

Nuovi approcci alla ricerca clinica durante la pandemia da Covid-19. Il diritto alle cure tra studi randomizzati ed evidenze del mondo reale

Valentina Piraino

Avvocato in Roma

Barbara Osimani

Professoressa nell'Università Politecnica delle Marche

SOMMARIO: 1. Introduzione. – 2. Il diritto alle cure e la ricerca clinica in uno stato di emergenza pandemica tra studi randomizzati e *Real World Evidence*. – 3. La ricerca clinica nel processo decisionale normativo in stato di emergenza. – 3.1. La *Real World Evidence*. – 4. Esempi di utilizzo nella storia della *Real World Evidence*. – 5. Le prove del mondo reale nella pandemia da Covid-19 in Italia.

I processi decisionali normativi durante la pandemia Covid-19 si sono basati prevalentemente su studi randomizzati. Sebbene gli studi randomizzati controllati siano auspicabili, non sono sempre fattibili nella pratica, specialmente quando eventi straordinari richiedono una assistenza immediata e urgente al paziente. In questo lavoro mostriamo come la ricerca clinica basata sull'evidenza possa avere un ruolo di primo piano nelle politiche decisionali mediche.

Regulatory decision-making processes during the Covid-19 pandemic have been mainly relying on randomized control trials. While highly-controlled parallel-group randomized studies are always desirable, they are not always feasible in practice, especially when extraordinary events require immediate and urgent need for patient care. In this work we show how evi-

dence-based clinical research can have a leading role in medical decision making policies.

1. Introduzione

L'emergenza sanitaria da Covid-19 ha accentuato tutte le problematiche, anche giuridiche, di un sistema sanitario che, negli anni, ha poco valorizzato la medicina del territorio e la partecipazione dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta ad attività di ricerca clinica.

I medici territoriali, essendo i primi a effettuare una valutazione sui pazienti, assumono un ruolo fondamentale nella generazione di "dati reali" dei pazienti stessi, conoscendone le priorità e le esperienze vissute. I dati forniti dai medici territo-

riali richiedono certamente un sistema di convalida rigoroso per assurgere a “fonte scientifica” ma vanno, altrettanto certamente, integrati nel processo decisionale clinico.

La pandemia ha fatto luce sulla mancata attuazione di un monitoraggio dell’attività clinica dei medici di libera scelta da utilizzare ai fini di ricerca terapeutica, oltre ad una evidente difficoltà ad effettuare studi clinici nella fase pre-ospedaliera. Rendere il domicilio del paziente teatro di attività di ricerca permetterebbe al decisore pubblico di rispondere ad esigenze straordinarie garantendo, in maniera efficace, il diritto alla salute e alle cure. Nell’ambito della pandemia che ha brutalmente colpito il mondo e l’Italia, i medici del territorio, organizzandosi autonomamente, hanno avviato una raccolta di dati sull’utilizzo di farmaci nei pazienti Covid già da marzo 2020; essi stanno, tuttavia, combattendo una battaglia in salita sia per raccogliere i dati che per farli utilizzare o integrare con dati provenienti da altre fonti, al fine di sviluppare nuove combinazioni terapeutiche in grado di garantire le migliori cure possibili.

Un concetto fondamentale riaffermato dall’emergenza pandemica è che la ricerca clinica non è la pratica della medicina ma la raccolta di informazioni su questa pratica. Se tanto è vero, appare poco efficace che le scelte di politica sanitaria possano essere fatte, nell’ambito di una situazione straordinaria, tramite una ricerca clinica pensata solo in ambiente protetto e svincolata dalla pratica della medicina.

La pandemia, invero, ha svelato l’esigenza di una ricerca clinica in grado di adattare i propri modelli all’esigenza di anteporre la tutela della salute pubblica a metodi convenzionali, tramite un sistema che permetta di garantire la valorizzazione delle “evidenze del mondo reale”. Se è vero che dietro ogni situazione complessa è nascosta una opportunità, la mobilitazione per sconfiggere la pandemia sta offrendo lezioni importanti che, se colte, potrebbero cambiare il decorso della pandemia stessa e arrecare vantaggi al mondo della ricerca clinica.

Sebbene siano stati avviati molti studi randomizzati controllati (di seguito, per brevità, RCT) che valutano trattamenti e vaccini per Covid-19, il numero di domande cliniche di interesse supera

di gran lunga le risorse disponibili per condurre RCT. Vi è, pertanto, un crescente interesse nell’integrare le fonti delle evidenze scientifiche con quelle che raccolgono le prove del mondo reale, non randomizzate, la c.d. *Real World Evidence* (di seguito, per brevità, RWE), che possono essere utilizzate per integrare gli studi randomizzati e aiutare nel processo decisionale clinico.

2. Il diritto alle cure e la ricerca clinica in uno stato di emergenza pandemica tra studi randomizzati e *Real World Evidence*

Le sperimentazioni cliniche, così come attualmente regolamentate, possono divenire un ostacolo alla risoluzione tempestiva ed effettiva di un problema di salute pubblica con conseguente compressione del diritto del cittadino alle cure.

Il diritto alle cure è una delle manifestazioni più importanti del più generale diritto alla salute di cui all’art. 32 della Costituzione Italiana. Garantire il diritto alle cure è una delle prerogative del Sistema Sanitario Nazionale (di seguito, per brevità, SSN), la cui legge istitutiva n. 833 del 1978, all’articolo 2, stabilisce che il SSN deve assicurare “*la diagnosi e la cura degli eventi morbosi quali ne siano le cause, la fenomenologia e la durata*”. La norma disciplina il diritto alla diagnosi e alla cura non solo come diritto programmatico ma quale immediatamente precettivo e con efficacia *erga omnes*. A fronte del diritto sociale del paziente-cittadino a pretendere interventi a difesa del suo bene-salute, vi è l’obbligo dello Stato a predisporre, tramite un’organizzazione sanitaria idonea, le prestazioni positive per realizzarne il godimento effettivo e globale. L’emergere di un fenomeno straordinario, come l’avvento di un nuovo virus, non può e non deve costituire valida eccezione all’obbligo di predisporre protocolli di intervento in grado di garantire l’effettività del diritto alle cure, con la conseguenza che un atteggiamento attendistico rispetto alla diagnosi e alla prescrizione di una “cura effettiva” potrebbe essere considerato *contra legem*.

Allo stesso modo, basare strategie di assistenza sanitaria rivolte alla collettività tramite indicazioni di

opzioni terapeutiche realizzabili solo in ambiente ospedaliero priva il paziente del diritto ad affrontare la propria patologia, qualora non gravemente colpito, nel proprio domicilio e grava le strutture ospedaliere di un onere eccessivo con il conseguente rischio del collasso delle stesse strutture. È nell'ottica di un'accezione ampia del diritto alla salute, individuale e soggettiva, sociale e collettiva, che il ruolo dello Stato deve essere quello di garantire trattamenti sanitari immediatamente esigibili, i cui titolari possano trarne effettivo beneficio e ciò, a maggior ragione, quando la straordinarietà degli eventi travolge l'andamento quotidiano dei diritti. In questo contesto, la ricerca clinica svolge un ruolo fondamentale nel contribuire a creare una sanità al servizio del paziente e in grado di tutelare i suoi diritti alla salute e alla cura.

La pandemia da Covid-19 non è stata caratterizzata da iniziative atte a predisporre "cure" per i pazienti, ma, semmai, da interventi definibili di "assistenza terapeutica ospedaliera" e ricerca del vaccino. È solo nel mese di novembre 2020 che il Ministero della Salute ha emanato le prime linee guida recanti "Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da Sars-cov-2"¹, contestate da larga parte della comunità scientifica perché ritenute lesive del diritto del paziente ad essere curato in ambiente domiciliare, oltre che del diritto del medico a somministrare le terapie che riteneva più opportune in base alla propria esperienza clinica. Sostanzialmente, le citate linee guida, considerata l'assenza di studi sperimentali sui farmaci somministrati ai pazienti all'esordio dei primi sintomi, hanno assunto un atteggiamento prudenziale prevedendo la somministrazione di farmaci largamente utilizzati dai medici del territorio (vedasi eparina o cortisonici) solo in fase di peggioramento della patologia, ed escludendo la somministrazione di farmaci utilizzati durante la prima ondata pandemica da molti medici di medicina generale (vedasi idrossiclorochina) perché ritenuti non suffragati da evidenze scientifiche certe.

¹ Circolare del Ministero della Salute del 30 novembre 2020, consultabile all'indirizzo: www.trovanorme.salute.gov.it.

Dette linee guida sono state riproposte nella loro interezza dall'Agenzia Italiana del Farmaco (di seguito, per brevità, AIFA) con provvedimento del 9 dicembre 2020², la cui efficacia è stata sospesa con ordinanza cautelare del Tar del Lazio che ha ritenute lesive "*del diritto/dovere (dei medici), avente giuridica rilevanza sia in sede civile che in sede penale, di prescrivere i farmaci che essi ritengono più opportuni, secondo scienza e coscienza, e che non può essere compreso nell'ottica di una attesa, potenzialmente pregiudizievole sia per il paziente che, sebbene sotto profili diversi, per il medico stesso*"³.

Il Giudice Amministrativo, sottolineando il rischio di una attesa per il paziente, riafferma il diritto dei cittadini ad essere curati tempestivamente e ad essere curati con cure efficaci. Ma come stabilire la migliore efficacia di un trattamento terapeutico in una emergenza sanitaria?

È tale aspetto che divide oggi la scienza medica con la conseguenza di una, di fatto, inattività dell'intero sistema sanitario sul fronte delle terapie precedenti l'ospedalizzazione.

3. La ricerca clinica nel processo decisionale normativo in stato di emergenza

La valutazione di efficacia di una cura è notoriamente effettuata tramite studi clinici tra cui emergono, quale emblema della ricerca scientifica, gli studi randomizzati⁴.

Gli studi clinici randomizzati (RCT) sono stati a lungo considerati il *gold standard* di prove scientifiche valide a supporto della determinazione della sicurezza e dell'efficacia dei dispositivi medici. Sebbene la prassi per immettere nel merca-

² Cfr. provvedimento AIFA del 9 dicembre 2020 recante "Principi di gestione dei casi covid-19 nel setting domiciliare", consultabile all'indirizzo: www.aifa.gov.it.

³ Ordinanza del T.A.R. Lazio, 4.3.2021, n. 1412, consultabile all'indirizzo: www.dirittodeiservizipubblici.it.

⁴ Gli studi controllati randomizzati sono esperimenti quantitativi, comparativi, controllati, nei quali i ricercatori studiano due o più interventi su una serie di individui che li ricevono in modo casuale.

to nuovi dispositivi medici richieda almeno due RCT, questi studi producono prove scientifiche che potrebbero non riflettere l'uso del farmaco nella pratica clinica del mondo reale.

La pandemia ha dimostrato la grande difficoltà nel contemperare l'esigenza della salvezza di vite umane con la realizzazione di studi randomizzati e ciò sia per le tempistiche che gli stessi richiedono che per la difficoltà di effettuare detti studi al domicilio del paziente.

Con riferimento alle tempistiche, l'iter che l'avvio di uno studio randomizzato per le terapie di pre-ospedalizzazione deve necessariamente seguire è: a. accertamento della patologia tramite tampone molecolare; b. trasmissione celere del risultato del test molecolare onde evitare il rapido evolversi della patologia, aspetto questo difficilmente compatibile con i picchi pandemici; c. tempi tecnici per l'avvio di randomizzazione centralizzata tra cui l'invio del placebo e del farmaco attivo.

L'attivazione dello studio avverrebbe, dunque, in una fase non più precoce, bensì avanzata, della patologia da Covid-19, con la conseguente inutilità dello studio stesso per la verifica dell'efficacia dei farmaci nei primi giorni della patologia.

Altro aspetto fondamentale della difficoltà di porre in essere studi randomizzati è stata l'assenza della implementazione di un sistema di raccolta e analisi dei dati territoriali che ne garantisse l'affidabilità e la sicurezza. La maggior parte degli studi randomizzati realizzati durante la pandemia che ci occupa, infatti, sono stati realizzati in un *setting* ospedaliero e dunque in una fase avanzata della malattia, con conseguente inapplicabilità dei risultati ottenuti ai pazienti non ricoverati e con esordio iniziale della sintomatologia da Covid-19. Un esempio in tal senso sono gli studi relativi al farmaco idrossiclorochina. Detto farmaco è stato inizialmente autorizzato da AIFA quale farmaco da utilizzare per i malati di Covid-19 in regime *off label* e poi sospeso, nel maggio 2020, a seguito della pubblicazione di un studio che ne dimostrava la mancanza di efficacia sulla rivista *The Lancet*. Lo studio, poi ritrattato dagli stessi autori, evidenziava l'assenza di benefici ai pazienti cui era stato somministrato il farmaco a base di idrossiclorochina.

La ritrattazione dello studio citato, pubblicato sulla prestigiosa rivista *The Lancet*, ha fatto sorgere dubbi sulla affidabilità degli studi randomizzati effettuati in condizioni di emergenza. Tali studi, considerate le condizioni di urgenza nelle quali vengono eseguiti i *trial* clinici, non sempre sono fondati su approcci metodologici irreprensibili che consentono di preservare sia i requisiti di validità interna che esterna – requisiti essenziali per la validità degli studi randomizzati – dell'analisi condotta rispetto alla finalità della ricerca⁵.

La validità interna misura quanto i risultati di uno studio siano corretti per il campione di individui che sono stati studiati. Essa viene detta «interna» perché si applica al campione, e non necessariamente agli altri individui della popolazione. Negli studi clinici, la validità interna dipende, quindi, dalla correttezza di impostazione dello studio stesso. È strettamente legata al rigore metodologico seguito dai ricercatori nelle fasi di pianificazione, conduzione ed analisi dei risultati con l'obiettivo di minimizzare i bias (errori sistematici) che possono compromettere la stessa validità interna della ricerca.

La validità esterna è il grado di «generalizzabilità» delle conclusioni tratte da uno studio. Ad esempio, nel caso di uno studio epidemiologico clinico, essa risponde alla domanda «Supponendo che i risultati dello studio siano veri, essi si applicano anche al resto della popolazione?». In altre parole, la validità esterna misura il grado di verità dell'assunto secondo cui i pazienti studiati sono «uguali» ad altri pazienti affetti dalla stessa condizione. La validità esterna è fondamentale per comprendere se i risultati ottenuti tramite lo studio possono essere applicati al paziente individuale ed è influenzata principalmente da criteri di selezione dei pazienti e dal *setting* assistenziale.

⁵ CAPUCCI *et al.*, Relazione medico scientifica depositata al Consiglio di Stato nell'ambito del giudizio con R.G. n. 9070 del 2020. OSIMANI, *Epistemic Gains and Epistemic Games: Reliability and higher order evidence in Medicine and Pharmacology*, in OSIMANI, LA CAZE (eds.), *Uncertainty in Pharmacology: Epistemology, Methods and Decisions*, Boston, 2020, 345 ss.

Uno studio accurato e affidabile dal punto di vista della validità interna che non abbia però validità esterna non risponde alla domanda di ricerca e va considerato come irrilevante, quando non addirittura futile. Uno studio non randomizzato, ma condotto sulla popolazione di riferimento, invece, è in prima istanza uno studio che fornisce informazioni utili al fine di stabilire l'efficacia e la sicurezza del farmaco per quel tipo di popolazione. Se l'eventualità di confonditori – ovvero elementi in grado di generare un'associazione apparente –, di norma associata agli studi non sperimentali, può essere plausibilmente esclusa, o almeno considerata trascurabile rispetto all'entità dell'effetto osservato, cioè se gli eventuali confonditori ipotizzati non riescono a spiegare l'effetto osservato⁶, l'unica spiegazione che rimane è che il farmaco sia efficace, anche se lo studio è osservazionale.

3.1. La Real World Evidence

La pandemia ha fatto emergere la necessità di rivalutare i canoni della medicina basata sull'evidenza (*Evidence Based Medicine*, EBM), sia richiamandosi a norme decisionali, come quella del principio di precauzione, che a norme deontologiche, come quella dell'autonomia decisionale del medico.

In realtà la domanda di fondo che soggiace i criteri dell'*Evidence Based Medicine* è: cosa può spiegare l'effetto che si osserva? Se si può escludere il caso (errore casuale o di misura) e non ci sono alternative plausibili, in termini di altri fattori causali o bias, che possano spiegare l'entità dell'effetto osservato, l'unica spiegazione possibile che rimane è che questo sia dovuto al fattore indagato. La questione riguardante l'utilizzo di terapie domiciliari somministrate tempestivamente riflette

paradigmaticamente questa fattispecie. L'evidenza sul campo, che è quella di maggiore rilevanza dal punto della validità esterna – garantita anche da un corretto decorso terapeutico sotto stretto controllo medico –, dimostra con significatività statistica molto alta l'efficacia e la sicurezza di un farmaco.

L'evidenza sul campo rappresenta dunque il risultato delle prove del mondo reale e si riferisce ad informazioni sull'assistenza sanitaria che derivano da più fonti, al di fuori dei tipici contesti di ricerca clinica, comprese cartelle cliniche elettroniche, dati relativi a richieste e fatturazione, registri di prodotti e malattie, dati raccolti tramite dispositivi personali e applicazioni sanitarie.

La *Food & Drug Administration* (in breve, FDA) definisce la *Real World Evidence* (di seguito, per brevità, RWE) come “evidenza clinica relativa all'uso e ai potenziali benefici o rischi di un prodotto medico derivato dall'analisi della Real World Data”⁷. Ha ulteriormente spiegato che la RWE è “una prova derivata dalla RWD attraverso l'applicazione di metodi di ricerca”⁸. La RWD, secondo la FDA, consiste in dati raccolti da fonti al di fuori degli studi clinici tradizionali, inclusi studi di registro, studi di *database* retrospettivi, *case report* e sorveglianza sanitaria di routine. Queste definizioni sono ampiamente rispecchiate dalle Autorità di regolamentazione globali.

Le prove del mondo reale hanno una grande utilità per integrare le conoscenze acquisite dagli studi clinici tradizionali che, in fase di emergenza sanitaria, come detto, hanno rilevanti limiti e non permettono di generalizzare i risultati a popolazioni ampie di pazienti, rendendo più complessa l'erogazione effettiva di assistenza sanitaria nella pratica clinica.

Le evidenze del mondo reale, c.d. *Real World Evidence* (RWE), possono costituire un modo per “personalizzare l'assistenza sanitaria” permettendo decisioni più strettamente connesse alle carat-

⁶ OSIMANI, *Until RCT-proven? On the asymmetry of evidence requirements for risk assessment* (2013) 19 *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 454 ss.; GLASZIOU *et al.*, *When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise* (2007) 334 *BMJ* 349 ss.; HAUBEN, ARONSON, *Gold standards in pharmacovigilance: the use of definitive anecdotal reports of adverse drug reactions as pure gold and high-grade ore* (2007) 8 *Drug Saf.* 645 ss.; ARONSON, HAUBEN, *Anecdotes that provide definitive evidence* (2006) 16 *BMJ* 1267 ss.

⁷ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Prove del mondo reale, 2020, consultabile all'indirizzo: www.fda.gov.

⁸ BERGER *et al.*, *Un quadro per l'uso regolamentare delle prove del mondo reale*. Conferenza del 13 settembre 2017, Washington DC.

teristiche dei singoli pazienti con la conseguenza di un'assistenza sanitaria più efficace⁹.

Anche a livello internazionale la *Real World Evidence* sta avendo importanti riconoscimenti quale fonte di evidenza scientifica, in grado di sfidare il paradigma tradizionale in cui l'autorevole evidenza medica è generata solo attraverso studi clinici prospettici randomizzati (RCT), convalidati attraverso la pubblicazione sottoposta a revisione in autorevoli riviste.

La *Food & Drug Administration* ha recentemente voluto riaffermare l'importanza della *Real World Data* e *Real World Evidence*, quali massime espressioni delle evidenze del mondo reale, anche tramite sovvenzioni a progetti di ricerca che esplorano l'utilizzo di tali dati nei processi decisionali normativi¹⁰. In tal senso, l'adozione del *21st Century Cures Act (Cures Act)*¹¹, firmato il 13 dicembre 2016, al fine di accelerare lo sviluppo di prodotti medici tramite la modernizzazione degli studi clinici anche attraverso un utilizzo più ampio delle evidenze del mondo reale.

La crescita internazionale del ruolo della *Real World Evidence* dovrebbe fungere da stimolo per gli Stati al fine di avviare politiche sanitarie che garantiscano modalità di raccolta, analisi e gestione dei dati prodotti dal mondo reale, così da poterli utilizzare quale fonte dei processi decisionali, soprattutto in una situazione di emergenza sanitaria che richiede tempestive informazioni su farmaci e terapie da somministrare ai pazienti affetti dal virus.

Il valore potenziale dei dati reali per la salute globale non può essere sottovalutato perché permetterebbe di monitorare i segnali di allarme e l'epidemia in tempo reale, contribuendo a preparare l'intero sistema sanitario alle epidemie stesse.

È evidente che se il decisore pubblico italiano avesse monitorato l'attività della medicina terri-

toriale e raccolto i dati delle esperienze cliniche di questi, ben avrebbe potuto basare il processo decisionale su un rilevante numero di dati in grado di dimostrare, come poi è stato dimostrato nelle aule di tribunale, che la somministrazione di terapia farmacologica precoce e a domicilio al paziente Covid riduce notevolmente decessi ed ospedalizzazione.

4. Esempi di utilizzo nella storia della *Real World Evidence*

Esperienze di iniziativa sanitaria basate su dati di *Real World Evidence* si sono già verificate nel panorama internazionale con ottimi risultati.

Un esempio dell'utilizzo nella storia di dati non provenienti da studi RCT per supportare il processo decisionale normativo è quello dell'approvazione del farmaco Brineura. Nel 2017, sia l'EMA che la FDA hanno approvato il farmaco Brineura per il trattamento di una forma di malattia infantile rara con una procedura accelerata, prevista da EMA in forza di un provvedimento, dalla stessa approvato, del 1° giugno 2016 nei casi in cui un farmaco possa essere considerato di grande interesse per la salute pubblica.

La domanda di autorizzazione in commercio è stata suffragata da uno studio aperto a braccio singolo¹², condotto su 24 pazienti fra i 3 e gli 8 anni. Il controllo della sicurezza è stato realizzato tramite l'osservazione dei dati di storia naturale della malattia. Lo studio ha dimostrato che l'87% dei bambini che ha completato il *trial* non ha subito un declino nella funzione motoria e nel linguaggio. Il farmaco è stato dunque considerato efficace poiché alla luce del tasso di declino atteso, basato sulla storia naturale della patologia, l'effetto osservato è stato considerato clinicamente significativo.

Allo stesso modo la FDA ha utilizzato i dati della "storia naturale" del mondo reale quale braccio di confronto per approvare il farmaco Vimizin come

⁹ HUBBORD *et al.*, *Real world evidence: a new era for health care innovation*, 22 settembre 2015, consultabile all'indirizzo: www.nebi.net.

¹⁰ Cfr. il comunicato pubblicato il 31.11.2020, consultabile all'indirizzo: www.fda.gov.

¹¹ Legge sulle cure del XXI secolo, consultabile all'indirizzo: www.congress.gov.

¹² Intendendosi per tale uno studio ove i pazienti sono a conoscenza del farmaco somministrato.

primo trattamento approvato per la sindrome di Morquio¹³.

L'uso dei dati raccolti dalle storie cliniche dei pazienti, in questi casi, non può che essere giustificato, sia perché non esiste alternativa terapeutica, sia perché può essere difficile ottenere un numero sufficiente di pazienti per condurre un RCT significativo, sia ancora perché potrebbe non essere etico condurre uno studio che implichi la possibilità di far progredire la malattia dei pazienti non trattati.

Il problema dell'eticità delle sperimentazioni cliniche tradizionali si pone anche con il Covid-19: come privare il paziente, in fase precoce di infezione, di un farmaco che potrebbe arrestare il progredire della malattia quando per questa stessa patologia nel mese di marzo 2021 si contano oltre 100.000 decessi?

Ancora più fondato appare il riconoscere valore scientifico ai dati estrapolati dalle storie cliniche dei pazienti che sono riferiti a farmaci già in commercio, conosciuti, dunque, sotto il profilo della sicurezza e che vengono utilizzati in regime *off label* dai medici di medicina generale (si pensi al cortisone o all'eparina). Tra l'altro, seppur non con riferimento ai farmaci, anche in Italia si sono registrati utilizzi della *Real World Evidence* correlati al Covid-19: la RWE è stata la principale fonte di evidenza per supportare l'uso di interventi non farmacologici per ridurre la diffusione del virus come ad es. l'utilizzo delle mascherine, l'uso dell'ossigeno quale terapia salvavita o, ancora, per ottenere la descrizione dei sintomi riferiti al Covid-19 e le caratteristiche del paziente che influenzano il rischio di morbilità e mortalità.

5. Le prove del mondo reale nella pandemia da Covid-19 in Italia

Anche nel nostro Paese l'esigenza di una medicina a servizio del paziente affetto da Covid-19, carat-

terizzata da immediatezza terapeutica e sicurezza farmacologica, è stata avvertita sin da subito.

La gestione del paziente Covid, in una fase precoce, è stata oggetto di scontro nella comunità scientifica vedendo contrapposte due tesi: i fautori di una medicina ancorata alla realtà clinica con un'ampia produzione di dati reali, e quelli legati ad un approccio tradizionale che hanno visto negli studi randomizzati l'unico lasciapassare per l'utilizzo di terapie da somministrare ai pazienti.

La questione si è posta, più che altro, con riferimento all'individuazione di linee guida nazionali che garantissero uniformità di cura sull'intero territorio nazionale e supportassero la medicina territoriale costretta ad affrontare in prima linea una patologia sconosciuta. La diatriba ha investito i tribunali amministrativi italiani, nella ricerca di un equilibrio tra la libertà dei medici di curare in "scienza e coscienza" e l'avallo istituzionale a supporto delle terapie da adottare.

La necessità di una rivalutazione dei RWD al fine di integrare una valida RWE è emersa in tutta la sua importanza, nell'incertezza circa la possibilità degli studi clinici tradizionali di garantire il diritto alla salute e il più specifico diritto alle cure migliori.

Il Consiglio di Stato, investito della questione sulla possibilità di utilizzo o meno dell'idrossiclorochina¹⁴ in una fase precoce di malattia, ha rivalutato la medicina basata sulle "prove" sostenendo che, questa, secondo la definizione dei suoi fondatori, è *«l'integrazione delle migliori prove di efficacia clinica con la esperienza e l'abilità del medico ed i valori del paziente»*.

In fase pandemica le migliori prove "reali" al momento disponibili, in uno con l'esperienza e l'abilità del medico, divengono fonte di evidenza scientifica dei processi decisionali relativi all'assistenza del singolo paziente.

L'AIFA con specifici provvedimenti aveva escluso la possibilità di utilizzo di determinati farmaci, tra cui ad esempio l'idrossiclorochina, per incertezza sulla efficacia terapeutica, richiedendo un'ulterio-

¹³ DE et al., *Leveraging real world evidence a paradigm shift in regulation* (2021) 35 *Journal of Orthopaedic Trauma* S13 ss.

¹⁴ Cons. Stato, III sez., 11.12.2020, n.7097, in *ildirittoamministrativo.it*.

re valutazione tramite studi clinici randomizzati. Data però l'impossibilità di avviare studi clinici randomizzati per verificare l'efficacia dei farmaci da somministrare a domicilio, per i motivi di cui sopra, si è di fatto irragionevolmente sospesa la possibilità di qualsivoglia terapia sul territorio nazionale, da parte dei medici curanti, creando il paradosso di negare la possibilità di sperimentare in concreto una cura proprio quando maggiore e urgente ne è la necessità per questa classe di pazienti, così da evitare la loro ospedalizzazione e, nei casi più gravi o in quadri di comorbidità, la morte.

Il Consiglio di Stato ha chiaramente riferito che l'applicazione, pur doverosa e rigorosa, di un metodo scientifico certo e riconosciuto nel tempo come quello della conduzione di studi randomizzati, non può avvenire in una forma, per così dire, estrema, senza misurarsi, oltre che con il dato immediato della preziosa esperienza clinica dei medici territoriali, anche con l'emergenza della situazione epidemiologica.

Negare ogni possibile cura, anche con farmaci già sperimentati nel tempo sotto il profilo della sicurezza e che, seppur non risolutivi nella cura del Covid-19, quantomeno in grado di ottenere effetti benefici, in assenza di valida alternativa terapeutica appare manifestamente irragionevole e sproporzionato rispetto alla stessa finalità da raggiungere: tutelare il diritto alla cura del paziente. La cura non può divenire un principio autoritativo ma deve essere costruita per la persona e con la persona, nel rispetto della dignità umana che costituisce il valore fondante del nostro ordinamento, e in questa prospettiva si deve rilevare che l'adozione di un modello scientifico che valorizzi l'*Evidence Based Medicine*, anche non randomizzata, si pone quale garanzia del diritto alla cura della singola persona, che rappresenta il centro e il fine ultimo del rapporto terapeutico.

Proprio il dovere di solidarietà (art. 2 e 32 Cost.), fondamento vero di un Servizio sanitario nazionale di ispirazione universalistica come quello italiano (art. 1, comma 3°, della l. n. 833 del 1978), impone in una situazione epidemiologica tanto grave non già di vietare, ma di consentire, dietro indispensabile prescrizione medica, l'utilizzo di una terapia che possa avere una pur minima effi-

cacia terapeutica, in condizioni di sicurezza, fino all'eventuale attendibile prova contraria della sua inefficacia, anche per lo stadio iniziale della malattia, da acquisirsi sulla base di incontrovertibili evidenze sperimentali e, in particolare, di studi randomizzati controllati. La scelta delle fonti della produzione di evidenze scientifiche deve fare i conti con il concetto di Stato sociale di diritto che non vieta ma richiede alla scienza medica di curare, anziché astenersi dal curare i cittadini, laddove ovviamente il singolo medico ritenga, in scienza e coscienza, la cura appropriata per il singolo paziente.

È dunque diritto del cittadino pretendere dalle Istituzioni l'adozione di misure individuali e collettive volte a strutturare un progetto che possa attivare e gestire in maniera efficace ed efficiente le risorse a disposizione, ed a ridurre il "rischio clinico", ovvero quella probabilità che un paziente sia vittima di un evento avverso, cioè subisca un qualsiasi "danno o disagio imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche prestate durante il periodo di degenza, che causa un prolungamento del periodo di degenza, un peggioramento delle condizioni di salute o la morte". L'assenza di una struttura sanitaria in grado di garantire assistenza domiciliare e di avviare in concreto una sperimentazione terapeutica comporta l'impossibilità di garantire il diritto alle cure a tutti i cittadini e la tutela della salute pubblica. Garantire la possibilità di una cura effettiva significa aumentare le chances di esito positivo della patologia, oltre che garantire il principio di solidarietà eretto a principio fondamentale della Repubblica: l'uomo – e non solo il cittadino – ha infatti diritto ad essere curato e a ricevere tutta l'assistenza necessaria. Il diritto in questione ha infatti un valore universalistico ed è interesse della collettività vederlo parimenti riconosciuto e tutelato in capo a tutti i soggetti interessati.

Ecco che il principio solidaristico, declinato nella forma del diritto alla salute, dispone proprio che non si debba mai arrivare a questo punto estremo di rottura dell'ordinamento costituzionale: impone, in altre parole, di predisporre tutte le attrezzature che sembrano, almeno a priori, adeguate a proteggere il popolo, soprattutto i più deboli, anche adeguando i metodi della ricerca clinica

alle esigenze effettive del paziente-cittadino. Questo è il compito della Repubblica, disegnata dalla Costituzione italiana come espressione di carica umanitaria e soprattutto sociale in tutte le sue articolazioni, altrimenti per il resto basta la sola scienza medica.

