

La FDA pensa che questi dati giustifichino la prima piena approvazione di un vaccino contro il covid-19?

23 agosto 2021

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

La FDA dovrebbe richiedere studi adeguati e controllati con follow-up a lungo termine e rendere i dati disponibili pubblicamente, prima di concedere la piena approvazione ai vaccini covid-19, afferma Peter Doshi

Il 28 luglio 2021, Pfizer e BioNTech hanno [pubblicato risultati aggiornati](#) per la loro sperimentazione di fase 3 sul vaccino covid-19 in corso. La pre stampa è arrivata quasi un anno dopo l'inizio della sperimentazione storica e quasi quattro mesi da quando le aziende hanno annunciato [stime di efficacia del vaccino "fino a sei mesi"](#).

Ma qui non troverai dati di follow-up a 10 mesi. Sebbene la pre stampa sia nuova, i risultati che contiene non sono particolarmente aggiornati. In effetti, il documento si basa sulla stessa data di cut-off dei dati (13 marzo 2021) del [comunicato stampa](#) del [1 aprile](#) e il suo risultato di efficacia principale è identico: 91,3% (95% CI da 89,0 a 93,2) efficacia del vaccino contro il covid sintomatico -19 fino a "fino a sei mesi di follow-up".

La pre stampa di 20 pagine è importante perché rappresenta il resoconto pubblico più dettagliato dei [dati di prova chiave presentati da Pfizer](#) alla ricerca della prima "approvazione completa" al mondo di un vaccino contro il coronavirus da parte della Food and Drug Administration. Merita un attento esame.

L'elefante chiamato "immunità calante"

Dalla fine dell'anno scorso, abbiamo sentito dire che i vaccini di Pfizer e Moderna sono "efficaci al 95%" con un'efficacia ancora maggiore contro le malattie gravi (["efficaci al 100%"](#), ha affermato Moderna).

Qualunque cosa si pensi alle affermazioni "Efficace al 95%" (i miei pensieri sono [qui](#)), anche i commentatori più entusiasti hanno riconosciuto che misurare l'efficacia del vaccino due mesi dopo la somministrazione dice poco su quanto durerà l'immunità indotta dal vaccino. "Guarderemo molto attentamente alla durata della protezione", ha dichiarato lo scorso dicembre al comitato consultivo della FDA il [vicepresidente senior di Pfizer William Gruber](#), autore della [recente pre stampa](#).

La preoccupazione, ovviamente, era la diminuzione dell'efficacia nel tempo. "L'immunità calante" è un [problema noto per i vaccini antinfluenzali](#), con alcuni studi che mostrano un'efficacia vicina allo zero dopo soli tre mesi, il che significa che un vaccino preso in anticipo potrebbe alla fine non fornire alcuna protezione quando arriva la "stagione influenzale" alcuni mesi dopo. Se l'efficacia del vaccino diminuisce nel tempo, la domanda cruciale diventa quale livello di efficacia fornirà il vaccino quando una persona è effettivamente esposta al virus? A differenza dei vaccini covid, le [prestazioni del vaccino antinfluenzale](#) sono sempre state valutate su un'intera stagione, non su un paio di mesi.

E così i recenti rapporti del Ministero della Salute israeliano hanno attirato la mia attenzione. Nel [primi di luglio](#), hanno riferito che l'efficacia contro l'infezione e la malattia sintomatica "è sceso al 64%." Alla fine di luglio era sceso al [39%](#), dove Delta è il ceppo dominante. Questo è molto basso. Per il contesto, l'[aspettativa della FDA](#) è di "almeno il 50%" di efficacia per qualsiasi vaccino approvabile.

Ora Israele, che usava quasi esclusivamente il vaccino Pfizer, ha iniziato a somministrare una terza dose di "richiamo" a [tutti gli adulti sopra i 40 anni](#). E a partire dal 20 settembre 2021, gli Stati Uniti prevedono di seguire l'esempio per [tutti gli adulti "completamente vaccinati"](#) otto mesi dopo la seconda dose.

Delta potrebbe non essere responsabile

Inserisci la pre stampa di Pfizer. Dato che un RCT riporta "fino a sei mesi di follow-up", è degno di nota il fatto che la prova della diminuzione dell'immunità fosse già visibile nei dati entro il cut-off dei dati del 13 marzo 2021.

"Dal suo picco post-dose 2", [scrivono gli autori](#) dello [studio](#), "la VE osservata [efficacia del vaccino] è diminuita". Dal 96% al 90% (da due mesi a <4 mesi), poi all'84% (IC 95% da 75 a 90) "da quattro mesi al cut-off dei dati", che, secondo i miei calcoli (vedi nota a piè di pagina fine del pezzo), avvenne circa un mese dopo.

Ma sebbene queste informazioni aggiuntive fossero disponibili per Pfizer ad aprile, non sono state pubblicate fino alla fine di luglio.

Ed è difficile immaginare come la variante Delta possa svolgere un ruolo reale qui, poiché il [77% dei partecipanti alla sperimentazione](#) proveniva dagli Stati Uniti, dove [Delta non è stata fondata](#) fino a mesi dopo il cut-off dei dati.

L'efficacia in calo ha il potenziale per essere molto più di un piccolo inconveniente; può cambiare drasticamente il calcolo rischio-beneficio. E qualunque sia la sua causa - proprietà intrinseche del vaccino, circolazione di nuove varianti, una combinazione delle due o qualcos'altro - la linea di fondo è che i vaccini devono essere efficaci.

Fino a quando nuovi studi clinici non dimostreranno che i booster aumentano l'efficacia oltre il 50%, senza aumentare gli eventi avversi gravi, non è chiaro se la serie a 2 dosi soddisfi anche lo standard di approvazione della FDA a sei o nove mesi.

La pre stampa "sei mesi" basata sul 7% dei partecipanti allo studio che sono rimasti ciechi a sei mesi

Il timepoint di efficacia finale riportato nella pre stampa di Pfizer è "da quattro mesi al cut-off dei dati". L'intervallo di confidenza qui è più ampio rispetto ai precedenti punti temporali perché solo la metà dei partecipanti allo studio (53%) ha raggiunto il traguardo dei quattro mesi e il follow-up medio è di circa 4,4 mesi (vedi nota a piè di pagina).

Tutto questo è successo perché a [partire dallo scorso dicembre](#), Pfizer ha permesso a tutti i partecipanti allo studio di essere formalmente scoperti e ai destinatari del placebo di essere vaccinati. Entro il 13 marzo 2021 (data cut-off), il 93% dei partecipanti allo studio (41.128 su 44.060; [Fig 1](#)) non era in cieco, entrando

ufficialmente nel "follow-up in aperto". (Idem per Moderna: a metà aprile, il [98% dei destinatari del placebo era stato vaccinato](#).)

Nonostante il riferimento a "sei mesi di sicurezza ed efficacia" nel titolo del preprint, il documento riporta solo l'efficacia del vaccino "fino a sei mesi", ma [non da sei mesi](#). Questa non è semantica, in quanto risulta che solo il 7% dei partecipanti allo studio ha effettivamente raggiunto sei mesi di follow-up in cieco ("l'8% dei destinatari di BNT162b2 e il 6% dei destinatari del placebo hanno avuto un follow-up ≥ 6 mesi dopo la dose 2".) Quindi, nonostante questo preprint appaia un anno dopo l'inizio della sperimentazione, non fornisce dati sull'efficacia del vaccino negli ultimi sei mesi, che è il periodo in cui Israele afferma che l'efficacia del vaccino è scesa al 39%.

È difficile immaginare che il <10% dei partecipanti allo studio che è rimasto cieco a sei mesi (che presumibilmente è ulteriormente diminuito dopo il 13 marzo 2021) potrebbe costituire un campione affidabile o valido per produrre ulteriori risultati. E la pre stampa non riporta alcun confronto demografico per giustificare analisi future.

malattia grave

Con gli Stati Uniti inondati di notizie sull'aumento dei casi della variante Delta, anche tra i "completamente vaccinati", il profilo di efficacia del vaccino è in discussione. Ma alcuni commentatori medici stanno consegnando un messaggio ottimista. L'ex commissario della FDA Scott Gottlieb, che fa parte del consiglio di amministrazione di Pfizer, ha [dichiarato](#): "Ricorda, la premessa originale alla base di questi vaccini era [sic] che avrebbero sostanzialmente ridotto il rischio di morte e gravi malattie e ospedalizzazione. E questi erano i dati che sono emersi dagli studi clinici iniziali".

Tuttavia, gli studi [non](#) sono [stati progettati per studiare malattie gravi](#). Nei dati che hanno supportato l'EUA di Pfizer, [la società stessa ha](#) caratterizzato i risultati dell'endpoint "grave covid-19" come "prova preliminare". I numeri dei ricoveri ospedalieri non sono stati riportati e si sono verificati [zero decessi per covid-19](#).

Nella pre stampa, viene riportata un'elevata efficacia contro "covid-19 grave" in base a tutto il tempo di follow-up (un evento nel gruppo vaccinato vs 30 nel placebo), ma il numero di ricoveri ospedalieri non è riportato quindi non lo sappiamo quale, se presente, di questi pazienti era abbastanza malato da richiedere un trattamento ospedaliero. (Nello studio di Moderna, i dati dello scorso anno hanno mostrato che 21 dei 30 casi di "covid-19 grave" non sono stati ricoverati in ospedale; [Tabella S14](#)).

E sulla prevenzione della morte per covid-19, ci sono troppo pochi dati per trarre conclusioni: un totale di [tre decessi correlati al covid-19](#) (uno sul vaccino, due sul placebo). Ci sono stati 29 decessi totali durante il follow-up in cieco (15 nel braccio del vaccino; 14 nel placebo).

La domanda cruciale, tuttavia, è se l'efficacia in calo osservata nei dati dell'endpoint primario si applichi anche all'efficacia del vaccino contro le malattie gravi. Sfortunatamente, la nuova pre stampa di Pfizer non riporta i risultati in un modo che consenta di valutare questa domanda.

Approvazione imminente senza trasparenza dei dati o addirittura una riunione del comitato consultivo?

Lo scorso dicembre, con dati limitati, la FDA ha concesso al vaccino di Pfizer un EUA, consentendo l'accesso a tutti gli americani che ne volevano uno. Ha inviato un chiaro messaggio che la FDA potrebbe sia affrontare l'enorme domanda di vaccini senza compromettere la scienza. Una "piena approvazione" potrebbe rimanere un livello elevato.

Ma eccoci qui, con la FDA che, secondo quanto riferito, è [sul punto di concedere una licenza di marketing a 13 mesi dall'inizio dello studio cardine di due anni ancora in corso](#), senza dati riportati oltre il 13 marzo 2021, efficacia poco chiara dopo sei mesi a causa dello smascheramento, prove di protezione in calo indipendentemente dalla variante Delta e segnalazione limitata dei dati di sicurezza. (I rapporti prestampati "diminuzione dell'appetito, letargia, astenia, malessere, sudorazione notturna e iperidrosi erano nuovi eventi avversi attribuibili a BNT162b2 non precedentemente identificati nei rapporti precedenti", ma non forniscono tabelle di dati che mostrino la frequenza di questi o altri eventi avversi.)

Non aiuta le cose che la [FDA ora dica che non convocherà il suo comitato consultivo](#) per discutere i dati prima di approvare il vaccino di Pfizer. (Lo scorso agosto, per affrontare l'esitazione del vaccino, l'agenzia si era "[impegnata a utilizzare un comitato consultivo](#) composto da esperti indipendenti per garantire che le deliberazioni sull'autorizzazione o sulla concessione di licenze fossero trasparenti per il pubblico.")

Prima della pre stampa, la mia opinione, insieme a un gruppo di circa 30 medici, scienziati e sostenitori dei pazienti, era che c'erano semplicemente [troppe domande aperte](#) su tutti i vaccini covid-19 per supportare l'approvazione di uno quest'anno. La pre stampa, purtroppo, ha affrontato pochissime di queste domande aperte e ne ha sollevate di nuove.

Ribadisco il [nostro appello](#) : "rallenta e fai la scienza giusta: non c'è motivo legittimo per affrettarsi a concedere una licenza a un vaccino contro il coronavirus".

La FDA dovrebbe chiedere alle aziende di completare il follow-up di due anni, come originariamente previsto (anche senza un gruppo placebo, si può ancora imparare molto sulla sicurezza). Dovrebbero richiedere studi adeguati e controllati che utilizzino i risultati dei pazienti nella popolazione ormai consistente di persone che si sono riprese dal covid. E le autorità di regolamentazione dovrebbero rafforzare la fiducia del pubblico contribuendo a garantire che tutti possano [accedere ai dati sottostanti](#).

Peter Doshi, redattore capo del BMJ.

Interessi in competizione: ho aiutato a organizzare la Coalition Advocating for Adequately Licensed Medicines (CAALM), che ha [formalmente presentato una petizione alla FDA](#) per astenersi dall'approvare completamente qualsiasi vaccino contro il covid-19 quest'anno (docket [FDA-2021-P-0786](#)). Un elenco completo degli interessi concorrenti è disponibile [qui](#).

Provenienza: su commissione; revisione paritaria esterna.

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Nota a piè di pagina: i calcoli in questo articolo sono i seguenti. "Circa 1 mese" nell'ultimo mese 4 si basa sull'ultima riga della Fig 2 nella pre stampa: $1030/12670*12 = 0,98$ mesi (gruppo vaccino) e $895/11802*12 = 0,91$ mesi (gruppo placebo). Il "53%" si basa sulla Fig 2: $(12670+11802)/(23040+23037)$. "4,4 mesi" si basa sulla media di $8412/22505*12 = 4,5$ (vaccino) e $8124/22434*12 = 4,3$ (placebo) nella Fig 2.