

Le prove dal mondo reale

per le scelte di sanità pubblica

La complessità dei programmi vaccinali

I programmi vaccinali negli ultimi decenni sono stati esposti ad un progressivo e costante incremento del livello di complessità. Ciò è stato legato sia alla disponibilità di molte nuove vaccinazioni che alla possibilità di scegliere più vaccini, magari basati su piattaforme diverse, per la prevenzione della stessa malattia. Ci si è lasciati, dunque, alle spalle il tempo in cui la scelta di un vaccino era quasi obbligata e gestita in condizioni di quasi monopolio.

La sanità pubblica, inoltre, si trova ad affrontare una nuova sfida legata all'espansione del target dei programmi vaccinali che si sposta sempre di più verso l'adulto fragile e l'anziano. La messa a punto del cosiddetto "calendario per la vita" se da un lato offre l'enorme vantaggio di aumentare le opzioni di prevenzione ben al di là dell'infanzia e dell'adolescenza, dall'altro impone la necessità di impostare valide metodiche di valutazione soprattutto in termini di costo-efficacia. Se infatti il calendario vaccinale dell'infanzia, pur includendo numerosi vaccini, si rivolge a poco più di una coorte di nascita, l'offerta vaccinale dell'adulto ha il suo bacino in una popolazione enormemente più numerosa.

In definitiva, il decisore di sanità pubblica deve oggi confrontarsi con l'aumento della complessità, l'ampliamento della popolazione che può fruire delle vaccinazioni e, non ultimo, con l'aumento sostanziale dei prezzi dei vaccini, in parte giustificabile con il livello tecnologico delle nuove piattaforme di produzione. È importante dunque che il processo decisionale sia supportato da una metodologia robusta. L'health technology assessment (hta) mette a disposizione del decisore una cornice di valutazione solida che permette di sintetizzare le evidenze scientifiche disponibili pesandole con aspetti etici, sociali e legali, agendo così da ponte fra scienza e politica sanitaria.

Dimostrare la superiorità o l'inferiorità del nuovo vaccino

Un tipico processo di hta su una vaccinazione parte con la valutazione sistematica delle evidenze disponibili sulla epidemiologia della malattia e sugli aspetti di sicurezza ed efficacia dei vaccini in uso, per poi passare alle successive valutazioni fra cui quelle tipicamente farmaco-economiche. La disponibilità di evidenze robuste su efficacia e sicurezza dei vaccini in questione rappresenta la base del processo. Come in ogni approccio sistematico di valutazione delle evidenze, i trial clinici randomizzati sono considerati il gold standard per la produzione di dati di elevata qualità. In campo vaccinale, però, la disponibilità di trial clinici randomizzati è spesso limitata e la base di conoscenze per alimentare un processo decisionale più complesso non è sempre sufficiente. Gli studi clinici disponibili sono infatti quasi sempre con-



Pier Luigi Lopalco

*Dipartimento di medicina sperimentale
Università del Salento*

dotti nella fase di autorizzazione del prodotto e spesso per questa fase gli outcome richiesti si limitano all'immunogenicità indotta dal vaccino e a criteri di non-inferiorità rispetto a prodotti già licenziati. Prendendo ad esempio i nuovi vaccini influenzali potenziati, le agenzie regolatorie richiedono prioritariamente questa tipologia di studi che dimostrino la non inferiorità o la superiorità del nuovo vaccino in termini di immunogenicità nei confronti dei vaccini standard in uso. Dati di efficacia clinica nei confronti dell'influenza accertata in laboratorio non sono sempre disponibili nella fase pre-marketing. Ecco perché oggi un processo decisionale che possa portare al miglior livello possibile di appropriatezza vaccinale non può prescindere dai dati derivanti dagli studi post-marketing.

È prudente usare il condizionale perché l'utilizzo delle evidenze dal mondo reale rappresenta sicuramente un'opportunità, ma non è scevro da rischi.

In questo panorama le valutazioni di campo condotte in condizioni di utilizzo reale, le cosiddette real world evidence, potrebbero assumere quindi un'importanza addirittura superiore alle prove di efficacia e sicurezza ottenute in condizioni di sperimentazione clinica. È prudente usare il condizionale perché l'utilizzo delle evidenze dal mondo reale rappresenta sicuramente un'opportunità, ma non è scevro da rischi. I vantaggi sono abba-

stanza chiari: le prove di evidenza derivanti dall'analisi di dati ottenuti da popolazioni molto vaste hanno una potenza statistica alta, sono espressione della funzionalità di un vaccino in condizioni reali e, cosa non secondaria per vaccini stagionali come quelli contro l'influenza, possono essere valutati nell'arco di diverse stagioni. Il rischio maggiore di tali studi è altrettanto palese: la mancanza di randomizzazione nella selezione delle popolazioni da confrontare può portare a distorsioni nell'analisi che difficilmente possono essere controllate in fase di analisi con tecniche statistiche per quanto sofisticate.

Valorizzare gli studi di qualità

Dobbiamo dunque rinunciare a usare nel processo decisionale gli studi real world per il rischio potenziale di bias? Certamente no ma, essendo consapevoli di tali limiti, dobbiamo dare valore agli studi di elevata qualità. Infatti, anche in condizioni real world, è possibile utilizzare disegni di studio che ne aumentino la validità interna. Anche in condizioni non sperimentali si può addirittura disegnare studi randomizzati, come nel caso del trial Danflu¹, in cui 34mila cittadini danesi sono stati randomizzati in due gruppi per il confronto di un vaccino influenzale ad alto dosaggio con un vaccino quadrivalente tradizionale.

Nonostante i potenziali vantaggi degli studi clinici real world di elevata qualità, nel nostro Paese la loro conduzione è spesso ostacolata a causa di una applicazione forse estremamente restrittiva della normativa sull'utilizzo dei dati personali. È sentita oggi come urgente da molti epidemiologi una riflessione su come poter utilizzare le diverse basi di dati sanitari raccolti con finalità amministrative per generare real world evidence, che oggi sarebbe una base indispensabile per prendere decisioni nel campo dei programmi di prevenzione. ■

1. Niklas Dyrby Johansen ND, Modin B, Nealon J, et al. A pragmatic randomized feasibility trial of influenza vaccines. *NEJM Evid* 2023;2:EVIDoa2200206.

Real world evidence. Evidenze generate dal monitoraggio dei pazienti stessi, dai registri di patologia, dalle cartelle cliniche elettroniche e, in prospettiva, dai big data. In Italia, questi dati sono raccolti principalmente attraverso sistemi informativi sanitari. È importante organizzare queste informazioni in modo logico per ottenere prove valide. L'interesse per le real world evidence nasce dalla necessità di avere informazioni sui benefici e la sicurezza dei presidi terapeutici effettivamente osservati nel mondo reale. Per produrre questa tipologia di prove è necessario disporre di dati tratti dal mondo reale e di metodi robusti in grado di estrarne contenuti informativi. Enfatizzare il ruolo dei real data e delle real world evidence per una corretta governance è oggetto di discussione. •