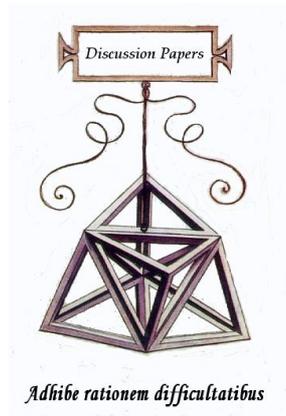




Discussion Papers

Collana di

E-papers del Dipartimento di Economia e Management – Università di Pisa



Bruno Cheli Rachele Foschi
Alessio Iodice Eugenio Serravalle

Considerazioni critiche sul confronto tra decessi attesi e osservati dopo la vaccinazione contenuto nel 5° Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19

Discussion Paper n. 285

2022

Discussion Paper n. 285, presentato: Aprile 2022

Indirizzo degli Autori:

Bruno Cheli

Dipartimento di Economia e Management, via C. Ridolfi 10, 56124 PISA – Italy

Email: bruno.cheli@unipi.it

Rachele Foschi

Dipartimento di Economia e Management, via C. Ridolfi 10, 56124 PISA – Italy

Email: rachele.foschi@unipi.it

Alessio Iodice

Sistema Informatico di Ateneo, Lungarno Antonio Pacinotti, 43, 56126 PISA – Italy

Email: alessio.iodice@unipi.it

Eugenio Serravalle

AsSIS, Via Firenze 8, PISA – Italy

Email: studio.serravalle@gmail.com

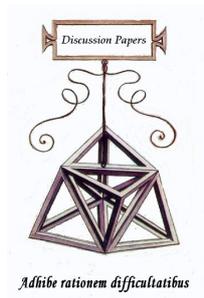
© Bruno Cheli, Rachele Foschi, Alessio Iodice, Eugenio Serravalle

La presente pubblicazione ottempera agli obblighi previsti dall'art. 1 del decreto legislativo luogotenenziale 31 agosto 1945, n. 660.

Si prega di citare così:

Bruno Cheli, Rachele Foschi, Alessio Iodice, Eugenio Serravalle (2022), "Considerazioni critiche sul confronto tra decessi attesi e osservati dopo la vaccinazione contenuto nel 5° Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19", Discussion Papers del Dipartimento di Economia e Management – Università di Pisa, n. 285 (<http://www.ec.unipi.it/ricerca/discussion-papers>).

Discussion Paper
n. 285



Bruno Cheli - Rachele Foschi - Alessio Iodice - Eugenio Serravalle

Considerazioni critiche sul confronto tra decessi attesi e osservati dopo la vaccinazione contenuto nel 5° Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19

Abstract

In questo articolo si prende in esame l'analisi di confronto fra decessi attesi e decessi osservati, riportata nel quinto Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini Covid-19 (relativo al periodo dal 27/12/2020 al 26/05/2021) e si mettono in luce due criticità che a nostro avviso inficiano i risultati presentati da AIFA. La prima riguarda il numero dei decessi attesi che appare grossolanamente sovrastimato, mentre la seconda si riferisce al computo dei "decessi osservati". Questi ultimi dovrebbero coincidere con tutti quelli verificatisi nella popolazione dei vaccinati nelle due settimane successive all'inoculazione, mentre AIFA considera solo quelli segnalati alla vigilanza.

Poiché il numero dei decessi attesi viene sovrastimato, mentre quello dei decessi osservati è sottostimato, il Rapporto Standardizzato di Mortalità risulta di conseguenza sottostimato, cosicché i risultati a cui giunge AIFA non possono considerarsi attendibili.

Per quanto riguarda i decessi attesi, ci è stato possibile ricavare una stima più attendibile di quella presentata da AIFA, mentre la mancanza dei dati necessari ci impedisce di conoscere il numero di tutti i decessi avvenuti nei 14 giorni successivi all'inoculazione del vaccino. Per questo motivo, non siamo in grado di ricavare una stima soddisfacente del SMR, che, invece, sarebbe facilmente ottenibile se le reazioni avverse fossero rilevate tramite vaccinovigilanza attiva.

A nostro giudizio è grave che un'agenzia pubblica come AIFA, a cui è affidato un importante e delicato compito di informazione, pubblichi un'analisi viziata da errori grossolani come quella in oggetto. Per di più, in tutti questi mesi AIFA non sembra essersi accorta degli errori commessi e di conseguenza non ha mai provveduto a correggerli.

Keywords: COVID-19, vaccinovigilanza, analisi osservato/atteso

Classificazione JEL: C0; I1; Y9

1. Introduzione

Il 5° Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 (AIFA, 2021) pubblicato a giugno 2021 contiene un paragrafo intitolato “*Analisi di confronto fra decessi attesi e decessi osservati dopo prima e seconda dose dei vaccini COVID-19*” (pp.24-26) che secondo noi presenta notevoli criticità che desideriamo mettere in luce.

Gli autori di questa analisi mettono a confronto il numero di decessi verificatisi nei 14 giorni successivi alla prima o alla seconda dose del vaccino anti Covid-19 segnalati alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) con il numero di decessi attesi nel medesimo arco di tempo, stimato in base alle tavole di mortalità ISTAT, allo scopo di valutare se vi sia o meno un significativo incremento di mortalità associato alla vaccinazione in oggetto.

Nel paragrafo 2 del presente lavoro si descrive l’analisi svolta da AIFA e si riportano i risultati. Nel Paragrafo 3 si evidenzia una criticità nella stima dei decessi attesi, nel Paragrafo 4 si discutono vari aspetti critici relativi al computo dei “decessi osservati” e nel Paragrafo 5 si riportano le conclusioni.

2. L’analisi svolta da AIFA

Lo scopo dell’analisi in questione è quello di confrontare il numero di decessi osservati dopo la somministrazione del vaccino con quello dei decessi attesi nella popolazione nell’ipotesi in cui il vaccino non fosse utilizzato. Nel caso in cui il numero di decessi osservati risulti inferiore o uguale al numero di decessi attesi, è da ritenere improbabile che la vaccinazione abbia contribuito a un eventuale aumento di mortalità. Al contrario, se i decessi osservati in seguito alla vaccinazione superano quelli attesi, ciò costituisce un indizio che vi possa essere una relazione di causa/effetto tra la vaccinazione e l’eccesso di mortalità osservato. Come sottolinea la stessa AIFA, questo tipo di analisi è solo indicativa della “forza” statistica della correlazione temporale tra un evento (un decesso nel caso in esame) e la somministrazione di un medicinale (vaccino) “e non fornisce informazioni dirette sul nesso di causalità” (p. 24).

Come scrive sempre la stessa AIFA, “L’analisi fra i decessi osservati e quelli attesi è stata condotta a partire dalle segnalazioni spontanee con esito fatale (decessi osservati) nei 14 giorni successivi alla prima o alla seconda somministrazione di vaccini COVID-19 nella popolazione in età maggiore di 30 anni e inserite nella RNF fino al 26 maggio 2021” (p. 24).

Per quanto riguarda, invece, il numero di decessi attesi in un arco temporale di 7 o di 14 giorni, questo è stato stimato, secondo quanto scrive AIFA, in base alle tavole di mortalità ISTAT del 2019.

Gli autori di quest’analisi hanno quindi rapportato i decessi osservati (entro la prima e la seconda settimana dalla somministrazione delle prime o seconde dosi) ai decessi attesi, calcolando in tal modo il cosiddetto *Rapporto Standardizzato di Mortalità (SMR)*.

Secondo i dati riportati dalla stessa AIFA, con riferimento alla fascia di età dai 30 anni in su, al 26/05/2021 risultavano vaccinate con prima dose 21.069.268 persone e con seconda dose 9.952.833, mentre i decessi segnalati nei 14 giorni successivi alla prima o seconda

somministrazione e utilizzati nell'analisi come "decessi osservati"¹ ammontavano a 277, di cui 213 verificatisi a seguito della prima dose e 64 a seguito della seconda.

Le cifre in base a cui gli autori traggono le loro conclusioni sono riportate nelle tabelle 5 e 6 del citato rapporto AIFA, entrambe suddivise in tre sezioni: la prima relativa alla popolazione totale (a prescindere dal genere), la seconda relativa agli uomini e la terza alle donne. In Fig. 1 riportiamo, per brevità, soltanto la prima sezione di ciascuna tabella.

Fig. 1. Tabelle 5 e 6 del 5° Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 (sezioni relative al totale dei vaccinati, senza disaggregazione per genere)

Tabella 5 - Analisi Osservati-Attesi (al 26/05/2021) relativa ai vaccinati con prima dose, considerando il totale dei vaccinati o stratificando per genere

fascia età	totale	decessi attesi in 1 settimana	decessi osservati in 1 settimana	SMR (IC95%) * 1 settimana	decessi attesi in 2 settimane	decessi osservati in 2 settimane	SMR (IC95%)* 2 settimana
30-69	12.079.539	2.034	35	0,017 (0,011 - 0,023)	4.069	51	0,012 (0,009 - 0,016)
70+	8.989.729	13.511	137	0,010 (0,008 - 0,011)	27.022	162	0,006 (0,005 - 0,006)

Tabella 6 - Analisi Osservati-Attesi (al 26/05/2021) relativa ai vaccinati con seconda dose, considerando il totale dei vaccinati o stratificando per genere

fascia età	totale	decessi attesi in 1 settimana	decessi osservati in 1 settimana	SMR (IC95%) * 1 settimana	decessi attesi in 2 settimane	decessi osservati in 2 settimane	SMR (IC95%)* 2 settimana
30-69	4.487.144	660	7	0,010 (0,004 - 0,021)	1.319	10	0,007 (0,003 - 0,013)
70+	5.465.689	10.127	50	0,005 (0,004 - 0,006)	20.255	54	0,003 (0,002 - 0,003)

Fonte: AIFA (2021)

Poiché il SMR calcolato come descritto sopra risulta molto minore di 1 (valore soglia) e l'intervallo di confidenza al 95% (IC95%) risulta interamente al di sotto del medesimo valore soglia, significa che il numero di decessi osservati nella popolazione vaccinata entro la prima e la seconda settimana dalla prima o seconda dose sono significativamente inferiori rispetto ai decessi attesi. Pertanto, la conclusione (implicita) è che la mortalità osservata non presenta alcuna anomalia riconducibile alla vaccinazione anti Covid-19.

A nostro avviso, però, l'analisi sopra descritta è affetta da seri problemi (o addirittura veri e propri errori) di metodo che illustriamo nei prossimi due paragrafi e che ne inficiano i risultati.

1

AIFA avverte che sono state escluse le segnalazioni con dati mancanti in relazione alla data di somministrazione, data di reazione, sesso ed età, oltre a un'unica segnalazione al di fuori della classe di età considerata.

3. Il calcolo dei decessi attesi

Non sappiamo di preciso come siano state ricavate le stime dei decessi attesi in una settimana, dal momento che AIFA non fornisce una spiegazione del procedimento seguito². Per altro rileviamo che, se il totale dei decessi attesi settimanali riportato nella Tab. 5 del citato rapporto ammontasse veramente a 15.545 (2.034 + 13.511), in un anno si dovrebbero avere 810.561 decessi³, oltre tutto considerando solo la parte di popolazione che ha ricevuto il vaccino al 26/05/21, che comprende all'incirca il 90% di quella over 70, ma solo poco più di un terzo di quella tra 30 e 69 anni, trascurando interamente quella under 30.

Ad ogni modo, anche qualora si considerasse l'intera popolazione, la quantità 810.561 risulterebbe comunque superiore al totale dei decessi avvenuti in ciascuno dei 6 anni precedenti al 2021, come si vede dalla tabella 1.

Tab. 1. Numero di decessi avvenuti in Italia (per qualsiasi causa), anni 2015 - 2020

Anno	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Totale decessi	656.196	627.071	659.473	640.843	644.515	746.146

Fonte: ISTAT

Da quanto osservato sopra, si deduce che il numero dei decessi attesi stimato da AIFA è eccessivo e che pertanto deve essere stato commesso qualche errore nel procedimento seguito.

Senza la pretesa di ottenere la stima più accurata possibile, un modo semplice per stimare il numero di decessi attesi si può basare sulla distribuzione per età dei decessi osservati in un certo numero di anni precedenti al 2021. Come AIFA, consideriamo i cinque anni dal 2015 al 2019, ipotizzando che la mortalità sia stata uniformemente distribuita nel tempo⁴.

In tabella 2 sono riportati:

- il numero complessivo dei decessi verificatisi nei cinque anni per le due fasce di età considerate da AIFA (2^a colonna);
- la media dei decessi settimanali ottenuta dividendo le cifre della colonna 2 per il numero di settimane contenute nei 5 anni (3^a colonna);

2

Tra l'altro rileviamo che non sembra esserci coerenza interna tra alcune cifre delle tabelle 5 e 6 del sopracitato rapporto Aifa. In particolare, relativamente ad ogni fascia di popolazione, ci si aspetterebbe che i rapporti tra numero di decessi attesi settimanali e di individui vaccinati fossero costanti, mentre così non è. Ad esempio, 2.034/12.079.539 non coincide con 660/4.487.144.

3

Come scritto a p. 24 del citato rapporto Aifa, nell'analisi in questione si assume esplicitamente che la probabilità di decesso sia costante nei 5 anni.

4

Tale ipotesi, se da un lato semplifica indubbiamente il procedimento di stima, dall'altro non è certamente realistica. Stime più accurate si potrebbero ricavare in base alla distribuzione mensile dei decessi. Tuttavia ci basiamo anche noi su questa ipotesi per i due seguenti motivi: i) è l'ipotesi su cui si basa Aifa per la stima dei decessi attesi settimanali; ii) anche qualora si riuscisse a tenere conto delle fluttuazioni stagionali della mortalità attesa, non sarebbe possibile fare altrettanto per quella osservata nella popolazione dei vaccinati contro il Covid.

- la consistenza della popolazione per fascia di età calcolata come media dei valori annuali (4^a colonna).

Tab. 2. Decessi totali avvenuti in Italia dal 2015 al 2019 e media settimanale per fascia di età

Classe di età	Totale decessi in 5 anni	Media settimanale	Popolazione media annuale 2015 - 2019 ⁵
30 - 69	514.485	1.972	32.993.865
70 +	2.690.743	10.315	9.879.713
Totale	3.205.228	12.287	42.873.578

Fonte: Nostre elaborazioni su dati Istat

Al fine di ottenere i decessi attesi settimanali per la popolazione vaccinata occorre riscalarle le cifre riportate nella terza colonna della tabella precedente in proporzione alla quota dei vaccinati per ciascuna fascia d'età. I calcoli e i risultati che ne scaturiscono sono illustrati in tabella 3, in cui si riportano anche i decessi settimanali attesi stimati da AIFA.

Tab. 3. Stima del numero di decessi attesi settimanali per fascia di età in base ai decessi verificatisi negli anni 2015 - 2019

Classe di età e numero di dosi	Numero di decessi attesi settimanali (nostre stime) ^a	Numero di decessi attesi settimanali (stime AIFA) ^b
30 - 69 (1 dose)	$12.079.539 \times 1.972 / 32.993.865 = 722$	2.034
70 + (1 dose)	$8.989.729 \times 10.315 / 9.879.713 = 9.386$	13.511
30 - 69 (2 dosi)	$4.487.144 \times 1.972 / 32.993.865 = 268$	660
70 + (2 dosi)	$5.465.689 \times 10.315 / 9.879.713 = 5.707$	10.127

Fonte: ^a Nostre elaborazioni su dati Istat. ^b AIFA (2021)

Come si vede, le stime di AIFA eccedono quelle da noi ottenute in misura che va da un +44% a un +182%.

Come ulteriore riscontro, possiamo ripetere lo stesso procedimento sui dati del solo 2020 che è stato caratterizzato da un notevole incremento di mortalità rispetto ai cinque anni precedenti. Più precisamente, la mortalità nella fascia di età 30-49 è stata in linea con gli anni precedenti, mentre dai 50 anni in su è stata notevolmente superiore. I dati necessari al calcolo sono riportati in tabella 4.

Tab. 4. Decessi totali avvenuti in Italia nel 2020 e media settimanale per fascia di età

Classe di età	Totale decessi (anno 2020)	Media settimanale	Popolazione al 1 gennaio 2020
30 - 69	109.528	2.095	32.570.420
70 +	632.814	12.103	10.388.076
Totale	742.342	14.198	42.958.496

Fonte: Nostre elaborazioni su dati Istat

In tabella 5 si riportano le nostre stime ricavate in base ai dati del 2020 con le stime ricavate da AIFA.

Tab. 5. Stima del numero di decessi attesi settimanali per fascia di età in base ai decessi verificatisi nel 2020

Classe di età e numero di dosi	Numero di decessi attesi settimanali (nostre stime) ^a	Numero di decessi attesi settimanali (stime AIFA) ^b
30 - 69 (1 dose)	$12.079.539 \times 2.095/32.570.420 = 777$	2.034
70 + (1 dose)	$8.989.729 \times 12.103/10.388.076 = 10.474$	13.511
30 - 69 (2 dosi)	$4.487.144 \times 2.095/32.570.420 = 289$	660
70 + (2 dosi)	$5.465.689 \times 12.103/10.388.076 = 6.368$	10.127

Fonte: ^a Nostre elaborazioni su dati Istat. ^b AIFA (2021)

Come era logico aspettarsi, le stime da noi ottenute sui dati del 2020 risultano superiori a quelle ricavate in base ai cinque anni precedenti. Ciononostante, le stime AIFA continuano ad eccedere le nostre in misura notevole (da un +29% a un +162%).

Alla luce di quanto precede, suona paradossale la frase con cui AIFA conclude il paragrafo contenente l'analisi in questione:

“i dati ISTAT 2019 non tengono conto dell'incremento della mortalità da malattia COVID-19 avvenuto nel 2020, che incide nella valutazione del rischio, sottostimando gli eventi attesi”.

4. Il problema dei decessi osservati

I “decessi osservati” considerati da AIFA al fine di confrontarne il numero con quello dei decessi attesi provengono dalle segnalazioni spontanee e riguardano gli eventi avvenuti nei 14 giorni successivi all'inoculazione. Il loro numero potrebbe essere verosimilmente inferiore al totale effettivo dei decessi avvenuti nella popolazione dei vaccinati entro le due settimane dall'inoculazione a causa di due note problematiche:

- la sotto-segnalazione delle sospette reazioni avverse (AEFI);
- le criticità nell'identificazione del nesso di causalità tra vaccinazione ed evento avverso.

Per quanto riguarda l'analisi di cui ci stiamo occupando, ci interessa esclusivamente il primo dei due punti sopra elencati, in quanto il computo dei decessi osservati fatto da AIFA è a monte dell'identificazione del nesso di causalità con la vaccinazione.

Sotto-segnalazione delle sospette reazioni avverse

L'OMS usa il termine *Adverse Events Following Immunization* (AEFI) per indicare “qualsiasi evento medico negativo che segue l'immunizzazione e che non ha necessariamente una relazione causale con la somministrazione del vaccino. L'evento avverso può essere qualsiasi indicazione sfavorevole o non voluta, un risultato di laboratorio anomalo, un sintomo o una malattia”⁶.

Esistono cinque sottogruppi:

- reazione correlata al prodotto vaccinale;
- reazioni correlate a difetti di qualità del vaccino;
- reazione correlata a errori di immunizzazione;
- reazione correlata ad ansia;
- evento coincidente.

Il fenomeno del “*under reporting*” è la problematica principale comune a tutti i sistemi di segnalazione spontanea, noto da tempo e ancora molto diffuso (Inman & Weber, 1986; Cosentino et al., 1997; Lopez-Gonzalez et al., 2009; Tandon et al., 2015; Moses et al., 2013; Montastruc et al., 2016; Serravalle, 2018) ed è stato stimato che solo il 6% di tutte le sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction* - ADR) vengano segnalate (Gupta et al., 2018).

Ad esempio, l'analisi degli AEFI gravi con associazione causale con vaccino MPRV⁷ in un report di sorveglianza passiva della Regione Puglia ha segnalato una differenza tra sorveglianza attiva e quella passiva di 339 volte (Bellavite & Donzelli, 2021).

La sorveglianza passiva post-marketing è basata sulla raccolta delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse al farmaco. E' un sistema a basso costo che richiede limitate risorse organizzative, ma ha efficacia limitata nel rilevare l'impatto reale sulla salute, mentre può individuare gli eventi rari, che una sorveglianza attiva, basata su numeri necessariamente più limitati (essendo condotta a campione), potrebbe non intercettare. Per avere una rappresentazione attendibile dell'impatto delle reazioni avverse associate sulla popolazione è indispensabile riferirsi a una sorveglianza attiva, che, per quanto riguarda i vaccini contro la Covid-19 non appare essere stata predisposta dopo oltre un anno dall'inizio delle campagne vaccinali. Le campagne di vaccinazione di massa anti Covid-19, con prodotti forniti di sola approvazione per il commercio e privi di autorizzazione definitiva, avrebbe reso necessaria la realizzazione di vasti programmi di vaccinovigilanza attiva.

6

<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/aeft>

7

Si tratta del vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Come ammette la stessa AIFA, “*Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini sono un importante strumento per il monitoraggio della sicurezza nella fase post-marketing e per l’identificazione di un segnale di allerta. Nonostante la semplicità (va segnalato un sospetto), l’economicità e la facilità d’uso, le segnalazioni spontanee sono sottonotificate e vanno continuamente stimolate*”⁸.

Una motivazione dell’under reporting consiste nell’idea, diffusa tra il personale sanitario, che vadano segnalate solo le reazioni avverse che, a giudizio dell’operatore che accoglie il paziente, potrebbero essere correlate con la vaccinazione. Al di là del fatto che, trattandosi di prodotti totalmente innovativi, i vaccini contro la Covid potrebbero comportare effetti avversi del tutto nuovi e mai osservati con i vaccini tradizionali, non è compito del singolo operatore stabilire la correlabilità e per questo evitare la segnalazione. Ogni sospetto evento avverso va segnalato, così da capire (attraverso successive analisi statistiche) se questo possa davvero dipendere dal vaccino oppure no.

Nel caso dei decessi post vaccinazione occorsi a persone già affette da qualche patologia grave, l’under reporting si collega alla tendenza ad attribuire la causa della morte alla patologia pregressa piuttosto che alla vaccinazione. In considerazione di ciò, ci sembra ragionevole ipotizzare che le segnalazioni di decessi post inoculazione siano relativamente più frequenti nel caso di giovani e meno frequenti nel caso di anziani, proprio perché questi ultimi sono spesso affetti da qualche grave patologia.

In ogni caso, rimane fondamentale il prendere in considerazione tutti i decessi a prescindere dalla loro apparente correlabilità alla vaccinazione. Anche una morte per cause definite non attinenti strettamente alla vaccinazione non dovrebbe essere esclusa dal computo, giacché non è possibile, senza adeguati e approfonditi esami *post mortem* (che di solito non vengono eseguiti), escludere che la causa sia stata favorita da un evento derivante dalla vaccinazione⁹.

Tutti i problemi sopra elencati sarebbero molto ridotti, se la vigilanza sui vaccini anti Covid-19 fosse di tipo attivo.

Non omogeneità dei due termini del SMR

Tutto quanto precede è indubbiamente importante per comprendere come il criterio seguito da Aifa per il computo dei decessi osservati sia viziato da problemi non di poco conto. Tuttavia, a nostro avviso, il nodo centrale è quello che ci accingiamo ad illustrare.

Poiché lo scopo dell’analisi è, come più volte ripetuto, quello di testare l’ipotesi statistica che la vaccinazione di massa anti Covid-19 abbia o meno determinato un aumento della mortalità rispetto agli anni precedenti, l’indice SMR deve essere calcolato nel seguente modo:

$$SMR = \frac{\text{decessi osservati tra i vaccinati (per qualsiasi causa di morte)}}{\text{decessi attesi (per qualsiasi causa di morte)}}$$

8

<https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/bif080272.pdf>

9

Persino un decesso causato da incidente stradale, al limite, non dovrebbe essere escluso dal computo, giacché non è possibile escludere, senza adeguati e approfonditi esami *post mortem* (che di solito non vengono eseguiti), che l’incidente sia stato causato o favorito da un evento derivante dalla vaccinazione: ad esempio un malore improvviso o un deficit di attenzione.

dove i decessi attesi al denominatore si intendono calcolati su una popolazione di uguale numerosità rispetto a quella dei vaccinati, ad essa omogenea per caratteristiche demografiche e riferiti a un intervallo temporale di uguale lunghezza rispetto a quello su cui sono computati i decessi osservati.

Partendo dall'ipotesi predeterminata che la mortalità generale rimanga abbastanza stabile nel tempo, qualora si osservi un valore di SMR significativamente maggiore di 1, si riterrà plausibile l'ipotesi statistica che l'incremento di mortalità osservato sia associabile alla vaccinazione. AIFA, invece, mette al numeratore i soli decessi segnalati spontaneamente (e dunque sospettati di essere stati causati dalla vaccinazione) e trascura tutti gli altri, rendendo i due termini del rapporto non omogenei tra loro e sbilanciando così artificialmente lo SMR verso il denominatore.

Per come è stato costruito da AIFA, anche nel caso puramente teorico in cui non vi fosse under reporting, lo SMR tenderà a risultare sempre minore di 1, assumendo invece valori maggiori di 1 solo nel caso in cui il numero di morti a seguito della vaccinazione superi da solo la somma dei morti attesi per tutte le cause.

Trattamento dei dati mancanti

Un ulteriore problema riguarda il fatto che dai decessi osservati considerati da AIFA sia stato eliminato un numero imprecisato di “segnalazioni con dati mancanti per data di somministrazione, data di reazione, sesso ...” (AIFA, 2021, p. 24). Ma eliminare semplicemente dal computo i record sui decessi che presentano informazioni mancanti non è un'operazione molto giustificabile dal punto di vista statistico, a maggior ragione in un caso come questo, in cui una scelta simile non è affatto neutrale, poiché tende ad alterare lo SMR (anche in questo caso verso il denominatore). Il modo di procedere più corretto, a nostro avviso, sarebbe stato quello di: i) cercare di recuperare le informazioni mancanti dei vari record mediante un'idonea tecnica di imputazione statistica¹⁰; ii) eliminare dal computo dei decessi osservati quei soli record che, in base ai dati imputati, non risultassero conformi ai criteri prestabiliti.

In conclusione di questo paragrafo risulta evidente che, nel quadro dell'analisi in oggetto, il numero dei decessi segnalati alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza non costituisce il numeratore idoneo del Rapporto Standardizzato di Mortalità.

D'altro canto, senza una vaccinovigilanza attiva è impossibile conoscere il numeratore appropriato che, come accennato all'inizio del paragrafo, sarebbe il numero di tutti i decessi avvenuti nella popolazione dei vaccinati entro le due settimane dall'inoculazione.

5. Conclusioni

In questo articolo abbiamo sommariamente descritto l'analisi di confronto fra decessi attesi e decessi osservati, riportata nel quinto Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini Covid-19, e abbiamo messo in luce due grosse criticità che a nostro avviso inficiano i risultati presentati da AIFA.

L'imputazione statistica consiste nella sostituzione dei valori mancanti o errati di un dato record con valori coerenti e plausibili, in base a regole e metodi prestabiliti. I valori imputati possono essere ricavati dai dati stessi, oppure da fonti esterne all'indagine, oppure dalla combinazione di entrambi.

La prima riguarda il numero dei decessi attesi che, come abbiamo mostrato, appare palesemente e grossolanamente sovrastimato, mentre la seconda si riferisce al fatto che i “decessi osservati” non dovrebbero essere soltanto quelli segnalati, bensì tutti quelli verificatisi nella popolazione dei vaccinati nelle due settimane successive all’inoculazione.

Poiché il numero dei decessi attesi viene sovrastimato, mentre quello dei decessi osservati è sottostimato, il Rapporto Standardizzato di Mortalità risulta di conseguenza sottostimato, cosicché i risultati a cui giunge AIFA non possono considerarsi attendibili.

Per quanto riguarda i decessi attesi, ci è stato possibile ricavare una stima più attendibile di quella presentata da AIFA, mentre la mancanza dei dati necessari ci impedisce di conoscere il numero di tutti i decessi avvenuti nei 14 giorni successivi all’inoculazione del vaccino. Per questo motivo, non siamo in grado di ricavare una stima soddisfacente del SMR, che, invece, sarebbe facilmente ottenibile se le reazioni avverse fossero rilevate tramite vaccinovigilanza attiva.

A nostro giudizio è grave che un’agenzia pubblica come AIFA, a cui è affidato un importante e delicato compito di informazione, pubblichi un’analisi viziata da errori grossolani come quella in oggetto. Per di più, in tutti questi mesi AIFA non sembra essersi accorta degli errori commessi e di conseguenza non ha mai provveduto a correggerli.

Addirittura, nell’ultimo rapporto¹¹ pubblicato mentre scriviamo (Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19, 27/12/2020 - 26/12/2021) viene riproposto lo stesso tipo di analisi con lo stesso tipo di errori. Su quest’ultima analisi ci proponiamo di soffermarci in un prossimo articolo.

Ringraziamenti

Si ringrazia la Prof.ssa Michela Baccini per la lettura critica del manoscritto preliminare e per gli utili suggerimenti che hanno contribuito alla stesura di questo articolo. La responsabilità per eventuali errori o inesattezze è solo degli autori.

Bibliografia

AIFA (2021), Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19, n. 5, 27/12/2020 - 26/05/2021

AIFA (2022), Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19, 27/12/2020 - 26/12/2021

Bellavite P. and Donzelli A. (2021), Adverse events following measles-mumps-rubella-varicella vaccines: an independent perspective on Italian pharmacovigilance data [version 2; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 2021, 9:1176 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.26523.2>)

Cosentino M., Leoni O., Banfi F., Lecchini S., Frigo G. (1997) Attitudes to adverse drug reaction reporting by medical practitioners in a Northern Italian district. *Pharmacol Res.* 1997 Feb;35(2):85-8.

Gupta, R.; Malhotra, A.; Malhotra, P. (2018), A study on determinants of underreporting of adverse drug reactions among resident doctors. *International Journal of Research in Medical Sciences*, [S.l.], v. 6, n. 2, p. 623-627, jan. 2018. ISSN 2320-6012. Available at: <<https://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/4333>>. Date accessed: 16 mar. 2022. doi:<http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20180310>.

Inman WHW, Weber JCP. (1986) The United Kingdom. In: Inman WHW, ed. *Monitoring for Drug Safety*. Lancaster: MTP Press 1986:13-47.

Lopez-Gonzalez E., Herdeiro M.T., Figueiras A. (2009) Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug-Safety* **32**, 19–31 (2009). <https://doi.org/10.2165/00002018-200932010-00002>.

Montastruc J.L., Durriel G, Lacroix I., Lapeyre-Mestre M., Damase-Michel C., Bagheri H., Sommet A. (2016) Which pharmacovigilance for vaccines? *Bull Acad Natl Med*. 2016 Feb;200(2):241-250.

Moses C., Celi L.A., Marshall J. (2013) Pharmacovigilance: an active surveillance system to proactively identify risks for adverse events. *Popul Health Manag*. 2013 Jun;16(3):147-9. doi: 10.1089/pop.2012.0100. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23530466; PMCID: PMC5704747.

Serravalle E. (2018) La sorveglianza postmarketing in Italia. Considerazioni sul Rapporto Vaccini 2017. *Advanced Therapies - Terapie d'avanguardia*, anno VII n. 15 – 2018 <http://www.advancedtherapies.it/wp-content/uploads/2019/05/at-15.pdf>

Tandon V.R., Mahajan V., Khajuria V., Gillani Z. (2015) Under-reporting of adverse drug reactions: A challenge for pharmacovigilance in India. *Indian Journal of Pharmacology* [serial online] 2015 [cited 2018 Sep 22];47:65-71. Available from: <http://www.ijp-nline.com/text.asp?2015/47/1/65/150344>

Discussion Papers

Collana del Dipartimento di Economia e Management, Università di Pisa

Comitato scientifico:

Luciano Fanti - *Coordinatore responsabile*

Area Economica

Giuseppe Conti

Luciano Fanti

Davide Fiaschi

Paolo Scapparone

Area Aziendale

Mariacristina Bonti

Giuseppe D'Onza

Alessandro Gandolfo

Enrico Gonnella

Area Matematica e Statistica

Laura Carosi

Nicola Salvati

Email della redazione: lfanti@ec.unipi.it