

Executive summary

TOCIVID-19 è il primo e più ampio studio sul tocilizumab autorizzato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Si tratta di uno studio accademico promosso dall'Istituto Nazionale Tumori di Napoli; il farmaco è stato fornito gratuitamente da Roche.

L'analisi primaria riguarda 301 pazienti registrati per lo studio di fase 2 (in 20 ore tra il 19 e il 20 marzo) e 920 pazienti registrati successivamente tra il 20 e il 24 marzo, provenienti da 185 centri clinici distribuiti su tutto il territorio italiano. Questi pazienti erano tutti stati ricoverati in ospedale a causa di un quadro di polmonite insorto in corso di infezione da coronavirus, e presentavano segni di insufficienza respiratoria. Sono stati invece esclusi da questa analisi i pazienti intubati da oltre 24 ore, che saranno oggetto di ulteriore approfondimento. Il gruppo di 920 pazienti è stato inserito nell'analisi con l'obiettivo di confermare i risultati osservati nello studio di fase 2.

A causa della limitata disponibilità iniziale di farmaco, e della rapidissima richiesta da parte dei centri, in entrambi i gruppi, solo il 60% dei pazienti è stato trattato con tocilizumab, in qualche caso anche a rilevante distanza di tempo dalla registrazione. Inoltre, verosimilmente a causa di una selezione operata nei centri, i pazienti trattati erano clinicamente peggiori di quelli non trattati, con insufficienza respiratoria più grave e forme di assistenza respiratoria più intensiva.

Nel corso dei 30 giorni successivi, nello studio di fase 2 sono stati registrati 67 decessi. Come definito dal protocollo, l'analisi primaria è stata condotta sul tasso di letalità a 14 e a 30 giorni.

In particolare, a 14 giorni il tasso di letalità riportato nella fase 2 è risultato 18.4%, considerando tutti i pazienti, e 15.6%, considerando solo quelli che hanno ricevuto il farmaco, entrambi inferiori, ma in maniera non statisticamente significativa, al 20% previsto a priori sulla base dei dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità. I risultati sono invece statisticamente significativi nella analisi a 30 giorni, quando i valori di letalità sono 22.4% in tutti i pazienti e 20.0% nei soli trattati rispetto a >30% atteso a priori.

Il gruppo di validazione di 920 pazienti è caratterizzato da una prognosi decisamente migliore rispetto alla fase 2, particolarmente per quanto riguarda i pazienti non trattati con tocilizumab. Infatti, a 14 giorni la letalità risulta dell'11.4% in tutti i pazienti e 10.9% nei soli trattati, e a 30 giorni del 18.4% in tutti i pazienti e del 20.0% nei soli trattati. Questi risultati da una parte confermano quelli riportati nella fase 2, ma dall'altra introducono un necessario elemento di cautela nella interpretazione.

L'analisi degli eventi avversi condotta nella popolazione congiunta di 708 pazienti trattati non ha mostrato segnali rilevanti di tossicità specifiche, diverse cioè dagli eventi avversi attesi nella condizione patologica di base.

Complessivamente, quindi, lo studio TOCIVID-19, pur con i limiti di uno studio a singolo braccio, reso più complesso dalla rapidità di arruolamento e dalla corrispondente limitata disponibilità di farmaco, suggerisce che tocilizumab possa ridurre significativamente la mortalità a un mese, ma che il suo impatto sia meno rilevante sulla mortalità precoce. Ci si augura che gli studi di fase 3 randomizzati tutt'ora in corso possano nelle prossime settimane confermare questi risultati.