



Vaccins contre la Covid-19 : ce que la population devrait savoir

Publié le vendredi 2 avril 2021 par le CTIAP du centre hospitalier de Cholet – Dr Amine Umlil

Inédit. Exclusif. Vaccins contre la Covid-19 : des incertitudes même sur la qualité intrinsèque des produits, sur leurs procédés de fabrication, sur les lots commercialisés... selon les documents officiels publiés par l'Agence européenne du médicament (EMA)

Avec l'éclairage de Madame Catherine FRADE, Docteur en pharmacie, et ancienne directrice des affaires réglementaires internationales dans l'industrie pharmaceutique.

Peut-on imaginer le lancement d'une chaîne de fabrication de voitures, et la mise en circulation de ces véhicules, malgré les incertitudes relevées dans les documents officiels publiés ? Ces incertitudes concernent la qualité des pièces composant le moteur et les différentes autres pièces détachées dont celles relatives à la sécurité, le procédé de fabrication, la reproductibilité des lots commercialisés, etc.

Dans le domaine du médicament (dont les vaccins), l'acte pharmaceutique de « libération » du produit fini (produit autorisé destiné à la vente) constitue l'ultime étape de contrôle qui précède la mise à disposition de ces produits auprès de la population. Cette étape clef de « libération » relève de la responsabilité pharmaceutique des fabricants, notamment.

Dans la continuité de ses précédentes analyses proposées, le CTIAP du centre hospitalier de Cholet vient donc, à nouveau, révéler à la population, et sans doute de façon inédite et exclusive, de nouvelles informations capitales, vitales, concernant les 4 vaccins contre la Covid-19 suivants, produits par les laboratoires BioNTech/Pfizer, Moderna, Astra Zeneca et Janssen.

Ce travail a été possible grâce à la précieuse contribution de Madame le Docteur Catherine FRADE, pharmacienne, et ancienne directrice des affaires réglementaires internationales dans l'industrie pharmaceutique. De façon gracieuse, elle nous a transmis une alerte écrite documentée. **Dans ce document, elle apporte un « éclairage » sur des données qui sont extraites, le 22 mars 2021, de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) elle-même ; une AMM qualifiée de « conditionnelle ».** Elle a extrait des « **données sources qui sont difficilement identifiables par quelqu'un qui ne travaille pas dans le domaine** ». Ces données sont donc publiques et vérifiables. Au préalable, il y a lieu de préciser que l'auteur de ce document n'exerce plus au sein de l'industrie pharmaceutique ; elle déclare : « Tout d'abord, je tiens à préciser que je n'ai aucun conflit d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique ». C'est donc avec son accord, que le CTIAP entend mettre à la disposition du public, des professionnels de santé, des décideurs... une analyse de quelques-unes de ces données que toute personne devrait lire de façon attentive.

La présente réflexion présente d'abord ce qu'est une AMM « *conditionnelle* » (I). Puis, elle rappelle que les études concernant ces vaccins ne sont pas terminées puisqu'elles s'étalent de « 2021 à au moins 2024 » (II). Ensuite, elle révèle, de façon sans doute inédite et exclusive, que les docu-

ments officiels, publiés par l'Agence européenne du médicament (EMA), soulignent l'insuffisance des preuves concernant également la « *qualité de la substance active* » et des « *excipients* », du « *procédé de fabrication* », de la « *reproductibilité des lots* » commercialisés, etc. (III). Enfin, cette analyse propose une conclusion.

I - En premier lieu, il est important de comprendre ce qu'est une AMM « conditionnelle »

L'AMM est pour un médicament ce qu'une carte grise représente pour une voiture. L'AMM est octroyée quand un médicament a prouvé sa qualité, son efficacité et sa sécurité ; avec un rapport bénéfice/risque positif : c'est-à-dire qu'il présente plus de bénéfices que de risques. L'obtention de cette AMM est la condition indispensable pour qu'un laboratoire pharmaceutique puisse vendre un médicament, dont les vaccins.

En l'espèce, dans le cas de ces vaccins contre la Covid-19, les 4 AMM délivrées sont dites « conditionnelles ». Elles sont temporaires. **Leur durée de validité n'excède pas 1 an** ; car elles sont obtenues sur la base de « **données alléguées incomplètes** ». Pour obtenir une AMM standard de 5 ans, les laboratoires concernés doivent fournir des dossiers complétés « d'études en cours et d'études planifiées dans les années à venir ». Tout au long de « ce développement », une surveillance étroite et coordonnée entre les laboratoires fabricants et les autorités de santé est organisée au travers de discussions régulières. L'AMM « conditionnelle » est « réévaluée chaque année » en fonction de l'apport et de l'analyse critique des données supplémentaires fournies et recueillies durant une année complète.

Cette AMM « conditionnelle » est une AMM européenne. Elle a été obtenue par la procédure centralisée accélérée. Elle permet une mise sur le marché simultanée dans les 30 pays suivants (Union européenne et Association européenne de libre-échange) : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, Liechtenstein, Lituanie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Tchéquie.

Les études, concernant ces 4 vaccins, sont donc toujours en cours.

II- En deuxième lieu, les études planifiées sont toujours en cours et s'étalent sur une période allant de « 2021 à au moins 2024 »

L'ensemble des études déposées lors de la demande d'AMM est résumé dans l'EPAR (*European Public Assessment Report* : Rapport Public d'Évaluation Européen). Ce dernier est publié sur le site de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Les études planifiées, non encore réalisées, y figurent également.

Ce planning, qui « s'étale de 2021 à au moins 2024 » selon les vaccins contre la Covid-19, est défini dans les « annexes » de l'AMM conditionnelle et dans les EPAR publiés.

À titre d'exemple, le vaccin BioNTech/Pfizer a obtenu cette AMM conditionnelle européenne le 21 décembre 2020. Et, **le délai pour déposer « la confirmation » d'efficacité, de sécurité et de tolérance de ce vaccin est fixé au mois de « décembre 2023 »**.

Le vaccin Moderna a obtenu cette AMM le 6 janvier 2021. **Le délai pour déposer « la confirmation » d'efficacité, de sécurité et de tolérance du vaccin est fixé au mois de « décembre 2022 »**, au moins.

Le vaccin Astra Zeneca a obtenu cette AMM le 29 janvier 2021. **Le délai pour déposer « la confirmation » d'efficacité, de sécurité et de tolérance du vaccin est fixé au mois de « mars 2024 »**.

Le vaccin Janssen a obtenu cette AMM européenne conditionnelle le 11 mars 2021. **Le délai pour déposer « la confirmation » d'efficacité, de sécurité et de tolérance du vaccin est fixé au mois de « décembre 2023 ».**

Mais, à ce jour, et c'est là où se trouve sans doute la révélation inédite et exclusive, un autre délai a été fixé pour ces 4 vaccins. Ce délai ne concerne plus seulement les essais cliniques en cours, mais également les « **preuves de qualité pour la substance active et le produit fini** », lui-même : c'est-à-dire la qualité intrinsèque (le cœur) du produit vendu et administré à des millions de gens.

III- En troisième lieu, et cela semble sans doute inédit, les documents officiels publiés soulignent également le caractère incomplet des preuves relatives à la « qualité » de la « substance active » et des « excipients », du « procédé de fabrication », de la « reproductibilité des lots » commercialisés, etc.

C'est ainsi que le délai pour déposer les compléments de preuves concernant la « qualité » de la « substance active » et du « produit fini » (c'est-à-dire le vaccin autorisé et vendu) est fixé aux mois de :

- juillet 2021 pour BioNTech/Pfizer ;
- juin 2021 pour Moderna ;
- juin 2022 pour Astra Zeneca ;
- août 2021 pour Janssen.

En effet, pour ces 4 vaccins, le paragraphe « **E. Obligation spécifique relative aux mesures post-autorisation concernant l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle** », extrait de l'annexe II de l'AMM, mentionne clairement ce qui suit :

- **Pour le vaccin BioNTech/Pfizer (pages 18-19)**
 - o À échéance de « mars 2021 », le laboratoire doit fournir « des données de validation supplémentaires » en vue de « confirmer la reproductibilité du procédé de fabrication du produit fini ».
 - o À échéance de « juillet 2021 », le laboratoire doit fournir les informations manquantes afin de :
 - « compléter la caractérisation de la substance active et du produit fini » ;
 - « renforcer la stratégie de contrôle, y compris les spécifications de la substance active et du produit fini » dans le but « d'assurer une qualité constante du produit » ;
 - « fournir des informations supplémentaires concernant son procédé de synthèse et sa stratégie de contrôle » afin de « confirmer le profil de pureté de l'excipient ALC-0315 » et « d'assurer un contrôle qualité et une reproductibilité entre les lots tout au long du cycle de vie du produit fini » ;
 - « fournir des informations supplémentaires concernant son procédé de synthèse et sa stratégie de contrôle » afin de « confirmer le profil de pureté de l'excipient ALC-0159 » et « d'assurer un contrôle qualité et une reproductibilité entre les lots tout au long du cycle de vie du produit fini » ;
 - Et à échéance de « décembre 2023 », et « en vue de confirmer l'efficacité et la sécurité » de ce vaccin, le laboratoire « devra soumettre le rapport final d'étude clinique pour l'étude randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle (étude C4591001) ».
- **Pour le vaccin Moderna (page 15)**

Le laboratoire doit fournir les informations manquantes afin de :

 - « compléter la caractérisation des procédés de fabrication de la substance active et du produit fini » (échéance « janvier 2021 ») ;

- « confirmer la reproductibilité du procédé de fabrication de la substance active et du produit fini (tailles de lot initiale et finale) (échéance « avril 2021 ») ;
- « fournir des informations supplémentaires sur la stabilité de la substance active et du produit fini et revoir les spécifications de la substance active et du produit fini après une plus longue pratique industrielle » dans le but « d’assurer une qualité constante du produit » (échéance « juin 2021 ») ;
- « soumettre le rapport final de l’étude pour l’étude clinique randomisée, contrôlée par placebo et en aveugle pour l’observateur mRNA-1273-P301 » dans le but de « confirmer l’efficacité et la sécurité de COVID-19 Vaccine Moderna » (échéance « décembre 2022 »).

– **Pour le vaccin Astra Zeneca (pages 14-15)**

Le laboratoire doit verser les informations manquantes afin de :

- « fournir les données de validation et de comparabilité supplémentaires, et instaurer des tests plus approfondis » dans le but de « confirmer la reproductibilité des procédés de fabrication de la substance active et du produit fini » (échéance « décembre 2021 ») ;
- « fournir l’analyse principale (basée sur le data cut-off du 7 décembre (post-verrouillage de la base de données) et l’analyse finale des études pivotales combinées » afin de « confirmer l’efficacité et la tolérance de COVID-19 Vaccine AstraZeneca » (échéance « 5 mars 2021 » (pour l’analyse principale) et « 31 mai 2022 » (pour l’analyse combinée)) ;
- « soumettre les rapports finaux des études cliniques randomisées et contrôlées COV001, COV002, COV003 et COV005 » en vue de « confirmer l’efficacité et la tolérance de COVID-19 Vaccine AstraZeneca » (échéance « 31 mai 2022 ») ;
- « fournir des données supplémentaires concernant la stabilité de la substance active et du produit fini et revoir les spécifications du produit fini après une longue pratique industrielle » en vue « d’assurer une qualité constante du produit » (échéance « juin 2022 ») ;
- « soumettre la synthèse et les résumés de l’analyse principale et le rapport final d’étude clinique pour l’étude D8110C00001 » en vue de « confirmer l’efficacité et la tolérance de COVID-19 Vaccine AstraZeneca chez les personnes âgées et les sujets présentant une maladie sous-jacente » (échéance « 30 avril 2021 » (pour l’analyse principale) et « 31 mars 2024 » (pour le rapport d’étude final)).

– **Pour le vaccin Janssen (page 18)**

Le laboratoire doit transmettre les informations manquantes afin de :

- « fournir des données de comparabilité et de validation supplémentaires » en vue de « confirmer la reproductibilité du procédé de fabrication du produit fini » (échéance « 15 août 2021 ») ;
- « déposer le rapport final de l’étude clinique randomisée, contrôlée contre placebo, en simple aveugle VAC31518COV3001 » en vue de « confirmer l’efficacité et la sécurité du vaccin COVID-19 Ad26.COV2.S » (échéance « 31 décembre 2023 »).

Ces faits nous permettent de proposer une conclusion.

Conclusion

Par ces motifs, non exhaustifs, il était donc utile de chercher et de lire également et notamment le contenu dudit paragraphe « **E. Obligation spécifique relative aux mesures post-autorisation**

concernant l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle », extrait de l'annexe II de l'AMM, correspondant à chacun de ces 4 vaccins contre la Covid-19.

L'insuffisance d'évaluation ne concerne donc pas seulement les essais cliniques (études menées chez l'Homme (femme et homme)), mais également **la qualité même de la substance active, des excipients dont certains sont nouveaux, du procédé de fabrication, des lots libérés et administrés à des personnes humaines** dans plusieurs pays du monde.

D'ailleurs, ces excipients nouveaux doivent être considérés comme des principes actifs nouveaux ; et ainsi faire l'objet d'un dossier d'évaluation complet et similaire à celui qui est exigé pour un principe actif nouveau.

Le changement du nom commercial de l'un de ces vaccins, comme cela a été récemment annoncé pour notamment le vaccin du laboratoire *Astra Zeneca*, ne pourrait être considéré que comme un arrangement cosmétique de l'image du produit dans un but marketing (conquête d'une nouvelle confiance du public, relance des ventes). Il ne répondrait pas aux questions soulevées concernant la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit. C'est l'une des techniques habituelles utilisée pour maquiller (dissimuler) certaines caractéristiques indésirables du produit concerné. Une technique qui a déjà été employée pour présenter d'autres médicaments sous leur meilleur jour.

Comme déjà mentionné précédemment, dans le domaine du médicament (dont les vaccins), la « libération » du produit fini (destiné à la vente) est l'ultime étape de contrôle (de la qualité et donc de la sécurité) avant de mettre à disposition de la population ces produits.

Cette étape clef de « libération » des lots relève de la responsabilité pharmaceutique des fabricants. Mais, la responsabilité des utilisateurs (établissements et professionnels de santé notamment) peut également être engagée.

À notre avis, ces études cliniques n'auraient jamais dû commencer avant, au moins, la totale maîtrise de la qualité intrinsèque du produit fini et de son procédé de fabrication ; avant la stabilisation des formules de ces vaccins.

Comment pourrait-on comparer les résultats de ces essais cliniques, menés à l'échelle mondiale, si le vaccin administré peut varier d'une fabrication à l'autre, d'un lot à l'autre, d'une région à l'autre... ?

Ces variabilités, qui impactent même le cœur du produit, pourrait même invalider tous les essais cliniques effectués.

Même en cas d'urgence sanitaire, il nous est donc difficile de comprendre les fondements de ces AMM (autorisation de mise sur le marché) qui ont été octroyées à ces vaccins contre la Covid-19.

Aux incertitudes liées à la Covid-19, se sont ajoutées les approximations liées à l'utilisation, et à la qualité intrinsèque même, de ces vaccins. Désormais, il faudrait gérer deux problèmes au lieu d'un.

La manœuvre semble subtile. Les informations utiles sont bien disponibles dans les documents officiels publiés dans le cadre de l'AMM ; mais, ces données ne sont pas rendues visibles par le discours officiel. Ce dernier n'aurait cherché qu'à présenter ces produits comme étant efficaces et sûrs, et sans réserve ; alors même que les formules et les procédés de fabrication de ces vaccins ne semblent même pas encore totalement stabilisés.

Ces nouvelles révélations, sans doute inédites et exclusives, sèment davantage le doute sur la validité du consentement (une liberté fondamentale) qui est censé être libre et éclairé ; et qui aurait été donné par les personnes aujourd'hui vaccinées.

Toute personne a le droit à une information claire, loyale et appropriée. Cette information est également pérenne : en cas de révélation de nouvelles données, les personnes déjà vaccinées doivent être informées a posteriori (après l'administration de tel ou tel vaccin).

L'« obligation vaccinale » ne peut donc prospérer ; même sous forme déguisée via notamment un « passeport vaccinal ».

Cette nouvelle analyse vient confirmer davantage nos précédentes réflexions comme celle intitulée « Le vaccin contre la Covid-19 (*Tozinaméran* ; COMIRNATY^o) pourrait-il être qualifié de “défectueux” par le juge ? » ; ou celles exprimées dans les deux lettres ouvertes qui ont déjà été adressées notamment au Ministre des solidarités et de la santé et aux 7 Ordres professionnels de santé.

La vulnérabilité ne jaillit pas uniquement de l'âge et de l'état de santé des personnes notamment. Ne pas pouvoir accéder à une information indépendante sur les médicaments (dont les vaccins) est la première des pauvretés et des inégalités.

D'ailleurs, concernant les incertitudes sur l'efficacité de ces vaccins, le Conseil d'État relevait, le 3 mars 2021, notamment l'aveu du Ministère des solidarités et de la santé, lui-même, et les contradictions de l'« administration » française. Dans cette décision, et contre l'avis de ce Ministère, le Conseil d'État avait pris une décision qui semblait tendre vers la reconnaissance de cette efficacité. Mais, quelques jours plus tard, dans une nouvelle décision (n°450413) rendue le 11 mars 2021, le Conseil d'État change de position et admet « l'incertitude qui demeure sur l'efficacité réelle du vaccin quant à la propagation du virus ». Il y a lieu de rappeler aussi que, le 18 février 2021, Monsieur le Ministre des solidarités et de la santé a reconnu également, et publiquement, qu'aucun pays européen n'a pu apporter, non plus, la preuve que ces vaccins permettent de prévenir les formes « graves » de la Covid-19 (cf. conférence de presse à partir de 34min 44s).

Dans son dernier « **Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19 – Période du 12/03/2021 au 18/03/2021** » publié le 26 mars 2021 – mis à jour le 29 mars 2021 –, l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) fait état de notamment le nombre de décès survenus en France après l'administration de ces vaccins. Des décès qui sont notifiés (signalés) en pharmacovigilance (indépendamment de la certitude du « lien de causalité » entre ces vaccins et ces décès) :

- 311 décès après l'administration du vaccin BioNTech/Pfizer ;
- 4 décès après l'administration du vaccin Moderna ;
- 20 décès après l'administration du vaccin Astra Zeneca ;
- pas de données pour l'instant concernant le dernier vaccin (Janssen) autorisé. En sachant, qu'en général pour tous les médicaments, il existe une forte sous-notification en pharmacovigilance malgré le caractère obligatoire de ces déclarations.

Par conséquent, **la prudence** notamment voudrait même que, dans tous les pays où ces vaccins contre la Covid-19 ont été commercialisés, tous les lots ainsi « libérés » soient retirés immédiatement ; et que **ces AMM qui ont été octroyées soient suspendues, voire annulées**, en urgence jusqu'à nouvel ordre. C'est en tout cas le sens des recommandations que nous pourrions suggérer aux autorités ad hoc, et notamment françaises. Et, a minima, ces informations doivent être portées à la connaissance de toute personne de façon claire, loyale et appropriée.

D'autant plus qu'en cas d'effets indésirables graves, dont des décès, et pour établir ledit « lien de causalité » avec certitude, les victimes et leurs familles se trouvent souvent démunies face à l'exigence de la « preuve diabolique ».