

## APPROFONDIMENTO SULL'ASSOCIAZIONE TRA MORTE IMPROVVISA INFANTILE E SOMMINISTRAZIONE DI VACCINAZIONI ESAVALENTI

Le vaccinazioni esavalenti quali Hexavac ed Infanrix sono state soggette ad approfondimenti scientifici legati all'aumento del rischio di morte improvvisa nei bambini fino ai 2 anni di età. Allo stato attuale sono disponibili varie fonti scientifiche e reports redatti dalle autorità regolatorie che sostengono l'assenza di un nesso di causa tra morte improvvisa infantile e somministrazioni di vaccini esavalenti.<sup>1</sup> Per valutare se le evidenze scientifiche prodotte sono sufficienti per garantire la sicurezza dell'Hexavac (durante la sua commercializzazione) e vaccini esavalenti in generale, si presenterà di seguito una revisione di tali fonti e reports e una discussione critica sulle responsabilità degli enti regolatori.

<sup>2</sup> Nel 2000 sono stati autorizzati all'immissione in commercio nell'Unione Europea due vaccini esavalenti: **Hexavac** (prodotto da *Sanofi Pasteur MSD*) e **Infanrix Hexa** (prodotto da *Glaxo SmithKline Biologicals*). Dal momento del rilascio delle autorizzazioni, i due vaccini sono stati ampiamente utilizzati in Europa, con una pianificazione dell'immunizzazione consistente in tre dosi al 3°, 5°, e 11°/12° mese di vita. Solo in Germania furono raccomandate quattro somministrazioni al 2°, 3°, 4°, e tra l'11° e il 15° mese.

Fin dall'inizio della sua somministrazione su larga scala sono iniziate delle segnalazioni alle autorità regolatorie di morte improvvisa in seguito alla somministrazione del vaccino.

In Italia, che in quel periodo rappresentava il secondo mercato di vendita nel mondo per **Hexavac** dopo la Germania, non emerse dal sistema di farmacovigilanza alcun segnale di una possibile associazione tra la Sindrome della morte improvvisa infantile (SIDS). Anche le prime pubblicazioni<sup>3</sup> che affrontavano l'insorgenza di SIDS dopo la vaccinazione esavalente nel primo anno di vita, sembravano confutare l'associazione causale tra la somministrazione del vaccino e il decesso. Addirittura, la maggior parte di questi studi indicavano un ipotetico "effetto protettivo"<sup>4</sup> della vaccinazione contro la SIDS.

---

<sup>1</sup>[http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Conclusion/human/000298/WC500074683.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/000298/WC500074683.pdf)

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEI FOGLIETTI ILLUSTRATIVI PRESENTATI DALL'EMEA

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/numerosi-studi-dimostrano-che-non-esiste-correlazione-tra-vaccini-e-sindrome-da-morte-improvvisata> 25/05/2016

[http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hexavalent/jan\\_2005/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hexavalent/jan_2005/en/)

<sup>2</sup><https://autismovaccini.org/2014/03/08/vaccino-esavalente-e-sindrome-della-morte-improvvisa-infantile/>  
Vaccino esavalente e Sindrome della morte improvvisa infantile [SIDS]

[http://www.aegis.at/downloads/impuls\\_d/Band%2024.pdf](http://www.aegis.at/downloads/impuls_d/Band%2024.pdf)  
Anita Petek-Dimmer Die Sechsfachimpfungen Zum Rückzug von Hexavac

<sup>3</sup> Int J Epidemiol. 1989 Mar;18(1):121-6.

Sudden infant death and immunization: an extensive epidemiological approach to the problem in France--winter 1986. Bouvier-Colle MH<sup>1</sup>, Flahaut A, Messiah A, Jouglu E, Hatton F.

<sup>4</sup> BMJ. 2001 Apr 7;322(7290):822.

Tuttavia, nel 2003 uno studio tedesco <sup>5</sup> inizia a dare luogo al sospetto di una possibile associazione tra la somministrazione di vaccini esavalenti e la SIDS. Il sospetto si basa sull'osservazione di tre casi di decesso che si sono verificati tra novembre 2000 e giugno 2003 in bambini al secondo anno di vita (più propriamente Sindrome della morte improvvisa inspiegabile (SUD) <sup>6</sup>, poiché per SIDS s'intende la morte nel primo anno di vita) nell'arco di 48 ore dopo la somministrazione della quarta dose di esavalente.

In Europa, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha commissionato nel 2003 al Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP), costituito da un gruppo di medici legali, cardiologi e neuropatologi, una serie di indagini per valutare alcuni casi di SUD avvenuti in Germania e in Austria entro 24 ore dalla inoculazione dei vaccini esavalenti, e per discutere la possibile associazione tra la vaccinazione e la morte infantile.

Nel CHMP revised assessment report for Hexavac EMA/CHMP/136708/2005, London 23 June 2005 <sup>7</sup> si afferma che:

- il CHMP è giunto alla conclusione che, previo esame dei dati disponibili, le cause di morte restano inspiegate e non è possibile stabilire un'associazione causale con Hexavac, (ciò non significa che non esiste, ma soltanto che non è possibile stabilirla sulla base dei dati disponibili perché non sufficienti)
- i membri del CHMP, in linea con i precedenti studi, sono giunti alla conclusione che esiste un segnale basato su una relazione statistica, che potrebbe rappresentare un difetto a livello di dati, un gruppo aleatorio di eventi oppure un reale effetto biologico; che tuttavia l'intensità di questo segnale è debole in assenza di un convincente legame biologico e causale, (si vedrà in seguito che non è stato effettuato uno studio appropriato del legame biologico e causale e quindi i dati sono insufficienti per definire il nesso di causa)
- il CHMP ha concluso che non sono state espresse ragioni scientifiche o considerazioni etiche convincenti per avviare misure regolamentari; che pertanto il rapporto beneficio-rischio rimane positivo e, per il momento, non è necessaria alcuna ulteriore azione regolamentare. (le ragioni scientifiche non sono

---

The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. Fleming PJ<sup>1</sup>, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J.

<sup>5</sup> Eur J Pediatr. 2005 Feb;164(2):61-9.

Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b): is there a signal?  
von Kries R<sup>1</sup>, Toschke AM, Strassburger K, Kundi M, Kalies H, Nennstiel U, Jorch G, Rosenbauer J, Giani G.

<sup>6</sup> <https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/EMEAhexavalentvaccines%5B1%5D.pdf>

<http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2005-1998/ablage2000-2005/2003-12-01-hexavalente.html>

<sup>7</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/2005091910091/anx\\_10091\\_it.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/2005091910091/anx_10091_it.pdf)

**sufficienti sulla base dei dati presentati, quindi le misure regolamentari andavano avviate per il principio di precauzione! Si assume che il rapporto beneficio-rischio sia positivo senza dati certi)**

Tuttavia, lo stesso CHMP, in una riunione successiva nel 2005, dopo l'identificazione di un'ipotetica diminuita immunogenicità (capacità di stimolare una risposta immunitaria) dell'antigene vaccinale contro l'epatite B<sup>8</sup>, decise di sospendere l'autorizzazione alla commercializzazione per il vaccino Hexavac,<sup>9</sup> **benché dal Paul Ehrlich Institute, centro di riferimento di medicina legale in Germania, arrivassero numerosi segnali in merito al rischio potenziale generato anche dall'altro esavalente Infanrix Hexa.**<sup>10</sup>

Tale preoccupazione veniva confermata anche dal professore dell'Istituto di Medicina Legale di Monaco di Baviera Randolph Penning, il quale improvvisamente constatò una moltiplicazione di casi di edema cerebrale nei neonati mai vista prima<sup>11</sup>

Durante l'inchiesta, l'Hexavac fu quindi ritirato dal mercato perché non garantiva una sufficiente immunogenicità per l'epatite B, tuttavia non è stato raccomandato alcun richiamo supplementare per ottenere la copertura vaccinale contro l'epatite B nei bimbi vaccinati con Hexavac; mentre l'Infanrix Hexa ha continuato ad essere commercializzato nonostante fosse anch'esso messo in causa per gli stessi motivi dai patologi tedeschi. Attualmente l'uso del vaccino Hexavac è sospeso in tutta l'Unione Europea.

Si tenga presente che i casi di SUD esaminati dall'EMA per definire il nesso di causa con la somministrazione dei vaccini esavalenti sono stati studiati dal punto di vista anatomopatologico da Von Kries et al.<sup>12</sup> e revisionati nello studio TOKEN<sup>13</sup> (Da notare che gli sponsor promotori dello studio TOKEN erano: The Paul

---

<sup>8</sup> Clin Microbiol Infect. 2014 May;20 Suppl 5:76-85.  
Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age.  
Esposito S<sup>1</sup>, Tagliabue C, Bosis S, Ierardi V, Gambino M, Principi N

Epidemiol Infect. 2010 Nov;138(11):1621-9.  
Low hepatitis B immunogenicity of a hexavalent vaccine widely used in Germany: results of the German Health Survey for Children and Adolescents, 2003-2006. Jorgensen P<sup>1</sup>, Poethko-Müller C, Hellenbrand W, Jilg W, Thierfelder W, Meyer C, an der Heiden M, Schlaud M, Radun D.

<sup>9</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2012/08/WC500130968.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/08/WC500130968.pdf)  
Hexavac [diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis, hepatitis b (recombinant) and haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, adjuvanted] Withdrawal of marketing authorisation in the European Union

<sup>10</sup> <http://www.impfkritik.de/upload/pdf/6fach/Artikel-6fach-Impfstoff.pdf>  
Todesfälle bei Babys und Kleinkindern nach 6fach-Impfungen

<sup>11</sup> Vaccine. 2006 Jul 26;24(31-32):5779-80.  
Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination.  
Zinka B, Rauch E, Buettner A, Ruëff F, Penning R.

<sup>12</sup> Eur J Pediatr. 2005 Feb;164(2):61-9.  
Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b): is there a signal?  
von Kries R<sup>1</sup>, Toschke AM, Strassburger K, Kundi M, Kalies H, Nennstiel U, Jorch G, Rosenbauer J, Giani G.

<sup>13</sup> Studio TOKEN

Ehrlich Institute (PEI); The Federal Ministry of Health and Social Security (BMGS); GlaxoSmithKline Beecham Biologicals; Sanofi-pasteur MSD, cioè vi erano all'interno le ditte produttrici dei vaccini esavalenti in questione, motivo per cui il conflitto d'interesse era evidente.)

Questi autori riportano come reperti neuropatologici dopo autopsia, solo edema cerebrale, presenza di neuroni citolitici e rare cellule infiammatorie, senza esaminare i centri vitali del tronco encefalico, come invece è stato effettuato dall'Istituto di Anatomia patologica dell'Università di Milano <sup>14,15,16</sup>.

L'esame approfondito del Sistema Nervoso Autonomo (SNA) in 13 casi di SIDS postvaccino, in particolare del tronco cerebrale e del cervelletto, ha rivelato reperti aspecifici quali edema cerebrale e congestione in tutte le vittime. In nessun caso è stata osservata un'alterazione congenita delle principali strutture del SNA che controllano funzioni vitali, ad eccezione di ipoplasia del nucleo arcuato nel midollo allungato in 6 casi (difetto osservabile molto di frequente in entrambi i casi di morte improvvisa – del lattante e del feto – e nei successivi controlli) Questi risultati hanno permesso di formulare una diagnosi di vera "SIDS" (*Sudden Infant Death Syndrome*) in 12 delle 13 vittime. <sup>17</sup>

Sebbene tale studio non sia stato in grado di stabilire un nesso di causa tra vaccinazione e SIDS, gli autori sostengono nelle conclusioni che: *nonostante "le limitazioni delle nostre osservazioni, è probabile che il meccanismo con cui avviene il decesso dopo la vaccinazione esavalente non possa essere attribuito ad alterazioni cerebrali particolarmente significative. Tuttavia possiamo supporre un ruolo diretto dei componenti del vaccino nello scatenare un esito letale in un bambino vulnerabile. Sappiamo, infatti, che molti bambini sono vaccinati, ma non tutti muoiono o hanno una reazione avversa a seguito della vaccinazione. Quindi chiaramente, ci sono sia fattori genetici e costituzionali specifici di sensibilità, che possono definire la reazione ad un vaccino. In particolare, si ipotizza che diversi composti e adiuvanti del*

---

[http://www.rki.de/EN/Content/Health\\_Monitoring/Projects/TOKEN\\_Study/token\\_node.html](http://www.rki.de/EN/Content/Health_Monitoring/Projects/TOKEN_Study/token_node.html)

[http://www.rki.de/EN/Content/Health\\_Monitoring/Projects/TOKEN\\_Study/Studyreport.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/EN/Content/Health_Monitoring/Projects/TOKEN_Study/Studyreport.pdf?__blob=publicationFile)

[http://www.rki.de/EN/Content/Health\\_Monitoring/Projects/TOKEN\\_Study/Annex.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/EN/Content/Health_Monitoring/Projects/TOKEN_Study/Annex.pdf?__blob=publicationFile)

<sup>14</sup> [http://users.unimi.it/centrolinorossi/protocollo\\_diagnostico.html](http://users.unimi.it/centrolinorossi/protocollo_diagnostico.html)

Protocollo Diagnostico per l'indagine anatomico-patologica e medico legale sulle vittime di sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS) e di sindrome della morte inaspettata del feto (SIUDS)

<sup>15</sup> Curr Med Chem. 2014 Mar;21(7):941-6.

Sudden infant death following hexavalent vaccination: a neuropathologic study.

Matturri L, Del Corno G, Lavezzi AM

<sup>16</sup> Virchows Arch. 2006 Jan;448(1):100-4.

Sudden infant death syndrome (SIDS) shortly after hexavalent vaccination: another pathology in suspected SIDS?

Ottaviani G<sup>1</sup>, Lavezzi AM, Matturri L.

<sup>17</sup> Curr Med Chem. 2014 Mar;21(7):941-6.

Sudden infant death following hexavalent vaccination: a neuropathologic study.

Matturri L, Del Corno G, Lavezzi AM

[http://users.unimi.it/centrolinorossi/files/pub/volume\\_trento\\_2013.pdf](http://users.unimi.it/centrolinorossi/files/pub/volume_trento_2013.pdf)

vaccino esavalente possano facilmente oltrepassare la barriera ematoencefalica, che nei primi mesi di vita è ancora immatura e abbastanza permeabile, inducendo alterazioni molecolari nel DNA, RNA e proteine dei centri neuronali del tronco cerebrale che regolano le funzioni vitali, con conseguente disorganizzazione fatale del controllo respiratorio nei neonati particolarmente predisposti. In particolare, la neurotossicità dell'alluminio adiuvante in seguito ad esposizioni del vaccino in questione è stata dimostrata sperimentalmente, compresa la sua capacità di attraversare la BBB e indurre alterazioni infiammatorie e neurodegenerative”

Il meccanismo biologico con cui il vaccino esavalente induce la morte improvvisa infantile è stato ipotizzato inizialmente nello studio di Zinka et al <sup>18</sup> ed è stato successivamente dimostrato nello studio di Fineschi et al <sup>19</sup> con la misurazione dei livelli di  $\beta$ -triptasi (indice di anafilassi) in un neonato deceduto immediatamente dopo la somministrazione di esavalente, suggerendo quale causa della morte l'anafilassi indotta dal vaccino. <sup>20</sup>

Oltre allo studio TOKEN è stato commissionato dagli enti regolatori allo Stato italiano un ulteriore studio epidemiologico, lo **studio HERA**: i risultati di tale studio sono riportati nella pubblicazione di Traversa et al <sup>21</sup> e suggeriscono un aumento del rischio solo alla prima dose somministrata di vaccino.

E' importante segnalare le osservazioni pubblicate recentemente in PubMed Commons dal dott. Pulyel su questo articolo <sup>22</sup>:

*Con riferimento alla pubblicazione di Traversa et al [1] ci congratuliamo con l'opera monumentale, la loro raccolta meticolosa dei dati e analisi. Noi però vorremmo fare alcune osservazioni circa le conclusioni a cui sono arrivati, soprattutto alla luce dei dati completi che sono diventati di dominio pubblico di recente.*

---

<sup>18</sup> Vaccine. 2006 Jul 26;24(31-32):5779-80.

Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination.  
Zinka B, Rauch E, Buettner A, Ruëff F, Penning R.

<sup>19</sup> Forensic Sci Int. 2008 Aug 6;179(2-3):e25-9.

Beta-tryptase and quantitative mast-cell increase in a sudden infant death following hexavalent immunization.  
D'Errico S<sup>1</sup>, Neri M, Riezzo I, Rossi G, Pomara C, Turillazzi E, Fineschi V.

<sup>20</sup> Croatian Medical Journal. 2017;58(1):14-25

Vaccination and anaphylaxis: a forensic perspective  
Palmiere C, Tettamanti C, Scarpelli MP

<sup>21</sup> PLoS One. 2011 Jan 26;6(1):e16363.

Sudden unexpected deaths and vaccinations during the first two years of life in Italy: a case series study.  
Traversa G, Spila-Alegiani S, Bianchi C, Ciofi degli Atti M, Frova L, Massari M, Raschetti R, Salmaso S, Scalia Tomba G; Hera Study Group.

<sup>22</sup> <http://jacob.pulyel.com/download.php?id=382> Infanrix Hexa Periodic Safety Update Report (PSUR) to the EMA Compliments the Findings of Deaths with the Hexavalent Vaccine Posted by Pulyel on 15 Oct 2016 on Plos One

[1] Traversa G, Spila-Alegiani S, Bianchi C, Ciofi degli Atti M, Frova L, Massari M, Raschetti R, Salmaso S, Scalia Tomba G; Hera Study Group, Sudden unexpected deaths and vaccinations during the first two years of life in Italy: a case series study. PLoS One. 2011 Jan 26;6(1):e16363.

1. Il giudice italiano Nicola Di Leo ha recentemente ordinato che la relazione di farmacovigilanza sulla sicurezza biologica clinica della GlaxoSmithKline per l'autorità regolatoria (rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) 15 e 16 (datati fino al 22 ottobre 2011) per l'EMA <sup>23</sup> su *Infanrix hexa*, fosse reso pubblico e questo è ora disponibile nel web. Questo documento è alla base di ciò che Traversa et al hanno osservato, esaminando i dati più dettagliati provenienti dall'Italia su morti improvvise inspiegabili (Sud) e la vaccinazione nei primi 2 anni.

2. " 'I Dati dall'Italia e dalla Germania non sono confrontabili' " Gli autori sottolineano che il loro rischio relativo (RR) di SUD (per qualsiasi vaccino e gli eventuali periodi di rischio), sebbene fosse maggiore di 1, era quasi un ordine di grandezza inferiore rispetto alle stime della Germania (viste dopo la 4<sup>a</sup> dose). Hanno trovato che l'aumento del RR era limitato alla prima dose e suggeriscono che può essere parzialmente spiegato con un effetto confondente residuo incontrollato di età. In Germania la quarta dose è data nel 2<sup>o</sup> anno mentre in Italia 3 dosi sono somministrate per lo più nel primo anno. In assenza della 4<sup>a</sup> dose in Italia non è sorprendente che la mortalità vista nel secondo anno in Germania non sia stata vista in Italia. I due dati quindi non sono confrontabili. Lo studio tedesco citava 3 morti entro 48 ore dalla vaccinazione nel secondo anno, e il tasso di mortalità standardizzato (SMR) era 23. Il tasso di base di SUDS nel secondo anno è molto inferiore al tasso di base di SIDS nel primo anno. Un aumento di 3 morti è sufficiente per aumentare l'SMR di 23 volte. Lo stesso aumento di 3 morti in tenera età in cui il tasso di base di SIDS è molto più elevato, non emergerebbe come statisticamente significativo. Il PSUR 16 documenta che le morti osservate nei giorni 1 e 2 dopo la vaccinazione erano superiori a quelle previste nei bambini vaccinati nel loro 2<sup>o</sup> anno (5 osservate contro il 3,96 previste il giorno 1, e 6 osservate contro 5,94 atteso il giorno 2) (consultare le pagine 246-249 del documento indicato, Fonte: Tabella 36) Se il 15 e il 16 PSUR sono confrontati si noterà che il 'tasso di mortalità previsto' è stato raddoppiato nel 16<sup>o</sup> rapporto, eppure le morti osservate superano il previsto! Il 16<sup>o</sup> rapporto afferma che "Si può quindi stimare che il 75% di tutti i destinatari di *Infanrix hexa* erano nel loro primo anno di vita, e il 20% erano nel loro secondo anno di vita (il 5% non è imputabile perché l'età alla vaccinazione era sconosciuta). Pertanto, il numero di dosi (dal lancio) è stato stimato di 54,7 milioni nei bambini sotto di 1 anno e 14,6 milioni di età superiore a 1 anno. La stima del numero di dosi nel secondo anno è stata improvvisamente innalzata dal 9,4% nel PSUR 15 (pagina 782 del documento) al 20% nel rapporto 16. Se la distribuzione delle dosi oltre 1 anno del PSUR 15 fosse stata utilizzata per il rapporto 16, le morti attese sarebbero dimezzate, le morti osservate sarebbero state il doppio di quanto ci si aspettava per i primi 4 giorni e la morte reale avrebbe superato le aspettative nei primi 7 giorni. Le morti

---

<sup>23</sup> <http://www.vaccinfo.eu/vaccin-dc3a9cc3a8s.pdf>

osservate il giorno 0 erano 2 in cui ci si aspettava solo 1, sono state osservate 5 morti il giorno 1 quando era previsto solo 1,86, ci sono stati 6 decessi fino al giorno 2, in cui ci si aspettava 2.79 e 6 morti il giorno 3 in cui 3,72 erano attese, 7 morti il giorno 5 in cui ci si aspettava 5.58, utilizzando i tassi di aspettativa del PSUR 15. Si può prendere in considerazione il passaggio al 20% dal 9,4% come correzione di ciò che è stato storicamente calcolato in maniera errata al 9,4%. Il dato del 20% è valido solo se tutti i bambini che hanno ricevuto il vaccino, ricevono 4 dosi e di queste 1 viene somministrata dopo l'età di 1 anno. Pragmaticamente la percentuale del 20% non è sostenibile. Paesi come l'Italia (il secondo mercato per il vaccino) consigliano solo 3 dosi e tutte le dosi sono date sotto di 1 anno.

3. " 'vaccinati sani Effetto negato' " Traversa ha trovato decessi con altri vaccini nei primi 7 giorni per età inferiore ad 1 anno. Questo è esattamente ciò che è previsto se il vaccino in sé non uccide. Quando bambini sani vengono vaccinati, la mortalità è inferiore al valore normale nel corso della settimana della vaccinazione, rispetto alla popolazione in generale. In contrasto con la situazione con altri vaccini, Traversa ha trovato un raddoppio dei decessi nella settimana dopo la somministrazione della prima dose di vaccino esavalente. Questo è chiaramente notevole.

4. " 'effetto confondente residuo incontrollato?' " Traversa et al scrivono, 'Il confronto tra i periodi a rischio (giorni più vicino alla somministrazione del vaccino) e periodi di controllo (giorni più lontani) è influenzata dall'andamento decrescente dei tassi basali di SUD. Così, i nostri RR possono essere almeno in parte influenzati dall'effetto confondente residuo incontrollato di età.'

Il raddoppio dei decessi con la prima dose non può essere un effetto confondente residuo, in quanto nell'intervallo tra 80 e 100 giorni il periodo di rischio del vaccino in genere cade a metà tra 90 e 97 giorni. Carpenter et al hanno esaminato casi di morti infantili inspiegabili in 20 regioni in Europa [2] e hanno riportato che il tasso di mortalità più alto si ha a circa 10 settimane (intorno al giorno 70) e qualsiasi effetto confondente residuo incontrollato avrebbe dovuto provocare meno morti non più morti. <sup>24</sup>

[2] Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, England PD, Fleming P, Huber J, Jorch G, Schreuder P. Sudden Unexpected Deaths and Vaccinations death in 20 regions in Europe: case control study. Lancet. 2004 Jan 17;363(9404):185-91

5. Traversa e colleghi hanno trovato più morti nel periodo 0-7 giorni, ma non nel periodo di 0-14 giorni. Ciò non sminuisce l'importanza della loro constatazione di un aumento delle morti nella prima settimana. Se la maggior parte delle morti da vaccino si verifica nella prima settimana, l'aumento può presentarsi come statisticamente significativo nella prima settimana ma potrebbe non essere significativo in una finestra più

---

<sup>24</sup> Per una spiegazione dettagliata sul bias confondente si veda <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755849/> Hajian Tilaki, K. (2012). Methodological issues of confounding in analytical epidemiologic studies . Caspian Journal of Internal Medicine, 3(3), 488–495.

*grande di 0-14 giorni. L'impatto dell'aumento dei morti nella prima settimana viene diluita entro il tasso di mortalità di fondo quando l'intervallo aumenta.*

*6. Traversa ha trovato un aumento dei decessi dopo la prima dose e non con le dosi successive. Ciò sottintende che se le morti sono dovute al vaccino questo si deve verificare con la stessa ampiezza dopo ogni esposizione al vaccino. In realtà questo assunto non è vero. Se le morti per vaccino sono dovute ad una forma di ipersensibilità ai componenti del vaccino, ci si può aspettare che colpirà la maggior parte di coloro che sono sensibili con la prima dose. Se uno sopravvive alla prima dose significa che non è sensibile e i problemi saranno meno evidenti con dosi successive. Questo spiega la maggiore incidenza con la prima dose. Un profano può chiedere perché, se è così, i dati tedeschi hanno mostrato tanto aumento dei decessi con la quarta dose. L'esame della tabella PSUR può spiegare questo apparente paradosso. Ci sono state 29 morti nei primi 2 giorni nel primo anno e solo 5 decessi nel secondo anno. Tuttavia anche le morti attese sono molto più alte nel primo anno rispetto al secondo anno. Così, anche se ci sono state meno morti con la 4<sup>a</sup> dose (come previsto sulla base dell'ipersensibilità) quei (pochi) i decessi hanno raggiunto la significatività statistica perché i decessi attesi erano molto più bassi.*

*7. Nel maggio 2005, Zinka e colleghi hanno riportato sei casi di morti infantili improvvise causate da Hexavac [3], l'Autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione europea è stata ritirata nel mese di agosto 2005 (Doc.Ref.EMEA / 207369/2005), per una diminuita immunogenicità del componente per l'epatite B. In realtà i risultati di Traversa convalidano le osservazioni di Zinka e colleghi.*

*[3] Zinka B, Rauch E, Buettner A, Ruëff F, Penning R. Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination. Vaccine. 2006 Jul 26;24(31-32):5779-80*

*" 'Conclusioni' " I dati dello studio di Traversa indicano un vero e proprio rischio di morte con il vaccino esavalente. Il dato si riferisce principalmente ai bambini al di sotto di 1 anno di età. Si raddoppia il rischio di morte durante la settimana dopo la prima dose di vaccino. Ciò deve essere letto congiuntamente con i dati sui decessi nel secondo anno dalla Germania e la relazione PSUR 16. I dati suggeriscono che il vaccino ha probabilmente causato morti che potevano essere evitate.*



## RELAZIONE DEL DOTT. JACOB PULIYEL SULL'ASSOCIAZIONE TRA SIDS E VACCINAZIONI ESAVALENTI

*Il Dott. Puliyel è un pediatra che ha lavorato sia in India che nel Regno Unito, con una notevole esperienza nell'ambito del settore 'Vaccini e immunizzazione'.*

*E' un membro del Gruppo Nazionale Tecnico consultivo per l'Immunizzazione (NTAGI) del governo indiano - che è il più alto organo consultivo nell'ambito delle vaccinazioni infantili in India.*

*Tiene un corso post laurea quale Dottore in medicina (MD Pediatria) ed è un membro del Royal College of Physicians (CPRM in Child Health). Ha un certificato di specializzazione (CCST in Pediatria) dal Regno Unito e oltre 30 anni di esperienza di lavoro nel campo della salute dei bambini, come medico, ricercatore e insegnante post laurea.*

*Ha lavorato nel Regno Unito per quasi 7 anni e il suo ultimo impiego è stato come consulente pediatrico, al West Middlesex University Hospital, Londra (2004-5). Ha esperienza in relazione sia ai decessi per SIDS e anche per casi sospetti di abusi sui minori nel Regno Unito. Ha lavorato e pubblicato nel settore delle reazioni avverse da farmaci e ha familiarità con la classificazione di Brighton degli eventi avversi a seguito di immunizzazione (AEFI). Ha pubblicato articoli scientifici sulla valutazione della causalità delle reazioni avverse ai farmaci utilizzando la scala di probabilità di Naranjo. (BMJ. 1996 Aug 31;313(7056):528-9. Ann Pharmacother. 2005 Jan;39(1):198-9. BMJ 2010;341:c4081 Pg 266 )*

*Ha oltre 140 pubblicazioni su riviste indicizzate a livello internazionale ed è peer reviewer per numerose riviste. <sup>25</sup> quali: 1. Vaccine; 2. Expert Review: Pharmacoeconomics Outcomes Research; 3. Bull WHO; 4. Human Reproduction; 5. European Journal of Clinical Nutrition; 6. PLoS Neglected Tropical Disease; 7. Archives of Disease in Childhood (BMJ); 8. Journal of Hepatology; 9. Anesthesia & Analgesia; 10. Current Science 11. Journal of Postgraduate Medicine; 12. Indian Paediatrics; 13. Indian Journal of Paediatrics; 14. Indian Journal of Medical Sciences; 15. Canadian Medical Association Journal (CMAJ).*

*Di seguito si riporta un rapporto redatto dal dr. Puliyel in un linguaggio non tecnico sulla base delle sue osservazioni pubblicate in PubMed Commons sul vaccino esavalente:<sup>26</sup>*

Il rapporto confidenziale di farmacovigilanza e sicurezza clinica biologica fornito dalla GlaxoSmithKline per l'Autorità regolatoria sull'Infanrix hexa (vaccino combinato difterite, tetano, pertosse acellulare, epatite B, virus della poliomielite inattivato e l'Haemophilus influenzae tipo B) per il periodo dal 23 ottobre 2009 al 22 ottobre 2011 (15° e 16° aggiornamento periodico sulla sicurezza (PSUR: Periodic Safety Update Report )) è stato messo a disposizione del pubblico da parte del giudice italiano Nicola di Leo ed è ora disponibile in Internet (<http://autismoevaccini.files.wordpress.com/2012/12/vaccin-dc3a9cc3a8s.pdf>) <sup>27,28</sup>

---

<sup>25</sup> <http://jacob.puliyel.com/>

<sup>26</sup> <https://pubpeer.com/publications/CADD224D6402C4D429C45F7085AACC>

<sup>27</sup> Vedi anche <http://www.vaccinfo.eu/vaccin-dc3a9cc3a8s.pdf> PSUR Infanrix

<sup>28</sup> <http://jacob.puliyel.com/download.php?id=382> Infanrix Hexa Periodic Safety Update Report (PSUR) to the EMA Compliments the Findings of Deaths with the Hexavalent Vaccine Posted by Puliyel on 15 Oct 2016 on Plos One

Queste relazioni sulla valutazione della sicurezza di un vaccino, somministrato gratuitamente al pubblico da parte dello Stato, sono sottoposte in modo confidenziale all'autorità regolatoria, e cioè all'Agenzia europea per i farmaci (EMA).

L'ordine dal giudice Nicola Di Leo di rendere pubblico i PSUR 15 e 16 dà al pubblico la rara opportunità di vedere di prima mano ciò che questi rapporti contengono e per quale motivo c'è bisogno di segretezza. Porta anche la testimonianza della mancanza di diligenza da parte dell'EMA, alla quale è affidata la responsabilità per la sicurezza pubblica, per aver accettato per buone queste relazioni depositate dai produttori senza cercare risposte ai quesiti posti.

In questa relazione mi concentrerò solo sulle segnalazioni di decessi come AEFI nel PSUR.

La maggior parte dei decessi che si verificano in età precoce sono attribuibili principalmente a cause come infezioni, difetti congeniti, tumori e incidenti. Molto raramente i bambini sani muoiono senza alcuna causa evidente e queste morti sono classificate come SIDS (Sudden Infant Death Syndrome, [N.d.T.: *fino al termine del primo anno di vita*]) e SUD (morti improvvise inattese, se si verifica la morte dopo l'infanzia [N.d.T.: *cioè dal primo anno di vita*]).

Durante l'infanzia vengono somministrati un certo numero di vaccini e alcuni eventi di morti inspiegabili SIDS-SUD possono verificarsi in associazione temporale, ma non causativo in relazione con la vaccinazione (cioè per coincidenza). Molte analisi vengono svolte per indagare se l'associazione tra frequenti morti inspiegabili a seguito di un particolare vaccino è correlata dal punto di vista causale. E' ampiamente riconosciuto che è difficile affermare se una morte poco dopo l'immunizzazione è causata dal vaccino o è un evento casuale.

Il Rapporto PSUR n° 15 relativo al periodo dal 22 ottobre 2009 al 22 ottobre 2010, datato 16 dicembre 2010 è disponibile a partire da pagina 694 del documento rilasciato.

Per stimare se le morti osservate dopo la vaccinazione è superiore a quanto ci si può aspettare per coincidenza, il rapporto PSUR esegue un'analisi del rapporto osservato / atteso delle morti improvvise (SD) Qui di seguito cito quanto riportato a pagina 782 del documento.

### ***Analisi delle Morti Improvvise (SD) Osservate /attese***

*"Data l'attenzione che è stata posta al verificarsi di morte improvvise nei bambini nel secondo anno di vita [N.d.T. cioè SUD] entro 14 giorni dalla somministrazione di vaccini esavalenti, la Società ha valutato se il numero di morti improvvise riportate in questa fascia di età ha superato il numero che ci si aspetta si verificano per coincidenza.*

*Poiché la distribuzione dell'età in cui vengono vaccinati i soggetti è sconosciuta, la Società assume che la proporzione di eventi avversi per età sia rappresentativa della distribuzione dell'età effettiva alla*

vaccinazione. Si può quindi stimare che il 90,6% di tutti i destinatari di Infanrix hexa™ erano nel loro primo anno di vita, e il 9,4% erano nel loro secondo anno di vita. Pertanto, il numero di dosi somministrate (dall'introduzione nel mercato) è stato stimato essere rispettivamente 54.927.729 e 5.698.904. Dato che la Germania è il principale paese in cui sono distribuite le dosi di Infanrix hexa™ (quasi il 30% solo in Germania), è stato ipotizzato che l'incidenza di morte improvvisa osservata in Germania sia rappresentativa per l'intera popolazione dei destinatari di Infanrix hexa™ (Ufficio federale di statistica, Statistisches Bundesamt; tasso di incidenza nel 1° anno di vita: 0.454 / 1.000 nati vivi; secondo anno: 0.062 / 1.000 nati vivi, dati 2008).E' stato applicato un fattore di correzione relativo ai vaccinati sani (indicato qui 0.8 sulla base di diversi studi caso-controllo di SIDS o SUID) "

Il rapporto PSUR documenta le morti che si sono verificati entro 20 giorni dalla vaccinazione. Poi vengono rapportate contro le morti attesi durante questo periodo.

Numero cumulativo di casi di SD O (osservate) / E (attese) in seguito alla somministrazione di Infanrix hexa durante il primo e il secondo anno di vita ottobre 2000 –Dicembre 2010

Time since Vaccination (days)	Observed (1 <sup>st</sup> year)	Expected	Observed (2 <sup>nd</sup> year)	Expected
<b>Less than 1 day</b>	<b>10</b>	<b>54.7</b>	<b>1</b>	<b>1.98</b>
<b>1 day</b>	<b>20</b>	<b>109.3</b>	<b>2</b>	<b>3.96</b>
<b>2 days</b>	<b>33</b>	<b>164</b>	<b>3</b>	<b>5.94</b>
<b>3 days</b>	<b>42</b>	<b>218.6</b>	<b>3</b>	<b>7.92</b>
<b>4 days</b>	<b>49</b>	<b>273.3</b>	<b>3</b>	<b>9.9</b>
<b>5 days</b>	<b>50</b>	<b>327.9</b>	<b>3</b>	<b>11.88</b>
<b>6 days</b>	<b>50</b>	<b>382.6</b>	<b>3</b>	<b>13.86</b>
<b>7 days</b>	<b>51</b>	<b>437.3</b>	<b>4</b>	<b>15.84</b>
<b>8 days</b>	<b>52</b>	<b>491.9</b>	<b>5</b>	<b>17.82</b>
<b>9 days</b>	<b>54</b>	<b>546.6</b>	<b>5</b>	<b>19.8</b>
13 days	54	765.2	6	27.72
15 days	55	874.5	6	31.68
16 days	56	929.2	6	33.66
18 days	57	1038.5	6	37.62
19 days	58	1093.1	6	39.6

(Fonte: Tabella 24 relazione di farmacovigilanza per la sicurezza clinica biologica della GlaxoSmithKline per l'Autorità, PSUR 15 pag.783)

In base ai calcoli indicati, le morti osservate sono state meno di quelle che ci si aspetterebbe.

1. Tuttavia si deve ricordare che la segnalazione di AEFI è spesso incompleta <sup>29,30</sup> e ciò viene confrontato con il tasso di SIDS / SUDS che è probabilmente più accurato

<sup>29</sup> Si vedano le discussioni del dr.Puliyel ai seguenti articoli  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19061929>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23452584>

*N.d.T.*

*A questo proposito si riportano i riferimenti della presentazione del dr. Puliyeel al National Seminar on New Vaccines for All: Why, Which, When? October 20-21, 2016*

*Organised by JSS, SAMA, NMJI and FMES Venue: NDC Conference Hall, NIHFWS, New Delhi:*

*Challenges in investigation of AEFI <https://www.youtube.com/watch?v=4aVNKN-dDaI&feature=youtu.be>*

*Si ricorda che ci sono state 3 morti in Sri Lanka con vaccino pentavalente, per le quali gli esperti hanno verificato l'associazione temporale e nessun'altra spiegazione, e che quindi avrebbero dovuto essere classificate come probabilmente correlate al vaccino pentavalente.*

*Gli esperti hanno semplicemente rimosso gli eventi probabili e possibili dalla loro classificazione AEFI e hanno scritto nella loro relazione che era improbabile che il vaccino avesse causato la reazione.*

*E' stata pubblicata solo la conclusione finale in cui si affermava che era improbabile che il vaccino avesse provocato la morte, tuttavia la loro nuova metodologia con l'eliminazione delle categorie probabile e possibile dalla classificazione di Brighton è stata scritta nel rapporto completo che non è stato pubblicato, ma quando il rapporto completo è stato presentato all'Alta Corte di Delhi in un caso di morte da vaccino la verità è emersa.*

*<http://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/02/sri-lankan-deaths-following-pentavalent-vaccine-acceptable-collateral-dama>*

*Indian Journal of Medical Ethics Vol X No 3 July-September 2013 Pages 142-6. Jacob Puliyeel*

*AEFI and the pentavalent vaccine: looking for a composite picture <http://jacob.puliyeel.com/download.php?id=303>*

**Vedi in allegato: Revised WHO Causality Assessment of Adverse Events Following Immunization – A Critique;**

*di seguito un commento espresso dal dott. Puliyeel :*

*« L'AEFI-negazionismo è una chiara violazione del 'principio di precauzione', il quale obbliga che "quando un'attività solleva rischi di danni per l'ambiente o la salute umana, devono essere prese misure*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24021304>

[[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24021304#cm24021304\\_2587](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24021304#cm24021304_2587) - <http://jacob.puliyeel.com/paper.php?id=311> -

<http://vaccinesafetyresource.elsevier.com/sites/default/files/Saf-Tozzi-Assessment.pdf>]

<https://pubpeer.com/publications/7AD2EF174D4F98E943676869B00172>

linea guida WHO:

<http://vaccine-safety-training.org/risk-benefit-assessment.html>

[http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aeft\\_manual.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aeft_manual.pdf?ua=1)

[http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/CIOMS\\_report\\_WG\\_vaccine.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf)

<https://brightoncollaboration.org/public/what-we-do/setting-standards/guidelines.html>

<sup>30</sup> Indian Pediatr. 2016 Apr;53(4):351.

Inappropriately Small Sample for Studying Adverse Events Following Immunization. Goyal K<sup>1</sup>, Puliyeel J.

BMJ. 2010 Jul 27;341:c4001. "Antivaccine lobby" replies to the BMJ. Saxena KB, Banerji D, Qadeer I, Kurian NJ, Priya R, Shiva M, Puliyeel J, Dabade G.

*precauzionali anche se alcune relazioni di causa ed effetto non sono completamente stabiliti scientificamente. Le Imprese e il Governo sono sollecitate affinché fino a quando la piena evidenza scientifica non sarà disponibile, dove c'è evidenza di rischio, devono essere prese misure precauzionali. Questo nuovo sistema di classificazione AEFI, che consente una negazione di qualsiasi nuova associazione causale con la vaccinazione potrebbe anche andare contro l'Articolo 2 della Convenzione europea dei diritti dell'uomo (articolo 2 CEDU), che impone ai governi di definire un quadro di leggi, precauzioni, e mezzi di applicazione i quali dovrebbero, nella più grande estensione ragionevolmente possibile, proteggere la vita. Paradossalmente l'algorithm AEFI si dice che sia per la sicurezza del vaccino. Forse abbiamo bisogno di un sistema per la sicurezza pubblica, piuttosto che per la sicurezza del vaccino. »*

**2. Tuttavia, se si guarda ai morti nei primi 10 giorni dopo la somministrazione del vaccino e si confrontano con le morti nei prossimi 10 giorni, è chiaro che il 93% dei decessi (54 morti) nei neonati sotto di 1 anno, si verificano nei primi 10 giorni e il 7% (2 morti) si verificano nei prossimi 10 giorni. Se le morti fossero state "morti da SIDS casuali" questa disparità nel numero di morti nei due periodi di tempo, non si sarebbe visto.**

Allo stesso modo nei bambini di età superiore ad 1 anno l'83,3% delle morti (5 decessi) si verifica nei primi 10 giorni e il 16,7% (1 decesso) si verifica nei prossimi 10 giorni.

**3. Se si considera il numero di morti nel secondo intervallo di 10 giorni come il tasso di base di SIDS in questi bambini sani sottoposti a immunizzazione, possiamo vedere che vi è stato un eccesso di 54 ( $58 - 4 = 54$ ) morti nel primo anno e un eccesso di 5 decessi ( $6 - 1 = 5$ ) tra quelli vaccinati tra 1 e 2 anni.**

Nel periodo in esame, si deve concludere che il vaccino Infanrix hexa potrebbe essere stato responsabile di almeno 59 morti.

Si può ritenere che le morti che si verificano subito dopo la vaccinazione sono con più probabilità percepite come indotte dalla vaccinazione stessa e segnalate come tali. Per esaminare questo dato ho tabulato di seguito la decelerazione dei "decessi incrementali" che suggeriscono che vi è una chiara relazione tra la 'morte improvvisa' e l'evento vaccinale. 42 morti hanno avuto luogo nei primi tre giorni dopo la vaccinazione, 8 morti nei prossimi 3 giorni tra il giorno 3 e il giorno 5, 2 morti tra il giorno 6 e il giorno 8, 2 morti tra il giorno 9 e il giorno 11, e 4 morti in tutto dei rimanenti 10 giorni. Il fatto che il tasso di mortalità diminuisce rapidamente e continuamente col passare del tempo dopo il giorno dell'immunizzazione significa chiaramente che le morti sono legate all'episodio vaccinale. Anche queste sono comunque morti inspiegabili che saranno state studiate da un team di medici legali competente e i dati dell'anamnesi vaccinale saranno stati esaminati per verificare se il bambino aveva effettuato le vaccinazioni fino a quel

momento o se vi era stata una motivazione per il rifiuto. Il reporting bias ha un ruolo poco significativo in queste circostanze.

Inoltre, l'analisi nella tabella 1 mostra che ci sono state 42 morti nei primi 3 giorni e solo 8 nei 3 giorni successivi. E' difficile immaginare che bias di un evento catastrofico come una SIDS sia responsabile di questo grande cambiamento, in così breve tempo.

N.d.T

*Definizione di Bias: "In statistica, il Bias è un errore dovuto al fatto che sistematicamente alcuni gruppi o esiti sono favoriti rispetto ad altri. In pratica, il bias è un errore che si presenta in misura diversa nei diversi gruppi considerati, intenzionalmente o involontariamente. Ovvero una inappropriata generalizzazione dei risultati di uno studio ad una popolazione che differisce da quella studiata."*

*In questo caso le morti improvvise che avvengono in tempi più ravvicinati alla vaccinazione vengono più facilmente associate alla vaccinazione a differenza di quelle avvenute ad un intervallo di tempo maggiore, cioè quelle che avvengono a distanza maggiore di tempo possono essere sottostimate; in realtà come afferma il dott. Puliyel la morte improvvisa è un evento che richiede sempre un'analisi accurata di tutte le informazioni, tra le quali la data dell'ultima vaccinazione, motivo per cui questo tipo di bias può essere ritenuto non significativo nell'alterare il dato riportato.*

**Tabella 1.**

incremento giornaliero delle morti improvvise in seguito alla somministrazione di Infanrix hexa nei bambini durante il primo e secondo anno di vita.

Time since vaccination (days)	Cumulative Observed deaths (1 <sup>st</sup> year)	Daily increment	Cumulative Observed deaths (2 <sup>nd</sup> year)	Daily increment
<b>Less than 1 day</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>1 day</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>2 days</b>	<b>33</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>3 days</b>	<b>42</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>4 days</b>	<b>49</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>5 days</b>	<b>50</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>6 days</b>	<b>50</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>7 days</b>	<b>51</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>1</b>
<b>8 days</b>	<b>52</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>1</b>
<b>9 days</b>	<b>54</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>0</b>
13 days	54	0	6	1
15 days	55	1	6	0
16 days	56	1	6	0
18 days	57	1	6	0
19 days	58	1	6	0

4. Ci sono altri problemi gravi su come vengono calcolati i “decessi attesi”. Il documento di valutazione della sicurezza ha utilizzato il numero di dosi di vaccino distribuite come denominatore. In primo luogo, non tutte le dosi di vaccino distribuite vengono utilizzate.

*N.d.T.*

*Si riporta il calcolo dei casi attesi di pag 779-780*

*Il numero di casi attesi che si presenta all'interno di un periodo predeterminato di rischio i seguito alla vaccinazione (Ne) in bambini al di sotto di 1 anno di età e quelli tra 1 e 2 anni è derivato dalla seguente formula:*

$$Ne = Inc \times Nbc \times Risk \ Period \times \alpha$$

*Dove:*

*Inc = incidenza della malattia nel primo o secondo anno di vita*

*0.454 per 1000 nati vivi per < 1 anno*

*0.062 per 1000 nati vivi per 1<2 anni*

*Nbc = il numero di dosi del vaccino vendute dall'introduzione nel mercato (assunto: la proporzione di eventi avversi per età è rappresentativa della distribuzione dell'età all'atto della vaccinazione)*

*Risk Period = aggiustamento da un periodo di rischio predeterminato (giorni/365)*

*$\alpha$  = fattore di correzione dei vaccinati sani (0.8 sulla base di vari studi caso-controllo di SIDS o SUID)*

5. Ci può essere un altro argomento contro l'uso di questo denominatore.

Il rapporto a pagina 702 afferma:

*Durante il periodo oggetto della presente relazione sono state distribuite 11,981,722 dosi di Infanrix hexa™. A partire dall'immissione in commercio fino al punto di blocco dei dati (DLP) del presente PSUR, sono state distribuite 60,626,633 dosi. Poiché la vaccinazione con Infanrix hexa™ può variare da 1 a 4 dosi per soggetto in accordo con le raccomandazioni locali, l'esposizione post-marketing di Infanrix hexa™ nel periodo di riferimento PSUR è stimato tra 2,995,430 e 11,981,722 soggetti. Il numero di soggetti esposti dal lancio fino al punto di blocco dei dati di questo rapporto è stimato tra 15.156.658 e 60.626.633*

6. Poiché ad ogni bambino vengono somministrate fino a 4 dosi di vaccino e il bambino potrebbe morire dopo una delle dosi (e si può morire solo una volta), forse sarebbe più opportuno guardare il numero di morti rispetto al numero dei bambini vaccinati (piuttosto che il numero di unità di vaccino distribuito). Sono indicate tre dosi nel primo anno. Il denominatore appropriato sarebbe di circa un terzo del denominatore

utilizzato nel report e il numero di bambini vaccinati un terzo del numero di dosi calcolate come impiegate nell'anno 1,così le morti che ci si attende è un terzo di quello che è stato utilizzato nei calcoli inviati all'EMA.

L'EMA ha sbagliato ad accettare i calcoli del produttore del vaccino, manifestando così mancanza di diligenza.

7. La PSUR - report n° 16 relativo al periodo dal 22 ottobre 2010 al 22 ottobre 2011 e datato 16 Dicembre 2011 è ancora più viziato e apparentemente è stato volutamente così.

Mi riferisco alla sezione 9.3.1.1 nelle pagine 246-249 del documento rilasciato. Anche in questo caso viene valutato se il numero di "morti improvvise" riportate superava il numero che ci si potrebbe aspettare per coincidenza –cioè rispetto all'incidenza di fondo di morte improvvisa. E' stata utilizzata l'incidenza di fondo di 0.454 / 1.000 nati vivi nel primo anno e 0.062 / 1.000 nati vivi, con l'applicazione di un fattore di correzione per i vaccinati sani di 0,8.

La Tabella 36 a pagina 249 tabula il numero di morti improvvise che si sarebbero verificate casualmente all'interno di un intervallo di giorni dopo la vaccinazione e dimostra che il numero delle morti è in realtà molto inferiore a quello che ci si aspetta.

Questo è vero, tranne nei bambini sotto i 2 anni, dei quali 5 muoiono entro le prime 48 ore, mentre ci si aspettava solo 3.96 secondo i loro calcoli.

## Tabella 2

numero cumulativo di casi osservati e attesi di morte improvvisa in seguito alla somministrazione di Infanrix hexa nei bambini nel loro primo o secondo anno di vita.

Time since Vaccination (days)	Observed (1 <sup>st</sup> year)	Expected	Observed (2 <sup>nd</sup> year)	Expected
0	16	54.4	2	1.98
1	29	108.8	5	3.96
2	42	163.2	6	5.94
3	50	217.6	6	7.92
4	57	272	6	9.9
5	60	326.4	7	11.88
6	60	380.8	7	13.86
7	62	435.2	7	15.84
8	63	489.6	7	17.82
9	65	544	7	19.8
10	65	598.4	7	21.78
11	65	652.8	7	23.76
12	65	707.2	7	25.74
13	65	761.6	8	27.72
14	65	816	8	29.7
15	66	870.4	8	31.68



(Fonte: Tabella 36 pag 249 del report di farmacovigilanza sulla sicurezza clinica biologica della GlaxoSmithKline per l'Autorità regolatoria)

Se si confrontano le morti avvenute entro i primi 10 giorni dopo la somministrazione del vaccino con le morti nei 10 giorni successivi, è chiaro che il 97% dei decessi (65 morti) nei neonati sotto 1 anno di vita, si verificano nei primi 10 giorni e il 3% ( 2 morti) si verifica nei prossimi 10 giorni. Se le morti fossero state "decessi da SIDS casuali" questa disparità nel numero di morti nei due periodi di tempo, non sarebbe evidenziabile.

Allo stesso modo nei bambini di età superiore ad 1 anno l'87,5% di morti (7 decessi) si verifica nei primi 10 giorni e il 12,5% (1 decesso) si verifica nei 10 giorni successivi. Se si considera il numero di morti nel secondo intervallo di 10 giorni, in base al tasso di SIDS nei bambini sani vaccinati, possiamo vedere che vi è stato un eccesso di 63 (65 - 2 = 63) morti nel primo anno ed un eccesso di 6 decessi (7 - 1 = 6) tra quelli vaccinati tra 1 e 2 anni.

Nel periodo in esame, si deve concludere che il vaccino Infanrix hexa può ritenersi responsabile di almeno 69 morti. La Tabella qui di seguito mostra la decelerazione dei "decessi incrementali", che suggeriscono anche che vi è una chiara correlazione di 'morte improvvisa' con l'evento vaccinale. 42 morti hanno avuto luogo nei primi tre giorni dopo la vaccinazione, 16 morti nei prossimi 3 giorni tra il giorno 3 e il giorno 5, 3 morti tra il giorno 6 e il giorno 8, 2 morti tra il giorno 9 e il giorno 11, e 2 morti in tutto nei rimanenti 10 giorni. Il fatto che il tasso di mortalità diminuisce rapidamente e continuamente col passare del tempo dopo il giorno di immunizzazione significa chiaramente che le morti sono legate all'evento vaccinale.

### Tabella 3.

incremento giornaliero di morti improvvise in seguito alla somministrazione di Infanrix hexa nei bambini nel loro primo e secondo anno di vita

Time since vaccination (days)	Cumulative Observed deaths	Daily increment	Cumulative Observed deaths	Daily increment
0	16	<b>16</b>	2	<b>2</b>
1	29	<b>13</b>	5	<b>3</b>
2	42	<b>13</b>	6	<b>1</b>
3	50	<b>8</b>	6	<b>0</b>
4	57	<b>7</b>	6	<b>0</b>
5	60	<b>3</b>	7	<b>1</b>
6	60	<b>0</b>	7	<b>0</b>
7	62	<b>2</b>	7	<b>0</b>
8	63	<b>1</b>	7	<b>0</b>
9	65	<b>2</b>	7	<b>0</b>
10	65	<b>0</b>	7	<b>0</b>
11	65	<b>0</b>	7	<b>0</b>
12	65	<b>0</b>	7	<b>0</b>

13	65	0	8	1
14	65	0	8	0
15	66	1	8	0
16	67	1	8	0
17	67	0	8	0
18	67	0	8	0
19	67	0	8	0

8. Il PSUR 16 è diverso dal PSUR 15 e ciò richiede un attento esame

Qui si dice:

*Analisi delle Morti Improvvise (SD) Osservate /attese*

*"Data l'attenzione che è stata posta al verificarsi di morti improvvise nei bambini nel secondo anno di vita entro 14 giorni dalla somministrazione di vaccini esavalenti, la Società ha valutato se il numero di morti improvvise riportate in questa fascia di età ha superato il numero che ci si potrebbe aspettare che si verifichi per coincidenza, cioè in base all'incidenza di fondo di morti improvvise.*

*Poiché la distribuzione dell'età in cui vengono vaccinati i soggetti è sconosciuta, la Società assume che la proporzione di eventi avversi per età sia rappresentativa della distribuzione effettiva dell'età all'atto della vaccinazione. Si può quindi stimare che il 75% di tutti i destinatari di Infanrix hexa erano nel loro primo anno di vita, e il 20% erano nel loro secondo anno di vita (il 5% non è stato assegnato perché l'età alla vaccinazione era sconosciuta). Pertanto, il numero di dosi (dal lancio) è stato stimato in 54,7 e 14,6 milioni rispettivamente. Dato che la Germania è il principale paese in cui sono distribuite le dosi di esavalente Infanrix (quasi il 30% solo in Germania), si è ipotizzato che l'incidenza di morte improvvisa osservato in Germania sia rappresentativa per l'intera popolazione di vaccinati con Infanrix (Ufficio federale di statistica, Statistisches Bundesamt; tasso di incidenza nel 1 ° anno di vita: 0,454 / 1,000 nati vivi; secondo anno: 0.062 / 1.000 nati vivi, dati 2008). Questi tassi sono in linea con gli altri sopra descritti. E' stato applicato un fattore di correzione per i vaccinati sani (indicato qui 0.8 sulla base di diversi studi caso-controllo di SIDS o SUID). I risultati di questa analisi sono presenti nella tabella 36, la quale mostra il numero di morti improvvise che ci si poteva aspettare che si verificano casualmente all'interno di un intervallo di giorni dopo la vaccinazione".*

La stima del numero di dosi nel secondo anno è stato improvvisamente aumentato da 9,4% nel 15 ° PSUR (pag. 782) al 20% nel 16 ° PSUR (pag . 248)

Time since vaccination (days)	Observed (2 <sup>nd</sup> year)	Expected deaths if the distribution of doses were 90.6% of all recipients of Infanrix hexa™ were in their first year of life, and 9.4% were in their second year of life as in the 15 <sup>th</sup> PSUR	Expected according to 16 PSUR
0	2	1	1.98
1	5	1.86	3.96
2	6	2.79	5.94
3	6	3.72	7.92
4	6	4.65	9.9
5	7	5.58	11.88
6	7	6.51	13.86
7	7	7.44	15.84
8	7	8.37	17.82
9	7	9.30	19.8

Se la distribuzione delle dosi fosse stata nel 90,6% di tutti i destinatari di Infanrix hexa™ nel loro primo anno di vita, e il 9,4% erano nel loro secondo anno di vita (come nel 15° PSUR) le morti attese sarebbero la metà del numero dei decessi attesi e le morti osservate per i primi 4 giorni sarebbe il doppio di quello che ci si aspettava, e i decessi reali avrebbero superato le aspettative nei primi 7 giorni.

Il PSUR ha semplicemente raddoppiato i “decessi attesi “ per pareggiare con le morti osservate e l'EMA non sembra accorgersene.

Cito ancora una volta lo scopo dichiarato dell'analisi Osservato / atteso

*"Data l'attenzione che è stata posta al verificarsi di morti improvvise nei bambini nel secondo anno di vita entro 14 giorni dalla somministrazione di vaccini esavalenti, la Società ha valutato se il numero di morti improvvise riportate in questa fascia di età ha superato il numero che uno poteva aspettarsi che si verifici per coincidenza, cioè dell'incidenza di fondo di morti improvvise. "*

Il vero scopo sembra sia far risultare che le morti per il vaccino siano morti casuali - non quello di valutare se il numero di morti improvvise dopo la vaccinazione ha superato quello che può verificarsi per caso.

## Conclusioni

1. La ragione per mantenere i dati di sicurezza sui vaccini confidenziali è, ad una prima impressione, sospetta. Se infatti il vaccino era sicuro, il produttore avrebbe avuto più da guadagnare rendendo pubblici i dati piuttosto che celarli in segretezza.
2. L'EMA non ha mostrato la dovuta diligenza quando ha accettato nei PSUR 15 e 16 la percentuale di morte prevista per il primo anno, la quale era probabilmente tre volte la cifra corretta.
3. Il produttore GlaxoSmithKline Biological sembra aver deliberatamente aumentato le proiezioni per i decessi attesi nel 2° anno per coprire l'eccesso di morti nei primi 7 giorni dopo la vaccinazione.

**4.** L'EMA ha agito probabilmente con una negligenza criminale nei confronti del suo dovere come ente regolatore ed ha quindi esposto numerosi altri bambini ad un rischio di morte non necessario.

Jacob Puliyeel MBBS MD MRCP MPhil

Direttore del Dipartimento di Pediatria e Neonatologia  
Ospedale St Stephens  
Delhi 110054, India  
Email puliyel@gmail.com Telefono 0091 9868035091