



ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI

Preparazione alle pandemie

Documento della Commissione Covid-19

*I pareri espressi dalle Commissioni Lincee rientrano
nella loro autonoma responsabilità.*

26 marzo 2023

Sommario

Il presente documento estende una precedente dichiarazione delle Accademie delle Scienze S20 e mira a suggerire azioni per rafforzare la preparazione alle pandemie a livello internazionale e nazionale (1). Il documento si rivolge ai responsabili politici, alle istituzioni sanitarie, ai centri di ricerca, agli scienziati (in particolare alle Accademie delle scienze e alle Accademie di medicina), ai mezzi di comunicazione e al pubblico in generale. Quando la pandemia è finita, la tentazione è quella di tornare alla vita normale. Tuttavia, questo è il momento in cui è necessario rafforzare la fiducia e la cooperazione reciproca, compresa la comprensione di come incorporare le prove scientifiche nelle politiche.

Il nostro documento evidenzia questioni scientifiche e organizzative specifiche, basandosi su ricerche e iniziative precedenti. Non intendiamo essere esaustivi, ma piuttosto evidenziare aree trascurate o non trattate in dettaglio nei piani attualmente esistenti. Per questo motivo, *non ci occupiamo della scoperta di nuovi vaccini e farmaci anti-virali, e di altre questioni relative alle vaccinazioni*, poiché si tratta di argomenti molto ampi e complessi per il quale esistono peraltro diversi documenti autorevoli.

La diffusione di agenti patogeni zoonotici dagli animali all'uomo è il punto di partenza delle pandemie. Le risposte dei governi alle crisi senza precedenti del riscaldamento globale e dell'estinzione delle specie selvatiche - che a loro volta aumentano il rischio di spillover - sono state finora non sempre adeguate e coerenti. **È necessario un coordinamento internazionale delle azioni riguardanti la deforestazione, l'espansione dell'allevamento di animali (in particolare di ruminanti), la limitazione della predazione di animali selvatici, la sanificazione dei mercati alimentari e i cambiamenti dietetici orientati alla salute del pianeta.** È necessario condurre ricerche sulle catene causali che influenzano la trasmissione dei patogeni zoonotici all'uomo.

Le pandemie possono essere causate da agenti patogeni virali, batterici o fungini; esperienze recenti includono batteri e funghi resistenti agli antimicrobici. A causa della loro diversità, della rapida evoluzione, della velocità di trasmissione e della relativa mancanza di trattamenti efficaci, i virus rappresentano una minaccia fondamentale. Un argomento correlato ma separato è quello delle pandemie sostenute da funghi come la *Candida auris* e da agenti resistenti agli

antimicrobici. La ricerca di base è necessaria per identificare potenziali nuovi patogeni e i loro serbatoi naturali in ospiti selvatici e domestici, sia mammiferi che aviari. La ricerca dovrebbe essere sorretta da una rete di **strutture di biomonitoraggio dei patogeni e di sequenziamento del genoma, equamente distribuite in tutto il mondo. Questo sforzo è più efficace se concentrato nelle aree ad alto rischio, dove gli investimenti per la salute pubblica sono limitati, mentre la biodiversità è elevata e il contatto animale-uomo è frequente.** È necessario avviare programmi di monitoraggio a lungo termine, confrontarne l'accuratezza e l'efficacia predittiva e progettare esperimenti sul campo per capire quali sono le regioni in cui è più probabile che le zoonosi si diffondano tra gli esseri umani e dove è più opportuno controllare questo rischio.

Per garantire la sostenibilità della risposta pandemica sono necessari sforzi internazionali coordinati per passare dalla sorveglianza del COVID-19 alla raccolta di dati relativi alla **sorveglianza integrata delle malattie respiratorie acute.** Questo obiettivo include strategie armonizzate per l'uso di test mirati per l'influenza e il SARS-CoV-2 e il campionamento dell'RNA virale per il monitoraggio genomico in tempo reale dei sottotipi e delle varianti virali. Dovrebbe essere rafforzata una **governance trasparente e responsabile della condivisione dei dati,** una maggiore capacità operativa dei sistemi di laboratorio e del collegamento digitale delle reti di sorveglianza, con l'obiettivo di consentire l'integrazione in tempo reale delle informazioni sulle sequenze genomiche con i dati microbiologici, clinici ed epidemiologici. L'interoperabilità dei sistemi informativi e gli aspetti legali dell'acquisizione e della consultazione dei dati devono essere affrontati a livello transnazionale. I programmi di sorveglianza delle acque reflue (basati sul DNA o sull'RNA microbico) dovrebbero essere valutati per il loro potenziale di generare allerte tempestive sulla presenza di agenti patogeni nelle acque reflue, e un'attenzione analoga dovrebbe essere rivolta allo sviluppo di una rapida sorveglianza molecolare dei bioaerosol contagiosi.

Il COVID-19 è stato descritto come una "**sindemia**", ovvero **l'interazione dell'agente infettivo con condizioni predisponenti come le malattie non trasmissibili e le disuguaglianze sociali.** Ciò significa che devono essere promossi e perseguiti programmi solidi ed efficaci di prevenzione primaria delle malattie non trasmissibili e programmi efficaci di mitigazione delle disuguaglianze sociali nella salute. L'interoperabilità dei diversi sistemi informativi sanitari e non sanitari è un primo passo essenziale per collegare le informazioni sulla vulnerabilità a livello clinico (ad esempio, attraverso le cartelle cliniche informatizzate, compresa la medicina generale) e a livello sociale. L'identificazione dei soggetti più vulnerabili è legata all'accesso a informazioni di buona qualità a livello di popolazione, per focalizzare le attività preventive e mettere in pratica l'universalismo proporzionale.

È necessario istituire meccanismi di finanziamento di emergenza per la risposta alle pandemie, al fine di facilitare lo **sviluppo tecnologico di dispositivi diagnostici nella fase iniziale di una pandemia** causata da un nuovo agente patogeno, e accelerare la **transizione da test centralizzati a test decentrati,** con dispositivi diagnostici di massa, a basso costo, inclusi i test "point-of-care" con tempi di consegna rapidi.

Manca una **valutazione sistematica dell'impatto sulla salute pubblica di varie strategie diagnostiche "track and trace"** durante una pandemia, compresa l'efficacia della ricerca dei contatti (contact tracing), dei test e delle quarantene, con tecnologie che siano applicabili in tutti i sistemi sanitari. Sono necessari esperimenti sugli interventi sulla salute pubblica, per esempio per comprendere meglio il contributo del contact tracing rispetto ad altri approcci di controllo delle malattie in diversi stadi e contesti epidemici.

È necessario che le reti di sperimentazione clinica siano preparate con largo anticipo rispetto alla comparsa di una minaccia pandemica, facendo il più possibile uso di piattaforme adattative e di protocolli predisposti in anticipo. L'esecuzione di sperimentazioni di farmaci durante una risposta pandemica dovrebbe essere facilitata dalla loro diretta integrazione nell'assistenza clinica, piuttosto che richiedere la creazione di infrastrutture parallele separate. Occorre investire massicciamente nell'aggregazione dei dati provenienti dalle cartelle cliniche elettroniche.

Studi ben progettati - compresi gli studi controllati randomizzati (RCT) - sono necessari anche in sanità pubblica, ad esempio sull'efficacia di diversi interventi non farmacologici come la chiusura delle scuole. **Le meta-analisi delle evidenze dovrebbero essere aggiornate regolarmente dalle istituzioni sanitarie internazionali e nazionali.**

Il settore pubblico (sanità e sistemi di prevenzione) deve passare da uno stile di comunicazione basato principalmente sul rilascio di informazioni dall'alto verso il basso (percepito come paternalistico) a una **modalità che incoraggi la partecipazione del pubblico e contrasti il potente impatto dei social media.** È necessario approfondire l'analisi e la conoscenza dell'origine, della natura, della portata e dei fattori che determinano il negazionismo di fatti ben accertati dalla scienza (e spesso dal senso comune), nonché i modi migliori per contrastare la diffusione di messaggi distorti o falsi. La preparazione stessa deve essere ben comunicata.

Quando il rischio di danni ad altri è sufficientemente grave, i governi possono stabilire che il diritto di tutti gli individui a una buona salute prevalga sull'autonomia decisionale di un singolo individuo (ad esempio, non indossare una mascherina). **Alcune questioni etiche dovrebbero essere chiarite in anticipo,** anche se è improbabile che si raggiunga un consenso universale. Linee guida per il triage nei reparti di emergenza in caso di dispositivi terapeutici insufficienti dovrebbero essere predisposte dopo una discussione approfondita. Dovrebbero essere promosse discussioni simili (ad esempio in focus groups) su questioni eticamente rilevanti.

La gestione delle sfide che abbiamo identificato potrebbe essere organizzata e facilitata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sfruttando il suo ruolo unico nello stabilire norme di comportamento globale (ad esempio, condivisione di dati, accordi per il trasferimento di materiali, protocolli comuni di ricerca e revisioni etiche). La governance di questa complessa impresa trarrebbe grande beneficio anche dal coinvolgimento delle organizzazioni mediche e scientifiche di tutto il mondo.

Introduzione

"Una pandemia è la diffusione mondiale di una nuova malattia. Proteggersi da una pandemia è un bene pubblico. Come la mitigazione del cambiamento climatico, è una questione sovranazionale che non può essere lasciata solo ai governi nazionali. Il raggiungimento della sicurezza sanitaria globale (compresa la prevenzione delle pandemie) richiede una collaborazione internazionale rafforzata per prendere decisioni sull'allocazione di risorse limitate" (1).

Il presente documento estende una precedente dichiarazione delle Accademie delle Scienze del S20 (1) e mira a suggerire azioni per rafforzare la preparazione alle pandemie a livello internazionale e nazionale, basandosi sugli errori e i fallimenti (ma anche sui successi) durante la pandemia COVID-19. Purtroppo, nonostante le lezioni apprese dall'esperienza del COVID-19, i progressi verso il raggiungimento delle misure minime di preparazione, soprattutto nei Paesi a basso e medio reddito, sono lenti in termini di sorveglianza e di risposta ai focolai. Come è stato osservato dai commentatori della maggior parte dei Paesi, quando la pandemia sarà finita la tentazione sarà quella di tornare alla vita normale. Tuttavia, è proprio questo il momento in cui è necessario rafforzare la fiducia e la cooperazione reciproca, compresa la comprensione di come incorporare le prove scientifiche nelle politiche.

La frequenza dell'insorgenza di nuove zoonosi derivanti dalla diffusione di agenti patogeni, spesso virali, attraverso le barriere tra le specie aumenterà probabilmente nel prossimo futuro a causa di una popolazione umana in crescita e sempre più mobile, dell'agricoltura intensiva e dell'uso di antimicrobici, dei cambiamenti climatici, dell'uso inappropriato e della scarsità di acqua, del consumo di prodotti della fauna selvatica, del commercio legale e illegale di animali selvatici e della perdita di biodiversità (2). Pertanto, la comunità internazionale si trova di fronte a due grandi sfide: sviluppare approcci per ridurre al minimo la trasmissione dagli animali all'uomo e mitigare la vulnerabilità umana alle pandemie in tutto lo spettro microbico. La pandemia COVID-19 ha rivelato un'elevata variabilità degli esiti in base all'età, al sesso, al contesto socioeconomico, all'etnia e alle co-morbilità, che deve essere meglio compresa e affrontata. È emersa anche un'impressionante variabilità nella risposta della sanità pubblica all'infezione e nell'utilità degli interventi, a seconda della fase dell'epidemia. Sottolineiamo in particolare la necessità di una cooperazione internazionale a tutti i livelli. Un'altra componente chiave di tutte le strategie di preparazione è l'aumento della fiducia nella risposta istituzionale.

È chiaro che ci sono diverse componenti in una preparazione efficace, e le linee guida sono necessarie ma non sufficienti: ad esempio, secondo il Global Health Security Index 2019, i due Paesi con i piani di preparazione più solidi erano gli Stati Uniti e il Regno Unito, che però hanno mostrato risposte governative lente e alti tassi di mortalità a causa del COVID-19. Il Global Health Security Index (2019) ha valutato 195 Paesi in base alla loro preparazione ad affrontare la minaccia di un'epidemia o di una pandemia, prima del COVID-19: secondo l'indice, nessun Paese o sistema sanitario a livello mondiale era pienamente preparato ad affrontare un evento biologico catastrofico a livello globale, ma neppure a comprendere i complessi compromessi legati agli interventi non farmacologici di popolazione. Quando la stessa valutazione è stata effettuata nel 2021, sebbene molti Paesi siano stati in grado di

sviluppare rapidamente le capacità per affrontare il COVID-19, tutti i Paesi rimanevano pericolosamente impreparati ad affrontare le future minacce di epidemie e pandemie (3).

Il presente documento evidenzia questioni scientifiche e organizzative specifiche, basandosi su ricerche e iniziative precedenti come il Gruppo di esperti indipendenti per la preparazione e la risposta alle pandemie (4), il Gruppo di esperti indipendenti di alto livello del G20 sul finanziamento per la preparazione e la risposta alle pandemie (5) e la Commissione Lancet (6). In questo documento non pretendiamo di essere esaustivi, ma piuttosto evidenziare le aree trascurate o deboli dei piani attualmente esistenti.

Le componenti dei piani di preparazione includono almeno:

Prevenzione, previsione e sorveglianza

- Prevenzione primaria: il ruolo della perdita di biodiversità, dell'agricoltura, del cambiamento di destinazione d'uso dei terreni, e della migrazione delle specie.
- Determinanti biologici e sociali degli spillover
- Mobilità umana
- Regolamentazione delle pratiche di laboratorio nella manipolazione genetica di virus e altri agenti patogeni
- Reti di sorveglianza delle malattie infettive e rilevamento dei focolai
- Screening rapido per l'identificazione di agenti patogeni che destano preoccupazione
- Ruolo delle malattie non trasmissibili (NCD) e delle sindemie
- Modellizzazione matematica
- Interoperabilità dei sistemi informativi, accesso ai dati, questioni legali

Diagnosi, trattamento, pianificazione della risposta

- Test diagnostici e di screening ad alto rendimento: sviluppo e valutazione tecnologica
- Nuove piattaforme di vaccini a mRNA oltre a SARS-CoV-2, e sviluppo di altri vaccini
- Sviluppo di nuovi farmaci
- Conservazione e diffusione dei vaccini
- Strutture per le sperimentazioni cliniche di Fase I/IIa, e una solida rete per tutte le sperimentazioni
- Altri aspetti della preparazione: efficacia degli interventi non farmacologici
- Una considerazione completa dei co-benefici della vaccinazione: prevenzione delle migrazioni, riduzione delle ospedalizzazioni e dell'uso di antimicrobici, con un efficace controllo della resistenza anti-microbica.

Finanziamento di ricerca e sviluppo

- Finanziamenti e appalti pubblici coordinati tra più paesi
- Ruolo della proprietà intellettuale e delle licenze di vaccini e nuovi farmaci

Scienze sociali e umane

- Vulnerabilità ed equità
- Comunicazione, esitazione vaccinale

- Comunicazione della preparazione
- Complessi compromessi socioeconomici
- Etica
- "Cosa è andato storto"

Accenneremo solo brevemente ad alcuni di questi temi nei casi in cui abbiamo individuato documenti che li affrontano in modo esaustivo, mentre gli argomenti più trascurati vengono qui considerati in maniera più dettagliata.

Vaccini e anticorpi monoclonali

I vaccini e gli anticorpi monoclonali sono stati gli strumenti principali per controllare e mitigare la pandemia di COVID-19. È stato stimato che i vaccini, oltre a prevenire almeno 20 milioni di morti, hanno attenuato l'enorme impatto economico della pandemia, consentendo una più rapida ripresa delle attività produttive. In questo documento di posizione non tratteremo ampiamente dei vaccini e degli anticorpi monoclonali perché sono stati affrontati efficacemente in altri documenti autorevoli, in particolare dal CEPI (7-9).

Citiamo brevemente alcuni aspetti salienti relativi ai vaccini. A livello globale sono in corso molte iniziative per migliorare la scoperta, la velocità di sviluppo, la produzione e la disponibilità globale dei vaccini. Gli attori principali sono il CEPI, il National Institute of Health (NIH) degli Stati Uniti, l'European Health Emergency Preparedness and Response (HERA), l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e diverse iniziative nazionali. Tra queste ultime merita citare gli 8,5 miliardi di dollari stanziati dal Giappone per sostenere il settore dei vaccini (10) e l'investimento italiano di 340 milioni per creare un Centro Nazionale Antipandemico (CNAP) (Gazzetta Ufficiale 26 agosto 2022). L'obiettivo principale di queste iniziative è quello di utilizzare piattaforme vaccinali innovative per sviluppare vaccini contro nuovi bersagli, con l'ambizioso obiettivo di farlo entro 100 giorni. Questo approccio prevede la scoperta e lo sviluppo clinico di un prototipo di vaccino per almeno un membro di ogni famiglia di virus con potenziale pandemico, utilizzando librerie di vaccini e piattaforme per vaccini multipli (non specifici per una singola malattia) per aumentare l'efficienza. La "missione dei 100 giorni", originariamente lanciata dal G7 nel 2021, è stata confermata dalle successive riunioni del G7 e condivisa da CEPI e NIH (11,12).

Un'altra area chiave è la produzione geo-diversificata e di risposta rapida alle epidemie attraverso l'adattamento e aggiornamento di farmaci preesistenti (non solo per i vaccini). La sostenibilità e i modelli di business sono fondamentali: gli investimenti privati e i fondi governativi dovrebbero essere coordinati e integrati per sostenere lo sviluppo dei vaccini, la produzione locale e una distribuzione equa.

Referenze chiave

- (1) S20 JOINT STATEMENT. Pandemic preparedness and the role of science, 2021 - <https://royalsociety.org/-/media/about-us/international/g-science-statements/S20-Joint-Statement.pdf?la=en-GB&hash=BBE3BCEDC84574A5E2C8AB80BB9906DC> last access 25 March 2023

- (2) Morens DM, Fauci AS. Emerging Pandemic Diseases: How We Got to COVID-19. Cell. 2020 Oct 29;183(3):837
- (3) <https://www.ghsindex.org> last access 25 March 2023
- (4) <https://theindependentpanel.org/> last access 25 March 2023
- (5) <https://pandemic-financing.org/about-us/> last access 25 March 2023
- (6) Sachs JD, Karim SSA, Akinin L, Allen J, Brosbøl K, Colombo F, Barron GC, Espinosa MF, Gaspar V, Gaviria A, Haines A, Hotez PJ, Koundouri P, Bascuñán FL, Lee JK, Pate MA, Ramos G, Reddy KS, Serageldin I, Thwaites J, Vike-Freiberga V, Wang C, Were MK, Xue L, Bahadur C, Bottazzi ME, Bullen C, Laryea-Adjei G, Amor YB, Karadag O, Lafortune G, Torres E, Barredo L, Bartels JGE, Joshi N, Hellard M, Huynh UK, Khandelwal S, Lazarus JV, Michie S. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. Lancet. 2022 Oct 8;400(10359):1224-1280.
- (7) https://cepi.net/news_cepi/cepi-opens-call-to-develop-heat-stable-vaccine-tech-for-use-against-epidemic-and-pandemic-threats/
- (8) Hogan MJ, Pardi N. mRNA Vaccines in the COVID-19 Pandemic and Beyond. Annu Rev Med. 2022 Jan 27;73:17-39. doi: 10.1146/annurev-med-042420-112725. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669432.
- (9) https://cepi.net/wp-content/uploads/2022/11/CEPI-100-Days-Report-Digital-Version_29-11-22.pdf?swcfpc=1 last access 25 March 2023
- (10) Normile D. Japan moves to bolster its vaccine R&D sector. Advancement of Science ISSN0036-8075eISSN1095-9203PrintFebruary 17, 2023Pages627 – 627. doi.org/10.1126/science.adh1698open
- (11) <https://www.gov.uk/government/publications/100-days-mission-to-respond-to-future-pandemic-threats> last access 25 March 2023
- (12) <https://www.gov.uk/government/publications/100-days-mission-first-implementation-report/100-days-mission-first-implementation-report-html> last access 25 March 2023

1 Prevenzione e sorveglianza

1.1 Prevenzione primaria: il ruolo della perdita di biodiversità, dell'agricoltura e della migrazione delle specie; la mobilità umana

La preparazione parte dalla prevenzione primaria o addirittura "primordiale", cioè dalla creazione di condizioni planetarie che rendano meno probabili gli spillover di microrganismi. Un numero enorme e non quantificato di specie virali ha la capacità di infettare l'uomo. Di queste, la maggior parte circola nei mammiferi selvatici (ad esempio pipistrelli, roditori) o negli uccelli e molte sono ricombinabili, consentendo la continua generazione di nuovi aplotipi. Altri regni che contengono agenti patogeni sono altrettanto biodiversi (anche se poco conosciuti), e includono le pandemie ed epidemie di malattie fungine nell'uomo, negli animali da allevamento e nella fauna selvatica che emergono da serbatoi naturali ancora poco noti (1); la diffusione della resistenza antimicrobica, tra cui la tubercolosi altamente resistente ai farmaci (XDR TB); la comparsa e la diffusione di proteine prioniche infettive; l'emergere a livello internazionale di coinfezioni che trascendono le singole classi di patogeni, come l'accelerazione della trasmissione di *Mycobacterium tuberculosis* da parte di pazienti con HIV-AIDS in fase avanzata.

I cambiamenti climatici e dell'uso del territorio da parte dell'uomo portano a un aumento della migrazione delle specie selvatiche e a maggiori opportunità di condivisione virale tra specie precedentemente isolate, compreso l'uomo. Le stime basate su modelli ecologici evidenziano l'urgente necessità di associare la sorveglianza virale a indagini sulla biodiversità che seguano gli spostamenti dell'areale delle specie selvatiche, soprattutto nelle regioni tropicali che stanno sperimentando un rapido riscaldamento.

La prevenzione efficace di nuove zoonosi richiede un approccio radicale per mitigare la perdita di biodiversità e il cambiamento della distribuzione delle specie, riducendo la deforestazione e comprendendo l'impatto sulle zoonosi del cambiamento di destinazione dei suoli. Un probabile aumento del rischio di zoonosi in diverse parti del mondo è legato alle pratiche agricole, tra cui il "rewilding" dei paesaggi e il prelievo di animali selvatici. Impedire l'eccessiva estensione dell'agricoltura e il prelievo di animali selvatici è una strategia precauzionale essenziale per ridurre i rischi di spillover, come dimostra l'esempio devastante della pandemia di HIV1 gruppo M, causata dallo spillover dagli scimpanzé selvatici cacciati dall'uomo. Essendo una delle principali fonti di spillover, è necessario affrontare anche il problema di un'adeguata igiene dei mercati alimentari (soprattutto in alcuni Paesi a basso e medio reddito, LMIC). Il rischio intrinseco che questi mercati rappresentano per la salute globale deve essere affrontato a livello transnazionale.

La crescita demografica e il crescente fabbisogno di cibo (al ritmo attuale, si prevede un aumento del 45% nel 2050 a livello mondiale) portano a un'espansione dei terreni agricoli e in particolare degli allevamenti a spese delle foreste. La produzione di carne comporta l'emissione di potenti gas serra (circa il 10-12% del totale) e contribuisce alla deforestazione, aumentando ulteriormente i contatti con la fauna selvatica. È necessaria una riforma radicale dell'agricoltura e una riduzione di vasta portata del consumo di carne a livello mondiale. Questa strategia richiede una transizione globale verso diete a base prevalentemente vegetale, più sane e sostenibili dal punto di vista ambientale, e una drastica riduzione della domanda di carne selvatica nelle città tropicali. Queste azioni sono fondamentali anche per mitigare il riscaldamento globale e la perdita di biodiversità.

Esistono diversi fattori determinanti, solo in parte noti, della probabilità e della gravità degli spillover, quali (a) il ciclo di vita del micro-organismo (ad es. a trasmissione sessuale, aerea, da vettori, ecc.); (b) il tasso di rilascio dell'agente patogeno; (c) la probabilità che l'agente patogeno (diffuso, circoscritto o trasmesso da un vettore) sopravviva e venga disperso o trasportato in un particolare luogo (dove brevi tempi di sopravvivenza richiedono strette interazioni tra ospite serbatoio e ospite ricevente); (d) l'adattabilità dell'agente patogeno e (e) relazioni dose-risposta non lineari. Una comprensione sistematica di questi fattori determinanti dovrebbe essere rapidamente disponibile per ogni nuovo potenziale patogeno, a seguito di analisi comparative con organismi correlati già noti.

La mobilità umana ha dimostrato di svolgere un ruolo chiave nella diffusione di alcuni virus (in particolare SARS-CoV-2). Insieme all'identificazione precoce dei focolai, è importante istituire un sistema di sorveglianza della mobilità umana, con diversi scopi. Una parte della

sorveglianza non riguarda i dati individuali, ma si basa su informazioni aggregate: (a) movimenti locali (a breve o lungo raggio) della popolazione legati a eventi come il capodanno lunare cinese, la partecipazione alle partite internazionali di rugby nel Regno Unito (prima ondata COVID-19) o i funerali in Africa occidentale (Ebola); (b) flussi transnazionali, la cui conoscenza consente misure tempestive di chiusura delle frontiere. Ad esempio, il sistema satellitare di sorveglianza delle frontiere Copernicus comprende una serie di sottoservizi specifici che possono essere utilizzati a questo scopo. Altri tipi di informazioni, anche se non raggiungono il livello delle identità individuali, si basano sui dati dei telefoni cellulari. Tali dati si sono rivelati molto utili (a) per mostrare l'efficacia delle misure di blocco, basandosi sul monitoraggio della mobilità delle popolazioni prima e dopo le misure di blocco in diverse aree dei Paesi; e (b) per rintracciare i contatti dei casi, vedi sotto. Tuttavia, è necessaria una nota di cautela, dato il timore che il monitoraggio legato a una malattia infettiva possa diventare permanente in alcuni regimi e utilizzato per la soppressione delle libertà civili da parte dello Stato.

Cosa manca

Le risposte dei governi a un riscaldamento globale senza precedenti, alla perdita di biodiversità e ai cambiamenti ambientali sono state inadeguate e incoerenti. È urgente coordinare le azioni internazionali per orientare i cambiamenti nell'alimentazione in modo da limitare gli impatti agroambientali dannosi, arginare la deforestazione, limitare il prelievo di animali selvatici e rafforzare la biosicurezza nei mercati e nel commercio di animali vivi.

Nel contesto del paradigma One Health, è necessaria più ricerca per comprendere le catene causali che influenzano il rischio di trasmissione dei patogeni all'uomo. Attualmente sono noti solo alcuni dei fattori determinanti di tali processi (2). Sono inoltre necessarie ulteriori ricerche per sviluppare sistemi informativi sulla mobilità umana che siano efficaci e non intrusivi della privacy individuale, esplorando le opportunità offerte sia dai satelliti che dalla tecnologia dei telefoni cellulari.

1.2. Regolamentazione delle pratiche di laboratorio nella manipolazione di virus e altri agenti patogeni

È più probabile che SARS-CoV-2 sia stato trasmesso agli esseri umani da serbatoi naturali (come i pipistrelli) attraverso una specie intermedia, piuttosto che dalla manipolazione o dalla fuoriuscita dal laboratorio Wuhan Hazard Group 4 (3), anche se un verdetto finale non è ancora stato emesso. Le prove sono ancora incomplete, e non solo per quanto riguarda il ruolo del laboratorio di Wuhan in questo caso particolare. Più in generale, anche i laboratori ben gestiti sono fallibili; l'ultima persona registrata morta di vaiolo è stata infettata a partire da un laboratorio nel Regno Unito, nel 1978. Il virus dell'afta epizootica ha una lunga storia di rilasci accidentali in laboratorio, compresa una fuga di grande impatto che ha portato all'abbattimento di 2.000 bovini nel Regno Unito, nel 2007. Sebbene siano scientificamente rilevanti, le manipolazioni sperimentali che portano all'aumento della virulenza o ad altre caratteristiche del ciclo di vita di un agente infettivo necessitano di una forte giustificazione etica per controbilanciare il rischio intrinseco per la società di un rilascio in laboratorio, sia esso accidentale o intenzionale.

Cosa manca

È necessaria un'indagine sistematica sulle buone pratiche di laboratorio e sui programmi di ricerca nei laboratori che manipolano i microrganismi, soprattutto per la ricerca sull'acquisizione di funzioni nei patogeni. Inoltre, per questo tipo di ricerca microbiologica è auspicabile una valutazione dei rischi per la salute pubblica tramite una discussione aperta e democratica.

1.3. Reti di sorveglianza delle malattie infettive e di rilevamento dei focolai

La sorveglianza epidemiologica comprende la raccolta, la registrazione, l'analisi, l'interpretazione e la diffusione sistematica di dati sulle malattie trasmissibili e sui loro determinanti relativi all'ospite e all'agente patogeno, per monitorare le tendenze nella morbilità e mortalità a varie scale di popolazione. I risultati della sorveglianza informano la valutazione del rischio per la salute pubblica e il processo decisionale. I sistemi di sorveglianza e di allerta reattivi e in tempo reale sono un sottoinsieme dei programmi di sorveglianza, e sono concepiti per individuare rapidamente i focolai di malattie infettive emergenti e i segnali di allarme precoce per promuovere una risposta adeguata e tempestiva. Dai limiti incontrati in tutto il mondo con l'individuazione e il monitoraggio della pandemia COVID-19, è evidente che i sistemi di sorveglianza per le malattie epidemiche e pandemiche devono essere potenziati a livello locale, nazionale e internazionale, soprattutto nelle aree e nelle popolazioni ad alto rischio. L'individuazione precoce di nuove malattie e di focolai di agenti patogeni con potenziale pandemico è essenziale e si basa sul riconoscimento clinico, su test diagnostici rapidi, sull'identificazione e sulla caratterizzazione molecolare dell'agente eziologico, sull'analisi dei cluster (aggregazioni spazio-temporali) di casi e sulla modellizzazione matematica. Una buona capacità logistica e capacità tecniche avanzate, la disponibilità 24 ore su 24 di personale addestrato e di un'infrastruttura per la condivisione di dati microbiologici e clinici in tempo reale con le autorità sanitarie pubbliche sono un prerequisito per l'individuazione efficiente dei casi e la tracciabilità dei contatti per interrompere la trasmissione e contenere le epidemie. La condivisione regionale, nazionale e internazionale dei dati di sorveglianza anonimizzati deve avvenire rapidamente utilizzando una nomenclatura standard attraverso reti informatiche digitali interoperabili.

L'accesso pubblico agli archivi di dati di sorveglianza e ai risultati delle analisi è stato un elemento di successo del "crowdsourcing" nella risposta al COVID-19. Tuttavia, i limiti della qualità e della comparabilità dei dati di sorveglianza non sono stati compresi da tutti. È auspicabile un'ulteriore formazione del pubblico sull'interpretazione dei dati di sorveglianza per valutare l'efficacia degli interventi di contenimento.

La pandemia COVID-19 ha sottolineato la necessità di integrare le fonti di dati di sorveglianza tradizionali con dati di sequenza genomica dei patogeni. La sorveglianza genomica degli agenti patogeni è fondamentale per individuare i cluster di infezione, identificare le vie di trasmissione e monitorare l'emergere di varianti virali che destino preoccupazione per la salute pubblica a causa della loro maggiore trasmissibilità, dell'evasione immunitaria o dell'aumento della patogenicità e diffusione nelle popolazioni. Il concetto e la pratica della sorveglianza genomica delle malattie infettive e della resistenza antimicrobica sono stati sviluppati nell'ultimo

decennio. L'integrazione di "metadati" clinici ed epidemiologici con i dati di sequenza genomica dei patogeni consente di identificare percorsi di trasmissione dettagliati e di identificare con precisione le fonti di infezione su scala locale e globale (4-7). I vantaggi della sorveglianza genomica sono stati dimostrati in un'ampia gamma di malattie infettive, dalle infezioni di origine alimentare alla resistenza antimicrobica e al COVID-19 (8-11).

La pandemia COVID-19 ha anche evidenziato l'utilità della sorveglianza genomica basata sulle acque reflue utilizzando la metagenomica virale come approccio complementare alla sorveglianza epidemiologica a livello di popolazione e all'allarme precoce (12). Tali valutazioni del rischio potenziate dalla sorveglianza genomica consentono interventi mirati, aprendo così una nuova era di "sanità pubblica di precisione" (6,7). Le strategie regionali e globali (ECDC, OMS) hanno promosso l'implementazione di capacità nazionali di sorveglianza genomica e lo sviluppo di reti per il monitoraggio in tempo reale delle malattie e della resistenza ai farmaci, e per l'individuazione dei focolai (13-17). La *strategia globale di sorveglianza genomica dell'OMS per gli agenti patogeni con potenziale pandemico ed epidemico* sottolinea l'importanza fondamentale di sviluppare ulteriormente i partenariati multisettoriali, le collaborazioni nazionali e internazionali, la governance responsabile della condivisione dei dati, la capacità e le competenze delle reti di laboratori, il collegamento digitale delle reti di sorveglianza e l'integrazione dei dati delle sequenze genomiche con i dati microbiologici, clinici ed epidemiologici (16-17). Inoltre, la definizione di priorità per gruppi di agenti patogeni (batterici e funghi) che sono associati a un grave rischio di mortalità o morbilità mira a guidare la ricerca, lo sviluppo e le azioni di salute pubblica (si veda ad esempio <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12>).

La raccolta rapida di dati e campioni biologici per l'analisi a livello locale e nazionale e la loro condivisione a livello internazionale in conformità con le regole FAIR (Findability, Accessibility, Interoperability, and Reuse), e il deposito dei campioni biologici in biobanche nazionali e internazionali sono processi chiave per combattere una pandemia e promuovere una ricerca scientifica aperta (18). Lo sviluppo di nuove infrastrutture e di archivi di dati interoperabili è essenziale a questo scopo. Tra gli esempi vi è la piattaforma di dati europea COVID-19 (19) e i relativi portali nazionali interconnessi. La standardizzazione dei dati e l'armonizzazione dei metodi analitici e delle pipeline di software bioinformatico sono essenziali per dare un senso ai dati di sorveglianza genomica dei patogeni e informare la valutazione del rischio per la salute pubblica. Gli archivi globali di sequenze virali, come il GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data), forniscono un accesso aperto a dati genomici ed epidemiologici minimi e agli strumenti di visualizzazione delle analisi in tempo reale per i virus dell'influenza e SARS-CoV-2.

Esempi di sistemi di sorveglianza e di allarme per le malattie infettive umane sono il Global Outbreak and Response Network dell'OMS, il Global Emerging Infections Surveillance and Response System (GEIS), il portale europeo del sistema di sorveglianza multipla EpiPulse (per il rilevamento delle minacce infettive, il monitoraggio, la valutazione del rischio e la risposta ai focolai) e l'Early Warning Outbreak Recognition System in Asia, Africa e altre aree ad alto rischio per le malattie infettive zoonotiche emergenti (IOM e NRC, 2008). La segnalazione delle minacce sanitarie a livello sovranazionale, l'analisi del rischio e il coordinamento della risposta tra le autorità sanitarie pubbliche sono consentiti a livello globale e regionale attraverso

la segnalazione all'OMS in base al Regolamento sanitario internazionale (IHR 2005), che richiede ai Paesi di valutare il possibile impatto di tutti i pericoli che possono scatenare emergenze di salute pubblica. In Europa, il sistema di allarme e di risposta rapida (EWRS) consente agli Stati membri dell'UE/SEE di notificare rapidamente gli eventi sanitari di potenziale rilevanza transfrontaliera all'Autorità della Commissione europea per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie (HERA) e al Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), in base alla recente legislazione dell'Unione europea (2022). Inoltre, alcuni sistemi online di sorveglianza delle malattie sono già in grado di fornire informazioni in tempo reale sulle malattie infettive emergenti a un pubblico eterogeneo su siti web di facile accesso. Uno di questi è HealthMap, un sistema automatizzato e liberamente accessibile in tempo reale che monitora e diffonde informazioni online sulle malattie emergenti (20). Il sito raccoglie dati da oltre 20.000 fonti ogni ora. Altri sforzi analoghi utilizzano i dati di Google (21) e Yahoo (22).

Per quanto riguarda la sorveglianza nelle popolazioni animali, i sistemi attivi sono il Sistema mondiale di informazione sulla salute degli animali dell'OIE e il Sistema di prevenzione d'emergenza per le malattie e i parassiti animali e vegetali transfrontalieri dell'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura (FAO). Sebbene i sistemi di sorveglianza umana abbiano identificato una serie di focolai di malattie zoonotiche nell'uomo, questi sistemi globali non si sono ancora dimostrati adeguati a rilevare le infezioni nelle popolazioni animali con una tempestività tale da prevenire la trasmissione dalle popolazioni animali a quelle umane. Purtroppo, poiché le attività di sorveglianza delle malattie negli allevamenti di bestiame, pollame e fauna selvatica sono state in genere dotate di risorse ancora più scarse rispetto alla sorveglianza delle malattie nelle popolazioni umane, è stata l'individuazione di focolai di malattie negli esseri umani a portare all'individuazione di focolai di malattie nelle popolazioni animali, piuttosto che il contrario.

Le minacce pandemiche iniziano come focolai locali. L'utilizzo della tecnologia disponibile per scoprire e agire immediatamente sui focolai emergenti quando sono ancora locali presenta evidenti vantaggi. Si propone un'iniziativa coordinata a livello internazionale per lavorare su "prototipi di agenti patogeni", finalizzata anche all'identificazione precoce della "malattia X" (una pandemia da agente ancora ignoto). È stata suggerita una ricerca sistematica dei virus per identificare potenziali patogeni zoonotici nei mammiferi serbatoio, come i pipistrelli, e negli ospiti intermedi, come gli animali da allevamento, per rivelare le minacce emergenti (23). Sono stati creati database per analizzare i punti caldi globali per la trasmissione delle zoonosi, che hanno dimostrato che il rischio zoonotico è elevato nelle regioni tropicali che subiscono cambiamenti nell'uso del suolo e dove la biodiversità della fauna selvatica è elevata. Le città grandi e ben collegate sono diventate i centri per la diffusione esplosiva di malattie infettive importate, come si è visto con l'Ebola, la MERS e il COVID-19. Per affrontare questo fenomeno in una fase precoce, sono stati avviati studi osservazionali permanenti (POS) di malattie febbrili inspiegate, che utilizzano un protocollo generico di caratterizzazione clinica entro una rete europea di ospedali per malattie infettive (in aree urbane ad alta densità) per studiare le malattie emergenti, come l'impox e l'epatite pediatrica di natura non determinata (24).

Cosa manca

La ricerca sulla scoperta dei virus e sulla caratterizzazione funzionale per identificare potenziali patogeni zoonotici in ospiti selvatici e domestici, mammiferi e aviari, dovrebbe essere sorretta da strutture per il biomonitoraggio dei virus e il sequenziamento del genoma distribuite in tutto il mondo, concentrate in aree ad alta biodiversità e con frequenti contatti animale-uomo. È necessario avviare programmi di monitoraggio a lungo termine, confrontarne l'accuratezza predittiva e l'efficacia e progettare esperimenti sul campo per verificare i meccanismi di emergenza delle malattie zoonotiche dalla fauna selvatica. È necessario istituire una rete di ricerca di preparazione clinica negli ospedali in aree urbane ad alta densità in tutte le regioni del mondo, per eseguire studi osservazionali permanenti (POS) di malattie febbrili inspiegate, utilizzando un protocollo generico di caratterizzazione clinica per determinare la storia naturale, la patogenesi e sviluppare la diagnosi e il trattamento di malattie infettive emergenti con potenziale epidemico.

Per garantire la sostenibilità della risposta pandemica in corso, sono necessari sforzi internazionali coordinati per passare dalla sorveglianza del COVID-19 a una sorveglianza rappresentativa e integrata delle malattie respiratorie acute, comprese strategie armonizzate per l'uso di test mirati per l'influenza e il SARS-CoV-2, e il campionamento dell'RNA virale per il monitoraggio genomico in tempo reale dei sottotipi e delle varianti virali, come raccomandato dall'OMS (16, 17) e dalla risposta COVID-19 dell'UE (25).

Oltre a COVID-19, la strategia di sorveglianza genomica globale dell'OMS mira a rafforzare i partenariati multisettoriali, le collaborazioni nazionali e internazionali, a progettare una governance basata sulle regole FAIR, responsabile della condivisione dei dati, volta ad aumentare le capacità e le competenze delle reti di laboratorio e a stabilire un collegamento digitale delle reti di sorveglianza con l'obiettivo di consentire l'integrazione dei dati delle sequenze genomiche con dati microbiologici, clinici ed epidemiologici (16,17). Inoltre, è auspicabile standardizzare ulteriormente e istituire programmi di sorveglianza basati sulla metagenomica delle acque reflue e valutare il loro potenziale per generare allarmi tempestivi sulla presenza di agenti patogeni nelle acque reflue, e per la predizione della comparsa e diffusione di infezioni nella popolazione umana residente a monte. Parallelamente, una più ampia sorveglianza metagenomica dei bioaerosol in aree ad alta densità di popolazione, come gli snodi di trasporto, può fungere da sistema di allerta precoce per i contagi polmonari.

1.4. Ruolo delle malattie non trasmissibili e delle sindemie

SARS-CoV-2 è approdato in un panorama epidemiologico che ne ha influenzato le conseguenze cliniche e la letalità, soprattutto a causa delle disuguaglianze sociali e delle malattie non trasmissibili (NCD) preesistenti. Ciò ha portato a rilanciare il concetto di "sindemia" e a concentrarsi sulla prevenzione delle NCD per mitigare l'impatto delle prossime zoonosi. Coniato inizialmente dall'antropologo Merrill Singer nel 1994 per descrivere le epidemie co-occorrenti e intrecciate dell'abuso di sostanze, della violenza e dell'HIV-AIDS, il concetto di sindemia è stato poi esteso a una serie di altre malattie per descrivere le loro interazioni e i fattori sociali, ambientali ed economici che le determinano e che, in ultima

analisi, peggiorano i risultati sanitari e aumentano le disuguaglianze. I tre elementi chiave di una sindemia comprendono: l'aggregazione (clustering) delle malattie, ovvero la compresenza di due o più epidemie nello spazio e nel tempo; l'interazione tra le malattie, dovuta alla condivisione di fattori di rischio o iatrogeni; le forze sociali/politiche più ampie che danno origine all'aggregazione e all'interazione delle malattie. COVID-19 presenta tutte le caratteristiche di una sindemia, poiché l'insorgenza e il decorso clinico della malattia sono stati influenzati da NCD preesistenti come ipertensione, diabete e obesità, con un chiaro gradiente socioeconomico.

I medici di base dovrebbero essere consapevoli dei sottogruppi più vulnerabili tra i loro pazienti. Dovrebbero tenere elenchi di pazienti con condizioni che li predispongono a esiti negativi di malattie infettive (tra cui obesità, diabete, ipertensione, malattie cardiovascolari).

Programmi di prevenzione primaria, secondaria e terziaria delle NCD dovrebbero essere attuati a tutti i livelli, con particolare attenzione alle popolazioni socialmente svantaggiate. Questo fa parte di una riforma generale dell'assistenza sanitaria che aumenti gli investimenti nella prevenzione primaria e nelle cure primarie piuttosto che esclusivamente nel trattamento ospedaliero delle malattie. Concentrarsi prevalentemente sull'assistenza ospedaliera significa che la progressione della malattia è di solito più avanzata e la vulnerabilità di ampi settori della popolazione rende più rapida la diffusione di una pandemia e maggiore la sua gravità. Le interrelazioni tra assistenza ospedaliera, servizi di prevenzione e medici di base dovrebbero essere rafforzate, con linee guida chiare e il miglioramento dei sistemi informativi sanitari a tutti i livelli.

Cosa manca

Mancano ancora quasi completamente programmi incisivi ed efficaci di prevenzione primaria delle NCD e programmi efficaci di mitigazione delle disuguaglianze sociali nella salute, con una valutazione integrata dell'efficacia.

1.5. Modellizzazione matematica

Ogni epidemia ha caratteristiche proprie, legate al tipo di agente eziologico, al danno che induce, alle modalità di trasmissione (compreso R_0 , il numero di riproduzione) e alla letalità, per cui è difficile trasferire le contromisure da un'epidemia all'altra e prevederne l'andamento per analogia. Il comportamento di diversi agenti patogeni può essere previsto costruendo modelli matematici che simulano le condizioni di trasmissione dell'infezione, producono scenari di diffusione e offrono la possibilità di valutare l'effetto di specifiche contromisure. La storia della circolazione di ogni epidemia o pandemia ha una componente scientificamente riproducibile, nel senso che può essere interpretata alla luce delle mutazioni del virus, del suo adattamento all'ospite, della commistione con la popolazione e della risposta immunitaria. Ma la narrazione complessiva presenta anche molti elementi circostanziali e imprevedibili, legati al caso (ad esempio la comparsa della mutazione giusta al momento giusto) e al contesto geografico e storico.

Pertanto, nella modellizzazione è stata invocata l'umiltà (26), nel senso che i modelli sono affetti da incertezze e non possono essere spinti oltre i loro limiti di previsione. Un esempio sono le prime previsioni fatte dal team dell'Imperial College, che hanno portato all'adozione di

misure di contenimento non farmacologiche in diversi Paesi. I primi modelli erano inevitabilmente basati su esperienze e dati limitati (provenienti prima da Wuhan e poi dall'Italia settentrionale), oltre a una serie di assunzioni: (a) i modelli ipotizzavano un periodo di incubazione con una media di 5,1 giorni e una deviazione standard di 4,4 giorni, stimata in base ai dati sui casi dei viaggiatori; (b) si ipotizzava che l'infettività iniziasse 0,5 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi (con una variabilità interindividuale); (c) i modelli ipotizzavano che gli individui variassero in termini di infettività in base a una distribuzione gamma con media 1 e parametro di dispersione $k=0.25$ (anche se in seguito altre stime hanno suggerito $k=0,1$; ciò significa che il 10% dei casi dà origine all'80% delle infezioni)(questo livello di sovradisersione corrispondeva alle stime ottenute dalle catene di trasmissione osservate); (d) si ipotizzava $R_0 = 2,4$, come stimato a Wuhan. R_0 è stato successivamente sostituito da R_t , ovvero il numero di riproduzione influenzato dalle misure di contenimento adottate; (e) si è ipotizzato che il 50% di tutte le infezioni fosse sintomatico (almeno in modo lieve). Mentre alcune ipotesi erano solide, altre sono state modificate nel corso del tempo. La modellizzazione iniziale è necessariamente provvisoria, basata su ipotesi talvolta fragili, e richiede aggiornamenti costanti.

Nonostante le incertezze, la modellistica matematica si è dimostrata fondamentale per prevedere l'evoluzione della pandemia nelle sue diverse fasi. I modelli sono validi quanto lo sono le loro assunzioni e i dati sottostanti, pertanto è necessaria una ricerca metodologica per confrontare e perfezionare i modelli, per aumentare la loro capacità predittiva e identificare le cause delle loro scarse prestazioni. È necessario verificare la qualità dei dati sottostanti, compresa la qualità della codifica e della pulizia dei dati. Inoltre, i responsabili politici e la stampa dovrebbero essere istruiti a identificare i limiti dei modelli matematici. Questi ultimi sono fallibili e devono essere interpretati con cautela. Tutte le stime dovrebbero sempre essere corredate da intervalli di confidenza e le ipotesi sottostanti dovrebbero essere chiaramente esposte (26).

Oltre ai modelli predittivi, esistono altre applicazioni importanti ma ancora limitate della matematica, ad esempio l'intelligenza artificiale/machine learning in campi come il rilevamento di focolai (comprendendo GIS, riconoscimento di pattern, ecc.), l'ottimizzazione della tracciabilità dei contatti (contact tracing), le campagne di distribuzione dei vaccini, ecc.

Cosa manca

Manca ancora una valutazione sistematica di come i modelli matematici si siano comportati nel prevedere le dinamiche di trasmissione del virus e nel guidare gli interventi nelle diverse fasi di COVID-19.

1.6. Interoperabilità dei sistemi informativi, accesso ai dati, aspetti legali

I problemi di accesso ai dati e di conformità alle leggi sulla protezione dei dati devono essere chiariti in tutti i Paesi. È necessario fornire regole chiare a livello mondiale, che da un lato rendano possibile l'accesso ai dati e l'interoperabilità dei sistemi informativi e dall'altro tutelino il diritto individuale alla privacy. Nelle prime fasi della pandemia COVID-19, molti Paesi hanno dovuto affrontare questi temi nell'ambito dell'emergenza, talvolta scavalcando o

modificando le leggi nazionali. La valutazione precoce di tali problemi ha conferito un vantaggio selettivo ai Paesi che sono stati in grado di utilizzare sistemi informativi a livello nazionale, che hanno fornito informazioni essenziali sull'epidemia e sull'efficacia delle misure di contenimento, compresi i vaccini.

Visti i notevoli investimenti effettuati in diversi Paesi europei a seguito di COVID-19, ad esempio nelle cartelle cliniche elettroniche, e la relativa modernizzazione e adeguamento tecnologico dei sistemi informativi sanitari, è importante che i vari sistemi informativi e flussi di dati sanitari esistenti a livello locale, regionale e nazionale convergano verso la piena interoperabilità.

Azioni tecniche necessarie per raggiungere la convergenza e la piena interoperabilità:

1. È importante attivare specifiche azioni di supporto tecnico e garantire la copertura finanziaria affinché tutte le aziende sanitarie territoriali e ospedaliere delle diverse regioni/paesi siano in grado di attivare i propri fascicoli sanitari elettronici con la stessa architettura, struttura, contenuto, codifica e organizzazione (ovvero HL7-FHIR, Fast Healthcare Interoperability Resources).
2. È necessario attivare controlli di qualità dell'implementazione dei sistemi informativi e dei dati sottostanti, regole che dovrebbero essere parte integrante del funzionamento dei gateway FHIR disponibili presso le unità sanitarie (ospedali, medici di base, ecc.).
3. Attualmente in ogni Paese esistono molteplici flussi informativi, gestiti da enti diversi e con proprietari diversi. È importante ottimizzare e armonizzare i flussi informativi esistenti, consentendone l'interoperabilità e l'interconnessione, in vista della loro integrazione con i fascicoli sanitari elettronici e adottando quindi le stesse piattaforme di gestione (HL7-FHIR).
4. È necessario promuovere e sviluppare l'uso corretto ed etico dei dati contenuti nei flussi informativi (nel breve termine) e negli ecosistemi di dati sanitari (quando questi saranno pienamente operativi) attraverso la formazione, l'informazione e la diffusione di regole di buona pratica della ricerca sanitaria.

Azioni relative alle normative sulla protezione dei dati:

1. Con riferimento ai sistemi informativi esistenti, è necessario stabilire regole chiare e specifiche per la protezione dei dati, in relazione alla necessità di un utilizzo tempestivo dei dati ai fini della governance dell'assistenza sanitaria e della ricerca (in Europa ciò è regolato dal GDPR).
2. I generatori di dati sanitari saranno principalmente, ma non esclusivamente, i fornitori di assistenza sanitaria che alimentano le cartelle cliniche elettroniche. È auspicabile che la generazione e l'accesso ai dati delle cartelle cliniche elettroniche siano regolati da linee guida chiare che tengano conto dei diversi usi possibili dei dati.

3. È necessario definire quando e come deve essere richiesto il consenso individuale per l'archiviazione, la conservazione e l'utilizzo dei dati, e chi è responsabile e custode del consenso concesso.

È urgente definire le modalità e le procedure attraverso le quali i Ministeri della Salute e gli altri enti coinvolti nella riforma dei Sistemi Informativi Sanitari possano avviare un'interlocazione operativa con le Autorità di Protezione dei Dati e altri enti come le Agenzie Nazionali per la Cybersecurity.

Referenze chiave

- (1) Fisher, M., Henk, D., Briggs, C. *et al.* Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. *Nature* **484**, 186–194 (2012). <https://doi.org/10.1038/nature10947>
- (2) Plowright et al, Pathways to zoonotic spillover. *Nature Reviews Microbiology* 2017; volume 15, pages 502–510. <https://www.nature.com/articles/nrmicro.2017.45>
- (3) Sachs JD, Karim SSA, Akinin L, Allen J, Brosbøl K, Colombo F, Barron GC, Espinosa MF, Gaspar V, Gaviria A, Haines A, Hotez PJ, Koundouri P, Bascuñán FL, Lee JK, Pate MA, Ramos G, Reddy KS, Serageldin I, Thwaites J, Vike-Freiberga V, Wang C, Were MK, Xue L, Bahadur C, Bottazzi ME, Bullen C, Laryea-Adjei G, Amor YB, Karadag O, Lafortune G, Torres E, Barredo L, Bartels JGE, Joshi N, Hellard M, Huynh UK, Khandelwal S, Lazarus JV, Michie S. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2022 Oct 8;400(10359):1224-1280.
- (4) Struelens MJ, Brisse S. From molecular to genomic epidemiology: transforming surveillance and control of infectious diseases. *Euro Surveill*. 2013 Jan 24;18(4):20386.
- (5) Grad YH, Lipsitch M. Epidemiologic data and pathogen genome sequences: A powerful synergy for public health. *Genome Biol* (2014) 15: 538.
- (6) Gardy JL, Loman NJ. Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. *Nat Rev Genet* (2018) 19: 9-20.
- (7) Khoury MJ, Armstrong GL, Bunnell RE, Cyril J, Iademarco MF. The intersection of genomics and big data with public health: Opportunities for precision public health. *PLoS Med* (2020) 17(10):e1003373. Doi: 10.1371/journal.pmed.1003373
- (8) Armstrong GL, MacCannell DR, Taylor J, et al. Pathogen genomics for public health. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2569-2580. doi: 10.1056/NEJMsr1813907.
- (9) Hendriksen RS, Bortolaia V, Tate H, Tyson GH, Aarestrup FM, McDermott PF. Using Genomics to Track Global Antimicrobial Resistance. *Front Public Health*. 2019 Sep 4;7:242. doi: 10.3389/fpubh.2019.00242.
- (10) Robishaw JD, Alter SM, Solano JJ, Shih RD, DeMets DL, et al. Genomics surveillance to combat COVID-19: Challenges and opportunities. *Lancet Microbe* (2021) 2: e481.
- (11) Munnink BBO, Worp N, Nieuwenhuijse DF, Sikkema RS, Haagmans B, et al. The next phase of SARS-CoV-2 surveillance: Real-time molecular epidemiology. *Nature Med* (2021) 27: 1518-24.
- (12) Karthikeyan S, Levy JI, De Hoff P, Humphrey G, Birmingham A, Jepsen K., et al. Wastewater sequencing reveals early cryptic SARS-CoV-2 variant transmission. *Nature* 2022
- (13) Revez J, Espinosa L, Albiger B, Leitmeyer KC, Struelens MJ and ECDC National Microbiology Focal Points and Experts Group. Survey on the use of Whole-Genome Sequencing for infectious diseases surveillance: rapid expansion of European national capacities, 2015–2016. *Front Public Health* (2017) 5:347 09(7925), 101-108.

- (14) ECDC TECHNICAL REPORT. ECDC strategic framework for the integration of molecular and genomic typing into European surveillance and multi-country outbreak investigations 2019–2021. Stockholm, ECDC, 2019.
- (15) World Health Organization. GLASS whole-genome sequencing for surveillance of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- (16) World Health Organization^a. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential 2022-2032. WHO 2022. ISBN 978-92-4-004697-9
- (17) World Health Organization^b. End-to-end integration of SARS-CoV-2 and influenza sentinel surveillance: revised interim guidance. WHO/2019-nCoV/Integrated_sentinel_surveillance/2022.1
- (18) <https://data.org/resources/the-fair-data-principles/>
- (19) <https://covid19dataportal.org>
- (20) Freifeld Clark C., Kenneth D. Mandl, Ben Y. Reis, John S. Brownstein, HealthMap: Global Infectious Disease Monitoring through Automated Classification and Visualization of Internet Media Reports, *Journal of the American Medical Informatics Association*, Volume 15, Issue 2, March 2008, Pages 150–157, <https://doi.org/10.1197/jamia.M2544>
- (21) Ginsberg, J., Mohebbi, M., Patel, R. et al. Detecting influenza epidemics using search engine query data. *Nature* 457, 1012–1014 (2009). <https://doi.org/10.1038/nature07634>
- (22) Polgreen Philip M., Yiling Chen, David M. Pennock, Forrest D. Nelson, Robert A. Weinstein, Using Internet Searches for Influenza Surveillance, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 47, Issue 11, 1 December 2008, Pages 1443–1448, <https://doi.org/10.1086/593098>
- (23) Graham B and Corbett K, Prototype pathogen approach for pandemic preparedness: world on fire. *Clin Invest.* 2020 Jul 1;130(7):3348-3349 doi: 10.1172/JCI139601 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32352406/>
- (24) ECRAID Base- POS-Disease X Clinical research network. Available from :<https://ecraid.eu/news/ecraid-base-exemplary-collaboration-european-clinical-research>
- (25) European Commission. COVID-19 - Sustaining EU Preparedness and Response: Looking ahead. COM(2022) 190. April 2022. Available from: https://health.ec.europa.eu/publications/covid-19-sustaining-eu-preparedness-and-response-looking-ahead-0_en
- (26) Saltelli et al Five ways to ensure that models serve society: a manifesto *Nature*. 2020 Jun;582(7813):482-484. doi: 10.1038/d41586-020-01812-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32581374/>

Letture aggiuntive

- Allen T et al Global hotspots and correlates of emerging zoonotic diseases. *Nature Communications* 2017; 8:1124. <https://www.nature.com/articles/s41467-017-00923-8>
- Calston et al, Climate change increases cross-species viral transmission risk. *Nature* 2022; 607, pages 555–562 <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04788-w>

Foot and mouth disease 2007: a review and lessons learned. The Stationery Office, Great Britain: Department for Environment, Food and Rural Affairs. 2008-03-11. ISBN 978-0-10-295322-0.

Hart L and Horton R. Syndemics: committing to a healthier future. *Lancet* 2017 Mar 4;389(10072):888-889 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28271826/>

https://insitu.copernicus.eu/FactSheets/CSS_Border_Surveillance/

Kogan NE, Clemente L, Liautaud P, Kaashoek J, Link NB, Nguyen AT, Lu FS, Huybers P, Resch B, Havas C, Petutschnig A, Davis J, Chinazzi M, Mustafa B, Hanage WP, Vespignani A, Santillana M. An Early Warning Approach to Monitor COVID-19 Activity with Multiple Digital Traces in Near Real-Time. *ArXiv*. 2020 Jul 1:arXiv:2007.00756v2

Legislazione Europea GDPR: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>

Morens D and Fauci A. Emerging Pandemic Diseases: How We Got to COVID-19. *Cell* 2020; 182: 1077-1109 [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)310126?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420310126%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)310126?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420310126%3Fshowall%3Dtrue)

National Intelligence Council. Updated assessment on COVID-19 origins. Oct 29, 2021. <https://www.dni.gov/files/ODNI/documents/assessments/Declassified-Assessment-on-COVID-19-Origins.pdf> (accessed March 22, 2022);

Pael A et al Estimating Safely Managed Sanitation in Urban Areas; Lessons Learned From a Global Implementation of Excreta-Flow Diagrams *Front. Environ. Sci.* 2020 doi:10.3389/fenvs.2020.00001;

Karadag O, Lafortune G, Torres E, Barredo L, Bartels JGE, Joshi N, Hellard M, Huynh UK, Khandelwal S, Lazarus JV, Michie S. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2022 Oct 8;400(10359):1224-1280.

Suk JE, Bartels C, Broberg E, Struelens MJ, Ozin AJ. Dual-use research debates and public health: better integration would do no harm. *Front Public Health*. 2014 Sep 12;2: 114.

Van Kerkove M and Ferguson N. Epidemic and intervention modelling – a scientific rationale for policy decisions? Lessons from the 2009 influenza pandemic. *Bull World Health Organ* 2012;90:306–310 doi:10.2471/BLT.11.097949 <https://www.scielosp.org/pdf/bwho/v90n4/v90n4a15.pdf>

Vineis P and Courtin E. *Front Public Health* 2021; Sep 9;9:763830. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34568273/>

Wegner GI, Murray KA, Springmann M, Muller A, Sokolow SH, Saylor K, Morens DM. Averting wildlife-borne infectious disease epidemics requires a focus on socio-ecological drivers and a redesign of the global food system. *EClinicalMedicine*. 2022 May;47:101386. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101386

WHO World Health Organization White Paper <https://www.who.int/publications/m/item/10-proposals-to-build-a-safer-world-together---strengthening-the-global-architecture-for-health-emergency-preparedness--response-andresilience--white-paper-for-consultation--june-2022>

WHO World Health Organization. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential 2022-2032. WHO 2022. ISBN 978-92-4-004697-9
Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046979>

WHO World Health Organization. How global research can end this pandemic and tackle future ones Building a resilient research architecture and capability to protect us all 2022.
Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/how-global-research-can-end-this-pandemic-and-tackle-future-ones>

2 Diagnosi, trattamento, pianificazione della risposta

2.1. Test diagnostici e di screening ad alto rendimento: sviluppo e valutazione tecnologica

I test microbiologici per l'individuazione di agenti patogeni in campioni clinici per la diagnosi della malattia o per lo screening delle infezioni sono una componente critica dell'assistenza medica e della gestione della salute pubblica per malattie epidemiche come COVID-19 e mpox. I test possono essere utilizzati per il triage e la cura clinica dei pazienti e per informare la ricerca di contatti (contact tracing) e l'isolamento e/o l'immunizzazione delle persone per interrompere le catene di trasmissione (1,2). Il COVID-19 ha rivelato la necessità di migliorare la preparazione nel campo della diagnosi rapida e dello screening delle infezioni virali. L'incapacità di condurre i test COVID-19 in numero sufficiente, di fornire risultati rapidi e di comunicarli immediatamente alle autorità sanitarie pubbliche nella fase iniziale della pandemia ha avuto conseguenze negative sul processo decisionale clinico, sulle indagini epidemiologiche e sulla valutazione del rischio, anche nei Paesi ad alto reddito con capacità avanzate di indagini microbiologiche applicate alla sanità pubblica (3-5).

Nel lavoro in corso e futuro per la preparazione c'è una componente di valutazione della tecnologia (aumentare la produttività, aumentare l'accuratezza dei test, diminuire i tempi di consegna dei risultati, ridurre i costi) e una componente clinico-epidemiologica (valore predittivo dei test per lo screening rapido e per il tracciamento dei contatti). I test sulla popolazione dovrebbero essere valutati in termini di valore predittivo in base alla prevalenza e alla dinamica dell'infezione, ma anche in termini di efficacia in relazione all'organizzazione dei servizi e alla comunicazione dei risultati dei test a chi deve intervenire. Ad esempio, per essere utili i test sui contatti (contact tracing) richiedono una logistica di sanità pubblica che comprenda in particolare la capacità di isolare le persone in modo rapido ed efficace.

I test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) sono il *gold standard* per la diagnosi di infezione virale. Offrono una rilevazione molto accurata (altamente sensibile e specifica) e consentono un'ulteriore caratterizzazione genomica. La tempestività dei risultati è fondamentale, ad esempio per un rapido trattamento e isolamento. I test di rilevamento rapido

dell'antigene (RADT) sono meno sensibili dei NAAT, ma possono essere prodotti in massa, utilizzati presso i punti di assistenza o come autotest e forniscono risultati entro 30 minuti anziché ore e a un costo inferiore. La comparsa di varianti virali può influire sulla sensibilità dei NAAT o dei RADT se i geni o gli antigeni bersaglio vengono modificati in modo tale da ridurre l'affinità con il ligando. Per questo motivo, le prestazioni analitiche dei test diagnostici devono essere costantemente verificate insieme all'evoluzione del patogeno. Le raccomandazioni per i test di sanità pubblica devono essere aggiornate di conseguenza. Per esempio, in risposta al COVID-19, l'OMS e il Comitato per la sicurezza sanitaria dell'UE hanno raccomandato i requisiti minimi di prestazione dei RADT. I dati di meta-analisi sulle prestazioni dei test COVID-19 commerciali sono pubblicamente disponibili (database online FIND e JRC). L'UE ha stabilito un elenco comune di test COVID-19 ad alta prestazione accettati per la regolamentazione dei viaggi internazionali (Consiglio dell'Unione Europea, 2021). I test specifici per la rilevazione e la quantificazione degli anticorpi sono utili soprattutto per gli studi sierologico-epidemiologici e per il monitoraggio dell'efficacia dei vaccini.

Cosa manca

È necessario istituire meccanismi di finanziamento di emergenza per facilitare lo sviluppo tecnologico di dispositivi diagnostici in vitro nella fase iniziale di una pandemia causata da un nuovo agente patogeno, e accelerare la transizione da test centralizzati con test diagnostici di riferimento NAAT - progettati in laboratori microbiologici specializzati - a test decentrati basati su dispositivi diagnostici di massa, a basso costo, “point-of-care” e con tempi rapidi di risposta.

Un orientamento normativo accelerato, valutazioni e autorizzazioni provvisorie all'immissione sul mercato di test per l'individuazione di nuovi patogeni pandemici - sulla base di prove preliminari di accuratezza - dovrebbero essere rafforzati e armonizzati da un quadro comune di convalida dei test a livello internazionale. Questo processo dovrebbe essere ulteriormente integrato dal riconoscimento reciproco a livello internazionale dei criteri minimi di prestazione dei test e dei saggi diagnostici convalidati da utilizzare per scopi specifici di sanità pubblica, come l'individuazione di infezioni ai controlli presso le frontiere o il contact tracing, ampliando le procedure dell'OMS per gli usi di emergenza dei test diagnostici.

Manca una valutazione sistematica dell'impatto sulla salute pubblica di varie strategie di contenimento durante una pandemia, compresa l'efficacia della ricerca dei contatti (contact tracing), l'efficacia dei test e dell'isolamento con tecnologie che siano attuabili in diversi sistemi sanitari (con diversi livelli di risorse). Sono necessari esperimenti di intervento sulla salute pubblica per comprendere meglio il contributo del tracciamento dei contatti (contact tracing) rispetto ad altri approcci di contenimento della malattia in diverse fasi epidemiche e in presenza di risorse sanitarie diversificate.

2.2. Strutture per le sperimentazioni di Fase I/IIa - una solida rete per le sperimentazioni

I tradizionali studi randomizzati controllati (RCT) sono l'approccio standard per generare prove sui benefici e sui danni di potenziali vaccini e terapie (6). Tuttavia, i processi necessari per la

loro organizzazione ed esecuzione sono troppo lenti e onerosi per gli agenti patogeni a rapida diffusione. Inoltre, alcuni degli standard di alta qualità per gli studi di valutazione degli interventi sperimentali in condizioni normali non possono essere mantenuti in un contesto pandemico.

I disegni adattativi, che adattano le caratteristiche del disegno in risposta ai dati che si accumulano all'interno dello studio secondo criteri prestabiliti, possono consentire di trarre conclusioni accurate in tempi più brevi e con un numero di pazienti inferiore a quello necessario per gli RCT standard (7), il che è particolarmente importante durante un'epidemia. Gli elementi adattativi possono includere l'aggiustamento ad interim dei rapporti di randomizzazione tra bracci di studio e/o sottopopolazioni, la selezione degli endpoint, o la strategia utilizzata per limitare il tasso di falsi positivi nello studio.

La risposta al COVID-19 ha messo in evidenza l'idoneità delle sperimentazioni su piattaforma adattativa (8,9) - che consentono la valutazione simultanea di più interventi nell'ambito di un protocollo principale flessibile, in modo da poter aggiungere nel tempo nuovi bracci di intervento - per la valutazione del trattamento durante un'emergenza sanitaria pubblica (10). Il più grande studio di fase III su piattaforma adattativa condotto in questo contesto, RECOVERY (Randomized Evaluation for COVID-19 Therapy), ha iniziato a reclutare pazienti nove giorni dopo l'approvazione del protocollo e ha fornito prove di efficacia che hanno cambiato nei pazienti ospedalizzati la pratica terapeutica per quattro terapie (ad esempio, il desametasone) e ha escluso benefici significativi per altre sei (ad esempio, l'idrossiclorochina) (10). La chiave di questo successo è stato l'impiego di un approccio semplificato al punto di cura (point-of-care), che ha facilitato l'integrazione della ricerca clinica con l'assistenza clinica di prima linea grazie all'uso di processi amministrativi semplificati (che hanno ridotto la burocrazia) e grazie all'affidamento alle cartelle cliniche elettroniche per ridurre al minimo la raccolta di dati ad hoc da parte del personale sanitario (11). Le sperimentazioni su piattaforma adattativa sono complesse dal punto di vista logistico e la loro rapida esecuzione richiede la cooperazione e il coordinamento tra le parti interessate alla ricerca, compresi i team di sperimentazione, i produttori di farmaci, gli enti regolatori e i responsabili dei sistemi sanitari.

Il disegno basato su piattaforme adattative dovrebbe essere impiegato anche negli studi clinici di fase iniziale (I e II) per valutare rapidamente e dare priorità a molecole per cui le prove di efficacia siano promettenti e che possono essere inserite nelle piattaforme stabilite per la fase successiva. Gli studi di fase iniziale sono particolarmente necessari per lo studio di nuovi farmaci non autorizzati, che richiedono un maggior livello di consenso informato, una maggiore raccolta di informazioni sulla sicurezza e l'esplorazione dei meccanismi d'azione (12). I risultati degli studi di fase iniziale possono anche informare la selezione degli endpoint, compresi gli esiti biologici e clinici. Tuttavia, all'inizio della pandemia COVID-19, la priorità è stata data agli studi di fase avanzata, come RECOVERY, a scapito di quelli di fase iniziale e questo ha generato una competizione per le risorse e per i pazienti, con conseguenti ritardi nella comunicazione dei risultati degli studi più piccoli (13).

Sebbene sia innegabile che gli RCT condotti secondo il disegno della piattaforma adattativa abbiano fornito prove per la gestione del COVID-19 che hanno cambiato la pratica clinica e salvato vite umane (14), la randomizzazione non dovrebbe essere considerata l'unico modo per raccogliere informazioni affidabili sulla sicurezza e l'efficacia di potenziali interventi nel contesto di epidemie da agenti patogeni emergenti o riemergenti. Un'alternativa valida,

concepita in occasione dell'epidemia di Ebola del 2014 in Africa occidentale, sarebbe quella di sperimentare diversi trattamenti in parallelo in diverse aree, secondo studi osservazionali che documentino la mortalità rispetto alle cure standard. Questo approccio potrebbe efficacemente suddividere i trattamenti in quelli con chiari benefici, che dovrebbero essere diffusi immediatamente, quelli senza effetti che dovrebbero essere scartati rapidamente e quelli promettenti che necessitano di una inclusione in studi randomizzati (15). È inoltre degno di nota il fatto che la reazione alla pandemia COVID-19 ha rivelato che è possibile sfruttare altri tipi di prove, oltre a quelle generate dagli RCT, tra cui quelle derivanti da studi osservazionali e tecnologie digitali (ad esempio, cartelle cliniche elettroniche o dati provenienti da dispositivi mobili) (16).

La durata imprevedibile delle epidemie pone anche la sfida di avviare studi clinici che potrebbero non essere in grado di acquisire le prove necessarie sull'efficacia e la sicurezza degli interventi in esame a causa della diminuzione o dell'arresto della trasmissione della malattia. Per evitare la pubblicazione di risultati promettenti ma non conclusivi di studi parzialmente completati, che sono difficili da interpretare, ma possono avere un impatto sulla definizione delle politiche ma anche compromettere la conduzione di futuri studi di conferma, il piano di ricerca e sviluppo dell'OMS ha proposto un concetto di protocollo che consenta di sospendere l'arruolamento in uno studio nei periodi in cui l'epidemia è sotto controllo e di riprenderlo in caso di riemergenza (17).

Cosa manca

È necessario che le sperimentazioni pandemiche siano preparate con largo anticipo rispetto alla minaccia, utilizzando il più possibile il disegno della piattaforma adattativa. La futura preparazione alle pandemie dovrebbe garantire un percorso integrato dalla fase iniziale alle fasi successive delle sperimentazioni cliniche per le misure di prevenzione e i trattamenti, e dare priorità alle risorse, al reclutamento dei pazienti e alla valutazione normativa per entrambi i tipi di sperimentazione.

L'esecuzione di sperimentazioni durante una risposta pandemica dovrebbe essere facilitata dalla loro diretta integrazione nell'assistenza clinica, piuttosto che richiedere la creazione di un'infrastruttura parallela separata per la ricerca clinica. Si dovrebbe investire nell'aggregazione dei dati provenienti dalle cartelle cliniche elettroniche, che ridurrebbe l'impegno di personale necessario alla raccolta dei dati, soprattutto per seguire i partecipanti alla ricerca dopo il ricovero.

Oltre agli RCT, dovrebbero essere sfruttati altri tipi di prove, tra cui quelle generate da studi osservazionali o basate sulle tecnologie digitali.

2.3. Altri aspetti della preparazione: efficacia degli interventi non farmacologici, co-benefici della vaccinazione

Gli interventi non farmacologici (ad esempio test, quarantena e isolamento, distanziamento fisico, uso di mascherine, lavaggio delle mani, igiene della ventilazione) si sono dimostrati efficaci nel contenimento della pandemia, tuttavia sono necessarie valutazioni sistematiche delle loro prestazioni e del relativo contributo, per ciascuno di essi. Le istituzioni scientifiche e deputate alla valutazione delle tecnologie sanitarie a livello internazionale e nazionale

dovrebbero organizzare regolarmente revisioni sistematiche e meta-analisi delle prove di efficacia delle mascherine facciali, del distanziamento sociale, della chiusura delle scuole e delle aziende, del lavoro a distanza, delle limitazioni agli spostamenti, dei lockdown, ecc. Le revisioni sistematiche dovrebbero sorreggere le raccomandazioni da adottare a livello mondiale. Per le aree di incertezza, l'efficacia dovrebbe essere saggiata con nuovi esperimenti (compresi gli RCT, quando possibile), con diverse ipotesi relativamente a R_0 , modalità di trasmissione, letalità, relazione con la mobilità, ecc.

La vaccinazione è uno degli interventi medici con il maggior rapporto benefici/rischi e benefici/costi. Inoltre, la vaccinazione ha una serie di effetti collaterali positivi a livello individuale e di popolazione. I programmi di vaccinazione in Africa hanno storicamente ridotto fortemente la migrazione interna legata alle cattive condizioni di salute. In generale, le vaccinazioni riducono l'onere delle malattie e quindi delle cure ospedaliere e delle spese sanitarie. Un impatto sottovalutato dei vaccini è anche la riduzione dell'uso di antibiotici. Molte infezioni virali, soprattutto nei bambini, vengono trattate in modo inappropriato con gli antibiotici. La resistenza agli antimicrobici (AMR) sta diventando una delle principali minacce per la salute umana, in parte a causa dell'uso nell'allevamento degli animali e in parte per l'uso clinico improprio. Considerando la prevenzione dei ricoveri e delle migrazioni (nei Paesi a basso reddito), la riduzione dell'uso di antibiotici e la prevenzione della resistenza antimicrobica, i vaccini sono associati a grandi impatti economici positivi. Questi aspetti legati ai co-benefici della vaccinazione - anche contro SARS-CoV-2 - dovrebbero essere enfatizzati nella comunicazione al pubblico e considerati nelle stime economiche complessive dei costi e dei benefici dei vaccini. La vaccinazione per agenti diversi da SARS-CoV-2 è di per sé una misura di preparazione.

Cosa manca

Gli esperimenti (compresi gli RCT) sull'efficacia degli interventi non farmacologici (ad esempio, la chiusura delle scuole) dovrebbero essere condotti più frequentemente. Le meta-analisi delle prove dovrebbero essere aggiornate regolarmente da istituzioni internazionali e nazionali.

Abbiamo bisogno di stime sistematiche basate sull'evidenza di tutti i co-benefici dei vaccini, per la salute della popolazione, l'occupazione, lo sviluppo economico dei paesi a basso reddito e la lotta alla resistenza agli antimicrobici.

Referenze chiave

1. WHO. Recommendations for national SARS-CoV-2 testing strategies and diagnostic capacities. WHO-2019-nCoV-lab-testing-2021.1-eng
2. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 testing strategies and objectives. 15 September 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. EU Laboratory Capability Monitoring System (EULabCap) – Report on 2018 survey of EU/EEA country capabilities and capacities. Stockholm: ECDC; 2020.
4. Leitmeyer KC, Espinosa L, Broberg EK, Struelens MJ; ECDC National Focal Points. Automated digital reporting of clinical laboratory information to national public health

- surveillance systems, results of a EU/EEA survey, 2018. *Euro Surveill.* 2020 Oct;25(39):1900591.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. The EU experience in the first phase of COVID-19: implications for measuring preparedness. Stockholm: ECDC; 2022.
 6. FitzGerald GA. Rigorous science rather than speed matters most in race for a Covid-19 cure. On a potential vaccine: ‘the air is thick with absurd promissory notes and dates of delivery’. *The Irish Times* - May 5, 2020.
 7. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. *N Engl J Med.* 2016 Jul 7;375(1):65–74.
 8. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med.* 2017 Jul 6;377(1):62–70.
 9. Adaptive Platform Trials Coalition. Adaptive platform trials: definition, design, conduct and reporting considerations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Oct;18(10):797–807.
 10. Goossens H, Derde L, Horby P, Bonten M. The European clinical research response to optimise treatment of patients with COVID-19: lessons learned, future perspective, and recommendations. *Lancet Infect Dis.* 2022 May;22(5):e153–8.
 11. Califf RM, Cavazzoni P, Woodcock J. Benefits of Streamlined Point-of-Care Trial Designs: Lessons Learned From the UK RECOVERY Study. *JAMA Intern Med.* 2022 Dec 1;182(12):1243–4.
 12. Casey JD, Beskow LM, Brown J, Brown SM, Gayat É, Ng Gong M, et al. Use of pragmatic and explanatory trial designs in acute care research: lessons from COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2022 Jul;10(7):700–14.
 13. Horsley A, Brightling C, Davies J, Djukanovic R, Heaney LG, Hussell T, et al. Early-phase clinical trials in a pandemic: learning from the response to COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2022 Jul;10(7):625–7.
 14. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693–704.
 15. Cooper BS, Boni MF, Pan-ngum W, Day NPJ, Horby PW, Olliaro P, et al. Evaluating clinical trial designs for investigational treatments of Ebola virus disease. *PLoS Med.* 2015 Apr;12(4):e1001815.
 16. Adashek JJ, Kurzrock R. Balancing clinical evidence in the context of a pandemic. *Nat Biotechnol.* 2021 Mar;39(3):270–4.
 17. Dean NE, Gsell PS, Brookmeyer R, Crawford FW, Donnelly CA, Ellenberg SS, et al. Creating a Framework for Conducting Randomized Clinical Trials during Disease Outbreaks. *N Engl J Med.* 2020 Apr 2;382(14):1366–9.

Letture aggiuntive

Albiger B, Revez J, Leitmeyer KC and Struelens MJ. Networking of Public Health Microbiology laboratories bolsters Europe’s defenses against infectious diseases. *Front. Public Health* 2018; 6:46. doi: 10.3389/fpubh.2018.00046

EC Joint Research Centre- COVID-19 In Vitro Diagnostic Devices and Test Methods Database. Available at: https://joint-research-centre.ec.europa.eu/jrc-news/jrc-one-stop-shop-covid-19-test-information-2022-03-11_en

ECRAID- Base project. Available at: https://www.ecraid.eu/news?field_project_target_id=53

EU Health Security Committee Technical working group on COVID-19 diagnostic tests.
Available at: https://ec.europa.eu/health/health-security-and-infectious-diseases/crisis-management/covid-19-diagnostic-tests_en.

Foundation for Innovative Diagnostics FIND. Available at: <https://www.finddx.org/about/>

Fragkou PC, De Angelis G, Menchinelli G, Can F, Garcia F, Morfin-Sherpa F, Dimopoulou D, Mack E, de Salazar A, Grossi A, Lytras T, Skevaki C, ESCMID COVID-19 guidelines: diagnostic testing for SARS-CoV-2, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.02.011>.

Gravagnuolo AM, Faqih L, Cronshaw C, Wynn J, Klapper P, Wigglesworth M. High throughput diagnostics and dynamic risk assessment of SARS-CoV-2 variants of concern. *EBioMedicine*. 2021 Aug;70:103540. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103540. [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(21\)00333-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00333-9/fulltext)

Hong JM et al. Point-of-care diagnostic tests for tuberculosis disease. *IENCE TRANSLATIONAL MEDICINE* 6 Apr 2022 Vol 14, Issue 639 DOI: 10.1126/scitranslmed.abj4. <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abj4124>

Jansen, K., Knirsch, C. & Anderson, A. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. *Nat Med* **24**, 10–19 (2018). <https://doi.org/10.1038/nm.4465> <https://www.nature.com/articles/nm.4465>

Talic, S, Shah, S, Wild, H, Gasevic, D, Maharaj, A, Ademi, Z, Li, X, Xu, W, Mesa Eguiagaray, I, Rostron, J, Theodoratou, E, Zhang, X, Motee, A, Liew, D & Ilic, D 2021, 'The effectiveness of non-pharmaceutical interventions in reducing SARS-CoV-2 transmission and COVID-19 incidence and mortality: systematic review and meta-analysis', *British Medical Journal (BMJ)*, vol. 2021, no. 375, e068302. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068302> https://www.pure.ed.ac.uk/ws/portalfiles/portal/241291623/bmj_2021_068302.full.pdf

Ziegler T, Moen A, Zhang W, Cox NJ. Global Influenza Surveillance and Response System: 70 years of responding to the expected and preparing for the unexpected. *Lancet*. 2022 Sep 24;400(10357):981-982. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01741-X. PMID: 36154679.

3 Finanziamento di ricerca e sviluppo

3.1. Finanziamento della preparazione

Considerando i suggerimenti di cui sopra, la preparazione comporta costi finanziari aggiuntivi non trascurabili per i sistemi sanitari. I costi aggiuntivi possono derivare da a) l'implementazione di capacità sanitarie incrementali per poter rispondere a potenziali picchi di domanda o b) modelli di fornitura flessibili, in grado di superare rapidamente la destinazione intrinseca, solitamente rigida, delle strutture esistenti. Le strutture flessibili (come i posti letto ospedalieri) sono più efficaci dal punto di vista dei costi rispetto al ricorso alle capacità inutilizzate, ma rappresentano comunque costi aggiuntivi.

I costi della preparazione sono diversi da quelli dell'assicurazione contro eventi avversi, perché devono essere in grado di rispondere a un nuovo scenario epidemiologico dirompente, non solo per consentire il recupero ex post da un danno. La preparazione ha una logica diversa rispetto al modello assicurativo, in quanto comporta una maggiore complessità per preparare strutture flessibili, prevedere modelli organizzativi e competenze professionali future, piuttosto che limitarsi a stimare i rischi e sviluppare algoritmi finanziari a posteriori.

Il punto chiave è l'entità degli investimenti finanziari che una comunità o una società può permettersi o è disposta a investire per la preparazione, definendo la capacità potenziale di reagire a future pandemie. Consideriamo un caso semplice per capire il problema. A fronte di una catena di approvvigionamento globale, è importante stoccare una quantità rilevante di mascherine di protezione FFP2 in un Paese di 60 milioni di abitanti come l'Italia. Ogni anno le mascherine scadono e lo stock di sicurezza nazionale deve essere rinnovato. Per 60 milioni di abitanti potremmo stoccare 600 milioni di mascherine (10 per cittadino), il che significa avere una riserva per dieci giorni se consideriamo un tasso di utilizzo della mascherina di una al giorno, oppure 1,8 miliardi di mascherine (30 per abitante) se vogliamo una rete di sicurezza nazionale che possa durare almeno un mese. Nel primo caso, il sistema sanitario deve spendere 300 milioni di euro all'anno se consideriamo solo 50 centesimi per mascherina (incluso i costi di produzione e di magazzino) o addirittura 900 milioni di euro all'anno se immagazziniamo 30 mascherine per abitante. Naturalmente, potremmo sviluppare altri approcci, come sostenere le industrie nazionali con capacità in eccesso o offrire incentivi per essere pronti a cambiare produzione, avendo investito in impianti di produzione flessibili. Quante società sono politicamente e culturalmente pronte a un simile sforzo finanziario, che significa aumentare la pressione fiscale collettiva o ridurre una quantità coerente di servizi sanitari già in atto? In un certo senso, questo è ancora più difficile che mettere da parte un importo fisso di spesa sanitaria per i servizi di prevenzione, perché nella sanità pubblica di solito abbiamo a che fare con dispositivi visibili (vaccinazioni, educazione sanitaria, ecc.) piuttosto che con eventi futuri invisibili e incerti. Sicuramente c'è spazio per l'analisi costi-benefici, sia per studiare il costo collettivo dei diversi livelli di preparazione, sia per capire quali siano le soluzioni più efficaci ed efficienti (nel nostro esempio: a) rifornirsi sul mercato globale; b) sostenere la capacità inutilizzata nazionale; c) finanziare impianti di produzione flessibili in grado di trasformare il proprio portafoglio di prodotti in base alla domanda del governo). Nella maggior parte delle società democratiche occidentali queste decisioni tendono a essere implicite, al di fuori del discorso pubblico e dell'agenda politica. Ciò comporta una maggiore responsabilità per i pianificatori sanitari di fronte alla decisione cruciale tra maggiori o minori investimenti nella preparazione e una riduzione equivalente degli attuali servizi sanitari. È ovviamente vero che alcuni investimenti (competenze aggiuntive, governance o accordi istituzionali più efficienti, più reti cliniche) forniscono un valore aggiunto immediato anche per le attività ordinarie, ma questo non è vero per tutti gli investimenti di preparazione, poiché alcuni comportano chiaramente un aumento dei costi senza effetti positivi al di fuori del periodo pandemico.

Il finanziamento della preparazione è stato discusso da altri, in particolare dalla Commissione Lancet su COVID-19 (1). Come suggerito dalla Commissione Lancet, il Fondo sanitario globale è fondamentale per garantire il finanziamento della ricerca sulle malattie infettive e richiederebbe esborsi annuali dell'ordine di 60 miliardi di dollari all'anno (circa lo 0,01% del PIL dei Paesi ad alto reddito). Secondo la Commissione, il finanziamento annuale raccomandato di 60 miliardi di dollari sarebbe ripartito approssimativamente come segue: prodotti di base, 20 miliardi di dollari all'anno; preparazione alle pandemie, 15 miliardi di dollari all'anno; sostegno ai sistemi sanitari primari, 25 miliardi di dollari all'anno.

Esigenze immediate di finanziamento e di sviluppo delle capacità

È necessario accelerare, coordinare e migliorare la ricerca traslazionale nella risposta alle pandemie, compresa la valutazione delle prestazioni e dell'utilità dei dispositivi diagnostici per la cura e il controllo delle malattie emergenti. I finanziamenti per la ricerca in materia di preparazione e di risposta alle emergenze dovrebbero essere indirizzati su più fronti. In primo luogo, rafforzare le risorse e le capacità delle reti di laboratori di riferimento per la sanità pubblica, già dedicate alla sorveglianza e all'allarme per le malattie infettive. Ciò dovrebbe basarsi su strutture collaborative di successo nel campo della sanità pubblica, come le reti europee di laboratori nazionali di riferimento e il sistema globale di sorveglianza e risposta all'influenza. Sarà fondamentale che la nuova iniziativa dell'Autorità europea per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie (HERA), volta a lanciare una rete di laboratori di riferimento dell'UE sia complementare e si integri con le reti di sorveglianza e di allarme già esistenti coordinate dall'ECDC e dall'OMS. Inoltre, le reti internazionali di ricerca clinica dovrebbero essere ulteriormente sviluppate e integrate nei piani di preparazione alle pandemie, per attivare gli esperti di microbiologia e di malattie infettive dei centri medici di ricerca al fine di intraprendere immediatamente studi clinici pre-approvati di nuovi dispositivi diagnostici e terapeutici. Esempi di iniziative a sostegno di questi obiettivi sono l'iniziativa FIND, che agisce come Centro di collaborazione dell'OMS per il rafforzamento dei laboratori e la valutazione delle tecnologie diagnostiche, e ECRAID-Base, rete europea di ricerca clinica per le malattie infettive.

I programmi sanitari nazionali devono garantire finanziamenti adeguati, infrastrutture di laboratorio aggiornate e risorse di personale qualificato per fornire sufficienti capacità di test diagnostici e di screening. Sulla base di un esame multidisciplinare delle sfide incontrate nella risposta al COVID-19 all'interno dei loro sistemi sanitari nazionali, regionali e locali, dovrebbero sviluppare ulteriormente e sottoporre a *stress test* le strategie pandemiche e i piani di emergenza, per adattare i test per il contenimento delle epidemie sulla base degli indicatori epidemiologici. Oltre al potenziamento delle capacità dei servizi di laboratorio di microbiologia, anche gli investimenti informatici per l'interoperabilità e la connettività tra i laboratori e i sistemi informativi sanitari sono fondamentali per garantire la segnalazione automatica e in tempo reale dei dati dei test diagnostici ai fini della sorveglianza delle malattie e dell'allerta sanitaria. Le autorità sanitarie dovrebbero attuare programmi di valutazione esterna della qualità, noti anche come esercizi di *proficiency testing*, per garantire l'accuratezza delle procedure nell'intero processo di raccolta dei campioni, di analisi e di refertazione da

parte di tutti i fornitori di servizi. Ciò dovrebbe comprendere laboratori medici certificati e accreditati, nonché distributori e operatori vicini al paziente, come i farmacisti, ove ciò sia attuabile.

3.2. Ruolo della proprietà intellettuale e delle licenze di vaccini e nuovi farmaci

Un argomento correlato ma distinto è quello dei diritti di proprietà intellettuale. La Commissione europea, il governo degli Stati Uniti e altre agenzie hanno finanziato ampiamente la ricerca privata sui vaccini. BioNTech ha ricevuto un finanziamento di 100 milioni di euro dalla Banca europea per gli investimenti e una sovvenzione di 375 milioni di euro dal governo tedesco. È stato stimato che l'NIH ha speso 17,171 miliardi di dollari tra il 2000 e il 2019 per le piattaforme vaccinali, di cui circa 943 milioni di dollari sono stati spesi per i vaccini a mRNA e altri 757 milioni di dollari per i vaccini mirati alle malattie causate dai betacoronavirus (1). I finanziamenti del governo statunitense per le sperimentazioni cliniche del vaccino Moderna hanno totalizzato altri 4,9 miliardi di dollari nel 2020. Pur avendo avuto un ruolo decisivo nel finanziare lo sviluppo di questi vaccini, i governi non hanno beneficiato dei profitti, acquistando di fatto i vaccini da queste aziende su base commerciale. I governi non hanno ancora studiato modalità adeguate per gestire la proprietà intellettuale che cofinanziano, ovvero un'alternativa alla privatizzazione dei profitti. Affrontare l'accesso agli utili da parte dei governi sarebbe un modo per superare il problema delle licenze per vaccini e nuovi farmaci.

Referenze chiave

- (1) Sachs JD, Karim SSA, Akinin L, Allen J, Brosbøl K, Colombo F, Barron GC, Espinosa MF, Gaspar V, Gaviria A, Haines A, Hotez PJ, Koundouri P, Bascuñán FL, Lee JK, Pate MA, Ramos G, Reddy KS, Serageldin I, Thwaites J, Vike-Freiberga V, Wang C, Were MK, Xue L, Bahadur C, Bottazzi ME, Bullen C, Laryea-Adjei G, Amor YB, Karadag O, Lafortune G, Torres E, Barredo L, Bartels JGE, Joshi N, Hellard M, Huynh UK, Khandelwal S, Lazarus JV, Michie S. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2022 Oct 8;400(10359):1224-1280.

4. Scienze sociali

4.1. Vulnerabilità ed equità

La vulnerabilità alle malattie infettive (in particolare nel corso di una pandemia) ha diverse radici. Una è clinica, legata a condizioni patologiche preesistenti (vedi sopra "sindemia"). Altre sono legate a gradienti economici, sociali, professionali, residenziali o educativi. I migranti irregolari, i lavoratori in ambienti malsani e affollati, le persone non istruite, i lavoratori e i professionisti a stretto contatto con il pubblico, ecc. sono tutte categorie di cui sappiamo poco. Dobbiamo identificare i sottogruppi della popolazione con diverse suscettibilità come parte della preparazione. Come possiamo raggiungerli, prepararli, educarli a riconoscere i sintomi e mettere a loro disposizione prevenzione e assistenza medica? Inoltre, come si può preparare il sistema sanitario ad affrontare congiuntamente le predisposizioni cliniche e sociali? Ciò implica una stretta collaborazione tra il sistema sanitario e quello di sicurezza sociale.

Particolarmente preoccupanti sono le persone che, anche nelle società sviluppate, non possono essere raggiunte o identificate dalle strutture amministrative, come i migranti irregolari o gli individui volontariamente disconnessi dalla società.

Sebbene vi siano molte ricerche sulle cause e sugli effetti delle disuguaglianze sociali nella salute, le conoscenze sugli approcci che possono attenuarne l'impatto sono limitate.

Cosa manca

L'interoperabilità di diversi sistemi informativi sanitari e non sanitari è un primo passo essenziale per collegare le informazioni sulla vulnerabilità a livello clinico (ad esempio, attraverso le cartelle cliniche, compresa la medicina generale) e a livello sociale. L'identificazione dei soggetti più vulnerabili è legata all'accesso a informazioni di buona qualità a livello di popolazione per focalizzare l'azione preventiva e mettere in pratica l'universalismo proporzionale.

4.2. Comunicazione, esitazione vaccinale

Si stima che nel 2011 l'americano medio sia stato esposto a una quantità di informazioni cinque volte superiore a quella del 1986: l'equivalente di 175 giornali quotidiani. Ogni giorno, solo nel nostro tempo libero, elaboriamo 34 gigabyte, equivalenti a 100.000 parole. Questo supera di gran lunga la nostra capacità di elaborare le informazioni e rende la nostra attenzione ai problemi selettiva e potenzialmente distorta.

"L'informazione personalizzata è un'estensione naturale dei media esistenti. Per la vostra dose quotidiana di informazioni, potete abbonarvi a diverse agenzie e lasciare che un software o una persona umana le selezioni per comporre il vostro giornale quotidiano completamente personalizzato" (Bill Gates, 1995).

Tuttavia, lasciare che qualcuno filtri le informazioni per noi in base al nostro profilo sui social media ci porta a racchiuderci in "bolle" o *camere dell'eco*, il che porta a canalizzare i nostri interessi ed evita l'esperienza formativa di opinioni e interessi eterogenei. Il processo decisionale è la sintesi di prove e valori, e questa sintesi può essere fatta solo in una "agorà" libera in cui fatti e opinioni vengono confrontati liberamente.

È necessario formare preventivamente esperti nella comunicazione di messaggi di salute pubblica e coordinare i messaggi a livello nazionale e internazionale. Messaggi variabili e incoerenti hanno minato il rispetto delle precauzioni di salute pubblica e alimentato lo scetticismo sulla sicurezza e l'efficacia dei vaccini, il distanziamento sociale, l'uso di mascherine e, in generale, di comportamenti sicuri negli ambienti sociali e di lavoro. I leader della sfera politica, sociale, culturale, religiosa e civile possono e devono svolgere un ruolo importante nella diffusione e nella comunicazione di informazioni corrette.

Da COVID-19 abbiamo imparato che la pandemia non si affronta adeguatamente solo sulla base di dispositivi tecnologici come i vaccini. Senza una solida organizzazione e coesione sociale, i dispositivi biomedici possono fallire, soprattutto nelle regioni o nei contesti poveri e svantaggiati. Esiste un'enorme lacuna nella comunicazione a tutti i livelli, che deve contrastare l'attuale influenza negativa di molti social media. È necessario rafforzare l'educazione in tutti i

gradi scolastici, basandosi su prove e approcci sperimentali per identificare le modalità di comunicazione più efficaci.

Cosa manca

È necessario un dibattito aperto a livello sociale sull'impatto negativo dei media basati su Internet nel diffondere informazioni distorte, fondate su algoritmi che rafforzano e polarizzano rapidamente i messaggi. Il settore pubblico (sistemi sanitari e di prevenzione) deve passare da uno stile di comunicazione basato principalmente sul rilascio di informazioni dall'alto verso il basso (talvolta percepito come paternalistico) a una modalità che incoraggi la partecipazione del pubblico e contrasti il potente impatto dei social media.

È necessario approfondire l'analisi e la conoscenza dell'origine, della natura, della portata e dei fattori che determinano il negazionismo di fatti ben accertati dalla scienza, e spesso dal senso comune, e dei modi migliori per contrastare la diffusione di messaggi distorti o falsi.

In effetti, tre elementi si intersecano: (1) la diffusione di informazioni false (non solo via Internet), (2) la politicizzazione della risposta ai messaggi sulla salute pubblica e (3) la chiarezza e la coerenza della messaggistica sulla salute pubblica. Per quanto riguarda l'ultimo punto, il pubblico deve essere educato a capire che aggiornare le informazioni quando emergono nuove prove è esattamente ciò che è corretto dal punto di vista scientifico.

Il problema della politicizzazione comprende non solo i consigli dei politici populistici di ignorare i messaggi sulla salute pubblica, ma anche l'incapacità del pubblico di fidarsi del proprio governo e quindi dei vaccini - questo era vero negli Stati Uniti, ma per ragioni diverse anche in Cina. Abbiamo bisogno di una buona scienza - che comprenda psicologia, scienze sociali e scienze politiche - per capire perché le persone si comportano in certi modi e per saggiare le migliori strategie per mitigare questi danni.

Il ruolo dei leader delle diverse comunità, comprese quelle religiose, nel contribuire alla comunicazione con la popolazione è stato ampiamente discusso. Importanti contributi sono giunti dai gruppi di lavoro istituiti dalla Commissione europea sulla gestione strategica delle crisi, tra cui una dichiarazione sui valori di fondo sottostanti.

4.2. Comunicazione della preparazione

La preparazione stessa deve essere ben comunicata. Se si verifica un nuovo focolaio che rischia di diventare un'epidemia o una pandemia, le autorità del Paese dovrebbero disporre di un piano temporalizzato, che preveda diverse fasi di intervento a seconda dello stadio e dell'evoluzione prevista dell'epidemia/pandemia, come ad esempio (in assenza di un vaccino): fase I: controlli alle frontiere; misure per rallentare la mobilità ed evitare la congestione fisica dei luoghi; allerta negli ospedali; fase II: chiusure limitate dei settori che hanno dimostrato di contribuire in modo significativo alla diffusione virale; adozione di interventi non farmacologici; fase III: lockdown. L'applicazione dovrebbe diventare sempre più rigorosa con l'aggravarsi della pandemia. La popolazione dovrebbe essere informata di queste fasi e allertata, in modo da non essere colta di sorpresa e da garantire una maggiore adesione.

4.4. Etica

Quando il rischio di danni ad altri è sufficientemente grave, i governi possono stabilire che il diritto di tutti gli individui a una buona salute prevalga sull'autonomia decisionale di un singolo individuo (ad esempio, non indossare una mascherina).

Alcune questioni etiche dovrebbero essere chiarite in anticipo, anche se è improbabile che si raggiunga un consenso universale. Linee guida per il triage nei reparti di emergenza in caso di dispositivi terapeutici insufficienti dovrebbero essere fornite dopo una discussione approfondita. Discussioni simili dovrebbero essere promosse (ad esempio in focus group) su altre questioni eticamente rilevanti:

- Equità in caso di chiusure (quali gruppi sociali sono colpiti; danni a lungo termine vs. benefici a breve termine, come nel caso della chiusura delle scuole).
- Disparità per età, etnia e sesso nell'assegnazione di interventi non farmacologici e altre risorse
- Equilibrio tra diritti individuali e misure di sanità pubblica.

Lecture aggiuntive

Dzau V et al Closing the global vaccine equity gap: equitably distributed manufacturing. *The Lancet* 2022; 399, ISSUE 10339, P1924-1926, MAY 21, 2022
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00793-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00793-0/fulltext)

European Commission. Strategic crisis management in the EU, 2022
https://research-and-innovation.ec.europa.eu/strategy/support-policy-making/scientific-support-eu-policies/group-chief-scientific-advisors/strategic-crisis-management-eu_en

European Commission. Statement Values in times of crisis: Strategic crisis management in the EU, by The European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE), 22 November 2022.

Lazarus J. Revisiting COVID-19 vaccine hesitancy around the world using data from 23 countries in 2021. *Nature communications* 2022; volume 13: 3801 <https://www.nature.com/articles/s41467-022-31441-x>

Conclusioni

"Cosa è andato storto"

Un'ampia indagine in diverse parti del mondo dovrebbe essere promossa dalle accademie scientifiche nazionali, per capire cosa è andato storto nella gestione dell'epidemia. Lo scopo non sarà quello di identificare i singoli colpevoli, ma di capire gli errori scientifici e organizzativi che devono essere affrontati in vista delle prossime pandemie. Di recente è emerso che in Cina sono stati commessi errori considerevoli nella prevenzione del COVID-19, vale a dire una stretta chiusura non accompagnata da una vaccinazione di massa sufficiente ed efficace, che ha lasciato un'ampia fascia della popolazione suscettibile al virus quando le misure di isolamento sono state interrotte - con un potenziale rischio di nascita di nuove varianti

e, soprattutto, di morti evitabili. Inoltre, la geopolitica associata al fatto di non accettare l'uso di vaccini più efficaci perché realizzati altrove è una lezione da meditare.

Raccomandazioni sono state fornite da diversi organismi e gruppi di scienziati. Ad esempio, una dichiarazione di consenso di Lazarus et al. (1), includeva le raccomandazioni più importanti. In questo studio, basato su un approccio Delphi, un gruppo multidisciplinare di 386 accademici, istituzioni sanitarie, organizzazioni non governative, governi e altri esperti nella risposta alla COVID-19 provenienti da 112 Paesi è stato chiamato a raccomandare azioni specifiche per porre fine alla pandemia (la dichiarazione include la maggior parte delle stesse raccomandazioni elencate nel presente documento).

La gestione delle sfide che abbiamo identificato potrebbe essere organizzata dall'OMS, sfruttando il suo ruolo unico nello stabilire norme di comportamento globale (ad esempio, condivisione di dati, accordi di trasferimento di materiali, protocolli comuni di ricerca e revisioni etiche). La governance di questa complessa impresa trarrebbe grande beneficio anche dal coinvolgimento delle organizzazioni mediche e scientifiche di tutto il mondo. Un esempio è un rapporto tecnico dell'ECDC che presenta un'analisi incentrata su tre questioni (test e sorveglianza, coordinamento del settore sanitario e comunicazione del rischio di emergenza) durante la prima fase della pandemia COVID-19 in Croazia, Finlandia, Germania, Italia e Spagna.

Referenze chiave

- (1) Lazarus et al, A multinational Delphi consensus to end the COVID-19 public health threat. *Nature*. 2022 Nov;611(7935):332-345. doi: 10.1038/s41586-022-05398-2. Epub 2022 Nov 3

Letture aggiuntive

ECDC: The EU experience in the first phase of COVID-19: implications for measuring preparedness. ECDC technical report, 2022

The Independent Panel : COVID-10 : make it the last pandemic.
<https://theindependentpanel.org/>

Membri del gruppo di lavoro

Paolo Vineis, Imperial College di Londra, coordinatore

Giovanni Bussolati, Università di Torino

Matthew Fisher, Imperial College di Londra

Garret FitzGerald, Università della Pennsylvania

Giuseppe Ippolito, Direttore Generale della Ricerca e Innovazione, Ministero della Salute, Roma

Massimo Livi Bacci, Università di Firenze

Francesco Longo, Università Bocconi, Milano

Rino Rappuoli, Centro nazionale antipandemico

Giuseppe Remuzzi, Direttore, Istituto Mario Negri, Milano

Melanie Saville, CEPI, Londra

Marc Struelens, Università libera di Bruxelles, ex-ECDC

I pareri espressi dalle Commissioni Lincee rientrano nella loro autonoma responsabilità.