

Sulla ricerca clinica nella fase di emergenza

In tempi record si è fatto un lavoro di qualità per produrre conoscenza e supportare il sistema salute

Puntare alla tempestività più che al massimo rigore metodologico può fare la differenza in una situazione di emergenza. Lo abbiamo sperimentato al Pascale di Napoli nel pieno della bagarre covid-19, quando alla paura si aggiungevano l'incertezza e l'urgenza di una cura. Erano i giorni in cui i media mostravano le immagini delle fila di camion con le bare dei pazienti deceduti negli ospedali di Bergamo, allo stesso tempo cresceva l'interesse (non solo mediatico) per un farmaco che sembrava migliorare l'andamento delle polmoniti che possono complicare gravemente il decorso della covid-19. Le prime osservazioni in alcuni pazienti trattati con il tocilizumab, immunosoppressore indicato per l'artrite reumatoide, facevano sperare di avere identificato una cura salvavita. Per dimostrarlo servivano delle prove di efficacia e sicurezza.

Abbiamo così deciso di disegnare uno studio prospettico a braccio singolo sull'impiego del tocilizumab in pazienti covid-19 con polmonite. Grazie al decreto "Cura Italia" che dettava misure eccezionali in materia di sperimentazione clinica dei medicinali e dei dispositivi i tempi di approvazione sono stati brevi. Tocivid-19 è stata la prima sperimentazione accademica covid-19 approvata in Italia. Dal 19 al 24 marzo, abbiamo arruolato 1200 pazienti di 185 centri clinici. Il 30 aprile abbiamo fornito all'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) i dati sulla sicurezza del farmaco. Il 4 maggio abbiamo congelato il database dal quale proviene la prima parte di analisi, alla cui pubblicazione stiamo lavorando in queste settimane. Credo che queste tempistiche (indipendentemente dai risultati dello studio) rappresentino un record che senz'altro avremmo voluto evitare, ma che andrà a costituire un patrimonio positivo per il paese quando non saremo più in emergenza.

Certamente ha fatto la differenza il lavoro di équipe e il clima di forte sinergia e collaborazione che, nonostante le difficoltà del momento, si è creato tra colleghi con un background diverso e anche tra ricercatori e istituzioni alle quali va riconosciuto un forte impegno. La Commissione tecnico scientifica dell'Aifa ha lavorato sul protocollo con contributi di altissimo valore; il Comitato etico dell'Istituto nazionale per le malattie infettive Spallanzani di Roma che ha subito visionato la documentazione, avviando valutazioni separate e congiunte e votando in seduta notturna.

Delle riflessioni su questa esperienza che non avevamo previsto sono doverose.



Francesco Perrone
Direttore
Unità sperimentazioni
cliniche
Istituto nazionale
tumori Irccs Fondazione
G. Pascale
Napoli

Prima riflessione. Il razionale biologico dietro il tocilizumab era forte e ragionevole ma non per questo garanzia di risultati positivi. Abbiamo avviato questa sperimentazione con il massimo della speranza e con quella giusta dose di scetticismo che ritengo ogni ricercatore debba avere nella conduzione di una sperimentazione prospettica di un farmaco.

Con tutti i limiti di uno studio di fase 2 a braccio singolo, Tocivid-19 ha fornito una stima della "possibile" efficacia del farmaco in termini di riduzione della mortalità dei pazienti con polmonite da covid-19. Ora serviranno degli studi randomizzati per avere una conferma definitiva.

Ma, insieme al risultato scientifico, ho l'orgoglio di avere contribuito al risultato sociale di supporto per il Servizio sanitario nazionale (Ssn); la sperimentazione clinica poteva produrre conoscenza mettendo ordine in una pratica clinica diventata caotica a causa della pressione che la pandemia imponeva. Emergeva in quei giorni un diffuso impiego off-label del tocilizumab, che la Roche distribuiva gratuitamente alle regioni che ne facevano richiesta, e migliaia di pazienti sarebbero stati trattati senza poter raccogliere in modo strutturato informazioni utili per la conoscenza (le numerose pubblicazioni o pre-pubblicazioni non solo italiane di più o meno piccole casistiche, analizzate in assenza di qualunque ipotesi statistica a priori, ne sono la testimonianza).

Credo, quindi, che meriti una riflessione la duplice funzione – produzione di conoscenza e strumento sociale – dimostrata dalla sperimentazione clinica nella gestione dell'epidemia in Italia.

Seconda riflessione. Tutto questo non sarebbe stato raggiunto se non avessimo agito tempestivamente nella fase ascendente dell'epidemia rinunciando però al rigore del trial randomizzato che è il metodo di sperimentazione d'eccellenza. Se avessimo scelto di prenderci del tempo per disegnare uno studio perfetto, a prova di bomba, per i massimi cultori della sperimentazione clinica, ci saremmo ritrovati a fallire l'obiettivo di conoscenza e supporto e forse ci saremmo ritrovati nell'impossibilità di completare la sperimentazione perché nell'arco di poche settimane – fortunatamente – la curva dei contagi è scesa e con essa il numero dei pazienti arruolabili. Per esempio, il trial randomizzato Recovery – che apprezzo molto – si è posto il quesito clinico dell'efficacia del tocilizumab alla fine di aprile, forse troppo tardi, con il pericolo di rivelarsi un bellissimo esercizio di sperimentazione clinica ma di scarsa efficienza in termini di produzione di risultati. Purtroppo, questa considerazione si è già rivelata vera per il primo studio randomizzato cinese, che, per quanto se ne sa, ha fallito il suo obiettivo di arruolamento, come già accaduto in Cina per sperimentazioni su altri farmaci.

Ho sempre sostenuto che la sperimentazione randomizzata sia l'unica che conta per produrre prove di efficacia e continuo a crederlo, eppure mi sono ritrovato a mettere anima e corpo in una sperimentazione non randomizzata. Lo rifarei. Non metto in discussione la necessità degli studi randomizzati, quelli veri, con obiettivi solidi, e so anche che potrei essere facilmente frainteso da ricercatori in cerca di risultati rapidi e superficiali, ma questa esperienza mi ha imposto di contestualizzare e riconsiderare le mie visioni concettuali e metodologiche. Stavolta non me la sentivo di randomizzare, perché non sarebbe stato operativamente fattibile né eticamente accettabile: non c'era la necessaria equipoise del ricercatore e c'era una cruciale domanda sociale di aiuto, non c'era tempo per una decisione condivisa e responsabile.

Terza riflessione. Di fatto abbiamo condotto una sperimentazione accademica senza un finanziamento dedicato. Anzi, la ricerca di finanziamenti mi è sembrata per niente prioritaria nel momento in cui abbiamo disegnato lo studio, e verosimilmente non sarebbe servita a molto, tenuto conto che in pieno lockdown non avremmo potuto acquistare granché. In quei giorni si doveva agire solo utilizzando le risorse già disponibili, e il valore reale della carta moneta era prossimo allo zero. La gratuità del farmaco spedito dalla Roche e l'impiego di una piattaforma informatica che già disponevamo ci hanno permesso di azzerare i costi. Ovviamente non sfugge che Tocivid-19 abbia avuto un costo che è quantificabile dagli stipendi di oltre quindici dipendenti di una struttura pubblica (ivi inclusi i biostatistici della Università della Campania con cui collaboriamo da tempo immemore) che per due mesi hanno lavorato incessantemente sulla sperimentazione, per più di dieci ore al giorno, anche il sabato e la domenica. Fa riflettere la notizia circolata in questi giorni che lo studio randomizzato della Roche (con soli 330 pazienti) sullo stesso farmaco abbia un finanziamento di 25 milioni di dollari. Questo significa che – dovendo fare una stima di budget – il nostro studio, avendo arruolato molti più pazienti, dovrebbe valere 25 milioni di dollari moltiplicato per sette? Naturalmente la mia domanda è una provocazione. Credo che dovremmo da una parte correggere i costi eccessivi della sperimentazione a fini regolatori e dall'altra rivalutare i finanziamenti che servono per la ricerca accademica riconoscendone anche il controvalore economico. Se grazie al preesistente in condizioni di emergenza la ricerca accademica è stata in grado di produrre conoscenza e supportare il Ssn, come abbiamo dimostrato, i soldi pubblici andrebbero investiti per costruire, in tempo di pace, un'infrastruttura della ricerca accademica più solida al fine di potenziarne la capacità di produrre sperimentazione. Non possiamo limitarci a fare gli scongiuri. Se c'è alla base un sistema e una rete sulle quali poter contare, si è già pronti a produrre conoscenza, anche in tempi di emergenza; e a quel punto, forse, è anche possibile ragionare su quale sia il disegno ottimale dello studio.

Questo mi fa sperare che i prossimi mesi siano quelli nei quali si possa avviare una riflessione sulla sperimentazione accademica e lavorare per rinforzare il sistema della ricerca, per essere più pronti la prossima volta e anche per andare meglio nella routine della sperimentazione clinica "normale", quella alla quale ci auguriamo tutti di tornare al più presto. ■