

In merito all'istanza dell'Associazione COMILVA Odv (pubblicata anche online all'indirizzo: <https://www.comilva.org/informazione/redazionale-comilva/150000-decessi-evitati-grazie-alla-vaccinazione-anti-covid19-la>) relativamente alla Nota Tecnica "Infezioni da SARS-CoV-2 ricoveri e decessi associati al COVID-19 direttamente evitati dalla vaccinazione, Italia, 27 dicembre 2020-31 gennaio 2022" pubblicata dall'ISS ad aprile 2022 ([https://www.iss.it/documents/20126/6703853/NT\\_Eventi+evitati+COVID19\\_LAST.pdf/a140e155-bd62-adcd-1b29-d1be3464ed48?t=1649832260103](https://www.iss.it/documents/20126/6703853/NT_Eventi+evitati+COVID19_LAST.pdf/a140e155-bd62-adcd-1b29-d1be3464ed48?t=1649832260103)), si sottolinea che la nota da noi prodotta fa seguito ad un nostro articolo scientifico pubblicato su rivista peer-review<sup>1</sup> che aveva inizialmente stimato il numero di eventi evitati grazie alla vaccinazione per le diagnosi effettuate nel periodo gennaio-settembre 2021. Le nostre stime, inoltre, sono in linea con quelle ottenute per l'Italia in altri articoli scientifici che hanno utilizzato altre metodologie<sup>2-4</sup>.

Nel caso riteniate ancora che, dopo le risposte fornite sotto, queste stime siano metodologicamente discutibili, vi invitiamo a scrivere alle riviste che hanno pubblicato questi studi dopo la peer review per segnalare quelle che secondo voi sono le incongruenze.

Rispetto ai punti specifici sollevati dall'istanza si rappresenta quanto segue (*nei punti qui riportati dall'istanza sono state omesse la premessa e le conclusioni. L'istanza nella sua interezza è disponibile ai seguenti link:* [https://www.comilva.org/sites/default/files/2022-12/Istanza\\_20221017.pdf](https://www.comilva.org/sites/default/files/2022-12/Istanza_20221017.pdf); [https://www.comilva.org/sites/default/files/2022-12/Istanza\\_20221128.pdf](https://www.comilva.org/sites/default/files/2022-12/Istanza_20221128.pdf)

#### Punto 1:

##### I limiti della metodica, in sintesi

Rispetto ai limiti della metodica, gli autori citati nella NOTA TECNICA in oggetto, suggeriscono che il modello statistico non è in grado di prendere in considerazione quale parte delle misure stimate possa essere attribuibile **all'immunità acquisita in precedenza** (sia attraverso la vaccinazione che l'infezione naturale) e quale alla **vaccinazione stagionale in corso**.

Nel caso specifico dell'anno pandemico considerato dagli autori, la variabile dell'immunità acquisita con precedente vaccinazione non può essere presa in considerazione, a causa dell'inesistenza di tale farmaco immunizzante contro la Covid-19 nell'anno 2020.

***Pertanto, il peso dell'immunità acquisita da infezione naturale, seppur non quantificabile, dovrebbe essere preso in forte considerazione e non minimizzato, anche alla luce di recenti pubblicazioni.***

Un team italiano conclude che "... dopo 18-22 mesi dall'infezione primaria, il tasso di reinfezione era ancora del 6,7% (6,7 per mille – 0,67 per cento - N.d.r.)", suggerendo che la protezione conferita dall'immunità naturale può durare oltre 12 mesi." (4) Questi risultati sono confermati da altre recentissime pubblicazioni.

Uno studio islandese (5) conferma che la probabilità di reinfezione aumentava con il tempo dall'infezione iniziale ed era maggiore tra le persone che avevano ricevuto 2 o più dosi rispetto a 1 dose o meno di vaccino. Un altro lavoro di revisione, che analizza 125 articoli della letteratura scientifica internazionale sull'argomento (6), identifica l'immunità naturale acquisita dopo le infezioni da SARS-CoV-2 come altamente efficace in termini di protezione contro le reinfezioni e, soprattutto, contro gli esiti gravi di COVID-19. Inoltre, viene sostenuto che l'efficacia sembra essere uguale o superiore rispetto agli individui che ricevono due dosi di farmaco immunizzante.

Il limite legato all'impossibilità di quantificare l'effetto indiretto dovuto all'immunità acquisita da infezione naturale è indicato nella sezione "4. Stima del numero di eventi evitati attraverso la vaccinazione: metodologia", insieme a quello legato all'impossibilità di quantificare l'effetto indiretto della vaccinazione sulla popolazione non vaccinata. Nel documento non si afferma né si suggerisce che l'immunità naturale non abbia un ruolo importante nel proteggere contro la reinfezione. Ad oggi, la maggior parte degli studi suggerisce effetti protettivi simili contro la malattia severa tra infezione pregressa, vaccinazione e immunità ibrida, come indica questo studio pubblicato sul *The New England Journal of Medicine*<sup>5</sup>.

Si sottolinea comunque che la stima degli eventi evitati è prudenziale, e che il NAE sarebbe risultato più alto se si fosse cercato di scorporare l'effetto indiretto dovuto all'immunità acquisita. Infatti, assumendo che il rischio di infezione precedente all'inizio della campagna di vaccinazione (inizio del periodo di osservazione) non differisca tra i gruppi di vaccinati e non vaccinati, l'incidenza durante il periodo di osservazione, al netto dei casi con precedente infezione, sarebbe stata proporzionalmente superiore in entrambi i gruppi rispetto a quella utilizzata nell'analisi, in quanto in entrambi i gruppi si sarebbe osservata una diminuzione del numero di suscettibili al denominatore proporzionalmente maggiore rispetto al numeratore dell'incidenza. Di conseguenza, le stime del *number of averted events* (NAE) per 100.000 della popolazione sarebbero state superiori rispetto a quelle riportate nella nota tecnica rapportate allo stesso denominatore (100.000 della popolazione). Nel caso in cui invece l'aumento dell'incidenza nei due gruppi non fosse stato proporzionale, verosimilmente avremmo registrato un aumento dell'incidenza, al netto dei casi con precedente infezione, maggiore tra i non vaccinati che tra i vaccinati (le persone protette da un'infezione pregressa recente potrebbero aver ritardato la vaccinazione e quindi aver "contribuito" maggiormente al gruppo dei non vaccinati). In questo caso, le stime del NAE (per 100.000 della popolazione) sarebbero ulteriormente aumentate rispetto a quelle presentate nella nota tecnica rapportate allo stesso denominatore (100.000 della popolazione).

## Punto 2:

Dei limiti descritti nelle pubblicazioni citate nella NOTA TECNICA, il documento riporta solamente la parte relativa all'impossibilità di quantificare gli effetti indiretti "... della stessa vaccinazione sulla popolazione non vaccinata (es. le infezioni evitate tra i vaccinati potrebbero aver contenuto la trasmissibilità complessiva osservata in Italia)", lasciando intendere che, il risultato finale ricavato dall'analisi, potrebbe essere più alto.

In realtà, il citato fenomeno dell'"effetto indiretto", viene ridimensionato da recenti pubblicazioni apparse su Lancet (da ricercatori italiani) e Nature.

Questi lavori indicano come non siano state trovate forti risposte immunitarie nella saliva a seguito della vaccinazione (7) a differenza, invece, dei soggetti guariti (8). Ciò è dovuto al fatto che solo l'infezione naturale produce una risposta degli anticorpi IgA significativa e duratura (9) indicando, così, che l'immunità della mucosa orale è scarsamente attivata da questo protocollo di vaccinazione e, in queste condizioni, non può limitare l'acquisizione al suo ingresso attraverso questa via e la trasmissione del virus (7).

***Occorre pertanto rivedere la posizione assunta dall'ISS circa la possibile sopravvalutazione degli "effetti indiretti".***

Come si evince anche dalla risposta al precedente Punto 1., è falso che nella nota tecnica è riportato un solo limite (vedere l'ultima frase della Sezione 4. a pagina 9 della nota, frase immediatamente successiva a quella citata sopra nel Punto 2). Per quanto riguarda l'effetto indiretto della vaccinazione sulla popolazione non vaccinata nella nota tecnica si è mantenuto un atteggiamento prudenziale usando il condizionale nella frase riportata in citazione. Appare comunque indubbio che, sebbene in misura minore rispetto all'immunità naturale indotta dall'infezione, la vaccinazione fornisce comunque un livello di protezione contro l'infezione, malgrado questo tenda progressivamente a ridursi, fino ad annullarsi, nei mesi successivi la somministrazione. Sembra quindi ragionevole affermare che "le infezioni evitate tra i vaccinati potrebbero aver contenuto la trasmissibilità complessiva osservata in Italia". Inoltre, nessun studio citato nella istanza inviata afferma che non esista un effetto indiretto dei vaccini nella trasmissione, tra l'altro perché non è il loro obiettivo. Sia lo studio pubblicato su Lancet **eBioMedicine**<sup>6</sup> (bisogna distinguere tra Lancet e le riviste del gruppo Lancet che non hanno lo stesso impatto, ma capiamo che all'inizio può essere confuso), sia lo studio pubblicato su Nature **Mucosal Immunology**<sup>7</sup>, sia quello su Nature **Communications**<sup>8</sup>, così come altri studi, indicano che la risposta di anticorpi salivari a seguito della vaccinazione COVID-19 sia minore di quella osservata nell'infezione naturale e, in alcuni casi, suggeriscono che sia meno durevole. Non abbiamo trovato contraddizioni tra questi risultati e quanto indicato nella nota tecnica. Difficilmente possiamo "ridimensionare l'effetto indiretto" senza aver prima specificato la dimensione.

### Punto 3:

#### L'importanza del Number Needed to Vaccinate (NNV)

Un'altra questione non trascurabile, che dovrebbe sempre essere presa in considerazione quando si calcola il numero di eventi evitati a seguito dell'introduzione di un trattamento farmacologico su una popolazione, è il calcolo del **Number Needed to Treat** (o **Number Needed to Vaccinate** – NNV – nel caso specifico del presente documento in quanto, il farmaco somministrato alla popolazione, è un farmaco immunizzante definito per comodità "vaccino").

Nonostante gli autori della NOTA TECNICA giustifichino il proprio approccio statistico dichiarando di aver utilizzato un "... metodo ampiamente diffuso nello studio dell'impatto della vaccinazione durante la stagione influenzale." ed indicando, come riferimenti bibliografici, i lavori di Bonmarin et al. (2015) (2) e Machado et al. (2019) (3), appare evidente che non abbiano seguito alla lettera tutta la procedura in quanto, **non è stata completata l'analisi statistica affiancando il calcolo dell'NNV al numero di eventi evitati, com'è stato fatto nei lavori degli autori citati.**

L'NNV è una potente stima dell'effetto di un trattamento ed è particolarmente utile perché tiene conto del **rischio sottostante** (cosa accadrebbe senza l'intervento?) (10).

Inoltre, non solo ci dice se un trattamento funziona, ma anche come funziona (10) in termini di rendimento, ed ha implicazioni ovvie per il processo decisionale clinico, in quanto stima lo sforzo terapeutico necessario per prevenire un evento aggiuntivo (11).

***In altre parole, l'NNV rappresenta una misura di "efficienza e resa" dell'approccio terapeutico, indicando la capacità di raggiungere un obiettivo prestabilito con la minore quantità di risorse, tempo ed energia.***

Un ultimo, ma non meno importante, aspetto legato al calcolo dell'NNV, è che fornisce un'idea del numero di persone che devono essere sottoposte al trattamento farmacologico e che potrebbero andare incontro a rischi di eventi avversi (anche gravi) legati alla somministrazione del farmaco.

Tale aspetto non può essere trascurato da coloro i quali sono investiti del potere decisionale in ambito sanitario, anche in virtù delle recenti pubblicazioni (12) che segnalano un rischio di eventi avversi gravi del 57% maggiore nei vaccinati rispetto al gruppo placebo, per il farmaco Pfizer, e del 36 % per il farmaco Moderna.

L'obiettivo della nota tecnica era quello di stimare l'impatto complessivo del primo anno della campagna di vaccinazione sulla popolazione utilizzando il NAE, senza voler soffermarsi ad evidenziare aspetti specifici legati all'efficacia del vaccino, già approfonditi in articoli scientifici e rapporti pubblicati periodicamente dall'ISS. Il NAE, come l'NNV e contrariamente all'efficacia vaccinale, è una misura assoluta che varia in funzione del livello di rischio sottostante nella popolazione. Il NAE, parimenti all'NNV, fornisce una stima di impatto. Si ritiene quindi che la stima del NNV non sia necessaria al fine di avere un quadro completo ed esaustivo sull'impatto della vaccinazione in termini di eventi evitati. Va inoltre considerato che l'NNV è una misura che deriva direttamente dal NAE e di conseguenza può essere ricavato facilmente come il rapporto tra la popolazione vaccinata e quest'ultimo. L'NNV, ovvero il numero di persone che devono essere vaccinate al fine di prevenire un evento (ad esempio: infezione, ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva, decesso), è particolarmente utile per informare le autorità sui potenziali vantaggi di un programma di vaccinazione e sul rapporto costo-benefici di uno specifico vaccino. E' quindi uno strumento largamente utilizzato in ambito decisionale, al fine di pianificare un'eventuale campagna vaccinale. La nota tecnica in questione si è proposta come obiettivo quello di stimare "il numero di "eventi" (infezione sintomatica o asintomatica o ricovero in qualsiasi reparto o in terapia intensiva o decesso associati a SARS-CoV-2) evitati direttamente dalla vaccinazione anti-SARS-CoV-2 da gennaio 2021 alla fine di gennaio 2022". Il periodo di studio è stato quindi principalmente l'anno 2021, periodo durante il quale, la copertura vaccinale tra la popolazione eleggibile (età maggiore o uguale 12 anni) era del 66% già a fine giugno 2021 e dell'82% a fine settembre 2021.

#### Punto 4:

##### L'età della popolazione considerata

Un'altra importante discrepanza tra l'approccio metodologico di Bonmarin et al. (2015) (2) e Machado et al. (2019) (3) ed il documento dell'ISS, è l'età della popolazione considerata.

Il documento dell'ISS rende noto che, "... l'oggetto di questa analisi è la popolazione di età  $\geq 12$  anni ...", a differenza della popolazione considerata dagli autori citati, la cui fascia d'età esaminata è dai 60 anni in su.

Dal momento che dai bollettini di sorveglianza integrata Covid-19 emerge che la distribuzione della letalità tra le fasce d'età è fortemente asimmetrica e spostata verso le fasce più anziane (con valori oscillati tra il 14% ed oltre il 21% - mentre fino alla fascia 30 – 39 è inferiore allo 0,01% ed occorre arrivare alla fascia 60 – 69 per osservare valori poco sopra l'1,5%), ...

***... sorge il dubbio che, tale asimmetria, possa influenzare i risultati finali dell'analisi ISS, sovrastimando i casi evitati dall'intervento farmacologico posto in essere nel periodo considerato.***

Nel caso avessimo limitato l'analisi alla sola popolazione di età pari o superiore a 65 anni, come nello studio di Bonmarin et al.<sup>9</sup>, visto il maggior rischio di malattia severa da SARS-CoV-2 nella popolazione anziana (ospedalizzazione, ammissione in terapia intensiva o decesso), avremmo sicuramente ottenuto una stima del NAE (x 100.000 della popolazione) per questi esiti superiore a quella riportata nella nota tecnica rapportata allo stesso denominatore (100.000 della popolazione).

Bonmarin et al.<sup>9</sup> e Machado et al.<sup>10</sup>, analizzano gli effetti della campagna vaccinale contro l'influenza. Tale vaccinazione è raccomandata nella popolazione sopra i 65 anni e per questo motivo analizzano gli effetti della campagna vaccinale solo su questo sottogruppo della popolazione. Come ben noto, "La campagna vaccinale contro il COVID-19 in Italia è stata avviata il 27 dicembre 2020. Ad oggi, sono cinque i vaccini autorizzati dall'Agenzia Europea del Farmaco (European Medicines Agency, EMA) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): Comirnaty (Pfizer-BioNtech), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), COVID-19 Vaccine Janssen (Johnson&Johnson) e Nuvaxovid (Novavax) (per maggiori dettagli consultare la pagina <https://www.aifa.gov.it/vaccini-covid-19>). I vaccini sono autorizzati per diverse fasce di età, in accordo con le evidenze disponibili su efficacia e sicurezza". In tabella 1 della nota tecnica, è riportato in corrispondenza di ciascun vaccino la fascia di età per il quale è stato autorizzato. In generale, la vaccinazione contro il COVID-19 nell'anno 2021 era raccomandata per la popolazione di età sopra i 12 anni e per questo motivo abbiamo considerato la popolazione in questa fascia di età come riferimento per la valutazione dell'impatto della vaccinazione.

A ogni modo, le analisi sono state stratificate per quattro diverse fasce di età (<60, 60-69, 70-79, 80+ anni) per tener conto del differente rischio di ricovero, ricovero in terapia intensiva e decesso, così come della differente efficacia vaccinale, in ciascuno di questi sottogruppi. Si fa presente inoltre che la stima nella fascia di età <60 è aggiustata per classe di età decennale, controllando quindi per le differenze nella distribuzione per età tra la popolazione vaccinata e quella non vaccinata in ciascuna settimana del periodo analizzato.

## Punto 5:

Come già evidenziato nella precedente nostra richiesta, ricordiamo che, la completezza metodologica degli studi da Voi citati (Bonmarin et al., 2015; Machado et al., 2019) a supporto del modello statistico presente Vostro nel documento, non viene completamente riprodotta, in quanto **non vengono menzionati i limiti della metodica e non viene effettuato il calcolo del NNV, come da procedura indicata dagli autori summenzionati.**

Vogliamo sottolineare che, il NNV è una stima dell'effetto di un trattamento ed è particolarmente utile perché tiene conto del rischio sottostante <sup>(3)</sup>. Inoltre, non solo ci dice se un trattamento funziona, ma anche come funziona <sup>(3)</sup> in termini di rendimento, ed ha implicazioni ovvie per il processo decisionale clinico, in quanto stima lo sforzo terapeutico necessario per prevenire un evento aggiuntivo <sup>(2)</sup>. In altre parole, rappresenta una misura di "efficienza e resa" dell'approccio terapeutico, indicando la capacità di raggiungere un obiettivo prestabilito con la minore quantità di risorse, tempo ed energia.

Un ultimo, ma non meno importante aspetto legato al calcolo dell'NNV è che, conoscendo la percentuale di eventi avversi legati alla somministrazione del farmaco, può fornire una stima del numero di persone che potrebbero andare incontro a rischi di eventi avversi (anche gravi) legati alla somministrazione del farmaco. Il V- SAFE <sup>(7)</sup> americano ed il trial di Moderna <sup>(8)</sup>, forniscono percentuali preoccupanti di reazioni avverse gravi a seguito della somministrazione del farmaco: **32,1% con impossibilità a lavorare, svolgere le normali attività e, quindi, alla ricerca di assistenza medica, 13,9% di reazioni avverse gravi entro 7 giorni dalla 2<sup>a</sup> dose.**

Tali considerazioni non possono essere trascurate da coloro i quali sarebbero investiti del potere decisionale in ambito sanitario in quanto, considerando i risultati delle recenti pubblicazioni in materia di eventi avversi, il numero di soggetti che si è dovuto vaccinare per evitare un evento, viene esposto ad:

- un rischio maggiore di eventi avversi gravi di speciale interesse (danni renali, disturbi della coagulazione, miocarditi/pericarditi e altri danni cardiaci acuti) del 57% nei vaccinati rispetto al gruppo placebo, per il farmaco Pfizer, e del 36 % per il farmaco Moderna (follow-up mediano: 2 mesi dopo la 2<sup>a</sup> dose) <sup>(4)</sup>;
- un tasso maggiore del 13% di patologie delle arterie coronariche, del 26% e 12% dei disturbi della coagulazione e 21% e 9% di patologie cerebrovascolari rispettivamente per Moderna e Pfizer (follow-up: 28 giorni dopo la vaccinazione rispetto al periodo di prevaccinazione) <sup>(5)</sup>,

**quando, il numero dei casi potenzialmente evitati con la somministrazione del farmaco, si sarebbero potuti efficacemente evitare con farmaci noti, conosciuti e meno costosi, intervenendo all'esordio dei sintomi a casa, iniziando la terapia prima possibile e facendo affidamento sui FANS, in particolare sugli inibitori selettivi della COX-2 <sup>(6)</sup>.**

In merito ai limiti della metodologia e alla mancata presentazione delle stime dell'NNV si rimanda alle risposte fornite all'inizio di questo documento in riferimento alla precedente richiesta di chiarimenti sugli stessi aspetti.

In riferimento ai dati di letteratura evidenziati in grassetto nel terzo paragrafo del testo sopra riportato, precisiamo che sebbene il 32.1% dei partecipanti all'indagine V-SAFE abbiano riportato impatti sulla salute (impossibilità a lavorare, svolgere normali attività, ecc.), nella maggior parte dei casi si è trattato di problemi lievi visto che meno dell'1,8% dei partecipanti ha riportato di essere ricorso a cure o aver ricercato assistenza medica (quindi non tutti hanno cercato assistenza medica come lascia intendere il testo riportato sopra)<sup>11</sup>.

**Punto 6:**

La procedura utilizzata per il calcolo del NNV è la seguente: è stata calcolata la media dell'efficacia vaccinale sul periodo considerato dal documento (gennaio 2021 – gennaio 2022), per ogni fascia d'età (<60, 60 – 69, 70 – 79, +80) e per 3 variabili d'interesse (Ospedalizzazioni, Terapie Intensive e Decessi).

Per il calcolo dell'NNV (sulle le variabili summenzionate), è stato utilizzato il modello matematico proposto da Bonmarin et al. (2015):

$$NNV = \frac{1}{(VE \times \frac{E}{population})}$$

Dove:

- VE rappresenta l'efficacia vaccinale (Tabelle A2.2, A2.3, A2.4),
- E gli eventi osservati (Ospedalizzazione, Terapie Intensive e Decessi - Tabelle 6, 7, 8) e,
- population la popolazione di ogni fascia d'età (<http://dati.istat.it/Index.aspx?QueryId=42869#>)

**OSPEDALIZZAZIONI****Media Efficacia vaccinale (IVE) - Ciclo Completo**

Fascia d'età	Popolazione	≤ 120	> 120	N° eventi osservati	N° eventi evitati (NAE)	NNV ≤ 120	NNV > 120
< 60	35.430.287	0,915	0,873	86.740	101.922	446	468
60 - 69	7.420.429	0,891	0,876	46.280	81.385	180	183
70 - 79	5.988.381	0,875	0,826	57.454	106.777	119	126
80 +	4.478.817	0,885	0,839	68.862	227.723	73	78
<b>Totale</b>	<b>53.317.914</b>	<b>0,892</b>	<b>0,834</b>	<b>259.336</b>	<b>517.807</b>	<b>231</b>	<b>241</b>

**TERAPIE INTENSIVE****Media Efficacia vaccinale (IVE) - Ciclo Completo**

Fascia d'età	Popolazione	≤ 120	> 120	N° eventi osservati	N° eventi evitati (NAE)	NNV ≤ 120	NNV > 120
< 60	35.430.287	0,956	0,938	8.613	10.299	4.303	4.385
60 - 69	7.420.429	0,871	0,922	8.717	17.082	977	923
70 - 79	5.988.381	0,93	0,901	9.912	20.121	650	671
80 +	4.478.817	0,888	0,889	4.356	9.370	1.158	1.157
<b>Totale</b>	<b>53.317.914</b>	<b>0,911</b>	<b>0,913</b>	<b>31.598</b>	<b>56.872</b>	<b>1.852</b>	<b>1.849</b>

**DECESSI****Media Efficacia vaccinale (IVE) - Ciclo Completo**

Fascia d'età	Popolazione	≤ 120	> 120	N° eventi osservati	N° eventi evitati (NAE)	NNV ≤ 120	NNV > 120
< 60	35.430.287	0,929	0,903	3.044	3.817	12.529	12.890
60 - 69	7.420.429	0,941	0,891	6.071	10.822	1.299	1.372
70 - 79	5.988.381	0,893	0,851	14.164	28.234	473	497
80 +	4.478.817	0,911	0,875	31.381	108.658	157	163
<b>Totale</b>	<b>53.317.914</b>	<b>0,919</b>	<b>0,880</b>	<b>54.660</b>	<b>151.531</b>	<b>1.062</b>	<b>1.108</b>

Facendo la media degli NNV per i decessi (**1.085**), risulterebbe che per evitare i **150.000 decessi**, come indicato dalla NOTA TECNICA in oggetto, si sarebbero dovute vaccinare almeno circa **162.000.000 (centosessantadue milioni)** di persone.

Ora, chiaramente, **questo non è stato possibile fisicamente** (sono state vaccinate in Italia circa **49 milioni** di persone) e, al più, il dato ricalcolato in proporzione sarebbe di poco superiore a **45.000 decessi evitati**.

Tuttavia, non possiamo trascurare il fatto che, sempre sulla base delle stime del numero di persone che potrebbero andare incontro a rischi di eventi avversi (anche gravi) legati alla somministrazione del farmaco, elaborate da V- SAFE <sup>(7)</sup> e nei trial di Moderna <sup>(8)</sup>, l'aver vaccinato 49 milioni di italiani ci avrebbe esposto alla cifra considerevole di:

- **15.730.000 (quindici milioni e settecentotrentamila) soggetti gravati da impossibilità a svolgere le normali attività lavorative** e a,
- circa **6.811.000 (sei milioni e ottocentoundicimila) reazioni avverse gravi, entro 7 giorni dalla 2<sup>a</sup> dose.**

Tutto questo, nel ben noto **bilancio rischio/beneficio** non può non essere tenuto in conto!

La formula ripresa da Bonmarin et al.<sup>9</sup> è corretta, ma l'interpretazione che si è data dell'elemento "E" è **sbagliata** ed ha portato a **grossolani errori di calcolo** nelle tabelle riportate sopra. Infatti, l'elemento "E" **non indica il numero di eventi osservati ma il numero di eventi attesi in caso di assenza della campagna vaccinale, ossia il numero di eventi osservati più il numero di eventi evitati dalla vaccinazione**. Tutto questo è spiegato chiaramente nel lavoro di Bonmarin et al.<sup>9</sup> a conclusione del paragrafo 2.2 e nel paragrafo 2.3., così come nel materiale supplementare dell'articolo di Machado et al.<sup>10</sup>.

Seguendo la stessa procedura di calcolo utilizzata dagli autori dell'istanza, nel caso dell'utilizzo corretto di "E" per l'analisi riguardante i decessi, l'NNV medio risulterebbe pari a **288** (media tra 282 e 294) invece di 1085, ossia circa un quarto di quello erroneamente calcolato nell'istanza. Di conseguenza, per evitare **151.531 decessi** si sono dovute vaccinare **43.554.816 (quarantatre milioni cinquecentocinquantaquattro mila ottocentosedici)** persone, pari a circa l'82% della popolazione eleggibile.

Infine, nel caso si intenda valutare sommariamente il bilancio rischio/beneficio, sarebbe più opportuno considerare il rischio di eventi avversi gravi di speciale interesse (AESIs) piuttosto che il rischio di avere reazioni che comportano l'impossibilità di svolgere normali attività lavorative (reazioni presumibilmente lievi e di breve durata visto che meno dell'1,8% dei partecipanti all'indagine V-SAFE ha riportato di essere ricorso a cure o aver ricercato assistenza medica<sup>11</sup>) o il rischio di reazioni avverse gravi entro 7 giorni dalla seconda dose (in generale della durata di circa 3 giorni<sup>12</sup>). A questo scopo, considerando le stime delle differenze di rischio tra il gruppo dei vaccinati e il gruppo placebo fornite nell'articolo di Fraiman J et al. (2022)<sup>13</sup> citato dagli autori di questa istanza (12,5 per 10.000 combinando i vaccini Pfizer e Moderna), si stimerebbe che a fronte di 151.531 decessi evitati si avrebbero 54.444 AESIs, quindi un rapporto rischio/beneficio nettamente inferiore a 1 (0.36), considerando anche che le AESIs non sono del tutto paragonabili ai decessi!!

## Riferimenti bibliografici

1. Sacco C, Mateo-Urdiales A, Petrone D, et al. Estimating averted COVID-19 cases, hospitalisations, intensive care unit admissions and deaths by COVID-19 vaccination, Italy, January-September 2021. *Euro Surveill.* 2021 Nov; 26(47):2101001. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.47.2101001.
2. Marziano V, Guzzetta G, Mammone A, et al. The effect of COVID-19 vaccination in Italy and perspectives for living with the virus. *Nat Commun.* 2021 Dec 14;12(1):7272. doi: 10.1038/s41467-021-27532-w.
3. Meslé MM, Brown J, Mook P, et al. Estimated number of deaths directly averted in people 60 years and older as a result of COVID-19 vaccination in the WHO European Region, December 2020 to November 2021. *Euro Surveill.* 2021 Nov;26(47):2101021. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.47.2101021. Erratum in: *Euro Surveill.* 2022 May;27(21): Erratum in: *Euro Surveill.* 2022 Jun;27(24)
4. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, et al.. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2022 Sep;22(9):1293-1302. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00320-6.
5. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *N Engl J Med.* 2022;387(1):21-34. doi:10.1056/NEJMoa2203965
6. Azzi L, Dalla Gasperina D, Veronesi G, et al. Mucosal immune response in BNT162b2 COVID-19 vaccine recipients. *EBioMedicine.* 2022;75:103788. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103788
7. Sheikh-Mohamed S, Isho B, Chao GYC, et al. Systemic and mucosal IgA responses are variably induced in response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination and are associated with protection against subsequent infection. *Mucosal Immunol.* 2022;15(5):799-808. doi:10.1038/s41385-022-00511-0
8. Pérez-Alós L, Armenteros JJA, Madsen JR, et al. Modeling of waning immunity after SARS-CoV-2 vaccination and influencing factors. *Nat Commun.* 2022;13(1):1614. doi:10.1038/s41467-022-29225-4
9. Bonmarin I, Belchior E, Lévy-Bruhl D. Impact of influenza vaccination on mortality in the French elderly population during the 2000-2009 period. *Vaccine.* 2015;33(9):1099-1101. doi:10.1016/j.vaccine.2015.01.023
10. Machado A, Mazagatos C, Dijkstra F, et al. Impact of influenza vaccination programmes among the elderly population on primary care, Portugal, Spain and the Netherlands: 2015/16 to 2017/18 influenza seasons. *Euro Surveill.* 2019;24(45):1900268. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.45.1900268
11. Rosenblum HG, Gee J, Liu R, et al. Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(6):802-812. doi:10.1016/S1473-3099(22)00054-8
12. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-416. doi:10.1056/NEJMoa2035389
13. Fraiman J, Erviti J, Jones M, et al. Serious adverse events of special interest following mRNA COVID-19 vaccination in randomized trials in adults. *Vaccine.* 2022;40(40):5798-5805. doi:10.1016/j.vaccine.2022.08.036