

CAP. 17 - PROBLEMATICITA' DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

La nostra attenzione, analizzando le situazioni più problematiche, riguarderà prevalentemente la “vulnerabilità” che caratterizza non solo il malato ma anche gli arruolati nelle sperimentazioni cliniche.

1. Vulnerabilità

Chi è il vulnerabile?¹

La tipologia è assai ampia includendo situazioni conseguenti alla malattia, all'aspetto cognitivo, all' indigenza, all'appartenenza a minoranze etniche... Inoltre, è vulnerabile, chi acconsente di partecipare ad una sperimentazione clinica strumentalizzato nelle aspettative, oppure è vittima di ritorsione in quanto detenuto, prigioniero di guerra o condannato a morte. La vulnerabilità si accentua, soprattutto, quando uno studio pone a rischio la vita e la dignità della persona. Ma, nella ricerca biomedica, che contempla contemporaneamente danni e benefici, a volte è complesso individuare quando la vulnerabilità è particolarmente sfruttata.

Secondo K. Kipnis, docente del dipartimento di filosofia dell' University delle Hawaii a Manoa, le vulnerabilità relative ad un arruolato in uno studio clinico sono sei².

La vulnerabilità “cognitiva e comunicativa”, dovuta all'incapacità di comprendere l'informazione e, di conseguenza, i rischi e i benefici. Ciò, ovviamente, limita l'autonomia e la libertà della decisione. La vulnerabilità “giuridica o istituzionale”, quando l'individuo è obbligato a partecipare allo studio da un'autorità o da un tutore. La vulnerabilità “deferenziale”, quando il paziente è condizionato nella decisione da chi lo circonda. La vulnerabilità “medica” prevalentemente dei malati gravi o terminali essendo i trattamenti sperimentali l'ultima speranza di guarigione. La vulnerabilità “economica o allocativa”, quando la partecipazione alla sperimentazione è determinata prevalentemente dalla retribuzione. La “vulnerabilità sociale” di alcune categorie citate precedentemente.

A quali danni sono assoggetti i vulnerabili? R. Levine dell' Università della Tasmania evidenzia quattro tipologie. “Danno fisico”: accentuazione e prolungamento del dolore o di lesioni permanenti. “Danno psicologico”: incremento della sofferenza emotiva, delle aberrazioni cognitive e comportamentali... “Danno sociale”: effetti negativi sulle relazioni familiari, professionali e sociali... “Danno economico”: assenza dal lavoro, costi non rimborsati o sottostimati...³.

R. Colombo docente dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, presenta un altro danno della vulnerabilità: quello “alla dignità” che riassume i citati

¹ Per approfondire l'argomento. Cfr. *Thorical Medicine an Bioethics*, 7 (2000), numero monografico rivolto alla Vulnerability.

² Cfr. K. KIPNISK, *Vulnerability in research subjects: a bioethical taxonomy*, in *Ethical and Policy Issues* 7 (2010) pp. 7-12.

³ Cfr. R. LEVINE, *Palance of Harms and Benefit. Ethics and Regulation of Clinical Research*, Yale University Press, New Haven 1988, pp. 37-65.

precedentemente. “La dignità non è ristretta né riconducibile alla vita fisica, psicologica, sociale ed economica. In quanto agente morale, ogni essere umano gode di valori e di preferenze personali, di una concezione del bene e del male e di impegni individuali. Queste e altre dimensioni, tra cui quella spirituale della vita umana, sono profondamente radicate nell’ ‘esperienza originale o elementare’ che costituisce la nostra identità (...). A questo livello ci troviamo ‘al cuore’ della dignità umana. Questo ‘cuore’ è vulnerabile, e la sua vulnerabilità è testimoniata da quell’indefinibile disagio da cui si viene presi quando, ad esempio, si è trattati come oggetto di interesse o di piacere⁴. In termini kantiani, la dignità è compromessa quando non si agisce “in modo tale da trattare l’umanità presente nella tua persona come nella persona di ogni altro, sempre come fine e mai semplicemente come mezzo”⁵. Per scongiurare lesioni alla dignità è fondamentale un totale e completo rispetto di ogni dimensione dell’uomo, compreso l’aspetto religioso e l’impegno del singolo nel ricercare senso e significato alla sua esistenza. La dignità umana si fonda sulla natura propria e originaria di ogni uomo.

2.Sperimentazioni cliniche in età pediatrica

I minori rappresentano un sottogruppo vulnerabile della popolazione. La loro condizione nella pratica terapeutica, fino a pochi anni fa, era catastrofico⁶ appartenendo al settore definito “therapeutic orphans”⁷, nonostante che il 20% della popolazione dell’Unione Europea è composta di persone di età compresa tra 0 e 16 anni, e che l’infanzia e l’adolescenza possiedono sostanziali difformità costitutive rispetto all’età adulta. Infatti, nell’uso di un farmaco tra minori e adulti, sono presenti notevoli disuguaglianze essendo l’assorbimento, la farmacodistribuzione e le risposte di farmaco-dinamica, di farmaco-metabolismo e di farmaco-eliminazione profondamente differenti. Tuttavia, nonostante accentuate difformità tra le due categorie, nel 2000, nel mondo, meno del 15% dei farmaci in commercio era prescritto in base a specifici studi clinici favorevoli all’età pediatrica⁸. In Italia, negli ultimi anni del secolo scorso, i medicinali per minori erano 123, cioè l’ 1,3% dei circa 10mila in commercio⁹. Per questo, circa il 60% delle prescrizioni pediatriche causarono l’incremento di eventi avversi, oltre errori terapeutici da 4 a 12 volte superiore a quello riscontrabile nell’adulto. L’assenza di farmaci pediatrici, esigeva che molti medicinali fossero prescritti ai minori nella modalità “off-label”. Questa incresciosa situazione era dovuta alla ritrosia delle industrie farmaceutiche a investire in sperimentazioni cliniche ritenute

⁴ R. Colombo, *I soggetti più vulnerabili nella ricerca biomedica*, in J. D. Correa – E. Sgreccia (a cura di), *Etica della ricerca biomedica. Per una visione cristiana*, Editrice Vaticana, Città del Vaticano 2005, p. 25.

⁵ I. KANT, *Grundlegung zur Metaphysik der Sitte*, Hartknoch, Lipsia 1975, trad. It. di F. GONNELLI, *Fondazione della metafisica del costume*, Laterza, Roma-Bari 2002, p. 91.

⁶ Cfr. sito web progetto *Drug Evolution in children*; oppure R. STEINBROOK, *Testing medication in children*, in *The N. Engl. J. Med* 347 (2002) pp. 1462-1470.

⁷ Cfr. H.C. SHIRKEN, *Therapeutic orphans*, in *J. Pediatr* 2 (1968) pp. 119-120.

⁸ Cfr. EUROPEAN COMMISSION, *Better medicinal for children. Proposed regulatory actions on paediatric medicinal products*, 28 febbraio 2002.

⁹ Cfr. A. CECI – G. REGGIARDO, *Utilizzo di prodotti farmaceutici nella pratica pediatrica in Italia*, in *The Italian Journal of Pediatrics* 23 (1997) pp. 959-966.

scarsamente remunerative. Erano presenti, inoltre, preoccupazioni operative ed etiche associate alla vulnerabilità delle popolazioni pediatriche. Non possiamo infine scordare, l'assenza di sollecitazione dei medici e dei pediatri ai genitori, e questi ultimi, anche per lo stato emotivo e psicologico procurato dalla malattia del figlio, per tutelarlo, erano restii ad autorizzare la partecipazione dei bambini e dei ragazzi a sperimentazioni cliniche.

Nei primi anni del duemila emerse la necessità di approntare normative specifiche per la sperimentazione pediatrica, migliorando lo scenario generale. I dati del 2015 indicano che i farmaci autorizzati per uso pediatrico in Italia sono circa il 30% di quelli in commercio. Pertanto, un consistente miglioramento”

Definiamo sperimentazione pediatrica una ricerca clinica, deputata o meno alla registrazione di un farmaco, effettuata su soggetti da 0 a 16 anni, che corrisponda alle peculiarità richieste dalle normative vigenti in Europa e in Italia¹⁰ per la sperimentazione clinica, comprese le “Linee guida pediatriche”¹¹.

Adottiamo come riferimento per indicare i vincoli delle sperimentazioni pediatriche le “raccomandazioni” del Decreto Legislativo 211/2003, articolo 4: “1. Sia stato ottenuto il consenso informato dei genitori o dell'altro genitore in mancanza di uno di essi o del rappresentante legale nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia; il consenso deve comunque rispecchiare la volontà del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò comprometta il proseguimento dell'assistenza necessaria. 2. Il minore abbia ricevuto, da personale esperto nel trattare con minori, informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici. 3. Lo sperimentatore tenga in considerazione la volontà esplicita del minore di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsene in qualsiasi momento, se il minore stesso è capace di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni di cui alla lettera b). 4. Il gruppo di pazienti tragga dalla sperimentazione clinica qualche beneficio diretto e solo se la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca; inoltre, la ricerca deve riguardare direttamente uno stato clinico di cui soffre il minore o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori. 5. Siano state seguite le linee guida scientifiche pertinenti, adottate dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA). 6. Le sperimentazioni cliniche siano state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e ogni altro rischio prevedibile, in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo del minore; la soglia del rischio e il grado di malessere devono essere definiti specificamente e continuamente monitorati. 7. Il protocollo sia stato approvato da un Comitato etico con competenza anche pediatrica o che si sia preventivamente avvalso di una consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali in ambito pediatrico. 8. L'interesse del paziente prevalga sempre sugli interessi della scienza e della società”.

¹⁰ Cfr. DECRETO DEL MINISTERO DELLA SANITÀ DEL 10 MAGGIO 2001. *Sperimentazione Clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta.*

¹¹ Cfr. www.apel-pediatri.it

3. Sperimentazioni cliniche con adulti “incapaci” di fornire il consenso informato

Diversi documenti hanno ampiamente trattato i requisiti per tutelare gli adulti incapaci, per la loro condizione patologica e psicologica, di manifestare un consenso informato libero e consapevole. L' articolo 5 del Decreto Legislativo n. 211/2003 indica dei criteri ma, noi, vogliamo rispondere ad un problema più complesso.

La scienza biomedica, come affermato, per progredire richiede l'aspetto sperimentale che coinvolge pazienti affetti anche da particolari patologie. Con questi soggetti si contrappongono due situazioni. Da una parte, nei criteri di tutela, è presente la finalità di questa tipologia di ricerca: “Convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare un consenso informato” (DL 211/2003, art. 5). Dall'altra, ben comprendiamo, il rilievo dello studio riguardante persone con compromissioni delle funzioni cognitive. La limitazione della loro partecipazione li escluderebbe da eventuali benefici, e bloccherebbe l' identificazione di trattamenti efficaci per i pazienti futuri. Pertanto, sono in gioco, due valori: l'esigenza di salvaguardare il benessere di questi vulnerabili e il dovere della scienza di progredire a servizio dell'uomo. Un' apertura alla ricerca che superi i benefici diretti è presente nella Raccomandazione del Consiglio d'Europa R(90)3/1990, all'articolo 5. “Una persona legalmente incapace non può essere inclusa in una ricerca se non ci si aspetta che questa possa dare un beneficio diretto e significativo per la sua salute”, ma poi aggiunge: “tuttavia, in via eccezionale, le leggi nazionali possono autorizzare una ricerca che coinvolge persone legalmente incapaci senza un beneficio diretto per la loro salute quando tali persone non sollevino obiezioni, purché la ricerca sia benefica per le persone della stessa categoria, e i medesimi risultati non possono essere ottenuti mediante ricerche su persone che non appartengono a tale categoria”. E' quella che Pellegrino e Thomasma definiscono “beneficialità nella fiducia”¹², che nel contesto dell'alleanza terapeutica, potrebbe essere l' approccio idoneo.

4. Sperimentazioni cliniche sulle donne

Può apparire anomalo che anche le donne siano collocate in questo testo come soggetti “più vulnerabili”, eppure fino a pochi decenni fa erano escluse dalla ricerca. Innanzitutto per motivazioni storiche, in particolare per le malformazioni causate ai feti tra il 1957 e il 1962 dall'assunzione del “talidomide”, ma l'esonero era giustificato prevalentemente dal fatto che la donna arruolata era soggetta a problematiche relative al suo genere. Ad esempio, le dinamiche e le fluttuazioni ormonali originavano complicazioni metodologiche e di analisi; l'uso di contraccettivi, soprattutto ormonali, rischiava di modificare i risultati; la variabilità farmacocinetica della donna dovuta alla composizione qualitativa e quantitativa della sua massa corporea potevano travisare le conclusioni; e infine le probabilità

¹² Cfr. E. D. PELLEGRINO – D. C. THOMASMA, *For the patient's good*, Oxford University Press, Oxford 1988, pp. 151-155.

della donna in età fertile di rimanere gravida, e pertanto essere vittima di effetti teratogeni anche dopo molti anni dalla conclusione della ricerca, non poteva lasciare indifferenti. Ebbene, per molto tempo, i futuri farmaci furono testati unicamente sugli uomini, ignorando le reazioni dell'organismo femminile a molteplici medicinali che causarono al sesso femminile varie reazioni avverse.

Soltanto nel 1993, la "Food and Drug Administration" con il Documento: "Linee guida per lo studio e la valutazione delle differenze di sesso nella valutazione clinica dei farmaci" e la "World Health Organization", congiuntamente con la "Council for International Organizations of Medical Sciences", tramite il supporto dell' "International Ethical Guidelines", inclusero anche le femmine nella ricerca. Decisivo, nel 2003, fu il seminario di Bruxelles: "Sperimentazioni cliniche e differenze di genere", organizzato dall' "European Community Advisory Board", che stilò delle raccomandazioni recepite dall'EMA nel Documento: "Note for Guidance of Clinical Development of Hiv-Medical Products" ("Nota per la guida allo sviluppo clinico di prodotti medico-sanitari")¹³ che sollecitò una partecipazione statisticamente rilevante di donne alla ricerca clinica.

Tuttavia, un problema, riguarda anche oggi le donne arruolate in "età fertile". La maggioranza degli sponsor richiede come criterio di inclusione l'uso di contraccettivi "sicuri", suggerendo, a volte, il metodo o i metodi contraccettivi da adottare. Noi riteniamo questo eticamente scorretto, imponendo un atto "non terapeutico" ed evidenziando, inoltre, la limitata fiducia nella responsabilità della donna. E' sostanziale un'adeguata informazione a chi si trova in "età fertile" sull'obbligo di non rimanere gravida nel corso dello studio, e a volte anche conclusa la ricerca per un determinato periodo. Andranno precisati i rischi che la sperimentazione comporta per il feto. Potranno essere presentati metodi di regolazione della fertilità, senza però imporre "il ricatto" del contraccettivo. Sarà la consapevolezza della donna a discernere la metodologia che valuta più opportuna dopo essere stata informata anche sulle pratiche alternative, ad esempio, i metodi naturali della fertilità.

5.Sperimentazioni cliniche nei Paesi del Terzo Mondo

Numerosi studi clinici sono condotti nei Paesi del Terzo Mondo essendo meno onerosi economicamente e le violazioni delle GCP più tollerate. Un articolo del New England Journal of Medicine del 2015 esaminò i risultati di trecento sperimentazioni effettuate dal 2005 al 2015 e pubblicate sulle riviste NEJM, Lancet e JAMA. I dati documentarono che in dieci anni, gli studi clinici nei Paesi del Terzo Mondo sono raddoppiati, dal 4,7% del 2005 all'11,7% del 2015, mentre negli USA sono diminuiti dal 53,8% al 42,6%, che assommata a quelli dell'Unione Europea si sono ridotti dal 93,8% all'85,1%. Un incremento fu segnalato anche nei Paesi Sud Americani e in quelli dell'Europa Orientale.

Per una sperimentazione clinica sono arruolate circa 5mila persone e lo Sponsor si assume onerose responsabilità economiche. Si è calcolato negli Stati Uniti che ogni giorno di ritardo nella commercializzazione di un medicinale, sottrae a un'industria farmaceutica oltre un milione di dollari. Di conseguenza, la celerità,

¹³ Cfr. www.nadironlus.org

per una multinazionale è un notevole affare! Inoltre, nei Paesi occidentali, l'arruolato costa circa 10mila euro; nell'Europa Orientale 3mila; in Africa meno di 1.500.

Questa piaga, che rapidamente si sta diffondendo, pone due problemi: la mediocre affidabilità dei risultati e lo sfruttamento dell'uomo malato e povero.

Mediocre affidabilità dei risultati. I Paesi del Terzo Mondo, oltre che adottare poco le metodologie previste dalle GCP, faticano ad essere monitorati dagli Enti regolatori internazionali. Ciò significa la scarsa attendibilità dei risultati, mettendo a rischio la sicurezza dei futuri utenti dei medicinali. Inoltre, l'assenza d'informazioni sul profilo genetico dei partecipanti, potrebbe rendere nocivo il farmaco assunto in ambienti geografici disuguali.

Sfruttamento dell'uomo malato e povero. Nei Paesi del Terzo Mondo sono presenti molti malati, esigualmente vincolati dai protocolli delle GCP e dai controlli dei Comitati etici. In questi contesti, "l'interesse del paziente" da anteporre a ogni altra motivazione, è calpestato dal potere del mercato. Gli arruolati affrontano, inoltre, molteplici rischi essendo dubbia l'acquisizione del consenso informato, e l'impiego del placebo è consuetudine anche a fronte di alternative terapeutiche consolidate. "Per molti di noi partecipare a un esperimento clinico è l'unico modo per avere le medicine, quindi di sopravvivere almeno un po' ", raccontava un malato africano che da due anni si curava partecipando a uno studio che confrontava un futuro farmaco con un placebo. Inoltre, in questi Paesi, si è totalmente scordato che la ricerca è giustificata unicamente se la popolazione oggetto di studio potrà usufruire, in futuro, degli eventuali benefici.

Dunque, l'annosa questione, interpella sia l'aspetto scientifico che quello etico. Per questo, è inderogabile combattere gli abusi provocati da queste sperimentazioni cliniche incontrollate, evitando gli errori e gli orrori del passato, quando i Paesi più ricchi sfruttavano le popolazioni più povere, testando su di esse farmaci che non avrebbero mai potuto utilizzare. Diversamente, i Paesi del Terzo Mondo, si trasformeranno nella "frontiera delle vergogne" del terzo millennio!

6. Placebo

Il "placebo" è un intervento privo di efficacia essendo quello somministrato un composto inefficace o una sostanza inerte.

La maggioranza delle sperimentazioni cliniche sono "studi controllati verso placebo in doppio cieco". Il farmaco in studio è somministrato al gruppo A e il placebo al gruppo B. I risultati ottenuti sono confrontati per verificare l'efficacia del prodotto. A livello scientifico, l'argomento è oggetto di discussioni, non essendoci tra gli studiosi visioni unanimi¹⁴. Documenti internazionali e nazionali invitano, avvalendosi del placebo, alla massima prudenza, alla riduzione dei casi e all'attenersi a rigorosi regolamenti. Ma, nonostante questi interventi normativi, il placebo è ancora troppo diffuso.

¹⁴ Cfr. L. CANDIA, *L'uso del placebo nei trials clinici: considerazioni etico-deontologiche*, in A.G. SPAGNOLO - E. SGRECCIA (a cura di), *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, Vita & Pensiero, Milano 1994, pp. 91-94.

Il placebo pone, ovviamente, interrogativi etici. E' corretto l'uso del placebo quando in commercio sono presenti farmaci di documentata efficacia, similabili a quello in sperimentazione? No. E' corretto per somministrare il placebo interrompere terapie ordinarie con il rischio che la patologia si aggravi o si riacutizzi? No. E' corretto, assegnando l'arruolato "al gruppo del placebo", provocare al paziente sofferenze maggiori? No.

Concludendo, proponiamo dei criteri indicati dallo scienziato B. Freedman, che giustifica il placebo quando: non è disponibile nessuna terapia standard per la patologia in oggetto; i medicinali disponibili si sono dimostrati non superiori al placebo; i trattamenti classici sono messi in discussione da nuovi dati scientifici¹⁵.

¹⁵ Cfr. B. FREEDMAN, *Placebo-controlled trials and the logic of clinical purpose* in *A Review of Human Subjects Research* 12 (1990) pp. 1-6.