

## Etica e ricerca medica nell'era globalizzata

*Uno studio medico è etico o no sin dal principio, non lo può diventare solo perché produce risultati importanti.*

(Guiding principles for human studies. Boston: Massachussets General Hospital, 1981)

E' possibile coniugare etica e rigore scientifico? Se lo chiedeva Marcia Angell in un editoriale apparso più di un decennio fa sul *New England Journal of Medicine (NEJM)*, rivista allora da lei diretta. La risposta affermativa si confrontava con una realtà in controtendenza.

Quando è noto un trattamento efficace è possibile condurre un trial con placebo (inerte)? La dichiarazione di Helsinki, fatta propria dall'OMS, non solo rende cogente il consenso informato, ma sottolinea che il gruppo di controllo deve ricevere " la miglior terapia" a disposizione. Già nel 1988 la Angell parlava senza ambiguità di 'imperialismo etico' da parte degli USA, per la tendenza a proporre uno standard etico inferiore per gli studi condotti nel terzo mondo.

Esistono più esempi di questa condotta discutibile sul piano etico.

Nello studio osservazionale sulla sifilide non trattata, che si svolse fra il 1932 e 1972, un gruppo di maschi africani venne lasciato senza terapia per seguire la storia naturale della malattia anche dopo la disponibilità della penicillina, sicuramente efficace nel debellare il treponema. Il fatto non sarebbe stato di pubblica conoscenza se non se ne fosse occupata la stampa, creando un forte imbarazzo nel governo Nixon, che diede lo stop alla ricerca.

Un episodio per molti versi analogo si verificò nel 1997, allorquando vennero resi noti i risultati di uno studio condotto in Africa su donne gravide ed infette da HIV. Ne scrisse estesamente sul *NEJM* Peter Lurie, a nome di Public Citizen. Per testare la validità della zidovudina nel bloccare la trasmissione verticale (madre-feto) del virus si decise di effettuare la ricerca verso placebo, il mezzo più rapido, si giustificarono i ricercatori, per ottenere una risposta non ambigua. Lo studio, iniziato nel 1990, non era sponsorizzato da Big Pharma, ma da due agenzie governative, il National Institutes of Health (NIH) e i Centers for Disease Control (CDC), all'interno di altri 18 studi, finalizzati alla ricerca sull'AIDS. Migliaia di donne gravide ed infette HIV furono così lasciate in placebo inerte, nonostante un regime a base di zidovudina, lo studio ACTG 076, avesse già ben dimostrato di ridurre di più del 50% la trasmissione perinatale. Così si permise che almeno un terzo dei bimbi nascessero infettati, contro l'8% dei nati da madri in AZT. All'obiezione che si poteva condurre uno studio di equivalenza con diversi regimi di durata del farmaco gli sponsor risposero che uno studio verso placebo aveva richiesto meno soggetti, minor costo e minor tempo nel produrre dati. Ad ulteriore giustificazione si sostenne che le future madri messe

in placebo non avrebbero comunque potuto permettersi il farmaco o lo avrebbero rifiutato. Certo è che un trial così disegnato non si sarebbe potuto condurre negli USA.

In un altro studio portato a termine in Uganda e pubblicato nel 1997 proprio sul *NEJM*, erano stati studiati soggetti infetti da HIV e tubercolino positivi. Nonostante le linee guida americane raccomandassero già allora la profilassi con isoniazide come necessaria a protezione dallo sviluppo della tubercolosi, lo studio venne egualmente proposto e portato a termine contro placebo.

Secondo le indicazioni dell'OMS i soggetti partecipanti ad uno studio clinico debbono ricevere una protezione almeno equivalente a quella che avrebbero potuto avere nel paese di provenienza dello sponsor. Forse perché gli standard di assistenza in questi paesi sono fortemente carenti non si applicano il codice di Norimberga e la dichiarazione di Helsinki?

La vera ragione di tutto ciò è il bisogno di ottenere profitti nel modo più rapido, meno costoso e con il minimo di ostacoli normativi. Ecco perché la metà dei trial clinici si svolge oggi in Africa, Asia, America latina ed in molti paesi dell'Europa dell'Est.

Un paziente partecipante a un studio di fase 2 e 3 in India o Sud America costa 1500-2000 \$, un decimo che negli USA. Il tempo impiegato rende ragione della metà dei costi. Inoltre la maggior disponibilità di materiale umano in Cina e India può far risparmiare cifre considerevoli. Ricordiamo che nel 2000 il costo per sviluppare un nuovo farmaco è stato calcolato in circa 800 milioni di dollari.

L'incremento degli studi clinici nel terzo mondo ebbe inizio nel 1980, quando FDA accettò per la prima volta trial di evidenza, efficacia o sicurezza dei farmaci anche se testati all'estero. Si pretendeva in ogni caso, come per gli studi condotti in USA, che il rischio dei pazienti fosse "ragionevole in relazione ai benefici" e accompagnato dalla "ragionevole sicurezza di raggiungere risultati positivi". Certo FDA può ricusare i risultati ottenuti contro le regole, vigilando in tal senso anche al di fuori del territorio degli Stati Uniti. Raramente però i suoi ispettori vengono inviati all'estero e quand'anche, prendono atto in genere, a studio già completato, dei dati forniti dallo sponsor. Nonostante queste difficoltà FDA rifiuta tra il 12 ed il 15% degli studi che ha potuto controllare all'estero, contro uno standard del 4% tra quelli controllati in patria.

David A. Lepam, direttore del settore investigazioni FDA, ha dichiarato alcuni anni fa al *Washington Post* che il 90% dei test medici condotti nei paesi più poveri non sono preventivamente registrati. Un peggioramento della situazione è avvenuto nel 2008, da quando cioè FDA non richiede nemmeno più l'aderenza alla Dichiarazione di Helsinki per gli studi condotti all'estero. Questi debbono soddisfare invece le linee guida GCP (Guidelines for Good Clinical Practice) sponsorizzate dall'industria farmaceutica. Tra le giustificazioni a questo singolare comportamento primeggia la difficoltà di armonizzare tra loro le regole

seguite dai vari paesi del momento i cui la dichiarazione di Helsinki subisce una nuova revisione (otto fino ad ora, l'ultima proprio nel 2008), non necessariamente in armonia con la legislazione USA. In particolare FDA contesta le modifica restrittiva nei confronti degli RCT con placebo. Questo comportamento stupisce dal momento che le linee guida GCP (riconosciute solo da USA, EU e Giappone) non hanno l'autorevolezza della Dichiarazione di Helsinki (fatta propria da 85 società scientifiche mediche in tutto il mondo). Alcune norme contenute nelle linee guida GCP sono poi opinabili, come il fatto che i trial debbano essere 'adeguatamente monitorati' (*adequately monitored*), concetto che andrebbe spiegato per esteso, per non prestarsi a un margine interpretativo veramente pericoloso.

Un altro problema è la possibilità di 'controllare' i ricercatori dal momento che il compenso per uno studio clinico può superare facilmente il loro reddito annuo, rendendoli particolarmente dipendenti dallo sponsor.

Per i pazienti infine il consenso informato è una formalità facilmente superabile poiché partecipare ad un trial è spesso l'unico modo per essere curati (e gratis per giunta). Il problema del consenso informato è rimbalzato alla cronaca di recente, quando le rivelazioni di WikiLeaks hanno puntato nuovamente l'attenzione sulle vicende di Kano (Nigeria, 1996) e sulla sperimentazione di Pfizer in piena epidemia di meningite. A quanto si sa la ricerca venne condotta senza un consenso informato. La vicenda sembrerebbe essersi chiusa con un patteggiamento di 75 milioni di dollari, dopo che Pfizer avrebbe segretamente operato per screditare un giudice istruttore nigeriano e convincerlo così a desistere dal proseguire la causa.

In ogni caso il consenso informato, anche se necessario, non è sufficiente a garantire una protezione efficace per chi è sottoposto a studio clinico, per l'evidente disparità di conoscenze rispetto agli sperimentatori. Proprio per questo sono previsti i comitati etici indipendenti (denominati IRBs *institutional review boards*), uno per ogni studio clinico intrapreso, che vigilano sull'applicazione corretta delle regole.

In una ricerca di qualche anno fa si evidenziava come su 670 ricercatori del terzo mondo solo il 56% si riferiva ad un comitato etico o segnalava il suo operato al ministero della Sanità del luogo. Il 90% degli studi pubblicati condotti in Cina nel 2004 non ha avuto una revisione etica del protocollo e solo nel 18% dei casi vi era un consenso informato adeguatamente raccolto. Si vengono così a creare due diversi standard etici di riferimento, uno per i paesi ricchi e uno per quelli in via di sviluppo, acuendo le difficoltà che FDA sostiene di voler invece armonizzare. In particolare le modifiche operate con l'ultima revisione della Dichiarazione di Helsinki, non accettate da FDA, comprendono elementi di primaria importanza, come sottolineato di recente in un articolo comparso sul Lancet. Tra i doveri dei ricercatori vi si elencano la denuncia dei

potenziali conflitti d'interesse, anche da parte dei comitati etici, la completa trasparenza nei riguardi dello sponsor e sui caratteri dello studio, la restrizione all'uso di placebo quando esistano terapie consolidate ed infine l'obbligo a pubblicare comunque anche i risultati negativi.

C'è poi un altro problema, non certo secondario. Negli ultimi anni i trial di fase III sponsorizzati da aziende farmaceutiche statunitensi nei paesi in via di sviluppo non riguardavano patologie, come la TBC, la malaria o la schistosomiasi, che affliggono quei popoli. Sono ben rappresentati invece studi sulla rinite allergica e la vescica iperattiva. I pazienti sono così utilizzati come cavie per farmaci costosi da registrare e commercializzare nei paesi ricchi.

Un'altra carenza, ad esempio nella ricerca sull'AIDS, è la sospensione dei farmaci al termine della ricerca. Secondo la dichiarazione di Helsinki (versione 2000 punto 30) il paziente al termine dello studio deve poter continuare ad utilizzare il farmaco testato se ritenuto efficace, a maggior ragione se era in placebo.

I governi locali, spesso corrotti e corruttibili, possono chiudere uno o due occhi, rendendo disponibili alla sperimentazione farmacologica la popolazione d'interi villaggi.

I principi contenuti nel Codice di Norimberga e nella Dichiarazione di Helsinki non sono norme etiche obsolete. Il risparmio economico e gli eventuali risultati raggiunti non possono diventare un alibi per calpestarli. Di questo passo, ha affermato Marcia Angell si può arrivare a utilizzare i risultati degli esperimenti nazisti sull'ipotermia per salvare la vita a molti barboni che si addormentano sulle panchine d'inverno.

Per semplificare le cose, la norma più semplice da seguire potrebbe essere questa: non vanno condotti nel terzo mondo quegli studi che non si potrebbero condurre in patria.

Giovanni Peronato  
Reumatologo, specialista ambulatoriale  
Ospedale S. Bortolo - Vicenza

#### **Bibliografia consultata**

Angell M. Ethical Imperialism? Ethics in International Collaborative Clinical Research. N Engl J Med: 1988; 319:1081-83

Angell M. The Nazi hypothermia experiments and unethical research today. N Engl J Med 1990;322:1462-4.

Angell M. The ethics of clinical research in the Third World. N Engl J Med 1997;337:847- 849

Annas GJ. Globalized Clinical Trials and Informed Consent. *N Engl J Med* 2009; 360:2050-2053

Glickman SW. Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. *N Engl J Med* 2009; 360: 816-23

Kimmelman J, Weijer C, Meslin EM. Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials. *Lancet* 2009;373:13-14

Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med* 1997;337:853-6

Scully JL. New Media Double Standards in Medical Research in Developing Countries (Books, Journals). *JAMA*. 2004;292(24):3036-3037

The Shame of Medical Research by David J. Rothman | The New York Review of Books  
<http://www.nybooks.com/articles/archives/2000/nov/30/the-shame-of-medical-research/>

The Body Hunters: Overwhelming the Watchdogs By Mary Pat Flaherty, Deborah Nelson and Joe Stephens □ Washington Post Staff Writers. <http://www.washingtonpost.com/ac2/wp-dyn/A11976-2000Dec15?language=printer>

Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:801-8

World Medical Association. Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2000; 284: 3043-45