

Farmaci, sperimentazioni, registri, nei tempi dell'emergenza del coronavirus

MASSIMO FONTANA¹, GIOVANNA ZUINI¹, ANTONIO ADDIS², FEDERICO MARCHETTI³

¹Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca; Fondazione Monza Brianza per il Bambino e la sua Mamma

²Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma

³UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

Come la pandemia da Covid-19 ci costringe a ripensare l'utilità della sperimentazione clinica e di ciò che è essenziale perché sia efficace per la buona pratica clinica.

Tutti (o quasi) conosciamo il *trial* clinico, cioè lo strumento che la Comunità scientifica si è data per valutare l'effetto di un intervento (per lo più un farmaco anziché un altro o solo placebo, una procedura organizzativa, un tipo di intervento chirurgico, un esame strumentale ecc) in pazienti in cui si ritiene necessario/desiderabile ottenere una modificazione del loro stato. Di fatto, il *trial* clinico è, allo stato attuale, il miglior "ombrello" che abbiamo a disposizione per difenderci da una ricerca non orientata ai reali bisogni dei pazienti.

I PUNTI DEBOLI DEI TRIAL

Non tutti, invece, conoscono i possibili punti deboli di questo strumento¹. Tra questi spicca il cosiddetto "*bias* di pubblicazione", cioè il fenomeno per cui un *trial* sperimentale che riesce a ottenere un risultato "positivo" (ad esempio, la superiorità di un farmaco rispetto a un altro, o al placebo) può avere maggiori probabilità di essere pubblicato rispetto a un *trial* con risultati "negativi" (es. nessuna differenza fra i trattamenti sperimentati). Le cause di questa selezione sono molteplici, alcune sono "fisiologiche" e in buona fede (è probabile che l'*Editor* della Rivista giudichi più "ap-

DRUGS, CLINICAL TRIALS, REGISTERS, IN THE TIMES OF THE CORONAVIRUS EMERGENCY

(Medico e Bambino 2020;39:Articolo in anteprima)

Key words

COVID-19, Emergency phase, Clinical trials, Treatment

Summary

COVID 19 force us to deal with the urgent need to find clinical answers in an area where, unfortunately, we still have therapies with no evidence of efficacy and safety. In any case, the doctor must make decisions and face the dilemma of immediately using any therapeutic options that has some plausibility of treatment or instead making clinical trial. However, the latter require formal steps and procedures. How do we understand which of these are essential and necessary? Is it really important to register the new clinical trials on the official platforms? Is this an unnecessary bureaucratic passage that we can avoid during the emergency phase? In this article, we try to answer these questions by also addressing other critical issues related to clinical trials, at a time when the good rules of clinical research must not represent an obstacle to accessing the best available treatments.

petibile" un *trial* positivo rispetto a uno negativo - ricordate?: "un cane che morde un uomo non è una notizia, ma un uomo che morde un cane..."), ma altre possono essere francamente fraudolente. Infatti, dopo aver visto 2, 3, 4, *trial* positivi di un farmaco e nessuno, o quasi, negativo, il lettore (cioè tutti noi) si convince della superiorità di quel farmaco, ricavandone un'indicazione clinica distorta. Ne consegue che lo *sponsor* del farmaco ha tutto l'interesse a veder pubblicati i *trial* positivi, lasciando invece nel cassetto quelli negativi.

IL SIGNIFICATO DELLA REGISTRAZIONE

Nel tempo, la Comunità scientifica ha messo in atto diverse contromisure per contrastare il *bias* di pubblicazione. Una delle più interessanti ed efficaci è il cosiddetto "obbligo di registrazione" del *trial*, vale a dire l'obbligo di dare comunicazione a un'Agenzia indipendente della "intenzione" di condurre quel *trial*. Questa comunicazione deve essere fatta prima dell'inizio del *trial* e deve contenere tutti gli elementi necessari a valutare il *trial* stesso (disegno sperimentale, fi-

nanzamenti ecc), nonché il tempo previsto per la conclusione, trascorso il quale il *trial* viene etichettato come CON o SENZA risultati, ma comunque “non rimane nel cassetto”. La *Tabella I* riporta il panorama che riguarda la sperimentazione clinica su determinati principi attivi di uso comune nella pratica clinica pediatrica.

L'importanza di questa registrazione va anche oltre il solo *bias* di pubblicazione. Infatti, presso l'Agenzia viene a costituirsi un *database* di pubblico accesso (“Registro”) che può consentire, ad esempio, a chi progetta un *trial* di verificare se sono in corso o si sono conclusi *trial* simili, oppure a gruppi di pazienti interessati (es. portatori di malattie rare) di venire a conoscenza di progetti di studi che possono riguardarli.

Di fatto, oggi la registrazione ha assunto un'importanza che supera gli aspetti “organizzativi” per entrare invece in quelli “etici”. Risale almeno al 2005 la dichiarazione con cui gli *Editor* delle 11 principali Riviste biomediche concordano di non accettare per la pubblicazione alcun *trial* che non sia stato in precedenza registrato²³; e probabilmente tale *trial* non sarebbe preso in considerazione neppure dai Comitati Etici a cui viene proposto.

L'intera materia è comunque in evoluzione. Un recente lavoro ha analizzato gli oltre 300.000 *trial* registrati nel più grande *database* del mondo (www.ClinicalTrials.gov - gratuito e di utilizzo molto semplice) estraendone 4209⁴. Di questi, però, meno della metà rispetta la normativa prevista dalla FDA (la ben nota *Food and Drug Administration* a cui è in carico la gestione del *database* per conto del NIH - *National Institute of Health*). Le maggiori criticità sembrano concentrarsi nel rispetto dei tempi prefissati per la presentazione dei risultati (di norma un anno dalla conclusione del *trial*). Pur essendo previste multe “salate” per i ritardatari, non sembra che la loro efficacia sia ottimale, e probabilmente spetta al lettore (cioè a tutti noi, se crediamo nella loro utilità per valutare la ricerca scientifica) sostenere i Registri, e il miglior modo per farlo è utilizzarli spesso.

PROPORZIONE DI TRIAL REGISTRATI IN BAMBINI (TRIAL “DI INTERVENTO”), RELATIVI AD ALCUNE MOLECOLE DI USO COMUNE, PER I QUALI VENGONO PRESENTATI I RISULTATI

Molecola	N. trial totali	N. trial CON risultati	% trial CON risultati
Albuterolo	88	30	34,1%
Amoxicillina	64	3	4,7%
Ceftriaxone	28	2	7,1%
FANS	43	10	23,3%
Probiotici	317	18	5,7%
Steroidi	308	53	17,2%
Tutti	46557	6876	14,8%

Tabella I. Elaborazione da www.ClinicalTrials.gov - marzo 2020.

Una registrazione a tutela del paziente?

Domanda forse un po' retorica e anche un po' scontata. La dimostrazione provata di quello che facciamo è la migliore garanzia per il bene del paziente; dove non esistono certezze, i dubbi e le perplessità (che fanno parte del nostro lavoro quotidiano) andrebbero sempre esplicitati, non inseguendo chimere di benessere o superiorità di un trattamento rispetto a un altro che non esistono o che sono riportate in studi che non hanno sufficiente dignità scientifica o, peggio ancora, che hanno un evidente conflitto di interessi⁵.

UN TRIAL IN EMERGENZA: IL TEMPO DEL CORONAVIRUS

L'attuale pandemia da Covid-19 è entrata con effetti devastanti nel mondo della pubblicazione biomedica, dei *trial*, e della valutazione “tra pari”. Si sta infatti producendo in tempi rapidissimi una quantità enorme di pubblicazioni. Cercando la voce “Covid-19” in *PubMed* (al 26 marzo) troviamo più di 1500 pubblicazioni, nessuna delle quali è etichettata come *clinical trial* (più di 200 sono *Letters*, 130 *Editorial*, 77 *Review* ecc.), mentre *ClinicalTrials.gov* segnala 178 *clinical trial* (63 condotti in Cina), gran parte dei quali non è però ancora conclusa.

In tempi di emergenza (che in termini di sperimentazioni su popolazioni di pazienti non hanno precedenti

nella storia) ci si chiede cosa sia giusto fare, quali siano le regole da seguire e con che modalità. Ci si chiede se mentre muoiono pazienti si è nella condizione di condurre una sperimentazione. Le conoscenze non possono attendere, le decisioni sulle scelte terapeutiche da adottare (fare o non fare) sono di ora, e non appartengono ai tempi necessari per la registrazione di un protocollo, e poi magari per la sua pubblicazione e poi per l'approvazione da parte di comitati etici. Eppure alcune regole, anche in emergenza, a completa tutela dei pazienti, devono essere proposte, condivise e adottate. È forse comprensibile che saltino i registri internazionali? La pandemia si sta muovendo a ondate e quello che conosco ora può essere di aiuto per il momento successivo dell'epidemia in un'altra Nazione. Ma quello che conosciamo, e da sempre, nella metodologia di lavoro dovrebbe essere sempre rispettato per essere sicuri che un determinato trattamento sia efficace e privo di sostanziali rischi. Nell'immaginario collettivo la terapia sperimentale non rappresenta una speranza di cura ma è diventata “la cura” che occorre fare. Non avendo educato né i pazienti né gli operatori alla gestione dell'incertezza ed essendo cresciuti tutti a forza di annunci memorabili di una medicina che fino a ieri si presentava come “precisa”, è molto complicato ora dire “non so”, e per questo abbiamo bisogno di studiare e sperimentare.

Per intenderci vogliamo riportare alcuni esempi. Su questo numero di *Medico e Bambino*⁵ [in pubblicazione, disponibile on line] si discutono tutti i meccanismi patogenetici della infezione da Covid-19 e si ipotizzano i possibili trattamenti al momento noti, come ipotesi di lavoro e di studio. Si tratta di capire, appunto, come dimostrarli nella loro presunta efficacia. Si parla di farmaci antivirali nella fase iniziale dell'infezione, di clorochina-idrossiclorochina (con diversi meccanismi di azione), di antinfiammatori (dal cortisone agli inibitori della interleuchina 1 e 6, per arrivare agli inibitori dell'interferone-gamma). Con delle conclusioni basate attualmente sull'incertezza. E ragionando su queste ipotesi che peso possiamo dare al lavoro francese⁶ che, su una piccola coorte di pazienti, ci dice su *end-point* surrogate, che l'azitromicina in associazione all'idrossiclorochina è in grado di favorire la *clearance* virale? In tempi non di emergenza chiunque di noi avrebbe voluto valutare la dimostrazione di efficacia di questa associazione farmacologica in uno studio formale, comparativo, per capire se i pazienti trattati stiano effettivamente meglio. Di fatto, questa associazione farmacologica, anche nella realtà italiana, è attualmente prescritta (a domicilio) per il trattamento della infezione da Covid-19.

NON C'È TEMPO PER CAPIRE E SPERIMENTARE?

Queste situazioni di emergenza ci pongono sempre di fronte al dilemma riassumibile nel "non c'è tempo per sperimentare". Eppure, senza un metodo rigoroso da seguire, in queste situazioni di incertezze, nessun medico potrà sentirsi sicuro di quello che propone e nessun paziente critico potrà avere la garanzia di non essere esposto a rischi inutili, e senza una prospettiva reale di ottenere, in un tempo ragionevole, risposte valide. E senza una sperimentazione pragmatica si continuerà a discutere e a lungo se il cortisone serve, in che fase dell'infezione, per quali pazienti, anche a fronte dei risultati della larga coorte cine-

se che avrebbero dimostrato l'efficacia dello steroide in un sottogruppo di pazienti in fase avanzata di malattia⁷. E se si arriverà a dimostrare che serve l'inibitore di una interleuchina come potremmo immaginare che il cortisone (inibitore non di una, ma di diverse interleuchine) non possa essere preso in considerazione in determinati sottogruppi di pazienti con infezione da Covid-19? Se guardiamo alcune linee guida regionali che arrivano sui tavoli dei medici a ondate (senza una vera e propria linea di indirizzo nazionale) si legge al contrario, e in una riga, che sul cortisone non c'è alcuna dimostrazione di efficacia e che il suo utilizzo non è consigliato.

Invece una sperimentazione (circa l'unica pubblicata al momento sul Covid-19) è stata condotta dai cinesi su una delle associazioni di antivirali proposte e ci dice che, rispetto al gruppo di controllo, "nessun beneficio è stato osservato con il trattamento con lopinavir-ritonavir al di fuori delle cure standard"⁸. E il richiamo è sempre lo stesso "prove future in pazienti con malattia grave possono aiutare a confermare o escludere la possibilità di un beneficio terapeutico". Il *trial* però ci dice anche che la mortalità (esito secondario per la quale lo studio non era stato dimensionato) pur non risultando significativamente diversa rispetto al controllo mostrava un chiaro *trend* a favore del trattamento. È stata inoltre osservata anche una tendenza verso la riduzione della permanenza in unità di terapia intensiva a favore dell'associazione. Aspetti che fanno ipotizzare (e quindi sono da dimostrare) che un farmaco antivirale (ma si tratta di capire magari quale, e questo richiede necessariamente un confronto!) possa dare un beneficio all'inizio della malattia e non sui pazienti che stanno già male⁵, come sembrerebbero suggerire, anche in questo caso, i risultati di uno studio di coorte non controllato su un numero limitato di pazienti⁹.

ALLORA CHE FARE?

In queste ore, ogni medico al letto del paziente, ma anche nei trattamenti

domiciliari, sta decidendo empiricamente cosa fare, e non può fare a meno di farlo. La sua "esperienza personale" (o quella di gruppo) sono offuscate dall'emergenza che toglie il fiato, che non dà il tempo di discutere e condividere. E questo inevitabilmente crea anche delle divergenze nell'approccio che viene seguito nei singoli ospedali, nelle diverse realtà territoriali. Eppure, sotto il versante (anche) della sperimentazione molto si sta facendo, "saltando" in parte alcune regole che sono comunque necessarie per le ragioni dette; si sta cercando di renderle più snelle, più orientate a "sinossi" di lavoro, più che a protocolli di pagine e pagine. Una sinossi che ci dice, in tempi rapidi, ma ben ponderati, cosa ci prefiggiamo di dimostrare, come vogliamo dimostrarlo, con chi, rispetto a cosa.

Presumibilmente ogni Nazione si sta muovendo o si muoverà in questa direzione e l'Italia lo sta facendo in modo egregio attraverso l'attività dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)¹⁰. Sul sito di quest'ultima è infatti possibile rintracciare in modo trasparente le sperimentazioni che via via si stanno mettendo in campo per curare o prevenire l'infezione da Covid-19 (*Tabella II*).

IL FUTURO È ADESSO

Finita l'emergenza ci si chiederà cosa è servito, quali sono state le risultanze del lavoro che è stato fatto. Ci si chiederà, ad esempio, se l'emergenza Covid-19 non potrà definire in modo più chiaro e utile il ruolo dell'AIFA (e di altre strutture formali deputate alla ricerca) quale ente regolatorio e tecnico-scientifico con una nuova funzione strategica nel promuovere la ricerca e nel ripensare le sperimentazioni cliniche. Velocità, semplificazione, essenzialità potrebbero essere alcune parole chiave. Ma anche una funzione capace di favorire una ricerca la più possibile orientata a essere davvero utile alla pratica clinica, partendo da rilevanti quesiti che non hanno ancora risposte¹¹. Nel necessario ripensamento

del nostro Servizio Sanitario Nazionale occorrerà anche riflettere sul bisogno di una ricerca clinica pubblica, che possa prendersi cura di quesiti scientifici forse poco commerciali, ma che questa emergenza ha reso chiari e prioritari.

Ora, tuttavia, non è tempo per ipotizzare le scelte giuste o sbagliate e non parliamo solo di farmaci e di sperimentazioni. Ma ora è anche il tempo per non vivere il furore della conoscenza, del farmaco miracoloso, della pubblicazione in anteprima che ha basi poco solide nel favorire una conoscenza immediatamente trasferibile al letto del paziente.

Loro, i nostri pazienti, ci chiedono di essere ragionevoli, informativi, di vivere l'assistenza fatta non solo di farmaci, di tecnologia, ma anche di parole, di amore: quello che nelle corsie ogni giorno si sta cercando con fatica di garantire. I pazienti (anche quelli a domicilio) e i familiari (compresi i genitori dei bambini e adolescenti con infezione, spesso asintomatica o paucisintomatica) hanno bisogno di avere rassicurazione e informazioni giuste, e i farmaci sono una parte della storia che accompagna l'infezione da Covid-19¹².

E noi come pediatri, non invasi da questa tragedia e con ancora minore conoscenze nella gestione farmacolo-

gica dei pochi casi gravi descritti in letteratura^{13,14}, non possiamo che essere solidali, richiamando (se possibile, con garbo) la comunità medica e scientifica a dei principi che rappresentano il migliore "ombrello" (da cui siamo partiti) che abbiamo per garantire *in primis* la salute dei genitori, dei nonni e anche dei nostri bambini: una ragionevole e pragmatica sperimentazione clinica che, mentre viene "scelta" con sufficiente rigore, potrà dirci, giorno dopo giorno, di tutti i progressi e conoscenze che dobbiamo ancora acquisire sull'infezione da Covid-19; magari ancora prima che finisca, speriamo il prima possibile.

SPERIMENTAZIONI CLINICHE SU COVID-19 PRESENTI NEL REGISTRO DELL'AIFA			
Studio	Promotore	Data autorizzazione	Documenti
A phase 3 randomized study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734™) in participants with moderate Covid-19 compared to standard of care treatment (GS-US-540-5774 Study)	Gilead Sciences, Inc	11/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/GS-US-540-5774_documenti.zip
A phase 3 randomized study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734™) in participants with severe covid-19 (GS-US-540-5773 Study)	Gilead Sciences, Inc	11/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/GS-US-540-5773_documenti.zip
Multicenter study on the efficacy and tolerability of tocilizumab in the treatment of patients with COVID-19 pneumonia (TOCIDVID-19)	Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Fondazione G. Pascale, Napoli	22/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/TOCIDVID-19_documenti.zip
A phase 2/3, randomized, open-label, parallel group, 3-arm, multicenter study investigating the efficacy and safety of intravenous administrations of emapalumab, an anti-interferon gamma monoclonal antibody, and anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, versus standard of care, in reducing hyper-inflammation and respiratory distress in patients with SARSCoV-2 infection (Sobi.IMMUNO-101)	SOBI	25/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Sobi.IMMUNO-01_documenti.zip
An adaptive phase 2/3, randomized, double-blind, placebocontrolled study assessing efficacy and safety of sarilumab for hospitalized patients with Covid-19 (Sarilumab COVID-19)	Sanofi-Aventis Recherche & Développement	26/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Sarilumab_documenti.zip
Uno studio randomizzato multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del tocilizumab in pazienti affetti da polmonite da COVID-19 (RCT-TCZ-COVID-19)	Azienda Unità Sanitaria Locale, IRCCS di Reggio Emilia	27/03/2020	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/RCT-TCZ-COVID19_documenti.zip

Tabella II. Aggiornamento al 27 marzo 2020.

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ L'emergenza Covid-19 ci pone di fronte all'urgenza di trovare risposte cliniche in un ambito in cui purtroppo non abbiamo ancora prove di efficacia e sicurezza di nuove terapie.
- ❑ Il medico deve in ogni caso prendere delle decisioni e confrontarsi con il dilemma di adoperare subito qualsiasi opzione terapeutica che ha una qualche plausibilità di cura o invece fare delle sperimentazioni cliniche.
- ❑ Queste ultime richiedono però dei passaggi formali e delle adeguate procedure metodologiche.
- ❑ Come facciamo a capire quali di questi studi sono essenziali e imprescindibili? È necessario registrare i *clinical trial* nelle piattaforme ufficiali? Si tratta di un inutile passaggio burocratico che possiamo evitare durante la fase di emergenza?
- ❑ Si discute di alcune criticità legate alla sperimentazione, in un momento in cui le buone regole della ricerca clinica non devono rappresentare un ostacolo all'accesso alle migliori cure disponibili, a vantaggio e a difesa del paziente.

Indirizzo per corrispondenza:

Federico Marchetti

e-mail: federico.marchetti@auslromagna.it

Bibliografia

1. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374(9683):86-89
2. Dresser R. Clinical trial registration and the ICMJE. *JAMA* 2005;293(2):157.
3. Marchetti F, Lazzerini M. La registrazione degli studi clinici: una garanzia a tutela dei pazienti? *Medico e Bambino* 2005;24(6):348.
4. DeVito NJ, Bacon S, Goldacre B. Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. *Lancet* 2020;395(10221):361-9.
5. Volpi S, Naviglio S, Tommasini A. Covid-19 e riposta immune. Tra debolezze in difesa e errori in attacco. *Medico e Bambino* 2020; 39 [in pubblicazione, disponibile on line].
6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949.
7. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 1.
8. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Mar 18.
9. Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med*. 2020 Mar 27.
10. <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>.
11. Addis A. Governare la ricerca medico-scientifica è un investimento per il Servizio Sanitario Nazionale. *Medico e Bambino* 2012;31(4):211-2.
12. Greenhalgh T, Koh GCH, Car J. COVID-19: a remote assessment in primary care. *BMJ*. 2020 Mar 25;368:m1182.
13. Guiducci C, Marchetti F. COVID-19 e bambini: il punto dalla letteratura al 18 marzo. *Medico e Bambino* 2020;39(3):151-153.
14. Sinha IP, Harwood R, Semple MG et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med* 2020, 27 Marzo.