

### **Discussion Papers**

Collana di

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



Michela Baccini, Bruno Cheli, Rachele Foschi, Alessio Iodice, Lorenzo Melacarne, Barbara Pinto, Eugenio Serravalle

Considerazioni critiche sul confronto tra decessi osservati e attesi dopo la vaccinazione nel 10° Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19

Discussion Paper n. 286

### Indirizzo degli Autori:

Michela Baccini: Dipartimento di Statistica, Informatica, Applicazioni "G. Parenti" - Università di Firenze, Viale Morgagni 59, 50134 Firenze – Italy.

Email: michela.baccini@unifi.it

Bruno Cheli: Dipartimento di Economia e Management – Università di Pisa, via C. Ridolfi 10, 56124 Pisa – Italy. Email: bruno.cheli@unipi.it

Rachele Foschi: Dipartimento di Economia e Management – Università di Pisa, via C. Ridolfi 10, 56124 Pisa – Italy. Email: rachele.foschi@unipi.it

Alessio Iodice: Sistema Informatico di Ateneo – Università di Pisa, Lungarno Antonio Pacinotti, 44, 56126 Pisa – Italy. Email: alessio.iodice@unipi.it

Lorenzo Melacarne: avvocato del foro di Milano, Via Costanza Arconati 2 - 20135 Milano – Italy. Email: <a href="mailto:lorenzo.melacarne@studiolegalecm.it">lorenzo.melacarne@studiolegalecm.it</a>

Barbara Pinto: Dipartimento Ricerca Traslazionale delle Nuove Tecnologie in Medicina e chirurgia – Università di Pisa, via Roma 55, 56126 Pisa – Italy. Email: barbara.pinto@unipi.it

Eugenio Serravalle: medico pediatra, Presidente AsSIS, Via Firenze 8, Pisa – Italy. Email: studio.serravalle@gmail.com

© Michela Baccini, Bruno Cheli, Rachele Foschi, Alessio Iodice, Lorenzo Melacarne, Barbara Pinto, 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:

Michela Baccini, Bruno Cheli, Rachele Foschi, Alessio Iodice, Lorenzo Melacarne, Barbara Pinto, Eugenio Serravalle (2022), "Considerazioni critiche sul confronto tra decessi osservati e attesi dopo la vaccinazione nel 10° Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19", Discussion Papers del Dipartimento di Economia e Management – Università di Pisa, n. 286 (http://www.ec.unipi.it/ricerca/discussion-papers).

### **Discussion Paper** n. 286



### Michela Baccini, Bruno Cheli, Rachele Foschi, Alessio Iodice, Lorenzo Melacarne, Barbara Pinto, Eugenio Serravalle

Considerazioni critiche sul confronto tra decessi osservati e attesi dopo la vaccinazione nel 10° 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 10° Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini Covid-19, mettendo in luce due sue grosse criticità. La prima riguarda il numero dei decessi attesi, che appare grossolanamente sovrastimato, mentre la seconda si riferisce al fatto che, ai fini del confronto, 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 la farmacovigilanza fosse di tipo attivo o comunque se fossero accessibili data set a livello individuale contenenti l'informazione sulla mortalità dei vaccinati.

AIFA aveva già commesso errori analoghi nel 5° Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini Covid-19 (Cheli et al., 2022) e a nostro giudizio è grave che un'agenzia pubblica, a cui è affidato un importante e delicato compito di informazione, pubblichi un'analisi viziata da errori grossolani come quelli da noi evidenziati ed è ancor più grave che, a distanza di mesi, AIFA non si sia accorta degli errori commessi ma li abbia addirittura reiterati.

Come ricercatori e cittadini siamo convinti che l'operato delle agenzie regolatorie come AIFA sia un elemento importante a tutela della salute e del benessere della comunità e proprio per questo ci sembra opportuno che errori macroscopici come quelli qui discussi vengano portati alla luce, nella speranza che ciò stimoli AIFA ad operare in modo scientificamente più corretto e trasparente, così da evitare problemi simili in futuro.

Keywords: COVID-19, vaccinovigilanza, sicurezza vaccinale, analisi osservato/atteso, AIFA

JEL: C0, I1, Y9

# Considerazioni critiche sul confronto tra decessi osservati e attesi dopo la vaccinazione nel 10° Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19

Michela Baccini, Bruno Cheli, Rachele Foschi, Alessio Iodice, Lorenzo Melacarne, Barbara Pinto, Eugenio Serravalle

### 1. Introduzione

In due dei rapporti sulla sorveglianza dei vaccini COVID-19 finora pubblicati da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), per la precisione il 5° e il 10°, è riportato un paragrafo dedicato all'analisi di confronto tra decessi attesi e decessi osservati dopo la vaccinazione, analisi che secondo noi è viziata da gravi errori, sia di metodo che di calcolo. Le criticità dell'analisi contenuta nel 5° Rapporto, pubblicato a giugno 2021, sono già state evidenziate da Cheli et al. (2022). In questo articolo desideriamo mettere in luce gli errori contenuti nella seconda analisi, quella riportata nel 10° Rapporto, pubblicato a febbraio 2022. Gli errori riguardanti quest'ultima sono analoghi a quelli riscontrati nella prima, con l'aggravante di essere reiterati.

Nel Paragrafo 2 del presente lavoro si descrive l'analisi svolta da AIFA nel 10° Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 e se ne riportano i risultati. Nel Paragrafo 3 si evidenzia una criticità nella stima dei decessi attesi, nel Paragrafo 4 si discute il principale aspetto critico relativo al computo dei "decessi osservati", mentre nel Paragrafo 5 si fa una riflessione sul ruolo di AIFA sotto il profilo giuridico e deontologico relativamente alle criticità precedentemente menzionate. Nel Paragrafo 6, infine, si riportano le conclusioni.

## 2. L'analisi di confronto osservati/attesi svolta da AIFA nel 10° Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19

Lo scopo dell'analisi in questione è 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 (2021 b), 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).

Sempre la stessa AIFA (2022) scrive: "I database di farmacovigilanza non sono dei registri clinici di raccolta di tutti gli eventi fatali che si verificano nella popolazione

vaccinata ma raccolgono solo eventi temporalmente correlati alla somministrazione di un vaccino o di un farmaco, a seguito di un ragionevole sospetto da parte del segnalatore (operatore sanitario o no). Non si possono considerare come eventi 'osservati' quei casi fatali che si verificano oltre un certo tempo dalla vaccinazione" (p. 25). In base a questa considerazione, ai fini dell'analisi in oggetto AIFA considera come 'decessi osservati' "tutte le segnalazioni ricevute fino al 26 dicembre 2021 nei 14 giorni successivi alla somministrazione dei vaccini anti-COVID-19, per un totale di 533/758 casi" (p. 25)<sup>1</sup>.

Per quanto riguarda, invece, il numero di decessi attesi, questo è stato stimato applicando "a una popolazione di dimensione equivalente a quella vaccinata in Italia (circa 48 milioni di soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) la probabilità di decesso osservata nel 2019 in un periodo di 14 giorni<sup>22</sup>.

Gli autori di quest'analisi hanno quindi rapportato i decessi osservati (entro la prima e la seconda settimana dalla somministrazione delle prime, seconde e terze dosi) ai decessi attesi, calcolando in tal modo il cosiddetto Rapporto Standardizzato di Mortalità (Standard Mortality Ratio-SMR). I risultati di tale confronto sono contenuti nelle tabelle 4, 5 e 6 a p.26 del citato rapporto (che riportiamo in Fig. 1) e la conclusione di AIFA è la seguente:

"Entro i 14 giorni dalla vaccinazione, per qualunque dose, i decessi osservati sono sempre nettamente inferiori ai decessi attesi (Tabelle 4-6). Non c'è quindi, nella popolazione di soggetti vaccinati, alcun aumento del numero di eventi rispetto a quello che ci saremmo aspettati in una popolazione simile ma non vaccinata" (p. 25).

A nostro avviso, però, questa conclusione non ha alcun valore poiché l'analisi in oggetto è viziata da gravi errori che ci accingiamo a illustrare. In primo luogo illustreremo l'errore riguardante la stima dei decessi attesi e successivamente metteremo in luce un errore ancor più rilevante che concerne la definizione dei decessi osservati.

vaccinazione e il decesso (mancanza della data del decesso o della data della vaccinazione) e 2 casi per età non definita" (p.25).

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Come precisa sempre AIFA (2022), "223/758 segnalazioni sono state escluse perché il decesso avveniva oltre le due settimane dalla vaccinazione o perché non era possibile calcolare l'intervallo temporale tra la

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Nella sua precedente analisi, AIFA (2021 b) dichiarava di avere stimato il numero di decessi attesi sulla base della mortalità dei 5 anni dal 2015 al 2019. In questo caso, invece, la stima viene basata su un singolo anno, il 2019, senza per altro motivare questa scelta.

Fig. 1. Tabelle 4, 5 e 6 del 10° Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19

Tabella 4 - Soggetti totali vaccinati in Italia al 26/12/2021 con 1ª dose

Fascia d'età	Totale somministrazioni	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 settimane
5-29	9.344.857	91	0	1-	182	1	<b>0,0054</b> (0,0001; 0,0306)
30-69	28.805.262	3.424	81	<b>0,0236</b> (0,0187; 0,0294)	6.848	106	<b>0,0154</b> (0,0126; 0,0187)
70+	10.005.150	14.764	190	<b>0,0128</b> (0,0111; 0,0148)	29.529	231	<b>0,0078</b> (0,0068; 0,0089)
Totale	48.155.269	18.280	271	<b>0,0148</b> (0,0131; 0,0167)	36.559	338	<b>0,0092</b> (0,0082; 0,0103)

**Tabella 5 -** Soggetti totali vaccinati in Italia al 26/12/2021 con 2ª dose

Fascia d'età	Totale somministrazioni	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 settimane
5-29	8.164.151	80	4	<b>0,05</b> (0,0136; 0,128)	160	5	<b>0,0312</b> (0,0101; 0,0729)
30-69	26.413.046	3.153	28	<b>0,0088</b> (0,0059; 0,0128)	6.305	33	<b>0,0052</b> (0,0036; 0,0073)
70+	9.592.178	14.199	111	<b>0,0078</b> (0,0064; 0,0094)	28.398	126	<b>0,0044</b> (0,0036; 0,0052)
Totale	44.169.375	17.432	143	<b>0,0082</b> (0,0069; 0,0096)	34.864	164	<b>0,0047</b> (0,0040; 0,0054)

Tabella 6 - Soggetti totali vaccinati in Italia al 26/12/2021 con 3ª dose

Fascia d'età	Totale somministrazioni	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 settimane
5-29	806.642	9	0	-	18	0	-
30-69	9.048.142	1.358	5	<b>0,0036</b> (0,0011; 0,0085)	2.716	5	<b>0,0018</b> (0,0006; 0,0042)
70+	6.343.445	9.875	26	<b>0,0026</b> (0,0017; 0,0038)	19.749	26	<b>0,0013</b> (0,0008; 0,0019)
Totale	16.198.229	11.241	31	<b>0,0027</b> (0,0018; 0,0039)	22.483	31	<b>0,0013</b> (0,0009; 0,0019)

<sup>\*</sup>Fisher Exact Test. https://www.openepi.com/SMR/SMR.htm

### 3. Gli errori nel calcolo dei decessi attesi

Non è chiaro come siano state ricavate le stime dei decessi attesi in una settimana da parte dell'agenzia, dal momento che AIFA non fornisce una spiegazione precisa del procedimento seguito e non rende disponibili i dati utilizzati per il calcolo. Tuttavia, il fatto che esse siano grossolanamente errate emerge già dalla seguente osservazione. Riportando su scala annuale il numero totale di decessi attesi in una settimana di Tabella 4 in Fig. 1, pari a 18.280, si ottiene un valore pari a 953.171, che risulta di gran lunga superiore al numero di decessi del 2019, pari a 643.134. Oltre tutto, poiché i decessi attesi non sono stati stimati sull'intera popolazione italiana ma solo sul sottoinsieme che ha ricevuto almeno una dose di vaccino, il loro numero su scala annuale dovrebbe risultare inferiore al totale dei decessi del 2019.

Di seguito andiamo a stimare noi stessi il numero di decessi attesi settimanali per ciascuna delle categorie considerate da AIFA, al fine valutare l'entità degli errori commessi da quest'ultima. Per fare questo ci basiamo sulla distribuzione per età dei decessi per tutte le cause verificatisi nel 2019<sup>3</sup> pubblicata dall'Istat.

In tabella 1 sono riportati:

- il numero complessivo dei decessi verificatisi nel 2019 per le tre fasce di età considerate da AIFA (2ª colonna);
- la media dei decessi settimanali ottenuta moltiplicando le cifre della colonna 2 per 7/365 (3<sup>a</sup> colonna);
- la popolazione per fascia di età all'inizio dell'anno considerato (4<sup>a</sup> colonna).

Tabella 1. Deceduti per tutte le cause in Italia e media settimanale per fascia di età, anno 2019

Classe di età	Totale decessi	Media settimanale	Popolazione al 1 gennaio 2019 <sup>a</sup>
5 - 29	2.761	53	14.544.717
30 - 69	98.368	1.887	32.708.698
70 +	542.005	10.395	10.224.506
Totale	643.134	12.335	57.477.921

Fonte: Nostre elaborazioni su dati Istat

Al fine di ottenere i decessi attesi settimanali per la popolazione vaccinata (con prima, seconda o terza dose) occorre riproporzionare le cifre riportate nella terza colonna

\_

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Anche noi basiamo le nostre stime sui dati del 2019, così come fa AIFA, anche se non è detto che questa sia la scelta migliore, scelta che AIFA non motiva in alcun modo. Nella precedente analisi osservati/attesi (AIFA, 2021 b), le stime dei decessi attesi erano basate sui dati del quinquennio 2015-2019 (il 2020 non veniva considerato in quanto anomalo).

della tabella precedente in base alla quota dei vaccinati per ciascuna fascia d'età<sup>4</sup>. I calcoli e i risultati che ne scaturiscono sono illustrati nelle tabelle 2, 3 e 4, in cui si riportano anche i decessi settimanali attesi stimati da AIFA e l'entità dell'errore da cui sono affetti.

### 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 è certamente inferiore al totale effettivo dei decessi avvenuti nella popolazione dei vaccinati entro le due settimane dall'inoculazione a causa del *under reporting*<sup>5</sup>.

Poiché lo scopo dell'analisi osservati/attesi di AIFA è 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:

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

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 ampiezza rispetto a quello su cui sono computati i decessi osservati.

Partendo dall'ipotesi 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. In assenza di eventi avversi da vaccino ci si aspetta invece un SMR vicino a 1, a meno di fenomeni di selezione sulla popolazione vaccinata, che potrebbe essere mediamente più o meno sana di quella generale, portando a uno scostamento dell'SMR dall'unità. AIFA, però, 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. E' evidente che si tratta di un grave errore metodologico che può condurre a risultati fuorvianti.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Non mettendo AIFA a disposizione una distribuzione dei vaccinati per classi di età più strette, abbiamo fatto riferimento alle stesse classi considerate da AIFA nelle tabelle 4, 5 e 6 riportate in Fig. 1.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Questo aspetto è stato discusso da Cheli et al. (2022).

Tabella 2. Stima del numero di decessi attesi settimanali per fascia di età (1ª dose) in base ai decessi verificatisi nel 2019

						_
Errore percentuale	(stime AIFA vs	nostre stime)	+ 167,6 %	+ 106,0 %	+ 45,1 %	+ 54,0 %
Numero di decessi	attesi settimanali	$(stime\ AIFA)^b$	16	3.424	14.764	18.280
Numero di decessi attesi settimanali	$(nostre stime)^a$		$9.344.857 \times 53/14.544.717 = 33$	28.805.262 x 1.887/32.708.698 = 1.635	$10.005.150 \times 10.395/10.224.506 = 10.014$	11.868
Totale	somministrazioni		9.344.857	28.805.262	10.005.150	48.155.269
Fascia di età			5 - 29	30 - 69	70 +	Totale

Fonte: <sup>a</sup> Nostre elaborazioni su dati Istat. <sup>b</sup> AIFA (2022)

Tabella 3. Stima del numero di decessi attesi settimanali per fascia di età (2ª dose) in base ai decessi verificatisi nel 2019

Fascia di età	Totale	Numero di decessi attesi settimanali	Numero di decessi	Errore percentuale
	somministrazioni	(nostre stime) <sup>a</sup>	attesi settimanali	(stime AIFA vs
			(stime AIFA) <sup>b</sup>	nostre stime)
5 - 29	8.164.151	$8.164.151 \times 53/14.544.717 = 29$	80	+ 166,7 %
30 - 69	26.413.046	$26.413.046 \times 1.887/32.708.698 = 1.500$	3.153	+ 106,9 %
70 +	9.592.178	$9.592.178 \times 10.395/10.224.506 = 9.601$	14.199	+ 45,6 %
Totale	44.169.375	11.306	17.432	+54,2 %

Fonte: a Nostre elaborazioni su dati Istat. b AIFA (2022)

Tabella 4. Stima del numero di decessi attesi settimanali per fascia di età (3ª dose) in base ai decessi verificatisi nel 2019

Fascia di età	Totale	Numero di decessi attesi settimanali	Numero di decessi	Errore percentuale
	somministrazioni	(nostre stime) <sup>a</sup>	attesi settimanali	(stime AIFA vs
			$(stime\ AIFA)^b$	nostre stime)
5 - 29	806.642	$806.642 \times 53/14.544.717 = 3$	6	+ 200,0 %
30 - 69	9.048.142	$9.048.142 \times 1.887/32.708.698 = 514$	1.358	+ 160,2 %
70+	6.343.445	$6.343.445 \times 10.395/10.224.506 = 6.349$	9.875	+ 53,1 %
Totale	16.198.229	6.974	11.241	+ 61,2 %

Fonte: a Nostre elaborazioni su dati Istat. b AIFA (2022)

### 5. Il ruolo e le responsabilità di AIFA

L'AIFA svolge un ruolo fondamentale nell'ambito della farmacovigilanza alla luce delle attribuzioni ad essa riconosciute dalla legge. Ai sensi dell'art. 14 comma 1 del Decreto del Ministero della Salute del 15 aprile 2015 "Il sistema nazionale di farmacovigilanza è gestito dall'AIFA per lo svolgimento delle funzioni di farmacovigilanza a livello nazionale e per la partecipazione alle attività di farmacovigilanza dell'Unione Europea. Il sistema nazionale di farmacovigilanza è utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica. Le informazioni si riferiscono in particolare alle reazioni avverse nell'uomo, derivanti sia dall'utilizzo del medicinale conformemente alle condizioni contenute nell'AIC sia dall'uso al di fuori delle condizioni di autorizzazione in questione, nonché alle reazioni avverse associate all'esposizione per motivi professionali".

Inoltre, l'AIFA ha anche rilevanti responsabilità come prescritto dal D.M. del 15 aprile 2015 che ne regola il funzionamento, il quale prevede che l'AIFA debba "sottoporre il sistema di farmacovigilanza a verifiche regolari e riferire i risultati alla Commissione" (art. 14)<sup>7</sup> e "adottare le misure adeguate per ottenere dati esatti e verificabili ai fini della valutazione scientifica delle segnalazioni di sospette reazioni avverse" (art. 15, lett. e). Quest'ultimo punto è di particolare importanza perché sottolinea la centralità della "valutazione scientifica", quindi anche del rigore metodologico con cui AIFA dovrebbe condurre le sue valutazioni. Alla luce di quanto esposto nei paragrafi precedenti, l'analisi osservati/attesi qui discussa tradisce invece una carenza sostanziale di rigore metodologico da parte di AIFA nella valutazione dei possibili effetti avversi del vaccino.

La scarsa diligenza di AIFA in questo specifico contesto emerge in modo ancora più evidente dal confronto con l'esperienza straniera, dove invece si rinviene maggiore chiarezza e trasparenza nel metodo di esposizione. Ad esempio, nel primo rapporto statunitense pubblicato dal CDC (Centre for Disease Control) statunitense vengono segnalati 113 decessi su 13.794.904 dosi somministrate, tuttavia l'Autorità di controllo non esita a evidenziare e dare atto che - in base ai dati statistici - il numero di decessi sia invero molto sottostimato. Il CDC riferisce infatti che nel primo mese di campagna vaccinale, su 1 milione di residenti sono state trasmesse dal VAERS (un sistema di monitoraggio paragonabile alla RNF) solo 78 segnalazioni, in contrasto con i 7.000 decessi attesi secondo le stime statistiche.

La medesima grave problematica viene trattata anche da un altro documento del

\_

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Il neretto è una nostra evidenziatura.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Presso AIFA sono state istituite due commissioni: <a href="https://www.aifa.gov.it/commissioni-tecnico-consultive">https://www.aifa.gov.it/commissioni-tecnico-consultive</a>. In questo caso viene fatto riferimento alla Commissione Tecnico Scientifica.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Il neretto è una nostra evidenziatura.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> US Department of Health and Human Disease Control and Prevention (2021).

CDC, in particolare dal *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP)<sup>10</sup> dove, riassumendo le discrepanze statistiche evidenziate, il CDC riferisce di aver ricevuto 129 segnalazioni di decesso a seguito di somministrazione di vaccino, in contrasto con le statistiche attese sul medesimo campione, pari a 11.440 decessi.

È evidente che l'AIFA è a conoscenza di quanto sopra. Infatti, il rapporto del CDC relativo ai 113 decessi su 13.794.904 come sopra richiamato viene citato dalla stessa AIFA alla pagina 17 del rapporto relativo al periodo 27/12/2020 – 26/02/2021<sup>11</sup>.

Non si mette in dubbio che la problematica della farmacovigilanza trovi ostacolo nei sistemi di raccolta delle segnalazioni di eventi avversi (in Italia la RNF) caratterizzati da eccessiva capillarità e impossibilità di verificare l'operato degli operatori tenuti alle segnalazioni. Tuttavia, ciò non può esimere l'AIFA da una valutazione scientifica dei dati in suo possesso che, se parziali, dovrebbero essere chiaramente descritti come tali e, laddove non sufficienti a condurre una valutazione completa, dovrebbero indurre l'AIFA a non trarre conclusioni di alcun tipo o almeno discutere ampiamente le limitazioni delle analisi condotte. In ogni caso, ad essere preservata deve essere la trasparenza e chiarezza dell'informazione nei confronti del lettore (spesso non particolarmente esperto), mentre l'AIFA, in questo specifico contesto, non ha dato neanche conto del procedimento seguito per stimare i decessi attesi, né ha condiviso o citato tutte le fonti dei dati utilizzati nei calcoli.

Inoltre, l'obbligo di valutazione scientifica impone la massima diligenza nella raccolta dei dati, ma anche in questo caso AIFA, pur avendo a disposizione varie banche dati informatizzate, non sembra aver integrato le informazioni in proprio possesso. La farmacovigilanza deve essere intesa come una attività in continuo sviluppo e la RNF non può essere considerata quale unico strumento a cui rimettersi. Infatti, le norme di legge impongono ad AIFA di "sottoporre il sistema di farmacovigilanza a verifiche regolari" (art. 14 D.M. del 15 aprile 2015). Oltre tutto, l'AIFA stessa afferma nei propri rapporti che "I database di farmacovigilanza non sono dei registri clinici di raccolta di tutti gli eventi fatali che si verificano nella popolazione vaccinata, ma raccolgono solo eventi temporalmente correlati alla somministrazione di un vaccino o di un farmaco, a seguito di un ragionevole sospetto da parte del segnalatore (operatore sanitario o no)"<sup>12</sup>.

Desta inoltre preoccupazione che per l'AIFA sia normale, o comunque accettabile, condurre un'analisi su dati incompleti, senza adoperarsi per integrare le informazioni provenienti dalla RNF, ignorando i presupposti fondamentali di una corretta analisi osservati/attesi, in particolare la condizione che tutti gli eventi avversi vengano segnalati<sup>14</sup>.

A giustificazione di questa mancanza, AIFA afferma che: "anche considerando l'elevata attenzione mediatica sulla campagna vaccinale in corso, è possibile ipotizzare

-

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> COVID-19 Vaccine safety updates - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), June 23, 2021, Tom Shimabukuro, MD, MPH, MBA, Vaccine Safety Team, CDC COVID-19 Vaccine Task Force. https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> AIFA (2021 a).

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> AIFA (2022), p.25.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Si veda ad esempio Manhaux et al. (2016).

che il fenomeno della sottosegnalazione per i vaccini COVID-19 sia relativamente contenuto e che gli eventi avversi segnalati alla RNF siano poco sottostimati"<sup>16</sup>.

Tuttavia una simile affermazione appare infondata, posto che il sistema RNF, per sua natura, raccoglie verosimilmente un numero di segnalazioni di decessi di gran lunga inferiore a quello degli eventi fatali complessivi occorsi dopo la somministrazione del vaccino Covid-19.

Oltre tutto, la sopra citata affermazione è contenuta in un paragrafo riassuntivo intitolato "Vaccini e vaccinovigilanza: quel che c'è da sapere", così da risultare ulteriormente fuorviante agli occhi del Cittadino che dovesse scegliere di leggere solo tale paragrafo.

Riassumendo, in questo specifico contesto l'AIFA appare inadempiente rispetto ai propri obblighi istituzionali secondo due diversi profili:

- 1. Il mancato ricorso ad ogni mezzo disponibile per la raccolta dei dati, che sono alla base di ogni valutazione che possa definirsi orientata alla "scientificità" imposta dalle norme di legge sopra richiamate.
- 2. La valutazione e la comunicazione dei dati in suo possesso, che vengono esposti in modo fuorviante, a causa di gravi errori che ad oggi non sono stati ancora sanati e continuano ad essere presenti nei rapporti pubblicati.

### 6. Conclusioni

In questo articolo abbiamo sommariamente descritto l'analisi di confronto fra decessi attesi e decessi osservati, riportata nel 10° 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.

La prima riguarda il numero dei decessi attesi che, come abbiamo mostrato, appare 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 è 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 la farmacovigilanza fosse di tipo attivo o comunque se fossero accessibili data set a livello individuale contenenti l'informazione sulla mortalità dei vaccinati. D'altra parte, AIFA ha il dovere di

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> AIFA (2022), p. 12.

sopperire alle carenze del sistema della RNF, integrando i dati raccolti da quest'ultima con quelli estratti da qualunque banca dati a propria disposizione. Da un confronto tra l'Anagrafe Nazionale Vaccini e le banche dati amministrative, in particolare delle aziende sanitarie, AIFA sarebbe verosimilmente in grado di verificare quanti soggetti sono deceduti in un determinato periodo temporale e quanti di questi erano stati vaccinati. Ma questo non è stato e non viene fatto. Se AIFA non è in grado di fare questa operazione di linkage, sarebbe opportuno che lo dichiarasse e ne spiegasse i motivi.

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 provveduto a correggerli.

A stupirci non è solo questo, ma anche il fatto che, nell'ambito della comunità scientifica italiana, nessun altro abbia notato questi errori macroscopici o abbia sentito la necessità di metterli pubblicamente in luce (almeno per quanto ci è dato di sapere). Ciò potrebbe essere indice del fatto che i rapporti sulla sorveglianza dei vaccini COVID-19 vengono letti in modo distratto (in particolare dalle persone più esperte e qualificate) o di una fiducia eccessiva nell'operato di AIFA.

Come ricercatori e cittadini siamo convinti che l'operato delle agenzie regolatorie come AIFA sia un elemento importante a tutela della salute e del benessere della comunità. Proprio per questo ci sembra opportuno che errori macroscopici come quelli qui discussi vengano portati alla luce, nella speranza che ciò stimoli AIFA ad operare sempre in modo scientificamente corretto e trasparente, così da evitare problemi simili in futuro.

### Bibliografia

AIFA (2021 a), Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19, n. 2, 27/12/2020 - 26/02/2021

AIFA (2021 b), 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

Cheli B., Foschi R., Iodice A., Serravalle E., (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).

Mahaux O., Bauchau V., Van Holle L. (2016). Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 25(2):215-22. doi: 10.1002/pds.3918.

US Department of Health and Human Disease Control and Prevention (2021) "First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring – United States, December 14, 2020 – January 13, 2021" MMWR, February 26, 2021, Vo. 70, No. 8;

### 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 Elisa Giuliani Enrico Gonnella

Area Matematica e Statistica

Laura Carosi Nicola Salvati

Email della redazione: lfanti@ec.unipi.it