- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.23.127.197 Mon, 29 Apr 2024, 16:17:48

Recenti Prog Med 2020; 111: 181-182

CoViD-19: sapevamo tutto ma non avevamo capito niente

ANTONIO ADDIS[1]

[1]Dipartimento di Epidemiologia del Servizio sanitario della Regione Lazio, ASL Roma 1.

Pervenuto su invito il 2 aprile 2020.

«It is the end of the world as we know it (and I am feel fine)»
R.E.M.

Riassunto. Il CoViD-19 e le sue conseguenze avrebbero potuto essere previste. Questa pandemia ci costringe a rivedere ciò che è essenziale e realmente necessario in termini di priorità e di processi regolatori per la ricerca clinica farmacologica. Appare evidente, tra le altre cose, la difficoltà nel governare le incertezze terapeutiche. Non sono disponibili terapie specifiche comprovate per la SARS-CoV-2 (sindrome respiratoria acuta grave, la causa del CoViD-19), oltre alle cure di supporto. Tuttavia, diversi centri clinici hanno deciso di utilizzare farmaci off-label come standard di cura in assenza di dati di efficacia e di sicurezza. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha avviato un processo in breve tempo per disciplinare in modo trasparente l'approvazione di nuove sperimentazioni e per regolamentare l'uso di medicinali non indicati. In questo contesto, anche la comunicazione del rischio associata alle terapie sperimentali è stata molto importante. Le lezioni che impareremo da questa emergenza possono risultare cruciali per riprogettare un modo migliore di condurre sperimentazioni cliniche e informazioni sui farmaci.

CoViD-19: we knew everything but we didn't understand anything.

Summary. The CoViD-19 and its consequences could perhaps have been foreseen. Above all, this pandemic force us to review what is essential and really necessary in term of priorities and regulatory process for clinical pharmacological research. It is evident, among other things, the difficulty to deal with therapeutic uncertainties.Not proven specific therapies are available for the SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, the cause of CoViD-19), other than supportive care. However, several clinical centres decided to use off label drugs as a standard of care in the absence of efficacy and safety data. The national regulatory body (AIFA) has set up a process in a short time to transparently govern the approval of new trials and to regulate the use of medicines that are not indicated. In this context, the communication of risk associated with experimental therapies was also very important. The lessons we will learn from this emergency may result crucial in redesigning a better way of conducting clinical trials and information on drugs.

La pandemia da coronavirus (CoViD-19) ci ha incredibilmente preso di sorpresa. Non è il momento per trarre delle conclusioni su come siano andate le cose, questo sarà un lavoro che ci impegnerà per molto tempo. Tuttavia, molto di ciò che è successo non lo avevamo proprio previsto, anche se avremmo dovuto conoscere benissimo alcuni fatti.

Sapevamo ad esempio che eravamo particolarmente esposti al rischio di grandi epidemie virali. Avevamo già ricevuto, prima con la SARS e poi con la pandemia da H1N1, dei preavvisi importanti riguardo la nostra vulnerabilità verso questo tipo di infezioni. Avevamo perfettamente coscienza che, vaccini a parte, i nostri strumenti terapeutici nei confronti di queste semplici entità biologiche sono molto poco efficienti. Sapevamo della nostra fragilità di sistema nel poter gestire in modo integrato e sicuro i percorsi territorio-ospedale-territorio. Conoscevamo benissimo le difficoltà delle strutture di coordinamento tra le Regioni e gli organismi sanitari centrali. Tutti erano informati delle particolari fragilità delle nostre popolazioni (età anziana, comorbilità, ecc.). Eravamo a conoscenza dell'importanza di una comunicazione del rischio professionale e autorevole, capace di gestire il bisogno continuo di informazioni in un frangente di così grande incertezza. Tutto questo lo sapevamo già e la nuova realtà ci impone ora di ripensare molti aspetti, restituendoci la convinzione che probabilmente niente sarà più come prima.

Tutto ciò non può passare invano senza lasciarci delle lezioni importanti che faranno in modo, forse, che il mondo che ritroveremo fuori da questa interminabile quarantena sia migliore. Ad esempio, potremmo forse aver capito che i sistemi di monitoraggio di salute delle popolazioni non servono solo per fare statistiche inutili ma anche per pianificare a breve, a brevissimo ma anche a lungo termine, le politiche sanitarie più adeguate. Dovremmo aver imparato che, in un ambito di grande incertezza, non ha molto senso lanciarsi su qualsiasi terapia abbia una qualche plausibilità di efficacia. Ecco, questo punto in particolare potrebbe essere importante per modificare in meglio la nostra idea di ciò che è innovativo.

Infatti, alle prime avvisaglie di questa epidemia molti clinici hanno pensato che la mancanza di una terapia disponibile consentisse l'utilizzo di nuovi medicinali, mai sperimentati prima in questi pazienti. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) si è trovata quindi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.23.127.197 Mon, 29 Apr 2024, 16:17:48

di fronte a un'emergenza nell'emergenza: governare un utilizzo esteso di medicinali fuori indicazione che erano diventati improvvisamente e senza una reale ragione "standard of care". In tale contesto è stato necessario centralizzare il processo decisionale di approvazione di questi trattamenti, inserendoli in protocolli che dessero delle garanzie di prescrizione etica e controllata. Il risultato è stato quello di semplificare il percorso di approvazione degli studi e provare a fare in modo di non disperdere l'opportunità di raccogliere dati utili a capire l'efficacia e la sicurezza di questi utilizzi off-label. La semplificazione è stato un passaggio indispensabile, non solo per attivare delle ricerche cliniche in tempi rapidi, ma anche perché i reparti dove avviene la sperimentazione trovavano tutto il personale già ampiamente impegnato oltre misura.

A quel punto si è aggiunta la necessità di rendere trasparente e rapido il processo, costruendo una piattaforma di informazione per questi studi che fornisse un aggiornamento continuo. Ciò permetteva di trasferire tutta una serie di dati che via via si accumulava riguardo all'utilizzo non solo delle terapie per il CoViD-19 ma anche più in generale sulla sicurezza dei medicinali e sui percorsi di trattamento su cui la pandemia ha avuto un impatto.

L'esercizio è servito in questo senso a ritrovare un'antica nozione, anche questa già presente nella nostra esperienza: la risposta riguardo all'efficacia e alla sicurezza di un nuovo trattamento contro il CoViD-19 non potrà che venire da studi clinici controllati, preferibilmente randomizzati e di larga scala. D'altro canto, senza un gruppo di confronto parallelo, per un farmaco con effetti clinici sconosciuti che viene somministrato a pazienti affetti da una grave e sconosciuta malattia (come CoViD-19), non c'è modo di sapere se ci saranno reali benefici. Purtroppo, un'interpretazione comune dell'uso off-label di farmaci in ambiti dove non ci sono alternative terapeutiche è quella che se il paziente ha un esito fatale questo è legato alla patologia, mentre se sopravvive il merito è dell'intervento farmacologico. Tutto ciò non è vero[1].

Un altro aspetto di cui sicuramente ci ricorderemo è il bisogno di un'informazione indipendente gestita direttamente da chi ha obblighi regolatori, che non lasci alle sole normative il compito di informare e comunicare con gli operatori sanitari. La Gazzetta Ufficiale – per quanto indispensabile nel certificare una decisione – continua a non essere lo strumento ideale per spiegare cosa bisogna fare e per correggere celermente la direzione man mano che si apprendono nuove informazioni. Ancora una volta, tutto questo non possiamo dire che sia una novità, ma l'emergenza ci costringe a riaffermarlo. In questo senso la comunicazione del rischio associato alle nuove terapie sperimentali è stata curata con l'aggiornamento di sezioni del sito ufficiale AIFA in modo da accompagnare le decisioni regolatorie con un'informazione effettivamente utile sul campo per gli operatori sanitari[2].

Dovremmo aggiungere molti altri aspetti da tenere a mente nel momento dei consuntivi e degli esercizi di *lesson learning*. Tra questi, per ultimo ma non meno importante, mi sembra necessario sottolineare il bisogno estremo di una ricerca clinica finanziata dal pubblico e indipendente. La risposta a quesiti come quelli di fronte ai quali ci troviamo oggi con questa epidemia riuscirebbe molto probabilmente a emergere più celermente se la rete dei centri coinvolti nella sperimentazione fosse sostenuta con fondi pubblici. Anche in questo senso la programmazione del Ministero della Salute potrebbe trovare ragioni per un ripensamento delle sue priorità di ricerca.

Il mondo che troveremo là fuori non sarà forse più lo stesso. Ma, se la lezione fosse servita, non necessariamente questa sarebbe una cattiva notizia.

Conflitto di interessi: l'autore dichiara l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Kalil AC. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. JAMA 2020 Mar 24.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Aggiornamento sui farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID19. Disponibile su: https://bit.ly/2UJrSMy (ultimo accesso 6 aprile 2020).

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Antonio Addis
Dipartimento Epidemiologia del SSR
Regione Lazio
Via Cristoforo Colombo 112/Pal. A/Sc. A
00147 Roma
E-mail: a.addis@deplazio.it