ALLEGATO

Associazione COMILVA Odv
Coordinamento del Movimento Italiano per la Libertà di Vaccinazione

Rif. COM_20221017_1

Alla c.a. di:

Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena 299, 00161 – Roma (I)
PEC: protocollo.centrale@pec.iss.it

Presidente, Prof. **Silvio Brusaferro**
Segreteria del Presidente, Resp. **Daniela Storani**
mail: presidenza@iss.it

Segreteria scientifica, Dott. **Luigi Bertinato**
mail: luigi.bertinato@iss.it

Servizio comunicazione scientifica, Dott. **Paola De Castro**
mail: paola.decastro@iss.it

Malattie infettive, Dott.ssa Anna Teresa Palamara
mail: direzione.dmi@iss.it

Ambiente e salute, Dott. Marco Martuzzi
mail: marco.martuzzi@iss.it

Oggetto: Infezioni da SARS-CoV-2, ricoveri e decessi associati a COVID-19 direttamente evitati dalla vaccinazione, Italia, 27 dicembre 2020 – 31 gennaio 2022, NOTA TECNICA, aprile 2022.

Spett.le Istituto, egr. Presidente, gentilissimi in indirizzo,

Questa associazione intende porre alcune questioni di merito emerse da una attenta lettura della NOTA TECNICA in oggetto.

Tali questioni sono di carattere puramente metodologico e riguardano le scelte fatte nello sviluppo e nell'utilizzo del modello di calcolo per la stima del numero di eventi evitati attraverso la vaccinazione.

Con la presente comunicazione vi invitiamo gentilmente a fornirci alcuni chiarimenti e, possibilmente, a rivedere il documento in oggetto, alla luce delle osservazioni qui contenute.

Per maggiore chiarezza articoleremo la nostra richiesta per capitoli.

Premessa

Il documento dal titolo "Infezioni da SARS-CoV-2, ricoveri e decessi associati a COVID-19 direttamente evitati dalla vaccinazione" pubblicato dall'ISS con il Comunicato stampa N°29/2022 in data 13 Aprile (1), conclude che "La campagna vaccinale contro il COVID-19 in Italia ha permesso di evitare ... circa **150.000 decessi**."

Questo lavoro utilizza un modello statistico già utilizzato in precedenti studi per verificare l'impatto della vaccinazione durante la stagione influenzale: Bonmarin et al. (2015) (2) e Machado et al. (2019) (3).

Gli studi menzionati, però, descrivono accuratamente i limiti legati a tale metodica ed aggiungono una misura d'impatto di fondamentale importanza quando si effettua una stima della riduzione del rischio assoluto (cioè il numero di casi evitati): **il Number Needed to Vaccinate (NNV)**. La completezza metodologica di questi due studi, però, non viene completamente riprodotta nel documento pubblicato dall'ISS, in quanto **non menziona i limiti della metodica e non effettua il calcolo dell'NNV**.

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), indentifica 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.

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 sopravalutazione degli "effetti indiretti".

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'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 ≥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.***

Bibliografia

(1) https://www.iss.it/documents/20126/6703853/NT_Eventi+evitati+COVID19_LAST.pdf/a140e155-bd62-adcd-1b29-d1be3464ed48?t=1649832260103

(2) 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 Feb 25;33(9):1099–101

(3) Machado A, Mazagatos C, Dijkstra F, Kislaya I, Gherasim A, McDonald SA, *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. *Eurosurveillance*. 2019 Nov 7;24(45):1900268. https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.45.1900268

(4) Flacco ME, Soldato G, Acuti Martellucci C, Di Martino G, Carota R, Caponetti A, Manzoli L. Risk of SARS-CoV-2 Reinfection 18 Months After Primary Infection: Population-Level Observational Study. Front Public Health. 2022 May 2;10:884121.

(5) Eythorsson E, Runolfsdottir HL, Ingvarsson RF, Sigurdsson MI, Palsson R. Rate of SARS-CoV-2 Reinfection During an Omicron Wave in Iceland. JAMA Netw Open. 2022 Aug 1;5(8):e2225320.

(6) Pilz S, Theiler-Schwetz V, Trummer C, Krause R, Ioannidis JPA. SARS-CoV-2 reinfections: Overview of efficacy and duration of natural and hybrid immunity. Environ Res. 2022 Jun;209:112911.

(7) Azzi L, Dalla Gasperina D, Veronesi G, Shallak M, Ietto G, Iovino D, Baj A, Gianfagna F, Maurino V, Focosi D, Maggi F, Ferrario MM, Dentali F, Carcano G, Tagliabue A, Maffioli LS, Accolla RS, Forlani G. Mucosal immune response in BNT162b2 COVID-19 vaccine recipients. EBioMedicine. 2022 Jan;75:103788.

(8) Sheikh-Mohamed S, Isho B, Chao GYC, Zuo M, Cohen C, Lustig Y, Nahass GR, Salomon-Shulman RE, Blacker G, Fazel-Zarandi M, Rathod B, Colwill K, Jamal A, Li Z, de Launay KQ, Takaoka A, Garnham-Takaoka J, Patel A, Fahim C, Paterson A, Li AX, Haq N, Barati S, Gilbert L, Green K, Mozafarihashjin M, Samaan P, Budylowski P, Siqueira WL, Mubareka S, Ostrowski M, Rini JM, Rojas OL, Weissman IL, Tal MC, McGeer A, Regev-Yochay G, Straus S, Gingras AC, Gommerman JL. 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 Apr 25:1–10.

(9) Pérez-Alós L, Armenteros JJA, Madsen JR, Hansen CB, Jarlhelt I, Hamm SR, Heftdal LD, Pries-Heje MM, Møller DL, Fogh K, Hasselbalch RB, Rosbjerg A, Brunak S, Sørensen E, Larsen MAH, Ostrowski SR, Frikke-Schmidt R, Bayarri-Olmos R, Hilsted LM, Iversen KK, Bundgaard H, Nielsen SD, Garred P. Modeling of waning immunity after SARS-CoV-2 vaccination and influencing factors. Nat Commun. 2022 Mar 28;13(1):1614.

(11) Replogle WH, Johnson WD. Interpretation of absolute measures of disease risk in comparative research. Fam Med. 2007 Jun;39(6):432-5. PMID: 17549653.

(10) Tramèr MR, Walder B. Number needed to treat (or harm). World J Surg. 2005 May;29(5):576-81.

(12) Fraiman J, Erviti J, Jones M, Greenland S, Whelan P, Kaplan RM, Doshi P. Serious adverse events of special interest following mRNA COVID-19 vaccination in randomized trials in adults. Vaccine. 2022 Aug 30;40(40):5798–805.

Conclusioni

In conclusione, si chiede allo spettabile Istituto in indirizzo e ai gruppi di lavoro partecipanti alla redazione della NOTA TECNICA in oggetto di fornire chiarimenti e considerare le osservazioni formulate in questo documento, relativamente a:

- Considerare e non trascurare il peso dell'immunità acquisita da infezione naturale nello sviluppo delle fasi della risposta all'epidemia da COVID-19;
- Rivedere, alla luce delle attuali evidenze scientifiche la posizione assunta circa la possibile sopravalutazione degli "effetti indiretti";
- Considerare l'NNV come misura di "efficienza e resa" dell'approccio farmacologico "vaccinale" per il raggiungimento degli obiettivi in termini di impiego di risorse, tempo ed energia, fornendo i calcoli come correttamente esposto negli studi citati nella nota stessa;
- Considerare la distribuzione della letalità tra le fasce d'età, valutando se e come l'asimmetria riscontrata possa influenzare i risultati finali dell'analisi, sovrastimando i casi evitati dall'intervento farmacologico "vaccinale" posto in essere nel periodo considerato.

Riteniamo necessario che i chiarimenti richiesti e l'accoglimento delle osservazioni formulate potranno concretizzarsi solo attraverso una rielaborazione dei modelli di calcolo e, pertanto, nella **redazione di un nuovo elaborato** che tenga in debita considerazione quanto sopra esposto.

Siamo certi che il gentile riscontro verso queste richieste rappresenti per l'Istituto in indirizzo un'operazione di trasparenza e di chiarezza assolutamente necessario, alla conclusione del periodo emergenziale e nell'avvio di una normale gestione di questa crisi sanitaria.

Distinti saluti,

Associazione COMILVA Odv
Il Presidente - **Claudio SIMION**

_____