



Covid- 19: Ricercatore denuncia problemi di integrità dei dati nella sperimentazione sui vaccini della Pfizer

Rivelazioni di pratiche inadeguate presso una società di ricerca a contratto che ha contribuito a svolgere l'importante sperimentazione del vaccino contro il covid-19 della Pfizer sollevano interrogativi sull'integrità dei dati e sulla supervisione normativa.

Articolo di Paul D Thacker

Nell'autunno 2020 il presidente e amministratore delegato di Pfizer, Albert Bourla, ha pubblicato una lettera aperta ai miliardi di persone in tutto il mondo che stavano investendo le loro speranze in un vaccino contro la covid-19 sicuro ed efficace per porre fine alla pandemia. "Come ho detto prima, stiamo operando alla velocità della scienza", ha scritto Bourla, spiegando al pubblico quando potevano aspettarsi l'autorizzazione di un vaccino Pfizer negli Stati Uniti¹.

Ma, per i ricercatori che stavano testando il vaccino di Pfizer in diversi siti in Texas durante quell'autunno, la velocità potrebbe essere andata a scapito dell'integrità dei dati e della sicurezza del paziente. Un direttore regionale che è stato impiegato presso l'organizzazione di ricerca Ventavia Research Group ha detto al *BMJ* che la società ha falsificato i dati, ha scoperto i pazienti, ha impiegato vaccinatori non adeguatamente formati ed è stata lenta nel seguire gli eventi avversi riportati nello studio cardine di fase III di Pfizer. Il personale che ha condotto i controlli di qualità è stato sopraffatto dal volume di problemi riscontrati. Dopo aver ripetutamente informato Ventavia di questi problemi, il direttore regionale, Brook Jackson, ha inviato un reclamo tramite e-mail alla Food and Drug Administration (FDA) statunitense. Ventavia l'ha licenziata lo stesso giorno. Jackson ha fornito al *BMJ* dozzine di documenti aziendali interni, foto, registrazioni audio ed e-mail.

Cattiva gestione del laboratorio

Sul suo sito web Ventavia si definisce come la più grande società di ricerca clinica di proprietà privata in Texas ed elenca molti premi che ha vinto per il suo lavoro a contratto². Ma Jackson ha detto al *BMJ* che, durante le due settimane in cui è stata impiegata presso Ventavia nel settembre 2020, ha ripetutamente informato i suoi superiori della cattiva gestione del laboratorio, dei problemi di sicurezza dei pazienti e dei problemi di integrità dei dati. Jackson era un revisore esperto in studi clinici che in precedenza aveva ricoperto la posizione di direttore delle operazioni ed è arrivato in Ventavia con più di 15 anni di esperienza nel coordinamento e nella gestione della ricerca clinica. Esasperata dal fatto che Ventavia non si impegnasse con i problemi, Jackson ha documentato diverse questioni una sera tardi, scattando foto sul suo cellulare. Una foto, fornita al *BMJ*, mostrava gli aghi gettati in un sacchetto di plastica a rischio biologico invece che in una scatola contenitore per



oggetti taglienti. Un'altra ha mostrato materiali di confezionamento del vaccino con i numeri di identificazione dei partecipanti alla sperimentazione scritti su di essi lasciati in vista, potenzialmente svelando i partecipanti. I dirigenti di Ventavia hanno poi interrogato Jackson per aver scattato le foto.

Lo svelamento precoce e involontario potrebbe essersi verificato su scala molto più ampia. Secondo il progetto dello studio, il personale non in cieco era responsabile della preparazione e della somministrazione del farmaco in studio (vaccino di Pfizer o placebo). Questo doveva essere fatto per preservare lo stato di riservatezza dei partecipanti allo studio e di tutto il personale del sito, incluso lo sperimentatore principale. Tuttavia, a Ventavia, Jackson ha detto al BMJ che le stampe di conferma dell'assegnazione dei farmaci venivano lasciate nelle cartelle dei partecipanti, accessibili al personale in incognito. Come azione correttiva intrapresa a settembre, a due mesi dall'inizio del reclutamento dello studio e con circa 1000 partecipanti già arruolati, le liste di controllo della garanzia di qualità sono state aggiornate con le istruzioni per il personale di rimuovere le assegnazioni dei farmaci dalle cartelle.

In una registrazione di un incontro alla fine di settembre 2020 tra Jackson e due direttori si può sentire un dirigente di Ventavia spiegare che la società non è stata in grado di quantificare i tipi e il numero di errori riscontrati durante l'esame dei documenti di prova per il controllo di qualità. "Nella mia mente, è qualcosa di nuovo ogni giorno", dice un dirigente di Ventavia. "Sappiamo che è significativo."

Ventavia non stava al passo con le richieste di immissione dei dati, mostra un'e-mail inviata da ICON, l'organizzazione di ricerca a contratto con cui Pfizer ha collaborato alla sperimentazione. ICON ha ricordato a Ventavia in un'e-mail di settembre 2020: "L'aspettativa per questo studio è che tutte le questioni vengano affrontate entro 24 ore". ICON ha quindi evidenziato in giallo oltre 100 questioni in sospeso più vecchie di tre giorni. Gli esempi includevano due individui per i quali "Il soggetto ha riportato sintomi/reazioni gravi... Secondo il protocollo, i soggetti che manifestano reazioni locali di Grado 3 devono essere contattati. Si prega di confermare se è stato effettuato un CONTATTO NON PIANIFICATO e aggiornare il modulo corrispondente come appropriato". Secondo il protocollo della sperimentazione sarebbe dovuto avvenire un contatto telefonico "per accertare ulteriori dettagli e determinare se una visita in loco è clinicamente indicata".

Preoccupazione per l'ispezione della FDA

I documenti mostrano che i problemi erano in corso da settimane. In un elenco di "punti d'azione" circolato tra i capi di Ventavia all'inizio di agosto 2020, poco dopo l'inizio del processo e prima dell'assunzione di Jackson, un dirigente di Ventavia ha identificato tre membri dello staff del sito con cui "esaminare il problema del diario elettronico/falsificare i dati, ecc." Uno di loro è stato "consigliato verbalmente di modificare i dati e di non appuntare l'inserimento tardivo", indica una nota.

In diversi punti durante la riunione di fine settembre Jackson e i dirigenti della Ventavia



hanno discusso la possibilità che la FDA si presentasse per un'ispezione (riquadro 1). «Almeno, quando arriverà la FDA, riceveremo una sorta di lettera informativa. . . sappiatelo», ha dichiarato un dirigente.

[Riquadro 1]

Storia di una sorveglianza negligente

Quando si tratta della FDA e delle sperimentazioni cliniche, Elizabeth Woeckner, presidente di Citizens for Responsible Care and Research Incorporated (CIRCARE)³, afferma che la capacità di supervisione dell'agenzia è gravemente carente. Se la FDA riceve un reclamo su una sperimentazione clinica, afferma che raramente l'agenzia ha il personale disponibile per presentarsi e ispezionare. E a volte il controllo arriva troppo tardi.

In un esempio, CIRCARE e l'organizzazione statunitense per la difesa dei consumatori Public Citizen, insieme a dozzine di esperti di sanità pubblica, hanno presentato una denuncia dettagliata alla FDA nel luglio 2018 su una sperimentazione clinica che non è stata conforme alle norme per la protezione dei partecipanti umani⁴. Nove mesi dopo, nell'aprile 2019, un investigatore della FDA ha ispezionato il sito clinico. Nel maggio di quest'anno la FDA ha inviato alla lista di prova una lettera di avvertimento che ha corroborato molte delle affermazioni nelle denunce. Diceva: "Sembra che non abbiate aderito ai requisiti di legge applicabili e alle normative FDA che disciplinano lo svolgimento delle indagini cliniche e la protezione dei soggetti umani"⁵.

"C'è solo una completa mancanza di supervisione delle organizzazioni di ricerca a contratto e delle strutture di ricerca clinica indipendenti", afferma Jill Fisher, professore di medicina sociale presso la Scuola di Medicina all'Università del North Carolina e autrice di 'Medical Research for Hire: The Political Economy of Pharmaceutical Clinical Trials'.

Ventavia e l'FDA

Un ex dipendente della Ventavia ha detto al BMJ che la società era nervosa e si aspettava una verifica federale della sua sperimentazione sul vaccino Pfizer. "Le persone che lavorano nella ricerca clinica sono terrorizzate dalle verifiche della FDA", ha detto Jill Fisher al BMJ, ma ha aggiunto che l'agenzia raramente fa altro oltre ad ispezionare i documenti, di solito mesi dopo la fine di una sperimentazione. "Non so perché abbiano così paura di loro", ha detto. Ma ha detto di essere sorpresa dal fatto che l'agenzia non sia riuscita a ispezionare la Ventavia dopo che un dipendente aveva presentato una denuncia secondo cui avrebbero dovuto indagare su questo", ha detto Fisher.

Nel 2007 l'Ufficio dell'Ispettore Generale del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani ha pubblicato un rapporto sulla sorveglianza da parte della FDA della sperimentazione clinica condotta tra il 2000 e il 2005. Il rapporto ha rilevato che la FDA ha ispezionato solo l'1% dei siti di sperimentazione clinica.⁶ Le ispezioni effettuate dal settore vaccini e biologia della FDA sono diminuiti negli ultimi anni, con solo 50 condotte nell'anno fiscale 2020.⁷



La mattina dopo, il 25 settembre 2020, Jackson ha chiamato la FDA per avvertire delle pratiche scorrette nella sperimentazione clinica di Pfizer a Ventavia. Ha quindi segnalato le sue preoccupazioni in una e-mail all'agenzia. Nel pomeriggio Ventavia ha licenziato Jackson, ritenuta "non adatta", secondo la lettera di allontanamento.

Jackson ha detto al *BMJ* che era la prima volta che veniva licenziata nei suoi 20 anni di carriera nella ricerca.

Preoccupazioni sollevate

Nella sua e-mail del 25 settembre alla FDA, Jackson ha scritto che Ventavia aveva arruolato più di 1000 partecipanti in tre siti. Lo studio completo (registrato con NCT04368728) ha arruolato circa 44 000 partecipanti in 153 siti, che includevano numerose aziende commerciali e centri accademici.

Ha poi elencato una dozzina di preoccupazioni di cui aveva assistito, tra cui:

- Partecipanti collocati in un corridoio dopo l'iniezione e non monitorati dal personale clinico
- Mancanza di follow-up tempestivo dei pazienti che hanno manifestato eventi avversi
- Non vengono segnalate le deviazioni del protocollo
- I vaccini non vengono conservati a temperature adeguate
- Campioni di laboratorio etichettati erroneamente e
- Targeting del personale Ventavia per la segnalazione di questi tipi di problemi.

Nel giro di poche ore Jackson ha ricevuto un'e-mail dalla FDA che la ringraziava per le sue preoccupazioni e la informava che la FDA non poteva commentare alcuna indagine. Pochi giorni dopo Jackson ha ricevuto una chiamata da un ispettore della FDA per discutere il suo rapporto, ma le è stato detto che non potevano essere fornite ulteriori informazioni. Non ha sentito più nulla in relazione al suo rapporto.

Nel documento informativo di Pfizer presentato a una riunione del comitato consultivo della FDA tenutasi il 10 dicembre 2020 per discutere la domanda di Pfizer per l'autorizzazione all'uso di emergenza del suo vaccino contro il covid-19, la società non ha menzionato problemi nel sito di Ventavia.

Il giorno successivo la FDA ha rilasciato l'autorizzazione al vaccino.⁸

Nell'agosto di quest'anno, dopo la piena approvazione del vaccino di Pfizer, la FDA ha pubblicato una sintesi delle sue ispezioni sullo studio cardine dell'azienda. Nove dei 153 siti dello studio sono stati ispezionati. I siti di Ventavia non sono stati elencati tra i nove e negli otto mesi successivi all'autorizzazione di emergenza del dicembre 2020 non sono state effettuate ispezioni nei siti in cui sono stati reclutati gli adulti. L'ufficiale ispettivo della FDA ha osservato: "La parte di integrità e verifica dei dati delle ispezioni BIMO [monitoraggio della ricerca biologica] era limitata perché lo studio era in corso e i dati richiesti per la verifica e il confronto non erano ancora disponibili per l'IND [nuovo farmaco sperimentale]."



Resoconti di altri dipendenti

Negli ultimi mesi Jackson ha riallacciato contatti con diversi ex dipendenti della Ventavia che se ne sono andati o sono stati licenziati dall'azienda. Uno di loro era uno dei funzionari che avevano preso parte alla riunione di fine settembre. In un messaggio di testo inviato a giugno, l'ex funzionario si è scusato dicendo che "tutto ciò di cui ti sei lamentata era azzeccatto".

Due ex dipendenti di Ventavia hanno parlato con il BMJ in modo anonimo per paura di rappresaglie e perdita di prospettive di lavoro nella comunità di ricerca. Entrambi hanno confermato ampi aspetti della denuncia di Jackson. Uno ha affermato di aver lavorato su oltre quattro dozzine di studi clinici nella sua carriera, inclusi molti studi di grandi dimensioni, ma di non avere mai sperimentato un ambiente di lavoro così "disordinato" come con Ventavia sul processo di Pfizer.

"Non ho mai dovuto fare quello che mi chiedevano di fare, mai", ha detto al BMJ. "Sembrava qualcosa di leggermente diverso dal normale, le cose che erano consentite e previste". Ha aggiunto che durante la sua permanenza in Ventavia l'azienda si aspettava un audit federale, ma questo non è mai arrivato.

Dopo che Jackson ha lasciato l'azienda, i problemi sono persistiti in Ventavia, ha detto questo dipendente. In diversi casi Ventavia non aveva abbastanza dipendenti per fare il tampone a tutti i partecipanti allo studio che avevano riportato sintomi simili al covid, per testare l'infezione. Il laboratorio ha confermato che il covid-19 sintomatico era l'endpoint primario dello studio, ha osservato il dipendente. (Un memorandum di revisione della FDA pubblicato nell'agosto di quest'anno afferma che durante l'intera sperimentazione non sono stati prelevati tamponi da 477 persone con casi sospetti di covid-19 sintomatico.)

"Non credo che siano dati puliti", ha detto il dipendente dei dati generati da Ventavia per il processo Pfizer. "È un pasticcio pazzesco."

Un secondo dipendente ha anche descritto un ambiente alla Ventavia diverso da tutti quelli che aveva sperimentato nei suoi 20 anni di ricerca. Ha detto al BMJ che, poco dopo che Ventavia ha licenziato Jackson, la Pfizer è stata informata dei problemi alla Ventavia con la sperimentazione del vaccino e che ha avuto luogo una verifica.

Da quando Jackson ha segnalato problemi con Ventavia alla FDA nel settembre 2020, Pfizer ha assunto Ventavia come subappaltatore di ricerca su altri quattro studi clinici sui vaccini (vaccino covid-19 in bambini e giovani adulti, donne in gravidanza e una dose di richiamo, nonché un RSV sperimentazione sui vaccini; NCT04816643, NCT04754594, NCT04955626, NCT05035212). Il comitato consultivo dei Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie discuterà la sperimentazione del vaccino pediatrico covid-19 il 2 novembre.

1. Bourla A. An open letter from Pfizer chairman and CEO Albert Bourla. Pfizer. <https://www.pfizer.com/news/hot-topics/an-open-letter-from-pfizer-chairman-and-ceo-albert-bourla>.
2. Ventavia. A leading force in clinical research trials. <https://www.ventaviaresearch.com/company>.
3. Citizens for Responsible Care and Research Incorporated (CIRCARE). <http://www.circare.org/corp.htm>.
4. Public Citizen. Letter to Scott Gottlieb and Jerry Menikoff. Jul 2018. <https://www.citizen.org/wpcontent/uploads/2442.pdf>.
5. Food and Drug Administration. Letter to John B Cole MD. MARCS-CMS 611902. May 2021. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warningletters/jon-b-cole-md-611902-05052021>.
6. Department of Health and Human Services Office of Inspector General. The Food and Drug Administration's oversight of clinical trials. Sep 2007. <https://www.oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-06-00160.pdf>.



7. Food and Drug Administration. Bioresearch monitoring. <https://www.fda.gov/media/145858/download>.
8. FDA takes key action in fight against covid-19 by issuing emergency use authorization for first covid-19 vaccine. Dec 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takeskey-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19>.