de la Santé du 09/06/2021

[https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/enjeux\\_ethiques\\_relatifs\\_a\\_la\\_vaccination\\_covid\\_08.06.21\\_0.pdf](https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/enjeux_ethiques_relatifs_a_la_vaccination_covid_08.06.21_0.pdf)

De Plateforme de e-pétitions du Sénat (SB) <support-petitions@senat.fr> ☆  
Sujet **Votre pétition déposée sur la plateforme e-pétitions du Sénat n'est pas recevable [969]** 24/03/2022, 11:  
Pour Moi <christine.cotton@orange.fr> ★  
Copie à Support Petitions <support-petitions@senat.fr> ☆

Bonjour,

Vous avez transmis une pétition sur la plateforme petitions.senat.fr intitulée : "Pétition demandant une enquête complète de suivi pharmacologique des populations vaccinées contre le covid-19".

Votre pétition a fait l'objet d'un premier examen de recevabilité par les services du Sénat.

Comme indiqué sur la plateforme, les pétitions doivent respecter certaines règles de recevabilité pour être publiées. En particulier, sont irrecevables les pétitions qui, au moment de leur dépôt, ont le même objet qu'une pétition sur laquelle la Conférence des Présidents a statué dans les douze mois précédant son dépôt. Lors de sa réunion du 8 février 2022, la Conférence des Présidents a décidé de renvoyer à la commission des affaires sociales la [pétition n° 917 sur la mise en place d'une commission d'enquête sur les effets secondaires des vaccins](#). La commission des affaires sociales a décidé au cours de sa réunion du mercredi 9 février 2022, de saisir l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologique (OPECST).

Au regard de ces éléments, nous sommes dans le regret de vous annoncer que votre pétition, bien que plus précise, porte sur le même objet que la pétition n° 917 et n'est donc pas recevable.

Elle ne pourra donc pas être publiée sur la plateforme "e-pétitions" du Sénat.

Nous vous invitons à suivre sur le site du Sénat les prochains travaux de l'OPECST (<http://www.senat.fr/opecest/index.html>).

Retrouvez toutes les informations sur le fonctionnement de la plateforme et les règles relatives au dépôt des pétitions sur la page : <https://petitions.senat.fr/pages>

À bientôt sur petitions.senat.fr

--

