

Vaccini e cure Covid-19: dobbiamo avere dati grezzi, ora

I dati dovrebbero essere pienamente e immediatamente disponibili per il controllo pubblico

Peter Doshi, Fiona Godlee, Kamran Abbasi

Nelle pagine di The BMJ un decennio fa, nel mezzo di una diversa pandemia, emerse che i governi di tutto il mondo avevano speso miliardi per accumulare antivirali per l'influenza che non avevano dimostrato di ridurre il rischio di complicazioni, ricoveri ospedalieri o morte. La maggior parte delle prove che hanno sostenuto l'approvazione normativa e lo stoccaggio governativo di oseltamivir (Tamiflu) sono state sponsorizzate dal produttore; la maggior parte erano inediti, quelli pubblicati erano scritti fantasma da scrittori pagati dal produttore, le persone elencate come autori principali non avevano accesso ai dati grezzi e agli accademici che richiedevano l'accesso ai dati per un'analisi indipendente è stata negata la possibilità.

1 2 3 4

La saga del Tamiflu ha segnato un decennio di attenzione senza precedenti sull'importanza della condivisione dei dati degli studi clinici.^{5 6} Tutto ha promesso una nuova era nella trasparenza dei dati: battaglie pubbliche per i dati delle case farmaceutiche,^{7 8} campagne di trasparenza con migliaia di firme,^{9 10} requisiti rafforzati di condivisione dei dati delle riviste,^{11 12} impegni espliciti da parte delle aziende di condividere i dati,¹³ nuovi portali di siti web per l'accesso ai dati,⁸ e politiche di trasparenza di riferimento delle autorità di regolamentazione dei farmaci.^{14 15}

I progressi sono stati fatti, ma chiaramente non abbastanza. Si ripetono gli errori dell'ultima pandemia. La memoria è corta. Oggi, nonostante il lancio globale di vaccini e trattamenti contro il covid-19, i dati anonimi a livello di partecipante alla base delle sperimentazioni per questi nuovi prodotti rimangono inaccessibili a medici, ricercatori e pubblico, e probabilmente rimarranno tali per gli anni a venire.¹⁶ Questo è

1 Godlee F. We want raw data, now. *BMJ* 2009;339:b5405doi: 10.1136/bmj.b5405

2 Godlee F, Clarke M. Why don't we have all the evidence on oseltamivir?*BMJ* 2009;339:b5351. doi: 10.1136/bmj.b5351 pmid: 19995815

3 Cohen D. Complications: tracking down the data on oseltamivir. *BMJ* 2009;339:b5387. doi: 10.1136/bmj.b5387 pmid: 19995818

4 Doshi P. Neuraminidase inhibitors—the story behind the Cochrane review. *BMJ* 2009;339:b5164. doi: 10.1136/bmj.b5164 pmid: 19995813

5 Editorial Board. Full disclosure needed for clinical drug data. *New York Times* 2013 Jul 5. <https://www.nytimes.com/2013/07/05/opinion/full-disclosure-needed-for-clinical-drug-data.html>

6 Adams B. The pioneers of transparency. *BMJ* 2015;350:g7717. doi: 10.1136/bmj.g7717 pmid: 25555823

7 The BMJ. Open data campaign. <https://www.bmj.com/open-data>

8 Doshi P. From promises to policies: is big pharma delivering on transparency?*BMJ* 2014;348:g1615. doi: 10.1136/bmj.g1615 pmid: 24574476

9 All Trials. Supporters. <https://www.alltrials.net>

10 to the civil society of Europe: support the Berlin Declaration 2012—stop hiding clinical trial data. <https://www.change.org/p/to-the-civil-society-of-europe-support-the-berlin-declaration-2012-stop-hiding-clinical-trial-data-2>

11 Loder E, Groves T. The BMJ requires data sharing on request for all trials. *BMJ* 2015;350:h2373. doi: 10.1136/bmj.h2373 pmid: 25953153

12 Taichman DB, Sahni P, Pinborg A, et al. Data sharing statements for clinical trials. *BMJ* 2017;357:j2372. doi: 10.1136/bmj.j2372 pmid: 28584025

13 Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Principles for responsible clinical trial data sharing. 2013. <https://www.phrma.org/clinical-trials/phrma-principles-for-clinical-trial-data-sharing>

14 Gøtzsche PC, Jørgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ* 2011;342:d2686. doi: 10.1136/bmj.d2686 pmid: 21558364

15 Lexchin J, Herder M, Doshi P. Canada finally opens up data on new drugs and devices. *BMJ* 2019;365:l1825. doi: 10.1136/bmj.l1825 pmid: 30996020

16 Tanveer S, Rowhani-Farid A, Hong K, Jefferson T, Doshi P. Transparency of COVID-19 vaccine trials: decisions without data. *BMJ Evid Based Med* 2021;bmjebm-2021-111735. doi: 10.1136/bmjebm-2021-111735 pmid: 34373256



moralmente indifendibile per tutti i processi, ma soprattutto per quelli che coinvolgono importanti interventi di sanità pubblica.

Ritardo inaccettabile

La sperimentazione fondamentale del vaccino contro il covid di Pfizer è stata finanziata dall'azienda e progettata, gestita, analizzata e scritta dai dipendenti Pfizer. La società e le organizzazioni di ricerca a contratto che hanno condotto la sperimentazione detengono tutti i dati.¹⁷ E Pfizer ha indicato che non inizierà a ricevere richieste di dati della sperimentazione fino a maggio 2025, 24 mesi dopo la data di completamento dello studio primario, che è elencata su ClinicalTrials.gov come 15 maggio 2023 (NCT04368728).

La mancanza di accesso ai dati è coerente tra i produttori di vaccini.¹⁶ Moderna afferma che i dati "potrebbero essere disponibili... con la pubblicazione dei risultati finali dello studio nel 2022".¹⁸ I set di dati saranno disponibili "su richiesta e soggetti a revisione una volta che lo studio sarà terminato" e una data di completamento primaria è stimata al 27 ottobre 2022 (NCT04470427).

A partire dal 31 dicembre 2021, AstraZeneca potrebbe essere pronta a ricevere richieste di dati da molti dei suoi grandi studi di fase III.¹⁹ Ma in realtà ottenere dati potrebbe essere lento. Come spiega il suo sito Web, "le tempistiche variano in base alla richiesta e possono richiedere fino a un anno dalla presentazione completa della richiesta".²⁰

I dati di base per le terapie covid-19 sono altrettanto difficili da trovare. I rapporti pubblicati dello studio di fase III di Regeneron sulla sua terapia con anticorpi monoclonali REGEN-COV affermano chiaramente che i dati a livello di partecipante non saranno resi disponibili ad altri.²¹ Se il farmaco verrà approvato (e non solo autorizzato per l'emergenza), la condivisione "sarà presa in considerazione". Per remdesivir, il National Institutes of Health degli Stati Uniti, che ha finanziato la sperimentazione, ha creato un nuovo portale per condividere i dati (<https://accessclinicaldata.niaid.nih.gov/>), ma il set di dati offerto è limitato. Un documento di accompagnamento spiega: "Il set di dati longitudinali contiene solo un piccolo sottoinsieme degli obiettivi del protocollo e del piano di analisi statistica".

Abbiamo le pubblicazioni, ma nessun accesso ai dati sottostanti su ragionevole richiesta. Questo è preoccupante per i partecipanti allo studio, i ricercatori, i medici, i redattori di riviste, i responsabili politici e il pubblico. Le riviste che hanno pubblicato questi studi primari potrebbero sostenere di aver affrontato un imbarazzante dilemma, intrappolato tra il rendere rapidamente disponibili i risultati di sintesi e sostenere i migliori valori etici che supportano l'accesso tempestivo ai dati sottostanti.

Dal nostro punto di vista, non c'è dilemma; i dati anonimi dei singoli partecipanti provenienti da studi clinici devono essere resi disponibili per un controllo indipendente.

17 Thomas SJ, Moreira ED, JrKitchin N, et alC4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine through 6 months. N Engl J Med 2021;385:1761-73. doi: 10.1056/NEJMoa2110345 pmid: 34525277

18 El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et alCOVE Study Group. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. N Engl J Med 2021;385:1774-85. doi: 10.1056/NEJMoa2113017 pmid: 34551225

19 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et alOxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet 2021;397:99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1 pmid: 33306989

20 AstraZeneca. Clinical trials website. <https://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/ST/Submission/Discolsure>

21 Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et alTrial Investigators. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with covid-19. N Engl J Med 2021;385:e81. doi: 10.1056/NEJMoa2108163 pmid: 34587383

I redattori di riviste, i revisori sistematici e gli autori di linee guida di pratica clinica generalmente ottengono poco oltre la pubblicazione di una rivista, ma le agenzie di regolamentazione ricevono dati molto più granulari come parte del processo di revisione normativa. Nelle parole dell'ex direttore esecutivo e ufficiale medico senior dell'Agenzia europea dei medicinali, "fare affidamento esclusivamente sulle pubblicazioni di studi clinici su riviste scientifiche come base delle decisioni sanitarie non è una buona idea ... Le autorità di regolamentazione dei farmaci sono state consapevoli di questa limitazione per lungo tempo e di norma ottengono e valutano la documentazione completa (piuttosto che le sole pubblicazioni)."²²

Tra le autorità di regolamentazione, si ritiene che la Food and Drug Administration statunitense riceva i dati più grezzi, ma non li rilascia in modo proattivo. Dopo un FOIA all'agenzia per i dati sui vaccini di Pfizer, la FDA si è offerta di pubblicare 500 pagine al mese, un processo che avrebbe richiesto decenni per essere completato, sostenendo in tribunale che il rilascio pubblico dei dati era lento a causa della necessità di prima redigere informazioni sensibili.²³ Questo mese, tuttavia, un giudice ha respinto l'offerta della FDA e ha ordinato la pubblicazione dei dati a un ritmo di 55 000 pagine al mese. I dati devono essere messi a disposizione sul sito web dell'organizzazione richiedente (phmpt.org)

Pubblicando migliaia di pagine di documenti di sperimentazioni cliniche, anche Health Canada e l'EMA hanno fornito un grado di trasparenza che merita di essere riconosciuto.^{24 25} Fino a tempi recenti, tuttavia, i dati sono rimasti di utilità limitata, con copiose redazioni volte a proteggere le sperimentazioni in cieco. Ma da settembre 2021 sono disponibili rapporti di studio con meno redazioni,^{24 25} e le appendici mancanti possono essere accessibili attraverso FOIA.

Anche così, chiunque cerchi set di dati a livello di partecipante potrebbe essere deluso perché Health Canada e l'EMA non ricevono o analizzano questi dati e resta da vedere come la FDA risponderà all'ingiunzione del tribunale. Inoltre, la FDA sta producendo dati solo per il vaccino Pfizer; i dati di altri produttori non possono essere richiesti fino a che i vaccini sono approvati, e i vaccini Moderna e Johnson & Johnson non lo sono. L'industria, che detiene i dati grezzi, non è legalmente obbligata a soddisfare le richieste di accesso di ricercatori indipendenti.

Come la FDA, e a differenza delle sue controparti canadese ed europea, l'autorità di regolamentazione del Regno Unito, l'Agenzia di regolamentazione dei medicinali e dei prodotti sanitari, non rilascia in modo proattivo i documenti degli studi clinici e ha anche smesso di pubblicare le informazioni rilasciate in risposta alle richieste di libertà di informazione sul suo sito Web.²⁶

Trasparenza e fiducia

Oltre all'accesso ai dati sottostanti, è essenziale un processo decisionale trasparente. Le autorità di regolamentazione e gli organismi di sanità pubblica potrebbero rilasciare dettagli²⁷, ad esempio perché le sperimentazioni sui vaccini non sono state progettate per testare l'efficacia contro l'infezione e la diffusione

22 Eichler H-G, Rasi G. Clinical trial publications: a sufficient basis for healthcare decisions? Eur J Intern Med 2020;71:13-4. doi: 10.1016/j.ejim.2019.11.022 pmid: 31948774

23 Greene J. We'll all be dead before FDA releases full COVID vaccine record, plaintiffs say. Reuters 2021 Dec 13. <https://www.reuters.com/legal/government/well-all-be-dead-before-fda-releases-full-covid-vaccine-record-plaintiffs-say-2021-12-13/>

24 Health Canada. Search for clinical information on drugs and medical devices. 2019 <https://clinical-information.canada.ca/>

25 European Medicines Agency. Online access to clinical data for medicinal products for human use. 2017. <https://clinicaldata.ema.europa.eu>

26 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Freedom of Information responses from the MHRA. 2021. <https://www.gov.uk/government/collections/freedom-of-information-responses-from-the-mhra-2021>

27 Mahase E. Covid-19: vaccine advisory committee must be more transparent about decisions, say researchers. BMJ 2021;375:n2452. doi: 10.1136/bmj.n2452 pmid: 34620583

di SARS-CoV²⁸. Se le autorità di regolamentazione avessero insistito su questo risultato, i paesi avrebbero appreso prima l'effetto dei vaccini sulla trasmissione e sarebbero stati in grado di pianificare di conseguenza.²⁹

Le grandi aziende farmaceutiche sono l'industria meno affidabile.³⁰ Almeno tre delle molte aziende che producono vaccini contro il covid-19 hanno avuto sentenze penali e civili che sono costate loro miliardi di dollari.³¹ Una si è dichiarata colpevole di frode.³¹ Altre aziende non hanno precedenti pre-covid. Ora la pandemia covid ha creato molti nuovi miliardari farmaceutici e i produttori di vaccini hanno registrato entrate per decine di miliardi.³²

Il BMJ sostiene le politiche di vaccinazione basate su solide prove.

Mentre il lancio globale del vaccino continua, non può essere giustificabile o nel migliore interesse dei pazienti e del pubblico che ci si debba semplicemente fidare "del sistema", con la lontana speranza che i dati sottostanti possano diventare disponibili per un controllo indipendente in qualche momento nel futuro. Lo stesso vale per i trattamenti per il covid-19.

La trasparenza è la chiave per creare fiducia e un percorso importante per rispondere alle legittime domande delle persone sull'efficacia e la sicurezza di vaccini e trattamenti e sulle politiche cliniche e di salute pubblica stabilite per il loro utilizzo.

Dodici anni fa abbiamo chiesto l'immediato rilascio di dati grezzi da studi clinici.¹ Ribadiamo questa richiesta ora. I dati devono essere disponibili quando i risultati degli studi vengono annunciati, pubblicati o utilizzati per giustificare decisioni normative. Non c'è spazio per esenzioni in saldo dalle buone pratiche durante una pandemia. Il pubblico ha pagato i vaccini contro il covid-19 attraverso ingenti finanziamenti pubblici alla ricerca, ed è il pubblico che si fa carico dell'equilibrio dei benefici e dei danni che accompagnano la vaccinazione. Il pubblico, quindi, ha diritto a tali dati, nonché all'interrogazione di tali dati da parte di esperti.

Le aziende farmaceutiche stanno raccogliendo enormi profitti senza un adeguato controllo indipendente delle loro affermazioni scientifiche.³³ Lo scopo delle autorità di regolamentazione non è quello di ballare sulle note delle ricche società globali e di arricchirle ulteriormente; è proteggere la salute delle loro popolazioni. Abbiamo bisogno della completa trasparenza dei dati per tutti gli studi, ne abbiamo bisogno nell'interesse pubblico e ne abbiamo bisogno ora.

Conflitto di interessi

Abbiamo letto e compreso la politica BMJ sulla dichiarazione di interessi e dichiariamo che The BMJ è un co-fondatore della campagna AllTrials. PD è stato uno dei revisori Cochrane che studiavano gli antivirali contro l'influenza a partire dal 2009, che ha fatto una campagna per l'accesso ai dati. Ha anche contribuito a organizzare la Coalition Advocating for Adequately Licensed Medicines (CAALM), che ha formalmente chiesto alla FDA di astenersi dall'approvare completamente qualsiasi vaccino contro il covid-19 quest'anno (documento FDA-2021-P-0786). PD è anche un membro

28 Doshi P. Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us. *BMJ* 2020;371:m4037. doi: 10.1136/bmj.m4037 pmid: 33087398

29 Iacobucci G. Covid-19: Focus should be on new vaccines rather than boosters, says WHO. *BMJ* 2022;376:o108doi: 10.1136/bmj.o108.

30 McCarthy J. Big pharma sinks to the bottom of US industry rankings. Gallup. 2019 <https://news.gallup.com/poll/266060/big-pharma-sinks-bottom-industry-rankings.aspx>

31 Outterson K. Punishing health care fraud—is the GSK settlement sufficient?. *N Engl J Med* 2012;367:1082-5. doi: 10.1056/NEJMp1209249 pmid: 22970920

32 Ziady H. Covid vaccine profits mint 9 new pharma billionaires. *CNN* 2021 May 21. <https://www.cnn.com/2021/05/21/business/covid-vaccine-billionaires/index.htm>

33 Johnson RM, Doshi P, Healy D. Covid-19: Should doctors recommend treatments and vaccines when full data are not publicly available?*BMJ* 2020;370:m3260. doi: 10.1136/bmj.m3260 pmid: 32839164



di Public Health and Medical Professionals for Transparency, che ha citato in giudizio la FDA per ottenere i dati del vaccino Pfizer covid-19. Le opinioni e le opinioni non riflettono necessariamente la politica o la posizione ufficiale dell'Università del Maryland.

Provenienza e peer review: Commissionato; peer-viewed esternamente.

Fonte all'articolo originale: <https://www.bmj.com/content/376/bmj.o102>