

## I cacciatori di corpi: l'inquietante vicenda del Trovan

Dicembre 2010, le rivelazioni di WikiLeaks scavano nel passato di una vicenda che vede coinvolta Pfizer, sempre alla strenua ricerca di un farmaco campione di vendite.

Come nel romanzo *The Costant Gardener* di John Le Carré e nell'omonimo film, bambini africani sono divenuti riserva di caccia delle case farmaceutiche affamate di cavie umane. Nella fiction era il Kenya, nella realtà la Nigeria, denunciava nel dicembre del 2000 il *Washington Post* in una serie di articoli dal titolo significativo *The Body Hunters*. Con lo stesso titolo è uscito nel 2006 un libro inchiesta della giornalista Sonia Shah, della quale lo stesso Le Carré ha riconosciuto il coraggio nel riportare questa ed altre vicende analoghe.

Vediamo per ordine i fatti.

A metà degli anni '90 Pfizer possedeva un nuovo antibiotico, il Trovan, che aveva tutti i numeri per diventare un bockbuster da parecchi milioni di dollari, come previsto dagli analisti di Wall Street. Tredicimila pazienti, con infezioni ORL, polmoniti gonorrea e altro erano già stati arruolati nella più grande sperimentazione clinica mai programmata per un antibiotico: 87 studi in 27 diversi paesi. Mancava un test pediatrico in corso di patologia infettiva acuta. Un test difficile da condurre negli Stati Uniti, per le comprensibili resistenze dei genitori di fronte ad un antibiotico mai testato sui bambini e che aveva causato problemi nei piccoli animali di laboratorio. Improvvisamente ecco un evento che non sfugge ai medici Pfizer: una grande epidemia in Nigeria.

Ogni anno nella stagione secca la meningite attraversa una vasta area dell'Africa sub-sahariana (definita *meningitis belt*). L'epidemia finisce poi bruscamente con l'arrivo delle prime piogge lasciando sul campo circa 5.000 bambini. Nel 1996 però l'epidemia fu di eccezionali proporzioni e in Nigeria si arrivò a 109mila casi con 11.717 decessi. Nell'ospedale di Kano, città di 2 milioni di abitanti nel nord della Nigeria, zona ai limiti della savana e poverissima, la situazione era critica. Da poco erano giunti in soccorso ai medici locali, i sanitari di Medecins Sans Frontieres (MSF), in quanto si dovevano fronteggiare anche altre due epidemie, una di colera e una di morbillo .

L'idea di condurre uno studio clinico su una malattia che può uccidere in poche ore in queste condizioni e per di più con un antibiotico per via orale non era piaciuta a Juan Walterspiel, esperto di malattie infantili di Pfizer, fortemente contrario agli esperimenti sui bambini di Kano. Il ricercatore lo scrisse apertamente in una lettera e...venne licenziato. Lo riporta bene nel suo Blog Peter Rost, ricercatore Pfizer anch'egli licenziato per motivi analoghi: la sue posizioni critiche riguardo il marketing di alcuni farmaci.

Nel febbraio 1996 erano arrivati alla Divisione di Malattie Infettive dell'ospedale di Kano altri 120 nuovi pazienti con sospetta meningite. Bambini infetti giacevano anche nei corridoi in un contesto di sovraffollamento e caos totale. Intanto, poco lontano, atterrava un volo charter, un DC-9 proveniente dagli Stati Uniti, a bordo medici Pfizer con equipaggiamenti fantascientifici. Il Trovan, in forma di compresse o sciroppo per i più piccoli, sarebbe stato testato nei confronti del ceftriaxone per via endovenosa, la miglior terapia disponibile al momento negli USA per la meningite meningococcica. L'intenzione era dimostrare che una pillola del nuovo farmaco funzionava come un'endovenosa del più potente antibiotico.

Lo studio durò in tutto non più di 2 settimane. Un medico locale fu nominato coordinatore, medici Pfizer trattarono 100 casi di meningite con il Trovan e 100 con il ceftriaxone, poi ripartirono, lasciando in dono all'ospedale alcune dosi del farmaco e parte dell'equipaggiamento.

A quell'epoca i MSF erano troppo occupati per fare contestazioni, ma rimasero comunque interdetti, se non altro perché il Trovan apparteneva ad una categoria di antibiotici (i chinolonici) che non avevano fino ad allora dati di efficacia sulla meningite.

In seguito Jean-Hervé Bradol, allora presidente di MSF, dichiarò sconcertato al Washington Post

che “non era tempo di esperimenti, i medici statunitensi avevano portato il panico nell'ospedale alla ricerca di casi disperati, di bambini in fin di vita, avevano condotto il loro cosiddetto lavoro scientifico in un contesto di inferno totale”. Secondo MSF il miglior standard di trattamento per la meningite in Africa è una singola iniezione di cloramfenicolo, che salva la vita a costi sostenibili, se somministrato in tempo. Aggiungeva Bradol “un farmaco per os, come il Trovan, non è un'idea brillante per una malattia, che ha come sintomo frequente il vomito”. Il capo ricercatore Pfizer Scott Hopkins dichiarò invece al giornale che lo studio fu una missione etica e che non avrebbe dato il cloramfenicolo nemmeno al suo cane.

Per alleviare il dolore dell'iniezione endovenosa le dosi di ceftriaxone furono ridotte al limite, ma pur sempre nel range di efficacia, sostiene Pfizer. Per il direttore medico di Hoffman-LaRoche, produttore dell'antibiotico, sarebbe stato essenziale invece usare la dose massimale.

Nello studio, su 200 trattati, vi furono 5 morti in Trovan e 6 in ceftriaxone, un tasso di mortalità del 6%, certamente migliore del 20%, standard delle zone più depresse. Dal punto di vista formale lo studio era stato un successo. Stranamente però il farmaco miracoloso non sarebbe mai arrivato nelle farmacie africane, era stato studiato sui bambini nigeriani per essere poi registrato soltanto nel mercato europeo e statunitense.

Un medico Pfizer dichiarò successivamente al Washington Post che uno studio siffatto, con un antibiotico per via orale, mai testato prima su bambini, non si sarebbe potuto condurre negli USA, dove la terapia standard era endovenosa.

Il Trovan venne approvato da FDA nel dicembre 1997 per 14 indicazioni, il numero più elevato raggiunto da un antibiotico, ma solo per l'adulto e non per la meningite epidemica. Dopo un anno dal lancio aveva già totalizzato 160 milioni di dollari e si prevedevano 2.5 milioni di prescrizioni per il 1999. La mancata registrazione per uso pediatrico fu probabilmente conseguenza delle numerose discrepanze che FDA trovò nello studio nigeriano. L'anno successivo però vennero introdotte forti restrizioni d'uso a causa delle segnalazioni di tossicità epatica. Circa 140 casi vennero registrati da FDA, alcuni mortali, altri verificatisi solo dopo poche ore dalla prima dose, ma nonostante ciò il farmaco non venne sospeso, per lasciare comunque un'opportunità terapeutica ai casi più difficili.

Nella serie di articoli del Washington Post dedicati ai fatti di Kano fece particolare impressione il caso di una bambina di 10 anni, rimasta senza nome, citata nei documenti come caso 00069/ studio 6587. Nella sua cartella clinica vi sono pochi dati, - primo giorno, ha ricevuto 56 mg di Trovafloxacin dopo puntura lombare - secondo giorno, peggiorata, un occhio è paralizzato - terzo giorno, dose di farmaco invariata, esito: decesso -. Si sarebbe salvata con un altro dosaggio o associando un antibiotico tra quelli usati tradizionalmente in questi casi? nessuno può dirlo, forse la sua malattia era già senza speranza.

Secondo alcuni infettivologi la procedura corretta avrebbe richiesto una seconda puntura lombare una volta iniziato il trattamento, per valutarne l'efficacia, cosa che fu ritenuta superflua in Nigeria. Evariste Lod, medico di MSF, valutata a posteriori la cartella della paziente 0069, dichiarava sempre al Washington Post che se ne avesse il potere avrebbe ritirato la licenza di esercizio alla professione a quei medici.

Il vice presidente Pfizer Paul S Miller difese invece il Trovan definendolo farmaco sicuro, in ogni caso i medici potevano decidere di somministrare altri antibiotici, nei pazienti particolarmente gravi. Ma Agwu Urundu, medico nigeriano di Kano, dichiarò che la bambina era morta perché i medici si erano rifiutati di aiutarla, proprio per non violare il protocollo.

Il 31 luglio del 2001 le famiglie di 30 bambini nigeriani morti o fortemente menomati dalla meningite fecero causa a Pfizer presso il tribunale federale di New York, accusando il colosso farmaceutico di aver violato il Trattato di Norimberga usando un prodotto sperimentale senza consenso informato ed esponendo i loro figli ad un trattamento " crudele, inumano e degradante".. In un primo momento il giudice negò la competenza territoriale, un eventuale processo avrebbe dovuto svolgersi in Nigeria. Le famiglie si appellarono ed i loro legali citarono allo scopo uno dei

pilastri dell'ordinamento giuridico americano, la Alien Tort Claims Act (ATCA). La Corte d'appello con competenza territoriale su New York dichiarò ammissibile su questa base la competenza territoriale anche per fatti avvenuti in Nigeria. L'ATCA, risalente al 1789, sancisce infatti che ogni violazione dei diritti umani, anche se avvenuta fuori del territorio USA, può qui essere perseguita. I fatti di Kano vennero interpretati come delitto contro l'umanità (*hostis humani generis*), alla stregua degli atti di pirateria, perseguiti sin dal XVIII sec negli Stati Uniti indipendentemente da dove perpetrati.

Secondo la Corte d'Appello un comportamento come quello seguito da Pfizer a Kano, oltre ad essere eticamente riprovevole, pregiudicava la credibilità dell'industria farmaceutica in generale. Cosa poi avvenuta nel 2004, proprio a Kano, dove la popolazione boicottò gli sforzi per vaccinare i bambini contro la polio, con un prodotto straniero, fatto che comportò una recrudescenza della malattia con successive difficoltà di eradicazione.

Nel dicembre 2006 il Washington Post rivelò che all'epoca dei fatti una commissione di medici nigeriani aveva definito la sperimentazione Pfizer *un trial illegale di un farmaco non registrato*, caso lampante di raggiri di povere persone all'oscuro di tutto. Pfizer aveva violato le leggi internazionali e quelle locali, non avendo ricevuto alcun consenso né dai familiari delle vittime né da parte del Governo Nigeriano. Una persona che chiese l'anonimato per non subire persecuzioni, aveva consegnato al giornale una copia di questo rapporto confidenziale risalente al 1966. Esso si concludeva suggerendo la richiesta di un adeguato risarcimento da parte di Pfizer.

Il rapporto rimase confidenziale per ragioni sconosciute. Elanie Kusel, legale delle 30 famiglie nigeriane, dichiarò che aveva speso tre anni per cercar di trovare questo rapporto, del quale sapeva esistevano tre copie. Lo aveva richiesto al Governo nigeriano che rispose essere stato rubato, un'altra copia si sapeva in possesso di un ufficiale che morì in un incidente (altro che romanzo di Le Carré). La terza copia era miracolosamente arrivata alla stampa.

Il documento rivelava che il principale investigatore, il medico nigeriano Abdulhamid Isa Dutse, ebbe di fatto un ruolo secondario. Questi confessò poi di aver retrodatato di un anno, al marzo 1996, la lettera che certificava la segnalazione dello studio al Comitato Etico, giusto una settimana prima dell'inizio della sperimentazione. Nel 1996 l'ospedale di Kano, egli disse, non aveva ancora un comitato Etico. La lettera venne comunque esibita come giustificativa di fronte al Congresso USA dai legali Pfizer.

All'epoca della sperimentazione sul Trovan, la Nigeria era retta da una giunta militare dove corruzione e mancato rispetto dei diritti umani andavano di pari passo, nessuno dei medici locali osava obiettare.

Nel 2007 lo stesso Governo nigeriano fece causa penale e civile a Pfizer chiedendo un risarcimento vicino ai 6 miliardi di dollari. La vicenda si trascinò per un paio d'anni, il giudice incaricato della procedura, Michael Aondoakaa, sembrava essere un osso duro. Ma nel luglio del 2009 arriva un accordo per 'soli' 75 milioni di dollari. Cos'era successo? Eccoci alle rivelazioni di WikiLeaks, pubblicate puntualmente dal Washington Post l'11 dicembre 2010. Un cavo del Dipartimento di Stato USA risalente all'aprile 2009 riporta che Enrico Liggeri, manager Pfizer, avrebbe assoldato detective privati per scoprire storie di corruzione a carico del procuratore Michael Aondoakaa e indurlo così ad abbandonare il caso. Una serie di articoli diffamatori furono infatti pubblicati in febbraio e marzo 2009 nella stampa nigeriana e altri ne sarebbero seguiti. Poi l'accordo, che un portavoce Pfizer, senza rivelarne i particolari, riferì essere sostanzialmente 'politico', dal momento che i MSF Medici avevano usato lo stesso farmaco per trattare l'epidemia di meningite senza ricevere proteste dal Governo. MSF, per bocca di Jean-Hervé Bradol, negò poi strenuamente tale addebito.

Nel novembre 2010 un quotidiano nigeriano riferì dell'accordo, i cui termini precisi rimangono sconosciuti, che portò poi al ritiro della causa federale da 6 miliardi di dollari. Dei 75 milioni pattuiti 10 sono stati già versati al Governo nigeriano per i costi legali, 30 milioni stanziati per un Centro Sanitario in costruzione a Kano. Per i 35 milioni offerti in risarcimento alle vittime

'certificate' da commissione apposita gli accordi prevedono un test del DNA. Questo si sarebbe reso necessario per identificare con certezza i beneficiari dell'indennizzo, essendo i richiedenti più del doppio (547) dei bambini partecipanti allo studio (200).

Morale: in Nigeria le vittime non sono ancora state risarcite e negli Stati Uniti il dibattimento processuale non ha ancora avuto inizio.

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

### **Bibliografia consultata**

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

Angell M. The Body Hunters. The New York Review of Books oct 2005  
<http://www.nybooks.com/articles/archives/2005/oct/06/the-body-hunters/>

Boseley S. and D. Smith D. As doctors fought to save lives, Pfizer  
flew in drug trial team. The Guardian December 9, 2010  
<http://www.guardian.co.uk/business/2010/dec/09/doctors-fought-save-lives-pfizer-drug/>

Lenzer J. Secret report surfaces showing that Pfizer was at fault in Nigerian drug tests.  
BMJ 2006;332:1233

Lenzer J. Appeals court rules that Nigerian families can sue Pfizer in US.  
BMJ 2009; 338:b458

Rost P. Dead Children, An Unapproved Drug, A Silenced Whistleblower,  
And A Secret Report May 8, 2006  
[http://www.huffingtonpost.com/dr-peter-rost/dead-children-an-unapprov\\_b\\_20594.html](http://www.huffingtonpost.com/dr-peter-rost/dead-children-an-unapprov_b_20594.html)

Shah S. The Emperor Has No Clothes, pag 144-163 , in -The Body Hunters -The New Press, New  
York 2006

Stephen J. The Body Hunters. Where Profits and Lives Hang in Balance. Washington Post  
December 17, 2000  
<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/story/2008/10/01/ST2008100101390.html>

Stephen J. Panel Faults Pfizer in '96 Clinical Trial In Nigeria. Unapproved Drug Tested on Children.  
Washington Post May 7, 2006  
<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2006/05/06/AR2006050601338.html>

Stephen J. Pfizer to Pay \$75 Million to Settle Trovan-Testing Suit. Washington Post July 31, 2009

<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2009/07/30/AR2009073001847.html>

Stephen J. Cable: Pfizer hired investigators to press Nigeria to drop drug suit. December 11, 2010 □  
<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2010/12/10/AR2010121005523.html>

**Il memoriale dei fatti secondo Pfizer è reperibile su**

[http://media.pfizer.com/files/news/trovan\\_fact\\_sheet\\_final.pdf](http://media.pfizer.com/files/news/trovan_fact_sheet_final.pdf)

La documentazione FDA relativa al Trovan è reperibile su

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafetyPostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/UCM053103>

**Per gli aspetti legali della vicenda si veda**

Wollensack AF. Closing the Constant Gardener: the regulation and responsibility of U.S. Pharmaceutical companies doing research on human subjects in developing nations. Washington University Global Studies Law Review 2007;6:747-771

Reperibile su

<http://www.kirkland.com/siteFiles/Publications/D43B7D5122A18D31776688FA47B0490C.pdf>