

Initiative „Das Ich im Wir“ Universität Witten/Herdecke

Mit Wissenschaft aus der Corona-Krise

Andreas Sönnichsen

1

Interessenkonflikte und Klarstellung

- Ich bin Gesellschafter des Instituts für Wissensmanagement in der Medizin (IWIMED GmbH)
- Ich bin selbständiger, niedergelassener Arzt für Innere und Allgemeinmedizin in Salzburg/Österreich
- Ich bin Mitglied des erweiterten Vorstands und ehemaliger Vorsitzender des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin
- Ich bin Mitglied der Basisdemokratischen Partei Deutschland

Meine Äußerungen in diesem Vortrag sind wissenschaftlich begründet, sind aber nicht mit irgendeiner der Organisationen, für die ich tätig bin, abgestimmt und stellen daher nicht notwendigerweise die konsenterte Meinung dieser Organisationen dar.

2

„Unsere Unwissenheit ist grenzenlos und ernüchternd. Ja, es ist gerade der überwältigende Fortschritt der Naturwissenschaften, der uns immer von neuem die Augen öffnet für unsere Unwissenheit, gerade auf dem Gebiet der Naturwissenschaften selbst. Damit hat aber die sokratische Idee des Nichtwissens eine völlig neue Wendung genommen. Mit jedem Schritt, den wir vorwärts machen, mit jedem Problem, das wir lösen, entdecken wir nicht nur neue und ungelöste Probleme, sondern wir entdecken auch, dass dort, wo wir auf festem und sicherem Boden zu stehen glaubten, in Wahrheit alles unsicher und im Schwanken begriffen ist.“

Karl Popper, Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie, 14.Jhrg., 1962, p.233-248

3

Ausgangslage

Essay

Why Most Published Research Findings Are False

John P.A. Ioannidis

Summary

There is increasing concern that most current published research findings are false. The probability that a research claim is true may depend on study power and bias, the number of other studies on the same question, and, importantly, the ratio of true to no relationships among the relationships probed in each scientific field. In this framework, a research finding is less likely to be true when the studies conducted in a field are smaller when effect sizes are smaller, when there is a greater number and lesser reselection

factors that influence this problem and some corollaries thereof.

Modeling the Framework for False Positive Findings

Several methodologists have pointed out [8-11] that the high rate of nonreplication (lack of confirmation) of research discoveries is a consequence of the convenient, yet ill-founded strategy of claiming conclusive research findings solely on the basis of a single study assessed by formal statistical significance, typically for a p -value less than 0.05. Research

is characteristic of the field and can vary a lot depending on whether the field targets highly likely relationships or searches for only one or a few true relationships among thousands and millions of hypotheses that may be postulated. Let us also consider, for circumscribed fields where either there is only one true relationship (among many that can be hypothesized) or the power is similar to find any of the several existing true relationships. The pre-study probability of a relationship being true is $R/(R+1)$. The probability

4

Warum haben wir gute Gründe, den Studien über die Corona- „Impfstoffe“ zu misstrauen

5

Liste der Dokumente zum BNT162b2-Impfstoff von BioNTech/Pfizer

- Zulassungsstudie (Polack et al. NEJM 2020: DOI: 10.1056/NEJMoa2034577)
- Supplement der Zulassungsstudie (NEJM)
- 6-Monats-Auswertung der Zulassungsstudie (Thomas et al. NEJM 2021: DOI: 10.1056/NEJMoa2110345)
- FDA-Dokument der Zulassungsstudie (<https://www.fda.gov/media/144245/download#page=42>)
- Gematchte Feldstudie zu BNT162b2 (Dagan et al. N Engl J Med 2021;384:1412-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2101765)
- Supplement zu Dagan et al (NEJM)

6

Beispiel 1: Die BNT162b2 Zulassungsstudie

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Nicholas Kitchin, M.D., Judith Absalon, M.D., Alejandra Gurtman, M.D., Stephen Lockhart, D.M., John L. Perez, M.D., Gonzalo Pérez Marc, M.D., Edson D. Moreira, M.D., Cristiano Zerbini, M.D., Ruth Bailey, B.Sc., Kena A. Swanson, Ph.D., Satrajit Roychoudhury, Ph.D., Kenneth Koury, Ph.D., Ping Li, Ph.D., Warren V. Kalina, Ph.D., David Cooper, Ph.D., Robert W. Frencik, Jr., M.D., Laura L. Hammitt, M.D., Özlem Türeci, M.D., Haylene Nell, M.D., Axel Schaefer, M.D., Serhat Ünal, M.D., Dina B. Tresnan, D.V.M., Ph.D., Susan Mather, M.D., Philip R. Dormitzer, M.D., Ph.D., Uğur Şahin, M.D., Kathrin U. Jansen, Ph.D., and William C. Gruber, M.D., for the C4591001 Clinical Trial Group*

IWMED Polack et al. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2034577 7

7

Beispiel 1: Die BNT162b2 Zulassungsstudie

Kritik am primären Endpunkt

Table 2. Vaccine Efficacy against Covid-19 at Least 7 days after the Second Dose.*

Efficacy End Point	BNT162b2	Placebo	Vaccine Efficacy, % [95% Credible Interval]‡	Posterior Probability (Vaccine Efficacy >30%)§
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants without evidence of infection	No. of Cases: 8 Surveillance Time (n)†: 2.214 (1,741)	No. of Cases: 162 Surveillance Time (n)†: 2.222 (1,711)	95.0 (90.3–97.6)	>0.9999

(N=18,198) (N=18,325)

- Primärer Endpunkt ohne klinische Relevanz
- Durchschnittliche Beobachtungszeit: 6,6 Wochen
- Aussparung der Zeit zwischen 1. Impfung und 7 Tage nach 2. Impfung
- Nur PCR-Test positive symptomatische Erkrankungen wurden gezählt

IWMED Polack et al. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2034577 8

8

Beispiel 1: Die BNT162b2 Zulassungsstudie

Endpunkt: symptomatische Infektion

	BNT162b2 n=	Placebo	Vaccine-Efficacy (RR)
Suspected COVID-19 total	1594	1816	0,88 (0,83-0,94)
Within 7 days of any vaccination	409	287	1,44 (1,24-1,67)

IWMED <https://www.fda.gov/media/144245/download#page=42> 9

9

Beispiel 1: Die BNT162b2 Zulassungsstudie

Intransparente Teilnehmerzahl

Table 2. Efficacy Populations, Treatment Groups as Randomized

	BNT162b2 n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Randomized*	21823 (100.0)	21828 (100.0)	43651 (100.0)
Dose 1 all-available efficacy population	21368 (98.0)	21383 (98.0)	42751 (98.0)
Participants without evidence of infection before Dose 1	20314 (93.1)	20296 (93.0)	40610 (93.0)
Participants excluded from Dose 1 all-available efficacy population	55 (0.3)	45 (0.2)	100 (0.2)
Reason for exclusion†			
Did not receive at least 1 vaccination	54 (0.2)	45 (0.2)	99 (0.2)
Did not provide informed consent	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Dose 2 all-available efficacy population	20566 (94.2)	20536 (94.1)	41102 (94.2)
Participants without evidence of infection prior to 7 days after Dose 2	18701 (88.7)	18627 (89.3)	37328 (88.5)
Participants excluded from Dose 2 all-available efficacy population	1865 (8.6)	1863 (8.5)	3728 (8.6)
Reason for exclusion†			
Did not receive 2 vaccinations	1352 (5.8)	1292 (5.9)	2644 (5.8)
Did not provide informed consent	4 (0.0)	0	4 (0.0)
Available efficacy (14 days) population	20033 (91.6)	20044 (92.7)	40077 (92.3)
Available efficacy (7 days) population	20033 (91.6)	20044 (92.7)	40077 (92.3)
Participants excluded from available efficacy (7 days) population	1790 (8.2)	1584 (7.3)	3374 (7.7)
Reason for exclusion†			
Randomized but did not meet all eligibility criteria	36 (0.2)	26 (0.1)	62 (0.1)
Did not provide informed consent	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Did not receive all vaccinations as randomized or did not receive Dose 2 within the prespecified window (19–42 days after Dose 1)	1550 (7.1)	1561 (7.2)	3111 (7.1)
Had other important protocol deviations on or prior to 7 days after Dose 2	311 (1.4)	60 (0.3)	371 (0.8)

IWMED Polack et al. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2034577 und <https://www.fda.gov/media/144245/download#page=42> 10

10

Beispiel 1: Die BNT162b2 Zulassungsstudie

Endpunkt: Hospitalisierung und Tod

	BNT162b2 n=18198	Placebo n=18325	Vaccine-Efficacy (RR)
Severe COVID	39	82	0,48 (0,33-0,70)
Death	0	0	1,0
Death after 6 months	15	14	1,08 (0,52-2,24)

- Keine weiteren Auswertungen vorhanden
- Roh-Daten werden von Pfizer geheim gehalten
- Datenmanipulation in mindestens einem Studienzentrum aufgedeckt
- In der später publizierten 6-Monatsauswertung kein Vorteil der Impfung hinsichtlich Gesamtmortalität

IWMED Polack et al. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
Thomas et al. NEJM 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2110345 11

11

Beispiel 2: Retrospektive gematchte Kohortenstudie

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting

Noa Dagan, M.D., Noam Barda, M.D., Eldad Kepten, Ph.D., Oren Miron, M.A., Shay Perchik, M.A., Mark A. Katz, M.D., Miguel A. Hernán, M.D., Marc Lipsitch, D.Phil., Ben Reis, Ph.D., and Ran D. Balicer, M.D.

IWMED 12

12

Methodik

METHODS

All persons who were newly vaccinated during the period from December 20, 2020, to February 1, 2021, were matched to unvaccinated controls in a 1:1 ratio according to demographic and clinical characteristics. Study outcomes included documented infection with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), symptomatic Covid-19, Covid-19-related hospitalization, severe illness, and death. We estimated vaccine effectiveness for each outcome as one minus the risk ratio, using the Kaplan-Meier estimator.

13

Ergebnisse

RESULTS

Each study group included 596,618 persons. Estimated vaccine effectiveness for the study outcomes at days 14 through 20 after the first dose and at 7 or more days after the second dose was as follows: for documented infection, 46% (95% confidence interval [CI], 40 to 51) and 92% (95% CI, 88 to 95); for symptomatic Covid-19, 57% (95% CI, 50 to 63) and 94% (95% CI, 87 to 98); for hospitalization, 74% (95% CI, 56 to 86) and 87% (95% CI, 55 to 100); and for severe disease, 62% (95% CI, 39 to 80) and 92% (95% CI, 75 to 100), respectively. Estimated effectiveness in preventing death from Covid-19 was 72% (95% CI, 19 to 100) for days 14 through 20 after the first dose. Estimated effectiveness in specific subpopulations assessed for documented infection and symptomatic Covid-19 was consistent across age groups, with potentially slightly lower effectiveness in persons with multiple coexisting conditions.

14

Kritik an den Endpunkten

Forschungsfrage „ist“

Wie effektiv ist der BNT162b2-Impfstoff zur Verhinderung von

- Infektion mit SARS-CoV-2
- Symptomatische SARS-CoV-2-Erkrankung
- COVID-19-bedingte Hospitalisierung
- COVID-19-bedingter Tod

Forschungsfrage „soll“

Wie effektiv ist der BNT162b2-Impfstoff zur Verhinderung

- einer „Influenza-like-Illness“ (ILI)
- einer ungeplanten Hospitalisierung egal welcher Ursache
- des Todes egal welcher Ursache

Kritik:

- Die „Infektion“ ist irrelevant, wenn sie keine Symptome verursacht
- Erkrankungen, Hospitalisierungen und Todesfälle, die nicht COVID-19 zuzuordnen sind, werden nicht mitgezählt.
- Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierungsrate werden überhaupt nicht berichtet.

15

Beobachtungszeit und Follow-up

Beobachtungszeitraum „ist“

Für Geimpfte: ab 7 Tage nach der zweiten Impfung bis zu einem Ereignis oder bis 1.2.2021
Für Ungeimpfte: 20.12.2020 bis zur Impfung oder bis zum Ereignis oder bis 1.2.21
Dauer der Beobachtungszeit durchschnittlich **15 Tage**

Beobachtungszeitraum „soll“

Für Geimpfte: ab dem Tag der ersten Impfung bis zu einem Ereignis oder bis 1.2.2021
Für Ungeimpfte gematchte Kontrollen: ab dem Tag der Impfung des gematchten Geimpften bis zum Ereignis oder bis 1.2.2021
Jeder kann nur einmal teilnehmen.
Follow-up mindestens sechs Monate

Kritik:

- Keine Erfassung der Ereignisse zwischen 1. Impfung und 7 Tage nach der 2. Impfung (Sekundäre Auswertung ab 14 Tage nach der ersten Impfung)
- Zunächst Ungeimpfte konnten durch Impfung die Gruppe wechseln und damit zweimal an der Studie teilnehmen
- Zu kurzer Beobachtungszeitraum für eine valide Aussage

16

Teilnehmerauswahl

Ein-/Ausschlusskriterien „ist“

Alter ab 16 Jahre, nicht „genesen“
Bei CLALIT Health Services versichert
Keine Gesundheitsberufe
Keine Pflegeheimbewohner
Keine Pflegebedürftigen zu Hause
Kein Kontakt mit dem Gesundheitssystem in den drei Tagen vor Einschluss

Ein-/Ausschlusskriterien „soll“

Alle ab 16 Jahren, wenn die Ergebnisse auch für Genesene gelten sollen
oder – wenn man die Impfeffektivität nur in der Risikogruppe untersuchen will:
Alle ab 60 Jahren mit mindestens einer Begleiterkrankung

Kritik:

- Die Population mit dem höchsten COVID-Risiko ist ausgeschlossen
- Wenn Genesene auch geimpft werden sollen, dürfen sie aus der Studie nicht ausgeschlossen werden
- Studienergebnis gilt daher nicht für Pflegebedürftige und Genesene
- Somit fehlt der Studie die externe Validität

17

Schlussfolgerung

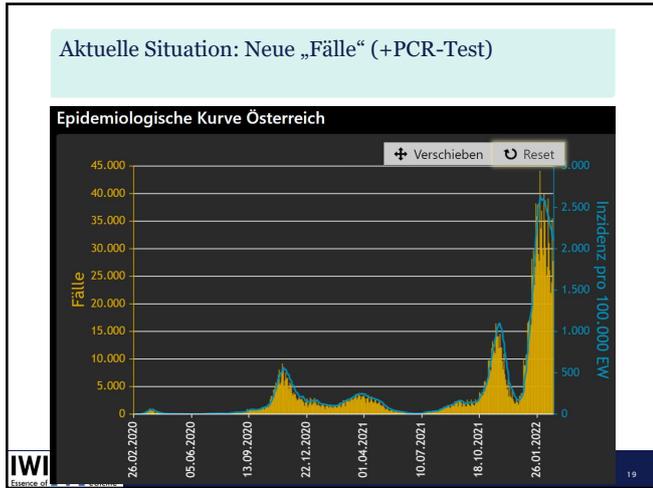
CONCLUSIONS

This study in a nationwide mass vaccination setting suggests that the BNT162b2 mRNA vaccine is effective for a wide range of Covid-19-related outcomes, a finding consistent with that of the randomized trial.

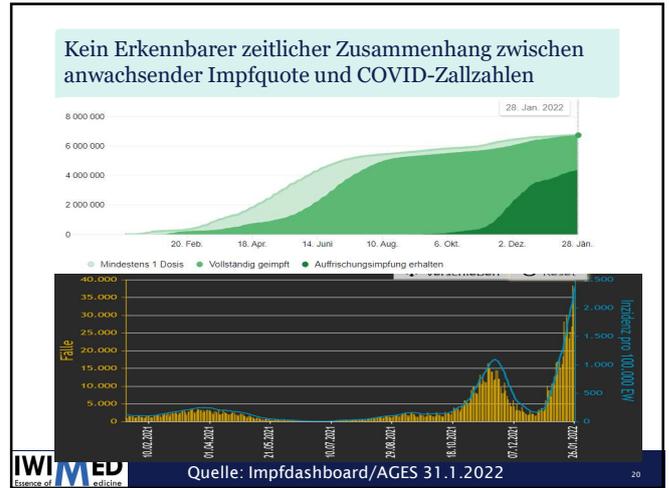
Tatsächliche Schlussfolgerung

In einer erwachsenen Bevölkerung ohne Gesundheitsberufe, ohne Pflegebedürftige und Heimbewohner und ohne Genesene erscheint eine Reduktion COVID-assoziiertes Endpunkte möglich, ohne dass eine Aussage zu Gesamthospitalisierungsrate, Gesamtmortalität und Impfnutzenwirkungen gemacht werden kann. Da auch die Endpunkte zwischen erster Impfung und 7 Tage nach der zweiten Impfung nicht berücksichtigt werden, bleibt die Aussage unsicher.

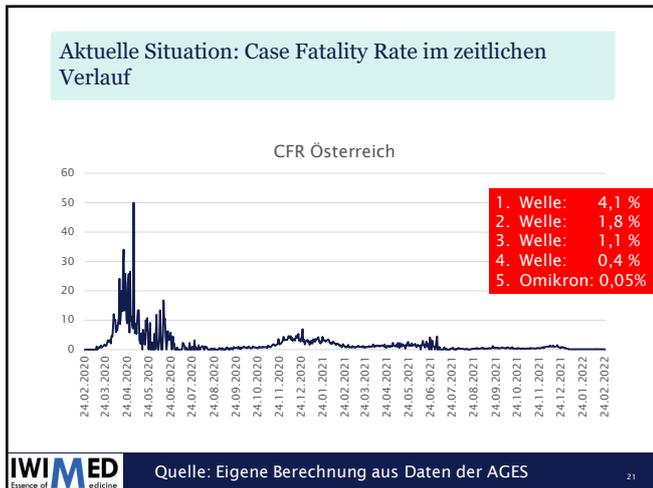
18



19



20



21



22