



The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

Perspective

Dal New England Journal of Medicine | 14 aprile 2020

VALUTAZIONE DEI FARMACI DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

di Benjamin N. Rome, M.D., e Jerry Avorn, M.D.

La ricerca di una cura per Covid-19 sta mettendo alla prova la capacità del nostro Paese di sviluppare rapidamente nuovi trattamenti, sperimentarli e farne uso, e presenta opportunità e sfide per il nostro sistema di valutazione dei farmaci. Diversi aspetti della risposta negli Stati Uniti sollevano preoccupazioni serie, perché evidenziano che qualcosa nel processo di valutazione e approvazione dei farmaci può andare storto durante una crisi di salute pubblica.

La pandemia ha messo pressione ai clinici e alla Food and Drug Administration (FDA) perché agissero rapidamente, in modo da rendere disponibili terapie per i pazienti. Quando prove osservazionali e aneddotiche ancora molto limitate hanno sollevato la possibilità che i farmaci antimalarici cloroquina e idrossicloroquina potessero agire contro SARS-CoV-2, il presidente Donald Trump ha subito cominciato a celebrare la promessa di un loro impiego diffuso, dichiarando a una televisione nazionale che aveva il “presentimento” che questa terapia fosse efficace e che i farmaci potessero essere un “punto di svolta” nell’affrontare la pandemia. Più di recente ha apertamente incoraggiato i pazienti a prendere quei farmaci, lasciando intendere che lui stesso lo avrebbe fatto, nonostante fosse risultato negativo al tampone.

Dopo le dichiarazioni di Trump la FDA – ancora alle prese con le critiche sui ritardi nell’approvare i kit dei test per il virus, che avrebbero ostacolato gli sforzi nella prevenzione – il 28 marzo ha rilasciato una autorizzazione all’uso in emergenza (Emergency Use Authorization - EUA) che consentiva l’utilizzo dei farmaci per trattare pazienti con Covid-19. Sebbene la portata dell’EUA fosse limitata a permettere la distribuzione di cloroquina e idrossicloroquina da una scorta federale, il suo rilascio è stato ampiamente – e tuttavia in modo inesatto - riferito da Trump e altri come se l’FDA avesse approvato i farmaci per questa indicazione. Il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) è arrivato a pubblicare le dosi di cloroquina e idrossicloroquina da utilizzare nei pazienti con Covid-19, ma in seguito le ha rimosse dal suo sito internet. Nel frattempo sono state sollevate preoccupazioni serie circa l’adeguatezza degli studi disponibili su questi farmaci.

Questi sviluppi rappresentano minacce di fondo al processo di valutazione dei farmaci negli Stati Uniti. Sostenere che la FDA deve approvare rapidamente trattamenti, senza i dati di trial randomizzati, contrasta con l'idea di evidence-based medicine e rischia di indebolire ulteriormente la comprensione e la fiducia del pubblico nel processo di controllo dei farmaci. Processo che richiede "prove sostanziali" di sicurezza ed efficacia basate su sperimentazioni idonee e ben controllate, prima che un farmaco possa essere commercializzato. Anche se questa emergenza senza precedenti pone ragioni stringenti all'FDA per agire nel modo più efficiente possibile, l'agenzia e la comunità medica possono tuttavia assicurare i più alti standard scientifici mentre agiscono speditamente.

E' solo la seconda volta che la FDA, con la nuova EUA, impiega la propria autorità in emergenza per consentire l'uso di un medicinale per indicazioni non ancora approvate. Durante l'epidemia di "influenza suina" del 2009-2010, l'agenzia ha consentito l'uso di peramivir – un inibitore sperimentale della neuroaminidasi per via intravenosa – nei malati gravi ospedalizzati con l'influenza H1N1. Mediante la EUA peramivir è stato somministrato a circa 1200-1500 malati, senza nessuna rilevazione di quali pazienti lo avevano assunto o raccolta degli esiti. Alla fine, un trial controllato randomizzato non è riuscito a dimostrare alcun beneficio di peramivir rispetto al placebo nei pazienti gravi ospedalizzati con influenza. Il farmaco è stato approvato nel 2014 con indicazione limitata all'influenza semplice, e non per l'uso nei pazienti gravi ospedalizzati.

L'idrossiclorochina è già in commercio per altre condizioni, per questo i medici hanno potuto prescriberla con modalità off-label ai pazienti Covid-19 anche prima dell'EUA o che fossero pubblicate le raccomandazioni sul dosaggio dal CDC. In più, per i farmaci sperimentali che non sono ancora in commercio, i fornitori possono chiedere un "accesso ampliato" per i pazienti gravi che non hanno opzioni di cura alternative e non hanno i requisiti per partecipare alle sperimentazioni cliniche – permesso che la FDA accorda quasi sempre. Questa opzione è già stata impiegata per remdesivir, un farmaco antivirale sperimentale che è stato procurato dal produttore a più di un migliaio di pazienti con Covid-19 al di fuori delle sperimentazioni cliniche.

Anche prima della pandemia molti politici conservatori e ultraliberali e gruppi di sostegno hanno appoggiato l'estensione per i pazienti del "diritto di provare" farmaci sperimentali non ancora approvati. Questa posizione ha intensificato la convinzione comune ma fasulla che le procedure lente e i requisiti eccessivamente gravosi dell'FDA impediscono ai malati di accedere a molti farmaci clinicamente utili.

Tra l'altro la FDA presiede uno dei processi di approvazione più veloci nel mondo, con una maggioranza di farmaci che ottengono approvazione negli Stati Uniti prima di ottenerla in Europa o Canada. La FDA approva la schiacciante maggioranza di richieste ricevute per i farmaci, e negli ultimi decenni ha approvato più trattamenti sulla base di evidenze limitate, come poche sperimentazioni cliniche per farmaco, trial con progettazione non ottimale, e trial che impiegano misurazioni alternative, che possono o non possono predire il reale beneficio clinico – come punto finale.

Ampliare l'accesso a terapie sperimentali che non sono state del tutto valutate può comportare diverse conseguenze non volute. In primo luogo, i benefici per i pazienti non sono noti e possono essere insignificanti (come nel caso di peramivir), nel qual caso un accesso allargato pregiudica i tentativi dei medici di praticare la evidence-based medicine. In secondo luogo, farmaci come l'idrossiclorochina presentano rischi ben documentati; esporre i pazienti a questi rischi sarebbe ingiustificabile in assenza di significativo beneficio clinico. Terzo, distribuire farmaci di efficacia non dimostrata con la modalità dell'accesso ampliato o l'EUA può ridurre le risorse indispensabili per condurre sperimentazioni cliniche, compresa la base di pazienti e i fondi necessari. Dal momento che

spesso i dati fondamentali sull'outcome non sono raccolti fuori da una sperimentazione, questo cambio di rotta delle risorse ostacola la nostra capacità di determinare rapidamente se questi farmaci sono davvero sicuri ed efficaci.

Infine, nel caso di farmaci che sono già venduti per altre malattie, un impiego off-label diffuso può limitare l'accesso ai pazienti che ne hanno bisogno per l'utilizzo già riconosciuto. Dopo che Trump ha promosso l'idrossiclorochina le prescrizioni del farmaco sono cresciute rapidamente, e hanno portato a notevoli carenze, con ripercussioni sui pazienti che li assumono per l'artrite reumatoide o il lupus – indicazioni per le quali l'efficacia è stata dimostrata.

Durante una pandemia che causa un incremento esponenziale della morbilità e della mortalità, è comprensibile la tentazione di rendere largamente disponibili terapie non documentate, senza aspettare i dati di rigorosi studi clinici. Seppure, in realtà, sperimentazioni ben condotte di tipo controllato randomizzato possono essere svolte abbastanza rapidamente in questi malati acuti. Migliaia di nuovi pazienti con Covid-19 si presentano con necessità di cura ogni giorno, e molti possono essere (e sono) velocemente arruolati in sperimentazioni cliniche concrete. I risultati clinici più rilevanti per valutare questi farmaci – compresa mortalità, ospedalizzazione, numero di giorni passati in Terapia intensiva e necessità di ventilazione meccanica – sono prontamente valutati e disponibili nell'arco di giorni o settimane.

Almeno 25 farmaci sono in sperimentazione per l'impiego su Covid-19, con 10 in trial clinici attivi. Il primo rilevante studio pubblicato, randomizzato e controllato, su una combinazione di antivirali (lopinavir-ritonavir) ha visto l'arruolamento di pazienti in Cina solo una settimana dopo l'identificazione del virus. A dispetto delle aspettative, i risultati sono stati negativi, e hanno fornito un importante orientamento clinico.

Se emergessero dati che dimostrano che una qualsivoglia terapia è davvero efficace per curare Covid-19, l'FDA sarebbe in grado di revisionare questi dati e dare l'approvazione entro alcuni giorni o settimane. L'agenzia ha già avviato un Coronavirus Treatment Acceleration Program (programma di accelerazione nelle cure per il Coronavirus) per fornire supporto ai produttori che si devono fare strada tra gli adempimenti amministrativi, e per sveltire il processo di revisione.

Idonee sperimentazioni cliniche presto confermeranno o confuteranno l'utilità di diversi farmaci candidati a curare Covid-19. Ma le settimane che ci porteranno alla costruzione di queste evidenze rivelano molto sulle minacce del nostro approccio alla valutazione dei farmaci. Questioni come l'inadeguata progettazione dei trial, le dichiarazioni pubbliche che si spingono troppo oltre e l'impiego diffuso di terapie non dimostrate continueranno a ripresentarsi durante questa pandemia e oltre.

Prima della commercializzazione, una rigorosa valutazione della sicurezza ed efficacia dei farmaci - attraverso sperimentazioni controllate randomizzate - rimane il primo strumento per proteggere il pubblico da farmaci che sono inefficaci, insicuri o entrambe le cose.

E' una dicotomia ingannevole quella secondo cui dobbiamo scegliere tra rapido impiego delle terapie e adeguato vaglio scientifico. Per la pandemia Covid-19 e altre sfide incalzanti della medicina si farà miglior servizio alla salute dei singoli pazienti e del largo pubblico rimanendo fedeli al nostro approccio - sperimentato nel tempo – basato sulle evidenze dai trial clinici e la valutazione dei farmaci, piuttosto che andare al risparmio e ricorrere a soluzioni rapide, invitanti ma rischiose. La pandemia lascerà inevitabilmente una scia di morbilità, mortalità e perdite significative. Il danno al

processo nazionale di valutazione dei farmaci – e il rispetto da parte del pubblico per quest'ultimo – non dovrebbero essere parte di questa eredità.