

## *Disegni di studio rigorosi anche nelle malattie rare*

La rivista *Lancet* ha appena pubblicato un articolo di un gruppo di ricerca italiano che riporta i risultati di una sperimentazione clinica in pediatria<sup>1</sup>. In una condizione con una prevalenza al limite superiore delle malattie rare – l'artrite giovanile idiopatica – è stato verificato se l'aggiunta di metotrexate alla terapia standard basata su iniezioni intrarticolari di cortisone migliori gli esiti clinici.

L'esito primario dello studio è stato negativo: non si sono osservate differenze statisticamente significative nella probabilità di una remissione a 12 mesi nelle articolazioni trattate (34% vs 39%, rispettivamente nel gruppo cortisone e nel gruppo con l'aggiunta di metotrexate). Tuttavia, nel gruppo che aveva ricevuto il metotrexate, il tempo mediano trascorso prima di una riacutizzazione della malattia è stato di 10 mesi, rispetto a 6 nel gruppo trattato solo con cortisone. L'ulteriore follow-up a 24 mesi fornirà anche informazioni cliniche sulla sicurezza a più lungo termine.

Lo studio presenta diversi elementi d'interesse e può essere preso a modello per discutere posizioni che vengono sempre più spesso avanzate nelle riviste scientifiche e nelle agenzie regolatorie.

Innanzitutto, studi randomizzati possono essere condotti anche in condizioni cliniche a bassa prevalenza. In effetti, solo in alcune condizioni cliniche cosiddette "ultra rare", con prevalenze non superiori all'1 per milione di abitanti, il numero assoluto di pazienti è talmente limitato da rendere oggettivamente complicata la conduzione di un RCT. In secondo luogo, la presenza di un gruppo di controllo che riceve la migliore alternativa terapeutica disponibile è indispensabile per rispondere alla gran parte dei quesiti aperti. Questo vale soprattutto se le differenze di effetto attese dal trattamento in studio sono clinicamente significative, ma di entità limitata: non c'è modo di rilevare differenze limitate, in maniera

affidabile, al di fuori di una sperimentazione clinica controllata.

Fanno naturalmente eccezione i trattamenti che modificano in modo radicale la prognosi di una condizione grave e con andamento rapidamente progressivo. In questo caso, molte informazioni possono derivare dai confronti con controlli storici. Ma, sfortunatamente, i trattamenti che forniscono un cambiamento davvero radicale nell'esito clinico sono, questi sì, una rarità. Inoltre, se non ci sono problemi etici a introdurre una randomizzazione, è evidente che differenze rilevanti di esito possono essere individuate in tempi brevi e in piccoli gruppi di pazienti. Sebbene a rischio di risultati falsi-positivi, RCT con analisi ad interim definite in anticipo sono uno strumento molto più adatto, rispetto a uno studio senza gruppo di controllo, per acquisire in tempi brevi un risultato che convinca non solo i proponenti ma anche coloro che dovranno applicare il nuovo trattamento.

Infine, lo studio citato, finanziato nel bando AIFA 2007, aiuta a capire il contributo specifico che può fornire la ricerca indipendente: dare risposte a quesiti clinici di rilievo, ma privi di interesse commerciale. Valutare in una malattia rara l'efficacia di un vecchio farmaco dal prezzo di pochi euro è un esempio emblematico di insufficiente interesse commerciale. Farlo con disegni di studio rigorosi permette poi di tenere alta l'asticella della qualità di tutti gli studi clinici.

### **Giuseppe Traversa**

Centro nazionale di epidemiologia  
Istituto Superiore di Sanità  
giuseppe.traversa@iss.it

1. Ravelli A. Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. *Lancet* 2017; 389: 909-16.

*Le opinioni espresse dall'autore sono personali e non riflettono necessariamente quelle dell'istituzione di appartenenza.*