

Covid-19

Onderzoeker luidt de noodklok over problemen met de juistheid van de resultaten van het Pfizer vaccinonderzoek

Door Paul D. Thacker, onderzoeksjournalist, Madrid, Spanje, thackerpd@gmail.com

Onthullingen rond ondeugdelijke praktijken in een onderzoeksinstelling (op contractbasis) die Pfizer hielp bij de uitvoering van het vaccinonderzoek roepen vragen op over de juistheid van de verzamelde resultaten (en de interpretatie ervan) en over het functioneren van de regulerende (controleerende) instanties.

In het najaar van 2020 schreef de voorzitter en president-directeur van Pfizer, Albert Bourla, een open brief aan de miljarden wereldburgers die hun hoop hadden gevestigd op een veilig en effectief COVID-19-vaccin dat de pandemie zou kunnen beëindigen. 'Zoals ik al eerder aangaf, werken wij met de snelheid van de wetenschap' (oftewel: de huidige begrensde mogelijkheden van de wetenschap beperken de snelheid van het onderzoek - *vertaler*), schreef Bourla, toen hij aan het publiek uitlegde wanneer het de autorisatie van een Pfizervaccin in de VS kon verwachten.²

Maar voor de onderzoekers die dat najaar het Pfizervaccin op verschillende testlocaties in Texas onderzochten, kan de snelheid ten koste zijn gegaan van (1) de zuiverheid van de uit het onderzoek verkregen data en (2) de veiligheid van de patiënten (gerecruteerde deelnemers). Een regiodirecteur van onderzoeksinstelling Ventavia Research Group vertelde het BMJ dat het bedrijf gegevens vervalste, de blinding³ bij patiënten wegnam, onvoldoende getraind personeel inhuurde voor het vaccineren van de deelnemers, en traag handelde bij het monitoren van bijwerkingen (adverse events) die gerapporteerd werden tijdens het belangrijke *fase-3-onderzoek* (hoe goed werkt het in vergelijking met bestaande medicijnen - *vertaler*). Medewerkers die verantwoordelijk waren voor de kwaliteitscontrole waren *overweldigd* door het grote aantal problemen dat ze tegenkwamen. Nadat Ventavia herhaaldelijk op deze problemen gewezen was, stuurde de regiodirecteur (voor de taalfreaks: -directrice), Brook Jackson, via e-mail een klacht over de praktijken bij Ventavia naar de FDA⁴ (US Food and Drug Administration). Ventavia *ontsloeg haar nog dezelfde dag*. Jackson overhandigde het BMJ vervolgens tientallen interne bedrijfsdocumenten, foto's, audio-opnames en e-mails.

Slecht laboratoriummanagement

Op zijn website noemt Ventavia zichzelf de grootste klinische privé-onderzoeksinstelling in Texas. Ventavia heeft op zijn website ook een lijst gepubliceerd met onderscheidingen voor contractwerk.⁵ Maar Jackson vertelde het BMJ dat in de twee weken (in september 2020) dat zij bij Ventavia werkte zij haar superieuren bij de FDA meer dan eens had ingelicht over het slechte laboratoriummanagement en de problemen met patiëntveiligheid en data-integriteit. Jackson was een goed getrainde 'auditor klinisch onderzoek' die ook al eens een positie als operationeel directeur had bekleed en die toen ze bij Ventavia begon 15 jaar ervaring met zich meebracht als manager van klinische onderzoeken. Omdat ze zich eraan

¹ Dick Bijl (President International Society of Drug Bulletins) zegt over dit artikel op LinkedIn: 'Een van de grootste criminele organisaties ter wereld wordt weer eens doorgelicht. Uitstekend artikel. Pfizer stond jarenlang in de top 3 van bedrijven die de hoogste boetes kregen voor illegale praktijken. Zij vonden het niet ethisch om de controlegroep in hun coronavaccin-onderzoek niet te vaccineren. En de registratieautoriteiten keurden dat goed, want zij vonden het ook niet ethisch dat deze fabrikant inkomsten zou mislopen ... Dit is ongeveer de situatie waarin we nu leven. Uiteraard heeft Pfizer iedereen weer bedonderd.'

² 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>.

³ Bij blinding weten de betrokkenen niet wie het medicijn en wie het placebo krijgt. Als die opgeheven wordt, weten betrokkenen dat dus wel.

⁴ De Food and Drug Administration is het Amerikaanse agentschap dat de kwaliteit van voedsel en medicijnen controleert.

⁵ Ventavia. *A leading force in clinical research trials*. <https://www.ventaviaresearch.com/company>.

ergerde dat Ventavia de problemen niet oppakte, documenteerde Jackson 's avond laat een keer verschillende overtredingen van de protocollen en werkinstructies door foto's te nemen met haar mobiele telefoon. Op een van de foto's die ze deelde met het BMJ kun je gebruikte injectienaalden zien die in een plastic biohazardzak (voor biologisch gevaarlijk afval) waren gedaan in plaats van in een stevige kunststof container voor scherpe voorwerpen. Een andere foto toonde vaccinverpakkingsmaterialen met daarop de identificatienummers van de deelnemers (open en bloot voor iedereen zichtbaar), waardoor de blinding van de deelnemers opgeheven zou kunnen worden. Leidinggevend bij Ventavia ondervroegen Jackson later echter alleen over het nemen van de foto's ...

Vroege, onopzettelijke opheffing van de blinding heeft wellicht op veel bredere schaal plaatsgevonden. Volgens de opzet van het onderzoek (het protocol) waren ongeblindeerde medewerkers verantwoordelijk voor het voorbereiden en toedienen van het onderzoeksmiddel (het Pfizervaccin of het placebo). Dit werd gedaan om de blinding van de deelnemers en alle andere medewerkers (inclusief de hoofdonderzoeker) in de instelling in stand te houden. Maar bij Ventavia, zo zei Jackson tegen het BMJ, werden printouts van 'bevestigingen van medicijntoewijzing' in de patiëntenkaarten achtergelaten, waartoe geblindeerd personeel toegang had. Om dat probleem op te lossen werden in september 2020, twee maanden na de start van het recruterende van deelnemers (er hadden zich al 1000 mensen aangemeld), de quality checklists aangepast met instructies voor medewerkers om de medicijntoewijzingen van de patiëntenkaarten te verwijderen.

In een audio-opname van een gesprek dat eind september 2020 plaatsvond tussen Jackson en twee directeuren, kun je een Ventaviabestuurder horen uitleggen dat het bedrijf niet in staat was om de typen en aantallen fouten die zij vonden toen zij de onderzoekspapieren onderzochten t.b.v. de kwaliteitscontrole, te kwantificeren. 'In mijn beleving', zei een Ventaviabestuurder, 'is er elke dag wel weer wat nieuws.' 'We weten dat het een behoorlijk aantal is.'

Ventavia hield geen goed toezicht op data-entry⁶, zo bleek uit een e-mail van ICON, de onderzoeksinstelling waarmee Pfizer voor de tijd van het vaccinonderzoek een samenwerkingsverband was aangegaan. In september 2020 herinnerde ICON Ventavia in een e-mail aan de vereiste werkwijze: 'Voor deze studie verwachten wij dat alle ingevoerde records binnen 24 uur behandeld worden.' ICON selecteerde honderd onbehandelde records die ouder dan drie dagen waren. Twee records betroffen twee individuen die 'ernstige symptomen/reacties na vaccinatie rapporteerden'. Het protocol vereist dat met deelnemers die 'graad 3 lokale reacties'⁷ hebben gekregen contact opgenomen moet worden. Bevestig alstublieft of er een ONGEPLAND CONTACT is geweest en update het corresponderende formulier dienovereenkomstig.' Volgens het onderzoeksprotocol had er telefonisch contact opgenomen moeten worden 'om aanvullende details te verkrijgen en om klinisch te bepalen of een bezoek aan de onderzoeksinstelling nodig was'.

Zorgen over een eventuele FDA-inspectie

Documenten laten zien dat de problemen al weken speelden. In een lijst met actiepunten die al sinds begin augustus 2020 circuleerde onder de leidinggevend van Ventavia, kort nadat het onderzoek begon en nog voordat Jackson ingehuurd was, selecteerde een van de leidinggevend drie personeelsleden in de instelling om zich bezig te houden met bijvoorbeeld E-dagboekkwesities⁸, *datavervalsing*, etc. Een van hen werd 'woordelijk geadviseerd om bepaalde gegevens te *veranderen en laat ingevoerde gegevens niet te noteren*', aldus een notitie.

Op verschillende momenten tijdens dat gesprek (eind september) tussen Jackson en de leidinggevend van Ventavia spraken zij over de mogelijkheid van een inspectie door de FDA (zie box 1). 'We krijgen in elk geval een brief met informatie, wanneer de FDA dan hier komt, weten het', zei een leidinggevende.

Volgende pagina: Box 1

⁶ Het invoeren en verwerken van gegevens vanuit (hand) geschreven formulieren en andere documenten zodat ze digitaal opgeslagen en gebruikt kunnen worden (bron definitie: Standard Operation Procedure - STZ SOP: U5 Datamanagement Rijnstate Ziekenhuis).

⁷ 'Graad 3'-adverse events worden gezien als ernstig, waarbij het uitvoeren van de normale dagelijkse activiteiten niet meer mogelijk is.

⁸ Een elektronisch dagboek of E-dagboek wordt bij medisch onderzoek gebruikt voor patiënten zodat zij online gegevens kunnen invoeren over welke symptomen ze op welke tijdstippen al dan niet hebben of hadden. Die gegevens worden opgenomen in hun patiëntendossier.

Box 1

Een geschiedenis van nalatigheid en gebrekkig toezicht

Wat betreft de FDA en klinische onderzoeken zegt Elizabeth Woeckner, president van Citizens for Responsible Care and Research (CIRCARE)⁹, dat ‘de toezichtscapaciteit van het agentschap (het aantal controleurs) sterk afgenomen is’. ‘Als de FDA een klacht ontvangt over een klinisch onderzoek’, zegt ze, ‘heeft het agentschap zelden controleurs beschikbaar die een locatie kunnen bezoeken en inspecteren. En soms vindt de inspectie gewoon veel te laat plaats.’

Een voorbeeld: CIRCARE en de Amerikaanse Consumentenvereniging Public Citizen dienden samen met tientallen gezondheidswetenschappers in juli 2018 een klacht in bij de FDA over een klinisch onderzoek waarin de onderzoekers zich niet hielden aan de regels die waren opgesteld ter bescherming van de menselijke deelnemers.¹⁰ Negen maanden later, in april 2019, inspecteerde een FDA-inspecteur de klinische locatie. In mei 2021 stuurde de FDA de hoofdonderzoeker een brief met de mededeling dat veel van de klachten gegrond waren. Er stond o.a. in: ‘Het lijkt erop dat u zich niet houdt aan veel van de toepasselijke wettelijk voorgeschreven eisen en FDA-voorschriften m.b.t. de uitvoering van klinisch onderzoek en m.b.t. de bescherming van menselijke studie-objecten.’¹¹

‘Er is een totaal gebrek aan toezicht op contracters (ingehuurde onderzoeksinstellingen) en onafhankelijke klinische onderzoekslocaties’, zegt Jill Fisher, hoogleraar Sociale Gezondheidswetenschappen aan de Universiteit van North Carolina (Faculteit Geneeskunde) en auteur van *Medical Research for Hire: The Political Economy of Pharmaceutical Clinical Trials*.¹²

Ventavia en de FDA

Een voormalige Ventaviamedewerker vertelde het BMJ dat het bedrijf nerveus was en een FDA-audit van zijn Pfizer vaccinonderzoek verwachtte.

‘Mensen die klinisch onderzoek doen, zijn vreselijk bang voor FDA-audits’, zei Jill Fisher tegen het BMJ, maar ze voegde eraan toe dat het agentschap zelden meer doet dan papierwerk nakijken, veelal maanden nadat het klinisch onderzoek al is afgerond. ‘Ik weet niet waarom ze zo bang voor hen zijn’, zei ze. Maar ze was wel verbaasd dat de FDA geen onderzoek deed naar Ventavia nadat een medewerker een klacht had ingediend. ‘Je zou toch denken dat als er een duidelijke en betrouwbare klacht wordt ingediend, de FDA die moet onderzoeken’, zei Fisher.

In 2007 publiceerde het Amerikaanse Ministerie van Volksgezondheid en Welzijn een rapport over het FDA-toezicht op klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd tussen 2001 en 2005. Uit dat rapport blijkt dat de FDA maar 1 procent van de onderzoekslocaties had bezocht.¹³ Inspecties uitgevoerd door de FDA Vaccin en Biologics¹⁴ Afdeling zijn de afgelopen jaren drastisch verminderd. In 2020 waren het er slechts 50.¹⁵

De volgende ochtend, 25 september 2020, belde Jackson de FDA om te waarschuwen voor onzuivere praktijken in het klinisch onderzoek bij Ventavia. Ze somde toen haar zorgen op in een e-mail aan de FDA. Nog voor het einde van de werkdag werd ze door Ventavia ontslagen. In de ontslagbrief stond dat Jackson ‘niet goed paste’ bij het bedrijf ... Jackson vertelde het BMJ dat ze in de 20 jaar dat ze klinisch onderzoek had gedaan nog *nooit* ontslagen was.

⁹ Vertaling: Burgers voor Verantwoordelijke Zorg en Onderzoek. <http://www.circare.org/corp.htm>.

¹⁰ Public Citizen. *Brief aan Scott Gottlieb en Jerry Menikoff*, juli 2018. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2442.pdf>.

¹¹ Food and Drug Administration, *Brief aan John B. Cole MD*, MARCS-CMS 611902, mei 2021.

<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/jon-b-cole-md-611902-05052021>.

¹² Vertaling titel: *Medisch onderzoek te koop. De politiek-economische invloed op farmaceutische klinische onderzoeken*.

¹³ Ministerie van Volksgezondheid en Welzijn. *Het FDA-toezicht op klinische onderzoeken*, september 2007.

<https://www.oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-06-00160.pdf>.

¹⁴ Tot de ‘biologics’ of biologische medicijnen kunnen gerekend worden: vaccins, bloed en bloedcomponenten, allergenen, lichaamscellen, genetherapie, weefsels en recombinante therapeutische eiwitten. In de meeste gevallen zijn het eiwitten (meestal antilichamen) die werkzaam tegen tegen een of meerdere ontstekings-eiwitten. Biologics blokkeren de werking van deze ontstekings-eiwitten.

¹⁵ Food and Drug Administration, *Bioresearch monitoring*. <https://www.fda.gov/media/145858/download>.

Een lijst met zorgen

In haar e-mail van 25 september aan de FDA schreef ze dat Ventavia meer dan 1000 deelnemers had geworven die over drie locaties verspreid waren. Voor het volledige onderzoek (geregistreerd onder nummer [NCT04368728](#)) recruteerde Pfizer ongeveer 44.000 deelnemers die over 153 locaties verspreid werden. Onder die 153 locaties bevonden zich veel commerciële bedrijven en academische centra. Ze noemde toen 12 problemen bij Ventavia waar ze zich zorgen over maakte, waaronder deze:

1. Deelnemers werden na hun vaccinatie op de gang gezet, zonder gemonitord te worden door klinisch personeel.
2. Geen tijdige follow-up (nacontrole) van patiënten die bijwerkingen rapporteerden.
3. Het afwijken van protocollen werd niet altijd gemeld.
4. Vaccins werden niet altijd op de juiste temperatuur bewaard.
5. Onjuist gelabelde laboratoriummonsters.
6. Ventaviamedewerkers die dit soort problemen rapporteerden, werden lastiggevallen.

Binnen enkele uren kreeg Jackson een e-mail van de FDA waarin zij werd bedankt voor het melden van haar zorgen, maar dat de FDA op dat moment niet kon zeggen of er een onderzoek zou volgen en wat voor onderzoek dat dan zou zijn. Enkele dagen later werd ze gebeld door een FDA-inspecteur om het rapport met haar te bespreken, maar deze voegde eraan toe dat op dat moment geen verdere informatie over een eventueel onderzoek kon worden gegeven. De inspecteur ging niet inhoudelijk in op haar rapport.

In de documenten die Pfizer tijdens een vergadering van een FDA Adviescommissie op 10 december 2020 overlegde, toen de noodvergunning voor Pfizers COVID-19-vaccin besproken werd, maakte het bedrijf *geen enkele melding* van de problemen op de Ventavialocatie. De volgende dag keurde de FDA het vaccin goed.¹⁶

In augustus 2021, nadat het Pfizervaccin volledig goedgekeurd was, publiceerde de FDA een samenvatting van de uitgevoerde inspecties tijdens het zo belangrijke vaccinonderzoek van Pfizer. Slechts 9 van de 153 locaties waren geïnspecteerd. De locaties van Ventavia bevonden zich niet onder die 9, en er hadden geen inspecties plaatsgevonden op locaties waar volwassenen gerecruteerd waren in de acht maanden na de afgifte van de noodvergunning op 20 december 2020. De ambtenaar van de FDA-inspectie merkte op: 'De data-integriteit en het verificatieproces van de BIMO-inspecties (bio-research monitoring) waren beperkt omdat de studie nog gaande was, en de data nodig voor verificatie en vergelijking waren nog niet beschikbaar voor de IND (Investigational New Drug Application¹⁷).'

Verhalen van andere Ventaviamedewerkers

In de afgelopen maanden heeft Jackson contact opgenomen met verschillende oud-Ventaviamedewerkers die allemaal ontslagen of uit eigen beweging vertrokken waren. Een van die oud-medewerkers was een leidinggevende die deelgenomen had aan de eerder genoemde vergadering van eind september 2020. In een sms-bericht dat deze leidinggevende in juni (2021) verzonden had, bood hij zijn excuses aan met de woorden: 'Al je klachten waren volkomen gegrond.'

Twee voormalige Ventaviamedewerkers spraken anoniem met het BMJ uit angst voor represailles en het verlies van toekomstperspectief (geen baan meer kunnen krijgen) in de nauw verweven onderzoekswereld. Beide oud-medewerkers bevestigden in brede zin de geldigheid van Jacksons klachten. Een van hen zei dat ze aan meer dan 48 klinische onderzoeken had meegewerkt, inclusief veel zeer grote onderzoeken, maar dat ze nog nooit eerder in zo'n onbesuisde, overijlde, hals over kop-omgeving had gewerkt als tijdens het Pfizer vaccinonderzoek bij Ventavia.

'Wat zij mij vroegen te doen, heb ik nog nooit eerder hoeven te doen', zei ze tegen het BMJ. 'Het kwam allemaal *anders dan normaal* over wat betreft de dingen die toegestaan en verwacht werden.' Ze voegde eraan toe dat in de periode dat zij er werkte Ventavia een audit van de FDA verwachtte, maar dat die nooit kwam.

¹⁶ De FDA nam op 20 december 2020 een belangrijke beslissing in de strijd tegen COVID-19 door een noodvergunning af te geven voor het eerste COVID-19-vaccin.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19>

¹⁷ Nieuwe medicijnen moeten het IND-programma van de FDA doorlopen voordat een farmaceut mag beginnen met (1) menselijke klinische studies en (2) het verzenden van experimentele medicijnen naar alle staten binnen de VS.

‘Nadat Jackson het bedrijf verliet, bleven de problemen bij Ventavia voortduren’, zei deze medewerker. In enkele gevallen had Ventavia niet genoeg personeel om bij alle onderzoeksdeelnemers neus- en keelwabs af te nemen (deelnemers die COVID-19-achtige symptomen rapporteerden) om ze te kunnen testen op een eventuele infectie. Het primaire eindpunt¹⁸ van het onderzoek was ‘door het laboratorium bevestigde symptomatische COVID-19’, merkte deze medewerker op. (In een FDA review-memorandum gepubliceerd in augustus 2021 wordt vermeld dat gedurende het hele vaccinonderzoek bij 477 verdachte individuele gevallen van symptomatische COVID-19 geen swabs afgenomen zijn.)

‘Ik denk niet dat er sprake was van goede, zuivere data’, zegt deze oud-medewerker over de data die Ventavia genereerde voor het Pfizeronderzoek. ‘Het was een grote puinzooi.’

Een tweede oud-medewerker gaf ook aan dat haar ervaringen bij Ventavia ‘in geen enkel opzicht te vergelijken waren met de ervaringen die ze in haar 20-jarige loopbaan had opgedaan in andere onderzoekslocaties’. Ze vertelde het BMJ dat kort na het ontslag van Jackson *Pfizer* op de hoogte was gesteld van de problemen met het vaccinonderzoek op de Ventavia-locatie en dat er toen een audit plaatsvond.

Ook nadat Jackson in september 2020 de FDA had geïnformeerd over de problemen bij Ventavia, huurde *Pfizer* Ventavia gewoon weer in voor vier andere vaccinonderzoeken (COVID-19-vaccins voor kinderen, jongvolwassenen, zwangere vrouwen, een boosterdosering en een RSV¹⁹-vaccinonderzoek: [NCT04816643](#), [NCT04754594](#), [NCT04955626](#), [NCT05035212](#)).

De Adviescommissie van het Centers for Disease Control and Prevention (CDC²⁰) zal zoals het er nu naar uitziet op 2 november het COVID-19-vaccinonderzoek voor kinderen bespreken.

Herkomst artikel

In opdracht, extern peer-reviewed.

Conflicterende belangen

Paul D. Thacker is dubbel gevaccineerd met het Pfizer vaccin.

Vertaald en waar nodig van aanvullende voetnoten voorzien door E. W. J. Maatkamp

¹⁸ Het primaire eindpunt van een klinische proef is het eindpunt waarvoor de proef wordt aangedreven. Een klinische proef zal gewoonlijk een primair eindpunt definiëren of specificeren als een maatstaf die zal worden beschouwd als het succes van de therapie die wordt uitgetoetst (bijv. ter rechtvaardiging van een marketinggoedkeuring). Men kijkt bijvoorbeeld naar het aantal doden of het verschil in overlevingskans tussen de behandelde groep en de controlegroep. Het primaire eindpunt zou dus een statistisch significante verbetering van de totale overleving (OS) kunnen zijn. Vanuit [het perspectief van de FDA](#) is het primaire eindpunt het enige resultaat dat telt om vast te stellen of een onderzoek succesvol is of gefaald heeft.

¹⁹ RSV of Respiratoir Syncytiaal Virus is een veelvoorkomend en zeer besmettelijk virus dat infecties aan de luchtwegen veroorzaakt en is de meest voorkomende oorzaak van ernstige luchtweginfecties bij baby's en kinderen onder de vier jaar.

²⁰ Nederlands: Centrum voor Ziektecontrole en Preventie.