

Peter Doshi: I vaccini "efficaci al 95%" di Pfizer e Moderna: abbiamo bisogno di maggiori dettagli e dati grezzi

4 gennaio 2021

Cinque settimane fa, quando ho [sollevato domande](#) sui risultati delle sperimentazioni sui vaccini covid-19 di Pfizer e Moderna, tutto ciò che era di pubblico dominio erano i [protocolli di studio](#) e [alcuni comunicati stampa](#). Oggi, due [di riviste pubblicazioni](#) e circa 400 pagine di dati di riepilogo sono disponibili sotto forma di [molteplici relazioni presentate dalla](#) e [per la FDA](#) prima dell'autorizzazione di emergenza dell'agenzia di vaccino mRNA di ogni azienda. Mentre alcuni dei dettagli aggiuntivi sono rassicuranti, altri no. Qui delinea nuove preoccupazioni circa l'attendibilità e la significatività dei risultati di efficacia riportati.

"Suspected covid-19"

Tutta l'attenzione si è concentrata sui risultati di efficacia drammatici: Pfizer ha riportato 170 casi di covid-19 confermati PCR, suddivisi da 8 a 162 tra i gruppi vaccinati e placebo. Ma questi numeri erano sminuiti da una categoria di malattia chiamata "sospetto covid-19", quelli con covid-19 sintomatico che non erano confermati dalla PCR. Secondo [il rapporto della FDA sul vaccino della Pfizer](#), ci sono stati "3410 casi totali di covid-19 sospetti ma non confermati nella popolazione complessiva dello studio, 1594 si sono verificati nel gruppo vaccino contro 1816 nel gruppo placebo".

Con 20 volte più casi sospetti rispetto a quelli confermati, questa categoria di malattia non può essere ignorata semplicemente perché non c'è stato un risultato positivo del test PCR. Anzi, questo rende ancora più urgente capire. Una stima approssimativa dell'efficacia del vaccino contro lo sviluppo di sintomi di covid-19, con o senza un risultato positivo del test PCR, sarebbe una riduzione del rischio relativo del 19% (vedi nota a piè di pagina), molto al di sotto della soglia di efficacia del 50% per l'autorizzazione fissata [dalle autorità di regolamentazione](#). Anche dopo la rimozione dei casi verificatisi entro 7 giorni dalla vaccinazione (409 sul vaccino Pfizer vs 287 sul placebo), che dovrebbe includere la maggior parte dei sintomi dovuti alla reattogenicità del vaccino a breve termine, l'efficacia del vaccino rimane bassa: 29% (vedi nota a piè di pagina).

Se molti o la maggior parte di questi casi sospetti riguardassero persone che avevano un risultato del test PCR falso negativo, ciò diminuirebbe drasticamente l'efficacia del vaccino. Ma considerando che le malattie simil-influenzali [hanno sempre avuto una miriade di cause](#) - rhinovirus, virus influenzali, altri coronavirus, adenovirus, virus respiratorio sinciziale, ecc. - alcuni o molti dei casi sospetti di covid-19 potrebbero essere dovuti a un diverso agente causale.

Ma perché l'eziologia dovrebbe essere importante? Se coloro che hanno sperimentato il "sospetto covid-19" avevano essenzialmente lo stesso decorso clinico del covid-19 confermato, allora "sospetto più covid confermato-19" potrebbe essere un endpoint clinicamente più significativo del solo covid-19 confermato.

Tuttavia, se il covid-19 confermato è in media più grave del sospetto covid-19, dobbiamo comunque tenere presente che alla fine della giornata, non è la gravità clinica media che conta, è l'incidenza della malattia grave che colpisce l'ospedale ammissioni. Con 20 volte più sospetto di covid-19 rispetto a covid-19 confermato, e studi [non progettati per valutare](#) se i vaccini possono interrompere la trasmissione virale, un'analisi della malattia grave indipendentemente dall'agente eziologico, vale a dire, tassi di ospedalizzazione, casi di terapia intensiva e decessi tra partecipanti alla sperimentazione: sembra giustificato ed è l'unico modo per valutare la reale capacità dei vaccini di eliminare la pandemia.

C'è una chiara necessità di dati per rispondere a queste domande, ma il rapporto di 92 pagine di Pfizer non menzionava i 3410 casi di "sospetto covid-19". Né la sua [pubblicazione](#) sul *New England Journal of Medicine*. Nemmeno nessuno dei rapporti sul vaccino di Moderna. L'unica fonte che sembra averlo segnalato è la revisione della FDA del vaccino della Pfizer.

I 371 individui esclusi dall'analisi di efficacia del vaccino Pfizer

Un altro motivo per cui abbiamo bisogno di più dati è analizzare un dettaglio inspiegabile che si trova in una tabella della [revisione](#) della [FDA del](#) vaccino di Pfizer: 371 individui esclusi dall'analisi di efficacia per "importanti deviazioni del protocollo entro 7 giorni dopo la dose 2". Ciò che preoccupa è lo squilibrio tra i gruppi randomizzati nel numero di questi individui esclusi: 311 dal gruppo del vaccino contro 60 del placebo. (Al contrario, nello [studio di Moderna](#), c'erano solo 36 partecipanti esclusi dall'analisi di efficacia per "maggiore deviazione dal protocollo": 12 gruppi vaccinati contro 24 gruppi placebo.

Quali erano queste deviazioni dal protocollo nello studio di Pfizer e perché c'erano cinque volte più partecipanti esclusi nel gruppo del vaccino? Il [rapporto della FDA](#) non lo dice, e queste esclusioni sono difficili da individuare anche nel [rapporto](#) e nella [pubblicazione della rivista Pfizer](#).

Comitati per la valutazione della febbre e del dolore, dello smascheramento e degli eventi primari

[Il mese scorso](#) ho espresso preoccupazione per il potenziale ruolo confondente dei farmaci per il dolore e la febbre nel trattamento dei sintomi. Ho ipotizzato che tali farmaci potessero mascherare i sintomi, portando a un rilevamento insufficiente dei casi di covid-19, forse in numero maggiore nelle persone che hanno ricevuto il vaccino nel tentativo di prevenire o trattare eventi avversi. Tuttavia, sembra il loro potenziale ai risultati confondere era piuttosto limitato: anche se i risultati indicano che questi farmaci sono stati presi in giro per [3](#) - [4](#) volte più spesso nelle vaccino contro placebo (almeno per Pfizer vaccino Moderna non ha segnalato come chiaramente), la loro l'uso è stato presumibilmente concentrato nella prima settimana dopo l'uso del vaccino, assunto per alleviare gli eventi avversi locali e sistemici post-iniezione. Ma l' [incidenza](#) cumulativa [le curve](#) suggeriscono un tasso abbastanza costante di casi di covid-19 confermati nel tempo, con date di insorgenza dei sintomi che si estendono ben oltre una settimana dopo la somministrazione.

Detto questo, il più alto tasso di utilizzo di farmaci nel braccio del vaccino fornisce un ulteriore motivo per preoccuparsi dello smascheramento non ufficiale. Data la reattività dei vaccini, è difficile immaginare che i partecipanti e gli investigatori non siano stati in grado di fare [ipotesi plausibili](#) sul gruppo in cui si trovavano. L'endpoint primario negli studi è relativamente soggettivo, rendendo lo smascheramento una preoccupazione importante. Tuttavia, né la FDA né le società sembrano aver formalmente esaminato l'affidabilità della procedura accecante e i suoi effetti sui risultati riportati.

Né sappiamo abbastanza sui processi dei comitati di aggiudicazione dell'evento primario che hanno contato i casi covid-19. Sono rimasti all'oscuro dei dati sugli anticorpi e delle informazioni sui sintomi dei pazienti nella prima settimana dopo la vaccinazione? Quali criteri hanno utilizzato e perché, con un evento primario costituito da un esito riferito dal paziente (sintomi covid-19) e dal risultato del test PCR, era addirittura necessario un tale comitato? È anche importante capire chi faceva parte di questi comitati. Sebbene Moderna abbia [nominato il](#) suo comitato di aggiudicazione composto da quattro membri, tutti medici affiliati all'università, il protocollo [Pfizer](#) afferma che [tre dipendenti Pfizer hanno](#) svolto il lavoro. Sì, membri dello staff Pfizer.

Efficacia del vaccino nelle persone che avevano già covid?

Gli individui con una [storia nota di infezione da SARS-CoV-2](#) o una [precedente diagnosi di Covid-19](#) sono stati esclusi dagli studi di Moderna e Pfizer. Ma ancora 1125 ([3,0%](#)) e 675 ([2,2%](#)) dei partecipanti agli studi di Pfizer e Moderna, rispettivamente, sono stati considerati positivi per SARS-CoV-2 al basale.

La sicurezza e l'efficacia dei vaccini in questi destinatari non ha ricevuto molta attenzione, ma poiché porzioni sempre più grandi della popolazione di molti paesi possono essere "post-Covid", questi dati sembrano importanti - e tanto più perché il [CDC](#) degli [Stati Uniti raccomanda di](#) offrire il vaccino "indipendentemente di storia di precedente infezione da SARS-CoV-2 sintomatica o asintomatica". Ciò segue le [conclusioni](#) dell'agenzia, per quanto riguarda il vaccino Pfizer, che aveva un'efficacia $\geq 92\%$ e "nessun problema di sicurezza specifico" nelle persone con precedente infezione da SARS-CoV-2.

Secondo il mio conteggio, la Pfizer ha riportato 8 casi di Covid-19 sintomatico confermato in persone positive per SARS-CoV-2 al basale (1 nel gruppo vaccino, 7 nel gruppo placebo, utilizzando le differenze [tra le tabelle 9 e 10](#)) e Moderna, 1 caso (gruppo placebo; [Tabella 12](#)).

Ma con solo da [quattro](#) a [31](#) reinfezioni documentate a livello globale, come potrebbero esserci nove casi confermati di covid-19 tra quelli con infezione da SARS-CoV-2 al basale in studi su decine di migliaia, con un follow-up mediano di due mesi? Questo è rappresentativo di un'efficacia significativa del vaccino, come sembra aver approvato il CDC? O potrebbe essere qualcos'altro, come la prevenzione dei sintomi del covid-19, possibilmente con il vaccino o con l'uso di medicinali che sopprimono i sintomi, e niente a che fare con la reinfezione?

Abbiamo bisogno dei dati grezzi

Affrontare le numerose domande aperte su questi studi [richiede l'accesso ai dati grezzi dello studio](#) . Ma nessuna azienda sembra aver condiviso i dati con terze parti a questo punto.

[Pfizer afferma](#) che sta rendendo i dati disponibili "su richiesta e soggetti a revisione". Ciò impedisce di rendere i dati pubblicamente disponibili, ma almeno lascia la porta aperta. Quanto sia aperto non è chiaro, dal momento che il [protocollo](#) dello [studio](#) dice che Pfizer inizierà a rendere disponibili i dati solo 24 mesi dopo il completamento dello studio.

La [dichiarazione sulla condivisione dei dati](#) di Moderna afferma che i dati "potrebbero essere disponibili su richiesta una volta completato lo studio". Ciò si traduce in un periodo compreso tra la metà e la fine del 2022, poiché il follow-up è previsto per 2 anni.

Le cose potrebbero non essere diverse per il [vaccino Oxford / AstraZeneca che ha promesso dati a livello di paziente](#) "quando lo studio è completo". E la [voce ClinicalTrials.gov](#) per il vaccino russo Sputnik V dice che non ci sono piani per condividere i dati dei singoli partecipanti.

L' [Agenzia europea per i medicinali](#) e [Health Canada](#) , tuttavia, potrebbero condividere i dati per qualsiasi vaccino autorizzato molto prima. L'EMA si è già impegnata a pubblicare i dati presentati da Pfizer sul suo sito web ["a tempo debito"](#), così come [Health Canada](#) .

Peter Doshi, editore associato, *The BMJ*

Interessi in competizione: ho perseguito il rilascio pubblico dei protocolli di sperimentazione dei vaccini e ho co-firmato lettere aperte che chiedono indipendenza e trasparenza nel processo decisionale relativo al vaccino covid-19.

Nota

I calcoli in questo articolo sono i seguenti: $19\% = 1 - (8 + 1594) / (162 + 1816)$; $29\% = 1 - (8 + 1594 - 409) / (162 + 1816 - 287)$. Ho ignorato i denominatori poiché sono simili tra i gruppi.

 Peter Doshi

« Daniel Sokol: L'NHS non corre il rischio di essere sopraffatto, lo è già

Vaccini Covid-19: ritardare o non ritardare le seconde dosi »

33 Comments

BMJ blogs

 Privacy Policy

 Login ▾

 Recommend 115

 Tweet

 Share

Sort by Best ▾



Join the discussion...

LOG IN WITH

OR SIGN UP WITH DISQUS 