

Se ricordo bene è proprio la Speranza a restare in fondo al vaso di Pandora dopo che tutti i mali se ne sono scappati via, a infettare il mondo. Dunque, acchiappiamola questa Speranza preziosa, ma con delicatezza, come si prende una bellissima farfalla variopinta, altrimenti ci lascerà solo una polvere d'oro fra le dita.

Cesarina Vighy

Scendo. Buon proseguimento, Fazi Editore, 2010

POSITION PAPER

CONOSCENZE, DECISIONI E INCERTEZZA: LA STATISTICA MEDICA LANCI UNA PALLA DI NEVE, PERCHÉ QUELLA IN CORSO NON È L'ULTIMA PANDEMIA

KNOWLEDGE, DECISIONS AND UNCERTAINTY: A SNOW BALL FROM MEDICAL STATISTICS, BECAUSE THE CURRENT ONE IS NOT THE LAST PANDEMIA

PREMESSA

La pandemia da SARS-CoV-2 ha profondamente cambiato atteggiamenti, approcci e attività di tutti noi. Molti ricercatori hanno ritenuto dover accantonare le loro linee di ricerca per dedicarsi interamente alla produzione di evidenze scientifiche potenzialmente utili per contrastare la pandemia. Le Istituzioni responsabili della salute dei cittadini hanno cercato di reperire risultati scientifici su cui basare le decisioni. La disponibilità della comunicazione multimediale, attraverso i diversi canali riservati alla comunità scientifica o rivolti all'intera popolazione, ha prodotto una diffusione colossale di informazioni, spesso senza alcuna garanzia di qualità, una vera e propria *infodemia*.

Quello che si è percepito e che si continua a percepire, è che l'emergenza e il fatto che questa abbia riguardato dall'inizio e con veemenza Paesi, come l'Italia, dove le malattie infettive sembravano non rappresentare da tempo un problema prioritario per la salute dei cittadini, ha evidenziato due importanti criticità. La prima è che, nonostante i grandi progressi della medicina, le competenze specifiche di eccellenza presenti in diversi Paesi, i sistemi sanitari e i Governi sono stati colti impreparati; la seconda è che i principi sottesi alle buone pratiche della ricerca sono stati messi in discussione, ovvero l'urgente bisogno di risposte ha finito per superare il principio cautelativo e la necessità di tempi fisiologicamente adeguati per produrre evidenze credibili e trasferibili nella pratica clinica e nella sanità pubblica.

Perché la Società Umana possa trarre un guadagno in salute dalla ricerca scientifica, è indispensabile che i risultati siano prodotti e interpretati secondo criteri e regole dichiarati che rendono possibile il controllo e la replicazione dei risultati e delle conclusioni dello studio, garantendone quindi l'oggettività scientifica. La statistica medica è parte integrante di questa metodologia applicata all'ambito biomedico.

Partendo da queste premesse, con questo documento si intende fornire un contributo utile sia nell'attuale fase dell'emergenza pandemica, sia, soprattutto, per il futuro, promuovendo la discussione e il confronto interdisciplinare, interprofessionale e tra le Istituzioni su proposte

operative specifiche, derivanti dall'analisi di quello che è accaduto in questi mesi e per il cui sviluppo la statistica medica può svolgere un ruolo strategico.

L'articolo è suddiviso in paragrafi che rappresentano i temi fondamentali in ambito di emergenza sanitaria e più in generale di sanità pubblica, in cui il metodo può e deve fornire un supporto sostanziale. Ciascun paragrafo contiene le considerazioni necessarie per focalizzare il tema (●) e le criticità riferite in particolare alla pandemia SARS-CoV-2 (×); l'ultimo paragrafo contiene le proposte operative specifiche, sempre con uno sguardo al contrasto di una emergenza sanitaria (➤).

1. Riflessioni sulla cultura scientifica

- Scrive la Senatrice Elena Cattaneo (Il Messaggero, sabato 16 maggio 2020), “...per anni si è bollata la scienza di pensiero unico perché non avrebbe lasciato spazio ad alternative rivoluzionarie in realtà inesistenti e a narrazioni tanto affascinanti e rassicuranti quanto infondate; ora, in epoca COVID, la si accusa di essere divisa perché non offre certezze assolute e univoche, pronte per l'uso...”. Concordiamo con la lucida analisi della Senatrice. Ma andiamo con ordine.
- La “conoscenza” alla quale la scienza ambisce non è fatta di leggi scolpite sulla pietra. Piuttosto gli scienziati battono infinite strade, sottomettono alla prova dei fatti infinite teorie, alcune/molte si dimostreranno infondate, altre mostreranno di essere promettenti, nessuna fornirà certezze. Ed allora a cosa serve la scienza? Ad evitare di percorrere sentieri pericolosi, basati su opinioni personali, e a volta anche da interessi di gruppo, che nulla hanno a che fare con la conoscenza.
- Questo spiega perché l'uso del termine scienza, e l'appellativo di scienziato, sono impegnativi, impongono l'uso di un metodo rigoroso, che deve partire dalle attuali conoscenze, individuarne le lacune, basarsi su ragionamenti logici condotti a partire da un insieme di assiomi, procedere attraverso metodi rigorosi e trasparenti, controllare che le osservazioni sperimentali siano coerenti con le ipotesi e i ragionamenti, accettare di confrontarsi e farsi valutare dai propri pari colleghi.
- × Ma questo spiega anche perché chiedere alla scienza e agli scienziati certezze, equivale a delegittimarne le potenzialità. Prosegue la Senatrice Cattaneo: il “...processo di produzione di conoscenza per progressiva riduzione dell'incertezza, ..., non potrà mai avere un interruttore da accendere a piacimento per avere una cura per le malattie che ci spaventano...”. Chi ha il difficile compito di prendere decisioni deve imparare, introiettare, che la scienza non trasmette verità o certezze, ma è un processo “spesso lungo e non lineare” che prosegue nel tentativo di ridurre l'incertezza. La responsabilità della decisione comporta anche questo, andare nella direzione che minimizza l'incertezza degli esiti e quindi massimizza la probabilità che la decisione sia consistente con gli obiettivi.
- × La pandemia da SARS-CoV-2 ha evidenziato con forza quanto la cultura scientifica meriterebbe un maggior sforzo educativo nel nostro Paese. Ne sono prova le ingiustificate aspettative di certi politici, ovvero la pretesa di ottenere repentinamente dalla scienza ciò che gli scienziati non possono dare (certezze). Ma anche lo stupore per le diverse opinioni tra gli scienziati, almeno quelli che frequentano i talk show televisivi, dimenticando che il mondo scientifico è esattamente lo specchio di qualsiasi altro contesto professionale, fatto di professionisti seri e meno seri. Ma a differenza di altri contesti, quello scientifico sa distinguere il ciarlatano, il mediocre e il serio professionista. Il metodo è trasparente e consiste sia nel confronto continuo tra pari che in una serie di indici oggettivi in grado di

misurare la notorietà dello scienziato nella comunità scientifica. La notorietà dello scienziato, inoltre, non ha un valore globale, ma è riferita a una particolare specializzazione. Lasciamo alla politica illuminata la sintesi tra diverse eccellenti specializzazioni.

- × Infine, il progressivo definanziamento della ricerca nel nostro Paese è forse il più tangibile frutto di quella scarsa cultura scientifica appena discussa di cui la politica deve farsi carico. È una lotta continua tra delegittimazioni, riduzione dei finanziamenti pubblici, manifestato orgoglio per l'eccellente (quasi miracolosa) posizione che la ricerca italiana occupa rispetto ad altri paesi.

2. Evoluzione della ricerca clinica

- La ricerca clinica è sempre più traslazionale. Lo è nelle fasi di sviluppo di un nuovo trattamento perché, attraverso l'accelerazione del processo regolatorio (*fast track, conditional approval*, ecc...), ha come motivo trainante la velocizzazione del trasferimento di nuove terapie dal laboratorio al letto del malato (*B2B, from bench to bedside*). Sotto questo punto di vista, la ricerca clinica traslazionale può essere considerata il ponte tra ricerca biomedica di base e pratica clinica. A solo titolo esemplificativo, la medicina di precisione¹, che si basa sulla personalizzazione della terapia indirizzandola a specifici bersagli biomolecolari, è ormai entrata nella pratica di raccordo tra (continua) ricerca di nuovi bersagli e applicazioni cliniche sempre più promettenti.
- Gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), ovvero le strutture dove la scoperta in laboratorio ha una "naturale" ricaduta sull'assistenza del paziente garantendogli prestazioni di cura ad alta specialità ed innovazione², sono l'intelligente risposta del Ministero della Salute a questa tendenza, dove si coniuga ricerca di altissimo livello ed eccellenze assistenziali di riconosciuto valore. Tra i 51 IRCCS italiani, solo l'Istituto nazionale Lazzaro Spallanzani di Roma riconosce come area di ricerca le malattie infettive; aver mantenuto attiva questa struttura ha reso disponibile tempestivamente strumenti importanti, ma non sufficienti, per combattere la pandemia.
- Quasi mai un paziente ha bisogno esclusivamente di prestazioni di cura ad alta specialità ed innovazione. I bisogni assistenziali di base di un paziente affetto da molte malattie croniche, ognuna caratterizzata da alta prevalenza, hanno condotto a promuovere e organizzare la manutenzione continua dei servizi in grado di erogare le cure e la loro integrazione, in modo da assicurare un percorso di diagnosi, cura ed assistenza modellato sulle specifiche esigenze del singolo paziente.
- Al concetto di medicina di precisione, è stato così affiancato quello di cura personalizzata (*personalized healthcare system*³) che, partendo dalla presa in carico del singolo paziente, e dalla sua caratterizzazione (profilazione) funzionale ai suoi bisogni clinici, ma anche alle sue peculiarità demografiche, culturali, sociali ed economiche, lo indirizza e lo segue assicurandogli assistenza continua modellata al suo profilo. L'utilizzo appropriato della tecnologia digitale fornisce un utile supporto in termini di telemedicina, sistemi per integrare i servizi, ecc. In altri termini, tutto ciò si traduce nell'ottimizzazione dell'assistenza "territoriale", che comprende l'integrazione con l'assistenza ospedaliera ed assicura l'appropriata risposta ai bisogni assistenziali, aumentando il grado di

¹ <https://www.nature.com/articles/537S49a>

² http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=794&area=Ricerca%20sanitaria&menu=ssn

³ Jeong S et al. ETRI Journal, Volume 36, Number 5, October 2014

soddisfazione dei pazienti, e contenendo i costi delle cure. Il Piano Nazionale Cronicità⁴ è ancora una volta l'intelligente risposta del Ministero della Salute a queste esigenze, la sua attivazione non ancora conclusa su tutto il territorio nazionale dopo 4 anni dalla sua emanazione, l'eterogeneità regionale con cui è stato declinato, e l'assenza di un sistema di monitoraggio e valutazione efficiente, evidenziano le maggiori criticità del Servizio Sanitario Nazionale: mancate tempestività, garanzia di equità dell'assistenza tra le regioni, valutazione continua dell'efficacia.

- × In presenza di un'emergenza infettiva come quella da SARS-CoV-2, l'esistenza di un'assistenza territoriale organizzata ed efficiente, di cui si conoscono, attraverso rigorosi processi di valutazione, punti di forza e di debolezza, in grado di riconoscere e prendere in carico tempestivamente un problema di salute, consentirebbe di attivare rapidamente gli interventi specifici come l'individuazione dei contagiati, il tracciamento dei contatti, le indagini epidemiologiche, l'isolamento dei positivi, il trattamento dei sintomatici in base alla gravità, l'analisi dell'immunità naturale e acquisita, il necessario e adeguato potenziamento delle risorse, e, in ultimo, l'erogazione del vaccino e la valutazione della sua efficacia e sicurezza sul campo.
- × Tutto ciò non è sicuramente nuovo, essendo previsto e articolato nel Piano nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale⁵, emanato dal Ministero della salute nel 2006 su indicazione nel 2005 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, recepito dalle regioni e province autonome italiane e mai attivato realmente: è doveroso comprendere che cosa non ha funzionato.
- × Una delle domande da porsi è se le criticità assistenziali dell'attuale situazione di emergenza depongono a favore di una strategia di potenziamento di strutture di ricerca e cura ad alta specializzazione e/o se sia necessario rivedere in termini globali le strategie assistenziali, unendo le esperienze pre-pandemia, dove l'emergenza era rappresentata dalle patologie croniche e dall'invecchiamento della popolazione e le nuove esperienze relative all'emergenza infettiva.
- Una critica fondamentale della medicina basata sulle prove di efficacia è che solo una minoranza di pazienti beneficia di terapie, anche se di dimostrata efficacia, ma tutti i pazienti trattati sono esposti ai costi e ai potenziali danni di tali terapie. Questa semplice osservazione ci fa capire che la metodologia della ricerca clinica dovrebbe adattarsi allo studio di terapie sempre più personalizzate. In due direzioni principali. Prima, nell'identificazione dei marcatori biologici e sociali predittivi dell'azione terapeutica. La medicina di precisione (ovvero quella prevalentemente basata su terapie personalizzate e su target biomolecolari) e le cure personalizzate (funzionali al contesto clinico, sociale ed economico in cui vengono erogate) necessitano di basi conoscitive più ampie rispetto a quelle che si possono ottenere/realizzare attraverso i trial clinici. Seconda, il beneficio terapeutico deve essere bilanciato e valutato in base alla sostenibilità economica. Il paradigma del *value based healthcare* sta piano piano sostituendo quello dell'*evidence based medicine*. Il concetto di *value* di una terapia è semplice: una terapia ha tanto più valore quanto più è efficace e tanto meno costa. Questo vuol dire che il *value based healthcare* non sostituisce quello di *evidence based medicine*, banalmente lo completa.
- × Uno dei più efficaci interventi di sanità pubblica nel contrastare le malattie infettive è la strategia vaccinale. La pandemia a carico di un nuovo patogeno causa un'accelerazione

⁴ http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf

⁵ http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_501_allegato.pdf

nella messa a punto di un vaccino, la cui valutazione iniziale di efficacia e sicurezza sono necessariamente ridotte all'essenziale. In realtà dovremmo essere in grado di scegliere a priori, e monitorare/valutare a posteriori, la strategia vaccinale (intera popolazione o gruppi a rischio?) più efficace (per combattere/debellare la diffusione dell'agente infettivo) e sostenibile dai sistemi sanitari (sul piano delle risorse economiche).

3. Le fonti dei dati

- La possibilità di intervenire per affrontare e risolvere un problema di salute che riguarda la popolazione, così come i singoli individui, è strettamente dipendente dalla conoscenza del fenomeno stesso e della sua evoluzione.
- La comparsa nella popolazione di casi di una malattia infettiva nuova che si diffonde rapidamente e la cui evoluzione impegna in modo importante le strutture assistenziali, come nel caso di una epidemia/pandemia, rende estremamente difficile, se non impossibile l'attivazione in tempi rapidi di un sistema di raccolta dati efficiente e utile. È quindi necessario che le Istituzioni che hanno in carico la salute delle popolazioni, dispongano già di una strategia che permetta rapidamente di acquisire informazioni di elevata qualità sui contagi e sulle loro manifestazioni cliniche.
- La tempestività parte dalla capacità del sistema di evidenziare precocemente l'andamento di eventi che, se subiscono un improvviso cambiamento nel tempo, generino un segnale di allarme che merita di essere approfondito; ad esempio, l'anomalo concentrarsi nello spazio e nel tempo di prescrizioni di esami radiologici polmonari, è un segnale che dovrebbe indurre le autorità a intervenire tempestivamente per capire innanzitutto se qualcosa di eccezionale si sta verificando;
- Le informazioni necessarie riguardano inoltre la segnalazione tempestiva di casi di malattia di origine sconosciuta, a probabile etiologia batterica o virale, e della loro distribuzione nel tempo e nello spazio e il successivo isolamento del patogeno responsabile. Queste informazioni permettono di riconoscere l'emergenza epidemica o pandemica e di mettere a punto test diagnostici specifici.
- Il sistema di sorveglianza delle malattie infettive mondiale (Global Surveillance of Infectious Diseases – GSID) coordinato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità⁶ in collaborazione con buona parte di tutti i Paesi del Mondo, consente di acquisire e diffondere in tempi rapidi queste prime informazioni
- Il GSID promuove in ogni Paese la messa in opera tempestiva di un sistema informativo attivo dedicato alla nuova emergenza sanitaria, che consenta rapidamente di raccogliere dati sulla contagiosità e infettività del patogeno nella popolazione e sull'evoluzione dell'infezione in termini di sviluppo e prognosi della malattia, acquisizione e persistenza dell'immunità. Questi dati sono fondamentali per pianificare gli interventi di contrasto dell'emergenza e valutarne l'efficacia in termini di riduzione delle infezioni e dei casi di malattia e di miglioramento della prognosi della malattia.
- La rapidità e l'efficienza con cui ciascun Paese riesce a disporre di informazioni attendibili e utili per contrastare l'emergenza, è strettamente dipendente dal sistema informativo sanitario esistente, dalla sua capacità di estendersi e modificarsi utilizzando le risorse e le reti già disponibili.

⁶ <https://www.who.int/csr/about/partnerships/en/>

- Nel nostro Paese sono attivi molteplici sistemi informativi sanitari (SIS), attivati in tempi diversi, con obiettivi diversi, differenti coperture territoriali e in carico a strutture e competenze territoriali diverse. Alcuni riguardano la popolazione residente/presente su tutto il territorio italiano, alcuni si riferiscono solo ad alcune aree territoriali (Regioni, ma anche provincie e altri aggregati). A livello nazionale le banche dati sono alimentate attraverso un flusso che partendo dal soggetto che rileva il dato (ospedale, medico, ecc.), alimenta le banche dati della Regione e arriva al Ministero della salute o all'Istituto Superiore di Sanità. La maggior parte delle banche dati così costruite rilevano la prestazione sanitaria erogata (ricovero ospedaliero, ritiro del farmaco in farmacia o sua erogazione diretta, visita ambulatoriale, esame diagnostico, ecc.), con alcune eccezioni come i registri tumori e il sistema di segnalazione delle malattie infettive, che rilevano singoli casi di malattia.
- I sistemi informativi sanitari sopra descritti sono tra loro indipendenti e i flussi dei dati possono avere organizzazione e struttura dissimili e utilizzare sistemi di codifica delle informazioni non perfettamente identici, soprattutto a livello nazionale. L'attivazione di procedure che permettono l'armonizzazione e l'interconnessione tra i flussi e quindi la ricostruzione, per esempio, della storia sanitaria di un soggetto, è relativamente recente e disomogenea sul territorio nazionale e per tipologia dei flussi
- × Questa eterogeneità tra i sistemi informativi, dovuta in parte ai cambiamenti nel tempo dei bisogni di salute della popolazione e all'evoluzione della tecnologia informatica, unita alla confusa ed eterogenea applicazione della normativa vigente in tema di protezione dei dati personali, comporta una serie di difficoltà nell'accessibilità e utilizzo dei dati per produrre in tempo reale o quasi le informazioni necessarie a contrastare l'emergenza.
- L'evoluzione delle tecnologie digitali ha reso possibile utilizzare strumenti di rilevazione individuali che consentono di raccogliere, in tempo reale e in modo continuo nel tempo, informazioni su comportamenti collegati alla salute, marcatori biologici (ad esempio, recettori di una determinata molecola, presenza di una mutazione genetica), clinici (ad esempio, severità di una malattia) e sociali (ad esempio, grado di istruzione); gli stessi strumenti possono consentire di tracciare gli spostamenti degli individui nello spazio, applicazione particolarmente utile nello studio di una malattia ad alta contagiosità. Attraverso dispositivi personali indossabili, come orologi, braccialetti, telefoni, ecc., vengono alimentate banche dati di notevoli dimensioni la cui attivazione e gestione è totalmente affidata attualmente alle aziende produttrici dei dispositivi e/o dei relativi software, che ne sono i proprietari.
- × Le Aziende produttrici sopracitate, rendono accessibili agli interessati i dati raccolti attraverso i dispositivi personali, ma solo in forma aggregata secondo criteri standard non basati su ipotesi di studio della salute della popolazione; ciò rende questi dati poco utilizzabili per produrre evidenze scientifiche. Inoltre, questo patrimonio informativo è scarsamente, o meglio, non utilizzato dagli organi di governo e tutela della salute della popolazione.
- × La pandemia da SARS-CoV-2 ha messo alla prova i sistemi informativi del nostro Paese sopra descritti, evidenziandone le criticità, che possiamo brevemente elencare. Già dalla comparsa dei primi casi, non è stato possibile ricostruire in modo efficiente la rete di contatti dei malati, così come, successivamente, la rete di contatti dei positivi all'infezione. L'eterogeneità delle procedure tra i sistemi informativi regionali e nazionali ha reso difficile produrre tempestivamente indicazioni chiare sulle codifiche da utilizzare per

definire, ad esempio, il malato, il deceduto, il guarito; ciò ha reso difficile e distorto il confronto degli indicatori di diffusione della pandemia tra zone diverse del nostro Paese e tra quest'ultimo e gli altri Paesi del Mondo. L'eterogeneo livello di informatizzazione delle cartelle cliniche accanto all'assenza di procedure che consentano l'armonizzazione dei dati clinici digitali tra reparti e aziende ospedaliere, ha reso faticosa la raccolta e arbitrario il confronto dei dati sull'evoluzione della malattia e dell'infezione. La non omogeneità territoriale delle reti di trasmissione dei dati e la diversa efficienza dei sistemi di raccolta e archiviazione e delle procedure di interconnessione delle banche dati hanno influenzato negativamente la trasmissione dei dati agli Organi regionali, e da questi all'Istituto Superiore di Sanità, trasmissione che non sempre è avvenuta con la tempestività, la completezza e la qualità necessarie.

- Per disporre in tempi brevi di risultati scientifici utili e validi per contrastare la pandemia, è necessario che siano attive o attivate velocemente tutte le condizioni necessarie perché i gruppi di ricerca possano dare il massimo delle loro competenze. La prima di queste condizioni è l'accessibilità tempestiva ai dati via via raccolti sulla pandemia, al livello di dettaglio richiesto dall'applicazione delle metodologie di analisi.
- × Durante la pandemia da SARS-CoV-2, la comunità scientifica ha più volte segnalato le difficoltà incontrate nel riuscire a fornire alle Istituzioni le proprie competenze, e le problematiche sollevate dalle stesse Istituzioni nel permettere ai ricercatori l'accesso ai dati disponibili. Uno dei motivi adottati dalle Istituzioni e dagli Enti che gestiscono i dati è stato quello relativo alla obbligatorietà di ottemperare l'attuale normativa sulla protezione dei dati personali. La complessità e la vastità degli argomenti trattati da questa normativa, unitamente alla mancanza di regole chiare e univoche sul territorio nazionale per la sua applicazione, rende molto difficile l'utilizzo efficiente di dati individuali sensibili, come quelli necessari per studiare una nuova malattia.

4. Monitoraggio e previsione

- Il primo strumento che viene applicato dai sistemi di sorveglianza attiva delle malattie infettive è la *curva epidemica* costruita semplicemente registrando i casi di malattia che si manifestano giorno per giorno. Questo semplice strumento permette di evidenziare picchi epidemici e focolai anomali (cluster) per malattie infettive note sottoposte a sorveglianza (es. il morbillo o il colera) e permette di evidenziare la natura epidemica di una nuova malattia come il COVID-19.
- La costruzione della curva epidemica per una nuova malattia infettiva si modifica via via che aumenta la conoscenza dell'infezione. All'inizio della pandemia da SARS-CoV-2 la curva epidemica era costituita dai casi di malattia COVID-19 con una sintomatologia tale da richiedere il ricovero ospedaliero; successivamente a questi si sono aggiunti i casi di malattia con sintomi meno gravi che potevano o meno determinare il ricovero in ospedale; successivamente è stato possibile costruire curve epidemiche per i casi infetti, cioè i soggetti positivi al tampone per la ricerca del virus, distinguendo i soggetti sintomatici da quelli asintomatici.
- La possibilità di costruire una curva epidemica informativa dipende dalla accuratezza con cui si identificano i casi di malattia e di infezione e il suo utilizzo efficace dipende dalla conoscenza dettagliata delle definizioni usate, dalle modalità di rilevazione dei casi e dalla popolazione bersaglio dell'infezione

- × Nella costruzione delle curve epidemiche per l'infezione da SARS-CoV-2 la popolazione che genera i casi dipende dalle strategie di somministrazione dei tamponi, diverse non solo per area geografica, ma anche nel tempo. Infatti, all'inizio della pandemia i tamponi erano riservati ai soggetti sintomatici ricoverati in ospedale, successivamente sono stati controllati anche i soggetti sintomatici non ospedalizzati, per arrivare poi ai soggetti a rischio potenziale di infezione (per es. gli operatori sanitari e i lavoratori dipendenti); inoltre, alcune regioni hanno deciso di estendere l'indagine il più possibile, anche in assenza di presunti fattori di rischio. La mancanza di strategie omogenee di sorveglianza, basate su una metodologia rigorosa e condivisa, tempestivamente messa a disposizione, ha reso praticamente impossibile utilizzare le curve epidemiche per confrontare in tempo reale e in modo utile le diverse realtà regionali. Il rischio che si corre è che quello leggere e interpretare andamenti e confronti che sono distorti rispetto alla realtà e che quindi possono portare a decisioni errate.
- Il secondo strumento che viene applicato nella sorveglianza attiva delle malattie infettive, non necessariamente in ordine di applicazione temporale, è la ricostruzione della rete di trasmissione dell'infezione, attraverso l'identificazione delle persone con le quali il soggetto malato ha avuto un contatto prima di sviluppare i sintomi. L'efficacia della ricostruzione dipende i) dalla velocità della diagnosi, condizionata alla definizione e applicazione tempestiva del protocollo diagnostico unico su tutto il territorio potenzialmente a rischio di malattia, ii) dalla disponibilità di personale dedicato e competente nel rilevare le informazioni e trattare i contatti.
- Rilevare e registrare le informazioni sulle reti di trasmissione dell'infezione rende disponibili dati indispensabili per aumentare le conoscenze sull'epidemia. La distribuzione dei casi nel tempo e la ricostruzione dei contatti dei malati forniscono gli elementi per identificare il tipo di epidemia (a sorgente comune o a propagazione), il caso indice e la via di diffusione della malattia e per definire il periodo di incubazione.
- × Nel corso della pandemia da SARS-CoV-2, l'attivazione delle procedure e delle modalità necessarie per l'individuazione dei contatti dei casi di malattia/infezione è avvenuta con un enorme ritardo. Ciò può essere attribuito sia alla velocità con cui si è diffusa all'inizio l'infezione da SARS-CoV-2, sia al fatto che l'aumento delle malattie croniche e l'invecchiamento della popolazione rappresentano da molti anni le priorità d'intervento per il Servizio Sanitario Nazionale, con conseguente riduzione delle risorse e delle competenze dedicate alle malattie infettive.
- × La limitata presenza di figure professionali con competenze epidemiologiche nei servizi sanitari territoriali italiani ha impedito l'utilizzo dell'approccio sistematico dell'indagine epidemiologica sul campo, con la conseguente mancanza di una rilevazione e registrazione delle informazioni sui sopraccitati contatti, adeguata e strumentale allo studio dell'epidemia.
- Oltre alla curva epidemica, modelli matematici e statistici, chiamati generalmente modelli predittivi, sono utilizzati allo scopo di studiare i meccanismi di diffusione della malattia, di stimare il numero di infetti, malati, guariti, deceduti, di analizzare il persistere dell'immunità, di prevedere l'evoluzione dell'epidemia. I risultati sono molto utili per pianificare le risorse necessarie ad affrontare l'emergenza sanitaria e analizzare gli effetti delle misure di contenimento dell'infezione.
- La solidità dei risultati dell'applicazione dei suddetti modelli è strettamente associata alla qualità e alla completezza delle informazioni necessarie alla costruzione del modello; specifiche metodologie di pianificazione del disegno dello studio e di stima delle quantità

d'interesse, possono essere applicate per utilizzare al meglio le informazioni disponibili e limitare o correggere le distorsioni dovute alle caratteristiche dei dati. Scelte metodologiche diverse comportano risultati diversi, non necessariamente comparabili tra loro.

- × Nello studio di una pandemia causata da un nuovo patogeno, come quella da SARS-CoV-2, le informazioni necessarie alla costruzione dei modelli aumentano sia in contenuto informativo che in qualità con il procedere del tempo; i modelli devono quindi necessariamente essere rivalutati e aggiornati.
- La definizione di obiettivi specifici e strumentali alle azioni sanitarie da raggiungere con la costruzione e l'applicazione di adeguati modelli di analisi delle epidemie, contribuisce a rendere efficace l'utilizzo dei risultati di questi ultimi; obiettivi diversi comportano la costruzione e l'applicazione di modelli diversi, i cui risultati non devono necessariamente essere comparabili.
- La corretta interpretazione e quindi l'utilizzo efficace dei risultati prodotti dai modelli per lo studio delle epidemie, è pesantemente influenzato dalla conoscenza delle scelte metodologiche, degli assunti sottesi ad ogni modello e dei conseguenti limiti inevitabili nella sua applicazione. I risultati devono sempre essere accompagnati dalla descrizione della metodologia utilizzata e da una chiara, trasparente discussione dei risultati da parte di chi li ha prodotti. Il linguaggio e il grado di dettaglio devono essere calibrati sui potenziali lettori e utilizzatori.
- La conoscenza di un fenomeno complesso come la pandemia da un nuovo patogeno è costruita progressivamente, come un puzzle, e richiede una elevata interazione e confronto interdisciplinare tra quanti hanno competenze metodologiche, di sanità pubblica e cliniche, ovvero epidemiologi, biostatistici, igienisti e specialisti clinici. Un solo modello o un solo studio è una tessera del puzzle, leggerne in modo deterministico e conclusivo i risultati equivale ad usare la sfera di cristallo di un mago.
- × A cominciare dalle prime settimane di sviluppo della pandemia da SARS-CoV-2, sono stati prodotti da ricercatori di diverse discipline, in modo indipendente uno dall'altro, numerosi modelli di stima dell'andamento dell'epidemia, che, come atteso in base a quanto sopra esplicitato, hanno fornito risultati non sempre concordanti. L'emergenza ha favorito la diffusione veloce di questi risultati, spesso in modo incompleto e non corredati delle informazioni sul metodo utilizzato e sulla variabilità delle stime prodotte.

5. Criteri di valutazione e scelta dei metodi diagnostici

- Durante l'emergenza SARS-CoV-2 è diventata sempre più pressante la necessità di disporre di metodi diagnostici che, nella popolazione, potessero sia individuare velocemente la presenza del virus, che indicare la presenza di anticorpi specifici, segno di infezione o di immunità.
- Due sono i metodi diagnostici utilizzati: il tampone e i test sierologici. Il tampone rino/orofaringeo, valutando la presenza o meno di materiale genetico virale, consente di accertare l'infezione in corso e quindi, in base alle attuali conoscenze, la capacità del soggetto positivo di infettare altri individui; il test sierologico è un surrogato dall'avvenuto contatto tra il virus e l'individuo, attraverso l'accertamento della risposta anticorpale all'infezione, ma non indica necessariamente se gli anticorpi sono effettivamente neutralizzanti (cioè se la persona è protetta dall'infezione), per quanto tempo la persona sarà protetta e se è guarita.

- Una recente revisione sistematica⁷ sui test sierologici per l'infezione SARS-CoV-2, ha riportato sensibilità compresa tra 66% e 98% e specificità tra 97% e 98%, in funzione del metodo, con incertezza casuale molto elevata (rispettivamente 54% e 37%). Questi risultati indicano, oltre ad una elevata variabilità dell'accuratezza, che tutti i metodi diagnostici analizzati possono dare risultati falsamente positivi e falsamente negativi, ma con diverso grado di probabilità.
- Inoltre, è importante sottolineare come i valori predittivi del test (probabilità che un soggetto, risultato positivo/negativo al test, sia immune/non immune) dipendono dalla prevalenza dell'immunità nella popolazione a cui appartiene l'individuo. In particolare, il valore predittivo di un risultato positivo sarà basso se la prevalenza è bassa.
- Il Ministero ha caldeggiato il ricorso a test sierologici *“che abbiano una specificità non inferiore al 95% e una sensibilità non inferiore al 90%, al fine di ridurre il numero di risultati falsi positivi e falsi negativi”*⁸
- Se un test sierologico caratterizzato da sensibilità del 90% e specificità del 95% viene utilizzato in una popolazione con prevalenza reale (ma ovviamente ignota) del 2% (solo 2 persone ogni 100 sono venute a contatto con il virus, percentuale questa non lontana da quella attesa in certe aree del nostro paese), la prevalenza di positivi al test sarebbe del 6,7% (perché la probabilità che un risultato positivo sia riferito a un individuo che realmente ha sperimentato il contagio sarebbe solo del 27%). Se la prevalenza reale fosse del 5%, quella rilevata dall'applicazione del test sierologico sarebbe del 9%, ma questo pone anche il problema del confronto tra aree a diverso rischio.
- × I test sierologici attualmente in uso sono di diverso tipo in base all'utilizzo di preparazioni antigeniche differenti e portano a valori di sensibilità e specificità differenti. I test cosiddetti rapidi, che usano un principio ancora diverso, indicando semplicemente la presenza o meno degli anticorpi, pur economici, hanno una sensibilità ancora più bassa rispetto ai test quantitativi.
- × Lo stesso vale per il tampone: esistono almeno quattro procedure diverse per la sua esecuzione e allo stato attuale delle conoscenze, acquisite durante la pandemia COVID-19, il tampone rinofaringeo è quello con maggiore sensibilità e specificità diagnostica^{9,10}.
- × L'applicazione dei test diagnostici deve essere pianificata all'interno di una strategia complessiva, che consideri gli obiettivi specifici dell'indagine (ricerca degli infetti, valutazione dello stato immunitario della popolazione), valuti le caratteristiche dei test e l'impatto della loro applicazione sulle diverse popolazioni, singolarmente o con test combinati.

6. Criteri di valutazione e scelta dei trattamenti terapeutici

- Numerosi sono i protocolli di studio con focus COVID-9 che sono stati presentati ai comitati etici in questo periodo.
- Al 6 luglio 2020, si registrano 57 studi sperimentali con focus COVID-9, per un totale di 15.456 partecipanti previsti e di cui il 93% a scopo terapeutico e il 7% a scopo preventivo¹¹

⁷ Bastos et al., BMJ 2020;370:m2516

⁸ Ministero della Salute - Direzione generale della prevenzione sanitaria, direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico. Circolare del 09/05/2020

⁹ Rapporto ISS COVID-19, n. 11/2020 Rev. 2, 29/05/2020

¹⁰ Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Atlanta, GA: CDC; 2020.

¹¹ https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/Infografica_06072020.pdf

- Ad AIFA è stato affidato il compito di valutare le sperimentazioni cliniche sui medicinali per pazienti con COVID-19¹², attivando una procedura semplificata per favorire, regolamentare e vigilare l'accesso alle terapie potenzialmente utili a contrastare la pandemia.
- × Tale decisione ha messo in atto un'accelerazione del processo regolatorio che precorre il processo di modifica auspicato per la ricerca clinica.
- Fondamentale anche in questa situazione emergenziale che la sperimentazione sia condotta in modo rigoroso.
- × L'attuale pandemia sta interessando anche gli studi clinici in corso volti a valutare interventi per prevenire o curare malattie diverse da COVID-19. Infatti, potrebbe essere necessario apportare cambiamenti nell'implementazione delle procedure specificate dal protocollo per consentire l'aderenza e la ritenzione nello studio dei partecipanti. Questo potrebbe avere conseguenze sull'analisi dei dati e compromettere la generalizzabilità dei risultati della sperimentazione sull'efficacia e la sicurezza degli interventi studiati in ambito post pandemico.
- × Se i partecipanti alla sperimentazione clinica possono completare in modo sicuro le procedure richieste dal protocollo, la sperimentazione procede senza alcun cambiamento, ma può anche verificarsi che si ritardi o rallenti l'arruolamento dei pazienti a causa dell'emergenza COVID-19, nell'attesa che il carico virale nel setting della sperimentazione si abbassi.
- Il ruolo del biostatistico è fondamentale nel comitato etico per quanto riguarda non solo la valutazione del disegno dello studio e dell'analisi statistica dei protocolli di ricerca, ma anche degli eventuali emendamenti richiesti dai promotori in seguito alla pandemia.
- Le competenze dei biostatistici nei comitati etici risultano quindi fondamentali per l'approccio alle problematiche sia degli studi sul COVID-19 sia degli studi proposti su tutte le altre patologie.
- Purtroppo la scelta del componente biostatistico nel comitato etico viene raramente fatta sulla base di competenze accertate. Un'indagine recente condotta tra i biostatistici dei comitati etici italiani ha mostrato le caratteristiche di questi professionisti¹³ La Società Italiana di Statistica Medica e Epidemiologia Clinica (SISMEC) si è fatta promotore, insieme alla Società Italiana di Statistica, dell'accreditamento della figura del biostatistico, dal momento che è fondamentale che tale ruolo nel comitato etico sia ricoperto da una professionalità specifica e opportunamente formata¹⁴

7. Identificazione dei determinanti di rischio e prognostici: studi osservazionali e fonti secondarie

- L'emergenza SARS-CoV-2 ha indubbiamente chiarito che la nostra capacità di assicurare un accettabile livello di salute alle collettività umane dipende dal grado di conoscenza sui fattori che condizionano l'insorgenza delle condizioni morbose, e sugli interventi atti a prevenirle e curarle. Dall'inizio dell'emergenza epidemica è apparso sempre più chiaro, anche ai non addetti ai lavori, quanto i dati possano dirci (i) sulla diffusione epidemica, (ii)

¹² Decreto-legge "Cura Italia" 17.3.2020, n. 18, art. 17

¹³ Baldi et al., A survey on Biostatisticians Serving in the Italian Ethics Committees, *Epidemiology Biostatistics and Public Health* - 2018, Volume 15, Number 3

¹⁴<https://sismec.info/accreditamento-della-professionalita-dello-statistico-medico>

sui fenotipi più colpiti dal contagio, (iii) sull'impatto dell'epidemia sulle strutture sanitarie, (iv) dei benefici delle terapie disponibili, e non solo ... Ma questi temi sono generalizzabili all'intero spettro dei nostri bisogni conoscitivi in campo sanitario, non solo all'emergenza in atto, ovvero (i) dalla diffusione dell'epidemia alla prevalenza, incidenza e carico di qualsiasi condizione morbosa, (ii) dall'analisi dei fenotipi più colpiti dal contagio alla tipizzazione (clinica, biomolecolare, demografica, sociale, culturale economica) dei pazienti per prevederne la risposta alla terapia personalizzata, (iii) dall'impatto dell'epidemia sulle strutture sanitarie al monitoraggio e alla valutazione degli interventi e dei servizi in grado di rispondere ai bisogni di salute dei cittadini; (iv) dai benefici delle terapie per accelerare il processo di guarigione dall'infezione ai benefici per la cura delle altre malattie.

- Per andare in questa direzione disponiamo di un'ampia gamma di metodi di ricerca clinica, ma qui ci soffermeremo a quelli che si richiamano alla ricerca osservazionale. Non per una preconcepita posizione o preferenza. Più banalmente perché le alternative non sono sempre praticabili. Gli studi clinici controllati e randomizzati (RCT) sono, e ci auguriamo continueranno a rimanere, il gold standard per la generazione di evidenze in particolare sui benefici terapeutici, ma non consentono certo di misurare la frequenza o il carico di malattia, anziché la tipizzazione dei pazienti, e ben difficilmente si adattano a misurare l'impatto di eterogenei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali personalizzati rispetto alle caratteristiche (feno-geno-tipiche) dei singoli pazienti. È in questi campi, per rispondere a queste esigenze, che la metodologia della ricerca clinica ed epidemiologica sta faticosamente cercando una propria strada.
- Il problema che dovremmo affrontare è ancora legato alla disponibilità di dati, ma stiamo facendo un passo avanti chiedendoci: per cosa questi dati dovrebbero essere utilizzati? Proviamo per ora a rispondere immaginando che i dati servano a rispondere a un quesito, uno qualsiasi tra quelli proposti nel primo punto. Per illustrare sinteticamente la percezione dell'enorme confusione in merito all'emergenza pandemia che stiamo vivendo, si immagini la disponibilità di un *data repository* che contenga tutti i dati necessari per rispondere a un qualsiasi quesito clinico. Il sogno di qualsiasi ricercatore è quello di disporre in un unico deposito dell'evoluzione nel tempo dei marcatori di contagio (ad es., carica virale, dosaggio immunoglobuline), delle strategie terapeutiche, del decorso clinico, dei caratteri biomolecolari (ad es., polimorfismi genetici, ricavati attraverso la realizzazione della biobanca dei pazienti contagiati), clinici (ad es., malattie in corso, ma anche immagini radiologiche, cartelle cliniche), sociali (etnia, livello di educazione), dei movimenti attraverso i tracciati telefonici, ed altri ancora di ogni individuo di una determinata popolazione. L'ingenuità più comune è la convinzione che questa disponibilità da sola sia in grado di aumentare la nostra conoscenza. Niente potrebbe essere più falso. La vera sfida nasce dalla nostra capacità di interrogare i dati in modo da generare prove credibili utili a guidare il processo decisionale. La generazione di prove si riferisce quindi non solo alla cattura di dati (ad esempio, grandi volumi di dati strutturati e non strutturati da diverse fonti), ma anche all'utilizzo di un adeguato disegno, analisi e metodi statistici.
- Spesso si argomenta la necessità di superare le convenzionali regole di buona pratica della ricerca con il fatto che i dati di questo tipo possono adattarsi a esplorare le caratteristiche dei pazienti che hanno maggiori probabilità di rispondere a un determinato trattamento (**studi esplorativi**), oltre che a saggiare predefinite ipotesi (**studi esplicativi**). Tuttavia, poiché sia gli studi esplicativi che quelli esplorativi possono fornire importanti spunti per

affrontare la pratica clinica e assistenziale, sottolineiamo la necessità di condividere le regole delle buone pratiche per generare evidenze credibili indipendentemente dal fatto che servano per verificare un'ipotesi o per esplorare orizzonti sconosciuti o imprevisti. Cioè, le regole per la progettazione dello studio, l'analisi dei dati e la comunicazione dei risultati devono essere predefinite in un documento che chiamiamo protocollo. Sebbene il processo delle indagini esplorative sia generalmente meno pianificato rispetto a quello degli studi esplicativi, consentendo adeguamenti man mano che gli investigatori acquisiscono la conoscenza dei dati (ad esempio, con algoritmi per machine-deep-learning, o altre tecniche di intelligenza artificiale), il rischio di tortura dei dati («... *se torturi i tuoi dati abbastanza a lungo, ti diranno quello che vuoi sentire ...*») ¹⁵ è sempre in agguato soprattutto nel campo degli studi basati su fonti secondarie dei dati, come i flussi informativi sanitari correnti istituiti per scopi amministrativi (database delle dimissioni ospedaliere, delle prescrizioni farmaceutiche, ecc.).

8. Organizzazione della produzione e utilizzo delle evidenze scientifiche da parte delle Istituzioni

- Plasmare e armonizzare le competenze pur nel rispetto degli specifici ruoli, operare cioè secondo il principio della sussidiarietà tra enti pubblici, è forse uno dei principali bisogni che l'attuale emergenza ha fatto affiorare. Le istituzioni (Ministeri, Enti vigilati quali l'Istituto Superiore di Sanità e l'Istituto Nazionale di Statistica, Regioni) hanno il compito di mettere nelle condizioni di decidere chi ne ha la responsabilità politica. Ma le decisioni, se assunte responsabilmente, non possono non tener conto degli indirizzi offerti dalle attuali conoscenze scientifiche, del continuo processo di revisione delle conoscenze e della valutazione, per aggiustare la rotta, qualora le evidenze disponibili lo suggeriscano. Insomma, lo strumento più importante delle scelte è lo strumento scientifico che parte dalla misura empirica delle cose, analizza i risultati e propone ipotesi che andranno nuovamente valutate. Lo strumento è a disposizione dei politici – come rappresentanti di tutte le sensibilità del Paese – a cui spetta la scelta tra le diverse opzioni poste. A loro la responsabilità di consentire la piena realizzazione di un Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che sia insieme sostenibile, equo ed efficace.
- Un sistema di revisione tra pari (*peer reviewed*), le cui regole trasparenti sono stabilite a livello internazionale, è utilizzato dalle riviste scientifiche per controllare la scientificità dei risultati proposti per la pubblicazione. Ulteriori criteri oggettivi e dichiarati sono utilizzati per classificare le suddette riviste secondo la loro importanza e affidabilità nel diffondere la conoscenza.
- Per *grado di evidenza scientifica*, si intende una interpretazione qualitativa del grado di conoscenza e di affidabilità raggiunto con uno o più studi relativamente alla conferma delle ipotesi formulate su determinate relazioni tra i fenomeni d'interesse. L'interpretazione è basata sulla valutazione della capacità dei metodi utilizzati nel singolo studio di raggiungere gli obiettivi, capacità che dipende dalla qualità dei dati disponibili, dall'esperienza del ricercatore, dalle conoscenze del fenomeno già acquisite. Come già

¹⁵ Easterbrook G. (1953 -), USA.

ricordato in questo documento, la conoscenza scientifica è un processo continuo che procede per prove ed errori, e che quindi richiede numerose ripetizioni degli studi^{16 17}.

- × Per poter gestire l'emergenza sanitaria da SARS-CoV-2, le Istituzioni, travolte dalla domanda di assistenza sanitaria e dalle aspettative di garanzia di salute dei cittadini, hanno chiesto a gran voce, rivolgendosi in generale alla comunità scientifica, informazioni certe, complete su un fenomeno totalmente sconosciuto. Scarsa o alcuna attenzione è stata dedicata alle modalità con cui procede la scienza nell'acquisire queste informazioni, e alla necessità di individuare tra chi si occupa di scienza gli interlocutori più idonei. A livello nazionale e regionale, sono stati istituiti comitati scientifici di esperti reclutati in gran fretta, con criteri diversi e non del tutto oggettivi, dove non tutte le competenze necessarie sono state incluse.
- × La comunità scientifica ha risposto, e continua a rispondere, al bisogno urgente di conoscenza sulla pandemia, sull'onda e nella confusione dell'emergenza, producendo una quantità enorme di risultati. Da gennaio a giugno 2020 sono stati pubblicati circa 16700 articoli censiti sulle banche dati bibliografiche internazionali (PubMed) che riguardavano la pandemia da SARS-CoV-2. A questi vanno aggiunti articoli pubblicati su riviste non censite dalle suddette banche dati, *position paper* e report di esperti pubblicati sui siti delle Società Scientifiche e delle Istituzioni.
- La possibilità di utilizzare efficacemente questa mole di risultati per orientare le decisioni rivolte a contrastare la pandemia e garantire la salute dei cittadini, dipende dalla capacità di leggerli in modo complessivo, critico e integrato, allo scopo di individuarne il grado di evidenza scientifica e collocarli nella giusta posizione del processo conoscitivo. Questa capacità si raggiunge solo con un approccio di discussione e confronto interdisciplinare tra quanti hanno competenze metodologiche, di sanità pubblica e cliniche, ovvero epidemiologi, biostatistici, igienisti e specialisti clinici. Non è un'attività semplice, richiede un grande lavoro, spirito di servizio e di collaborazione, ma si può e si deve fare, perché è la sintesi critica e ragionata di questo confronto quello di cui le Istituzioni hanno bisogno per pianificare e valutare le strategie d'intervento a tutela della salute.

9. Come diffondiamo le evidenze scientifiche?

- × Su <http://www.treccani.it/> è possibile trovare una condivisibile definizione di Infodemia: *“Circolazione di una quantità eccessiva di informazioni, talvolta non vagliate con accuratezza, che rendono difficile orientarsi su un determinato argomento per la difficoltà di individuare fonti affidabili.”* Questa definizione sembra coerente con il diluvio di informazione, vere, credibili, incredibili, false a cui stiamo assistendo.
- × Certo, anche in questo l'emergenza SARS-CoV-2 ha accelerato un processo in corso rendendolo drammaticamente evidente, ma è un processo iniziato ormai da decenni, e che sembra inarrestabile.
- × La promessa della rivoluzione tecnologica che ha segnato il passo della nostra epoca è nobile: disponibilità di informazioni e possibilità per tutti di conoscere e scegliere autonomamente. L'accesso alle informazioni è direttamente proporzionale alla democrazia, ci è stato detto! Ora ci accorgiamo che le cose non stanno esattamente così. L'accesso

¹⁶ Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490

¹⁷ <https://www.gradeworkinggroup.org/>

indiscriminato alle informazioni, porta ad un'ubriacatura del pensiero: soprattutto in chi non ha gli strumenti per interpretare la complessità in modo adeguato.

- La medicina basata sulle prove adopera il passato per dare risposte pratiche al presente. Ma poiché, il passato nel caso dell'attuale emergenza pandemica è troppo recente per fornire risposte credibili, neanche i cosiddetti esperti sanno. Questo ci porta ad affermazioni quali: "Neanche gli scienziati sono d'accordo tra loro!" Ma questo non dovrebbe essere fonte di meraviglia. Il dibattito scientifico è fatto di incertezze, errori, passi avanti ed altrettanti passi indietro. La pluralità di voci e di opinioni è stata vissuta come una realtà cacofonica, mentre rimane un patrimonio di conoscenza e di modalità di avanzamento delle conoscenze. Spesso ascoltiamo chi dice di sapere, e non sa, e chi sostiene l'evidenza di una teoria basata sull'aneddotica. Gli esperti (quelli veri) magari sanno poco, e lo dicono, ma hanno gli strumenti per arrivare a conoscere ed interpretare i fenomeni dandone il giusto significato.
- × Non esistono regole universali da proporre, si rischia di scivolare verso la censura. La diffusione dell'informazione comporta enormi responsabilità. Per i professionisti dell'informazione innanzitutto. Non è semplice distinguere tra *fake news*, pareri aneddotici dei cosiddetti esperti, informazioni veicolate da portatori di interesse, e conoscenze (non verità) basate su prove solide.
- Eppure, qualche semplice regola che questi professionisti dell'informazione spesso, ma non sempre, seguono per orientarsi in un mondo oggettivamente complesso è disponibile. Primo, porre quesiti non generici, né tendenziosi, ma che nello stesso tempo non siano esclusivamente rivolti a cercare un titolo ad effetto. Secondo, scegliere l'interlocutore giusto, il vero esperto per lo specifico quesito. Non esiste l'esperto di tutto. Ogni esperto ha una credibilità nella comunità scientifica misurabile attraverso oggettivi indicatori, ad esempio quante volte gli articoli scientifici di quello scienziato sono stati citati da altri scienziati. Terzo, esigere che le affermazioni siano state pubblicate su riviste *peer reviewed* (revisione tra pari) ovvero che le affermazioni/evidenze siano state valutate da revisori esterni/esperti. Lo strumento della revisione tra pari non è una garanzia assoluta di qualità, ma è il miglior strumento a nostra disposizione. Ignorarlo ci espone al rischio di diffondere informazioni che nulla hanno a che vedere con l'informazione.
- × Durante la pandemia, numerose riviste scientifiche di prestigio, hanno diffuso attraverso i loro siti le bozze degli articoli sottoposti alla revisione dei referee, con un apposito avvertimento che precisava come l'articolo non fosse ancora stato valutato. Questo sistema ha il vantaggio di permettere di conoscere velocemente le linee e gli obiettivi di ricerca dei gruppi che lavorano in sedi diverse e quindi favorisce la pianificazione efficiente, coordinata e sinergica delle attività dei ricercatori, indispensabile per generare evidenze scientifiche utilizzabili in situazioni di emergenza sanitaria. Tuttavia, lo stesso sistema, può condurre alla diffusione di evidenze deboli, ovvero provenienti da studi per cui i referee dichiareranno, una volta terminata la revisione, la necessità di modifiche e integrazioni importanti. Molto spesso infatti, se non sempre, l'avvertimento suddetto rimane solo sui siti delle riviste e non accompagna la citazione o la diffusione della bozza attraverso altri canali di comunicazione, compresi o meglio soprattutto quelli divulgativi di largo accesso.

10. Come imparare dall'emergenza pandemia per migliorare la qualità del SSN? Qualche proposta operativa

Le proposte per contribuire a risolvere le criticità evidenziate possono essere declinate a due livelli. Il primo è quello specifico riferito alla pandemia, il secondo riguarda l'opportunità di utilizzare quanto si è reso necessario predisporre velocemente per far fronte all'emergenza e metterlo a sistema, rendendolo strumentale al miglioramento dell'esistente.

Dentro la pandemia in corso ed emergenze simili (primo livello):

- considerato lo stato dell'arte dei sistemi informativi sanitari sul territorio italiano, dovrebbe essere istituita velocemente una cabina di regia nazionale dedicata, che vede coinvolti l'Istituto Superiore di Sanità, il Ministero della salute, l'Istat e tutte le regioni e Province Autonome (PA). Queste ultime concorrono alla cabina nazionale dopo avere istituito nel loro territorio corrispondenti strutture che coordinino le fonti di rilevazione dati nella regione. Gli obiettivi sono 1) definire i nodi delle reti informative regionali e della rete informativa nazionale, indicandone i compiti, le competenze e le risorse specifiche, 2) produrre/scegliere sistemi di codifica e sistemi di rilevazione uguali su tutto il territorio nazionale; 3) stabilire criteri di accessibilità e utilizzazione dei dati, strumentali all'emergenza, per esempio vincolati alla presentazione di protocolli che seguano le indicazioni di linee-guida/manuali appositamente predisposti;
- la solidità e l'utilità dei risultati di studi, ricerche, indagini, a supporto delle decisioni per la tutela della salute, è garantita solo se questi sono il prodotto dell'applicazione di una metodologia rigorosa esplicitata, che permette di riconoscerli come "evidenze scientifiche". Le Istituzioni dovrebbero chiedere alle sedi di aggregazione e confronto della comunità scientifica, quali-Università e Società scientifiche, di fornire loro la disponibilità del meglio dei ricercatori nell'ambito delle competenze necessarie, fornendo anche suggerimenti per individuare queste ultime. Nella pandemia da SARS-CoV-2, queste includerebbero epidemiologi, biostatistici, igienisti e specialisti clinici, ma anche esperti dei comportamenti sociali ed economisti. I gruppi multidisciplinari così costituiti dovrebbero prestare la loro opera in modo sinergico sia a livello regionale che nazionale, interagendo attivamente con gli operatori di sanità pubblica sul campo. Le attività specifiche dovrebbero riguardare i) l'analisi dei risultati scientifici che via via vengono pubblicati e diffusi dai singoli ricercatori, ii) la produzione di sintesi ragionate e critiche da utilizzare sia per orientare le decisioni che per informare correttamente i cittadini, iii) la definizione di strumenti per valutare le strategie d'intervento, iv) l'individuazione degli obiettivi conoscitivi prioritari per indirizzare la ricerca scientifica;
- diffondere e comunicare i risultati scientifici soprattutto in presenza di un'emergenza sanitaria richiede attenzioni e competenze che non possono essere sottovalutate. Poiché il comportamento dei singoli cittadini condiziona la diffusione e la persistenza del fenomeno epidemico, e considerando che tali comportamenti sono verosimilmente condizionati dalle informazioni che circolano nei canali mediatici, auspichiamo una maggiore interazione tra esperti e professionisti della comunicazione, Istituzioni e ricercatori al fine di veicolare messaggi corretti ed efficaci.

Utilizzare l'emergenza (secondo livello):

- La cabina di regia nazionale per il sistema informativo attivata per l'emergenza può essere sviluppata ampliandone gli obiettivi e inserendola in un progetto di più ampio respiro.

La proposta è quella di istituire una Alleanza per la RicerCA con dati sanitari in Italia (ARCA) tra le Istituzioni del SSN nazionali e regionali e altri produttori pubblici e privati di dati sanitari in Italia, insieme con le parti interessate a favorire la ricerca finalizzata alla generazione di evidenze scientificamente solide di supporto al governo clinico della sanità

pubblica, mediante un approccio etico, rispettoso delle norme per la tutela della privacy e attento alle buone pratiche della ricerca in questo settore. Questi partner possono essere rappresentati da enti di ricerca, società scientifiche, associazioni dei pazienti.

Gli obiettivi principali possono essere identificati in 1) disciplinare e governare la produzione, gestione e utilizzo di banche di dati sanitari garantendo un livello accettabile di qualità dei dati uniforme su tutto il territorio nazionale, 2) definire e condividere requisiti e strumenti per ottenere sistemi informativi regionali armonizzati e di qualità comparabile, 3) individuare regole chiare e uniformi sul territorio nazionale per l'accesso alle banche dati di interesse per la salute, esistenti a tutti i livelli di copertura della popolazione (nazionale, regionale, per aggregati di individui con particolari caratteristiche), e la loro condivisione con altri dati strutturati e non strutturati; queste regole devono i) essere basate sull'attenta valutazione della normativa vigente per la protezione dei dati personali, anche nell'ottica di fornire un contributo al suo aggiornamento, ii) comprendere la valutazione della qualità scientifica dei protocolli di studio e il monitoraggio delle evidenze generate dall'utilizzo di questi dati, 4) identificare, sviluppare, promuovere e diffondere le migliori pratiche nella gestione dei dati sanitari in Italia, considerati nella accezione più ampia (database amministrativi, dati dalle biobanche genetiche e molecolari, dati socio-economici, database clinici ed epidemiologici, ecc.), consentendone un accesso più rapido ed efficiente per la ricerca innovativa su larga scala.

➤ Per avere una pronta risposta dalla comunità scientifica è necessario investire sia nella formazione dei ricercatori e nel sostegno delle loro attività sia nella formazione degli operatori di sanità pubblica e nel loro impiego come figure professionali competenti. Partendo dalle carenze evidenziate dall'emergenza sanitaria, le Istituzioni dovrebbero insieme alla comunità scientifica 1) promuovere una revisione delle strategie di programmazione e investimento nell'ambito della formazione sia dei ricercatori che degli operatori sanitari, 2) predisporre programmi per il sostegno e lo sviluppo della ricerca nell'ambito della sanità pubblica e della metodologia della ricerca. L'ARCA potrebbe svolgere un ruolo strategico nella proposta e promozione di percorsi formativi specifici interdisciplinari e interprofessionali e strumentali per la promozione della ricerca traslazionale e per il governo della salute.

➤ Il Comitato Etico (CE) è un utile e importante strumento a disposizione delle Istituzioni e della comunità scientifica per la tutela della qualità degli studi, non solo sui farmaci, purché correttamente utilizzati. È evidente che questo ruolo debba essere espletato con modalità e tempistiche compatibili con le procedure e la velocità della progressione delle conoscenze. Perché il CE possa svolgere efficacemente e concretamente questo ruolo, è auspicabile che la revisione della normativa in corso (ad esempio attraverso il decreto attuativo del D.L. n.3 del 11/1/2018) 1) estenda le competenze dei CE a studi non solo farmacologici, 2) includa i CE universitari previsti dalla legge Gelmini (D.L. n.240 del 30/12/2010), 3) comprenda l'istituzione di CE competenti su temi specialistici, tra i quali sembra rilevante, rispetto all'oggetto del corrente documento, l'utilizzo di dati secondari per la generazione di evidenze dal mondo reale, 4) definisca criteri oggettivi per il reclutamento dei componenti del CE, basati sulla valutazione documentata delle loro competenze specifiche, attivando, laddove sia necessario, interventi formativi specifici. Anche in questo caso le Università e le Società scientifiche di riferimento possono fornire alle Istituzioni importanti strumenti e indicazioni.

➤ La questione della comunicazione dei risultati scientifici alla popolazione è oggetto di discussione e confronto tra ricercatori, giornalisti e cittadini. Di nuovo, una possibile

soluzione potrebbe essere quella di lavorare in ambito interprofessionale e interistituzionale, oltre che multidisciplinare allo scopo di formare comunicatori/giornalisti, e individuare le tecnologie più adatte di comunicazione. È noto che sono già attive diverse esperienze e competenze in questo campo: la sfida è che le Istituzioni sanitarie individuino la struttura e le modalità per svilupparle e renderle sinergiche.

11. Concludendo: biostatistica, epidemiologia e funzione valutativa a supporto del SSN

L'emergenza COVID-19 ha rappresentato un enorme stress per i sistemi sanitari di tutto il mondo. La loro capacità di risposta è verosimilmente dipesa da numerosi fattori. Alcuni poco o nulla prevedibili, altri legati alle scelte operative in fase emergenziale, altri ancora sono il frutto dei modelli organizzativi dei sistemi stessi.

L'imprevedibilità trova le sue radici non solo nella biologia di un virus, ma è anche il frutto dell'assenza di un sistema epidemiologico finalizzato a cogliere precocemente i segnali di situazioni di allarme.

Della valutazione delle scelte operative in fase emergenziale, avremo modo di ragionare quando saremo in grado di effettuare una lettura pacata e razionale dell'eterogeneo impatto dell'emergenza. Alcune caratteristiche peculiari del nostro Servizio Sanitario Nazionale e delle sue ramificazioni regionali – connesse all'evoluzione del quadro epidemiologico, sociale ed economico globale e nazionale - hanno indubbiamente condizionato l'eterogenea genesi, evoluzione e impatto della pandemia da SARS-CoV-2.

È prevalentemente su quest'ultimo aspetto che intendiamo soffermarci. L'invecchiamento della popolazione, la necessità di governare i processi di presa in carico e di integrazione dei servizi e di ridisegnare i sistemi di rimborso dei percorsi di cura e le nuove sfide lanciate dalla disponibilità di cure innovative “potenzialmente” efficaci, con incerta sicurezza, ma costi certamente elevati, erano già argomenti di dibattito all'interno del nostro sistema sanitario. Ma per andare in questa direzione abbiamo bisogno di un metodo che supporti il decisore nelle scelte e lo aiuti a mettere a sistema un processo di valutazione finalizzato al miglioramento continuo della qualità delle cure, oltre che della sua sostenibilità. Ed il metodo è basato sul confronto (pianificato) tra sistemi, modelli, scelte. La differenza tra i modelli regionali è da noi vista come un enorme esperimento naturale che, se attentamente analizzato (con metodo e rigore) può guidarci nel processo di miglioramento continuo della qualità.

La capacità del SSN, e delle sue articolazioni regionali, di promuovere ricerca traslazionale, ovvero direttamente trasferibile al processo decisionale, oltre che di mettere a sistema la valutazione continua dei processi, delle cure integrate, dei sistemi organizzativi, è una direzione che auspichiamo sia mantenuta e sviluppata dal nostro Stato Sociale.

Gli Autori del presente documento sono fermamente convinti che gli statistici medici italiani possano e debbano dare la propria totale disponibilità, soprattutto se indirizzata verso le seguenti tre direzioni:

- I) la valorizzazione della funzione strategica dell'epidemiologia e della biostatistica come supporto alle decisioni, a cui assegnare il compito di (ri)organizzare i sistemi informativi pensandoli come strumenti per (i) la misura dei bisogni e della domanda,

- (ii) la costruzione di sistemi di allerta in grado di identificare precocemente situazioni di allarme; (iii) il monitoraggio degli interventi e la valutazione del loro impatto sulla salute e sulle spese; (iv) il supporto alla ricerca traslazionale; (v) la costruzione di scenari che confrontino l'impatto atteso di alternative di intervento;
- II) la promozione della qualità del processo formativo e la sua integrazione con programmi di ricerca innovativi nazionali e internazionali, così come l'adeguamento dei percorsi formativi alle esigenze del SSN, anche pensando a nuove professioni che sappiano rispondere ai bisogni emergenti;
- III) la riflessione sui rapporti tra SSN e comunità scientifica, che in una logica di economia di scala, di attuazione del principio di sussidiarietà, e nell'ambito della ricerca traslazionale, sia basata sul trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica della sanità pubblica e delle politiche sociosanitarie.

La palla di neve è stata lanciata: la speranza è che rotolando raccolga consensi dalle comunità scientifica e accademica, dalle Istituzioni che tutelano il diritto alla salute nella sua accezione più ampia di completo benessere, dalle associazioni dei cittadini, dai singoli esperti, studiosi, pensatori, e che quindi diventi una valanga di azioni concrete.

Flavia Carle

Già Presidente Collegio Docenti Universitari di Statistica Medica
Già Presidente Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica
f.carle@staff.univpm.it

Giovanni Corrao

Già Presidente Collegio Docenti Universitari di Statistica Medica
Già Presidente Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica
giovanni.corrao@unimib.it

Cristina Montomoli

Presidente Collegio Docenti Universitari di Statistica Medica
Già Presidente Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica
cristina.montomoli@unipv.it

Approvato e sottoscritto dal Consiglio Direttivo della Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica