



FONDAZIONE ISTUD

# **Globalizzazione della sperimentazione clinica**

Programma “Scienziati in Azienda” - XII Edizione  
Stresa, 26 settembre 2011 – 27 luglio 2012

## **Project Work**

A cura di: Isabella Alessandrini, Valeria Asti, Daniela De Majo, Marta De Mitri,  
Claudia Marzella, Sara Mollea, Alfonso Luca Passafaro, Caterina Rizzi

## INDICE

1. INTRODUZIONE .....	3
1.1 Come si sviluppano i farmaci oggi? .....	3
1.3 Un po' di storia.....	8
1.4 “Un Trial Clinico è un esperimento, i cui esiti e pericoli sono incerti” (*) .....	10
2. LA REGOLAMENTAZIONE DEGLI STUDI CLINICI.....	14
2.1 A Livello Comunitario.....	14
2.2 A Livello Internazionale .....	15
2.3 Armonizzazione: Processo Lento .....	25
3. GLOBALIZZAZIONE DELLA RICERCA CLINICA: IMPLICAZIONI ETICHE E SCIENTIFICHE.....	27
3.1 Outsourcing Della Sperimentazione Clinica Nei Paesi In Via Di Sviluppo.....	27
3.2 Quale Mercato .....	35
3.3 La Parola Agli Esperti .....	44
3.3.1 Dr. Kevin A. Shulman.....	44
3.3.2 Dr C.....	47
3.3.3 Dr. Confortini ( <i>infermiere impegnato in missioni umanitarie</i> ).....	49
4. SOTTO LA LENTE DI INGRANDIMENTO .....	52
4.1 Coartem <sup>®</sup> - Novartis: Caso Positivo O Falso Positivo?.....	52
4.2 Pfizer: Il Caso Trovan.....	55
4.3 Zithromax <sup>®</sup> (Azitromicina).....	61
4.4 Edctp: Partenariato Per Gli Studi Clinici Tra Paesi Europei E In Via Di Sviluppo.....	65
5. CONCLUSIONI.....	71
6. BIBLIOGRAFIA.....	78

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 Come si sviluppano i farmaci oggi?

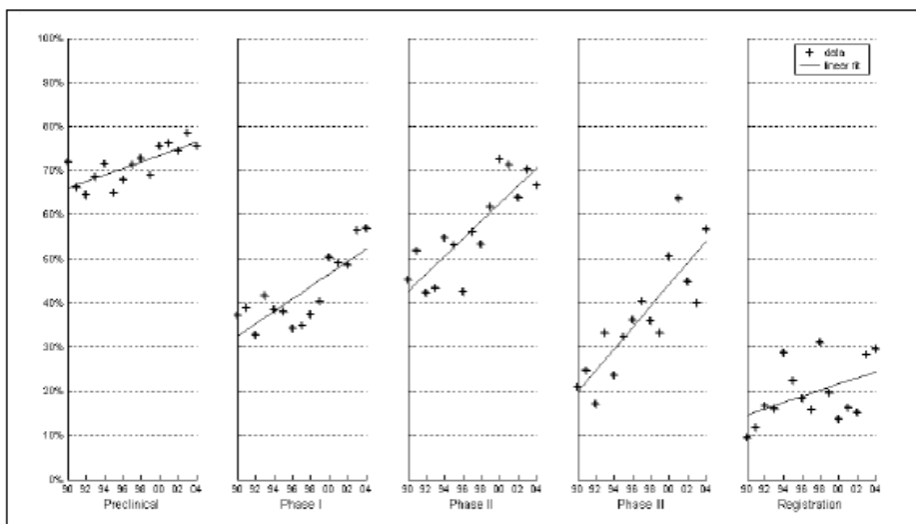
Il percorso dello sviluppo di un nuovo farmaco richiede solitamente un tempo non inferiore ai 10-12 anni, in cui si parte da migliaia di entità chimiche (“*new chemical entity*” NCE) per arrivare a immetterne sul mercato solo una.

Si parte con l’identificazione di nuovi composti può avvenire con metodi differenti:

- modificazione di composti noti per agire su target selezionati
- “computer aided molecular design”
- sintesi di estratti di piante
- manipolazione biologica
- screening di grandi quantità di composti chimici e naturali cercando una certa attività

Tra le molecole così individuate solo pochissime poi avanzano nel processo di sviluppo. Vi è infatti un cosiddetto tasso di abbandono (“*drug attrition rate*”) molto alto, (Fig.1):

- nuove entità chimiche 8000-10000
- farmaci che entrano in sviluppo 12-18
- farmaci che entrano negli studi clinici 6-9
- farmaci che entrano in commercio 1



**Fig 1:** Tendenze nel tasso di abbandono di sviluppo dei farmaci e delle diverse fasi della sperimentazione clinica negli Stati Uniti, Europa e Giappone (The productivity crisis in pharmaceutical R&D, Nature Reviews Drug Discovery 10, June 2011)

Abbiamo un nuovo farmaco con delle potenzialità che vanno sviluppate e dimostrate: ecco il perché della sperimentazione clinica.

## 1.2 La sperimentazione clinica

La ricerca clinica è una procedura sperimentale avente per oggetto di studio il paziente e per obiettivo la conferma della validità d'interventi medici volti a migliorare la risposta terapeutica. La metodologia con cui procedere alla valutazione dell'efficacia terapeutica e del sicuro impiego di nuove sostanze si è modificata nel corso dei tempi, ma solo negli ultimi cinquant'anni è stato unanimemente riconosciuto che le ricerche cliniche che obbediscono ai principi della sperimentazione scientifica rappresentano la sola base per una conoscenza affidabile. La sperimentazione clinica rappresenta, quindi, una forma di esperimento pianificato condotto su pazienti e disegnato allo scopo di definire quale sia il migliore dei trattamenti possibili per i futuri pazienti affetti da una specifica condizione patologica. La pianificazione della sperimentazione clinica prevede che ipotesi sperimentale, osservazione, misurazione, classificazione dei dati e interpretazione dei risultati obbediscano a criteri di rilevanza scientifica, fattibilità etica e correttezza metodologica:

- Rilevanza scientifica: ogni sperimentazione clinica deve prevedere la risposta a un valido quesito clinico che possieda caratteristiche di plausibilità e rilevanza. Base di partenza per la conduzione di una sperimentazione clinica deve essere la conoscenza della frequenza e della prognosi della patologia oggetto di studio, così come la conoscenza dell'efficacia e della tossicità dei trattamenti attualmente disponibili. Affinchè la sperimentazione risulti plausibile debbono essere note le caratteristiche di efficacia e di tossicità del nuovo trattamento, in modo da evidenziare gli elementi per cui esso potrebbe rappresentare un miglioramento rispetto al trattamento standard. Non da meno deve essere la valutazione della rilevanza della sperimentazione: al di là della dimostrazione matematica della significativa differenza dei risultati (anche una piccola differenza può risultare statisticamente significativa quando i campioni in esame siano particolarmente numerosi), occorre che tale differenza possieda una significatività clinica, in quanto risultati di scarsa rilevanza clinica è improbabile che possano modificare la pratica terapeutica.
- Fattibilità etica: ogni sperimentazione clinica richiede un'attenta valutazione riguardo all'eticità della partecipazione dei pazienti allo studio. I principi etici che l'attuale società civile si impone sono sottolineati nella Dichiarazione di Helsinki, proposta dalla World Medical Association nel 1960 ed integrata successivamente nel 1975. Il medico è tenuto ad operare per il beneficio del paziente e ad evitare che subisca qualsivoglia danno morale o fisico ed il paziente deve essere libero di decidere della propria salute. Di preminente importanza è, dunque, evitare qualsiasi sofferenza, effetto indesiderato o diminuzione della libertà di scelta a coloro che partecipano alla sperimentazione clinica. Esiste un chiaro conflitto tra l'obbedienza alle regole della sperimentazione clinica controllata e la prevalenza dell'interesse del singolo paziente. L'etica individuale richiede che il singolo paziente riceva il

trattamento che sia ritenuto il migliore ai fini del suo beneficio, mentre l'etica collettiva è volta al progresso della conoscenza scientifica per offrire la migliore terapia ai pazienti futuri. Una cieca aderenza all'etica collettiva è inaccettabile, poiché porterebbe all'uso dei soggetti sperimentali contro la loro volontà, come accadde durante la nefanda era nazista. Tuttavia, l'imperturbabile aderenza all'etica individuale comporterebbe l'impossibilità di condurre la sperimentazione clinica e segnerebbe la fine di ogni significativo progresso terapeutico. Applicare al singolo paziente il trattamento ritenuto più idoneo significherebbe utilizzare la terapia che il suo curante ritiene essere la migliore, ma la decisione del curante rappresenterebbe solo un'opinione, se non fosse suffragata dal principio di validità dei grandi numeri derivati dagli studi controllati. La metodologia della rigorosa sperimentazione scientifica, introdotta nell'era galileiana, ha sostituito al criterio soggettivo basato sull'autorità della fonte d'informazione l'oggettività del principio di verificabilità e riproducibilità basato sull'autorevolezza del rigore scientifico che consente di distinguere i dati veri da quelli presunti, anche se prodotti con buona fede. La metodologia del controllo e del confronto è quella che ha permesso i progressi della scienza. La conduzione della sperimentazione clinica controllata richiede, ovviamente, un bilanciato compromesso tra l'etica dell'individuo e l'etica collettiva: la principale motivazione di un clinical trial è il soddisfacimento dell'etica collettiva, ma è doveroso prestare altrettanta attenzione all'etica dell'individuo e rifiutare la sperimentazione che richieda una completa rinuncia alla libertà di scelta del paziente. Di qui la necessità del consenso informato da parte del paziente e la necessità di un Codice di Deontologia Medica, capace di rappresentare la guida alla progettazione, conduzione, registrazione e relazione degli studi clinici condotti su soggetti umani. In Italia la problematica del consenso all'atto medico e dell'adeguata informazione è stata di recente attualità ed ha portato alla pubblicazione del Codice di Deontologia Medica da parte del Consiglio Nazionale della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici-Chirurghi e degli Odontoiatri (FNOMCeO) e successivamente alla promulgazione del Decreto Ministeriale 15 luglio 1997 "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali" (Gazzetta Ufficiale, 191, 18 agosto 1997). Questo documento afferma che "la buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice o GCP) è uno standard internazionale di etica scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. L'aderenza a questi standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico" - "Questa linea guida di Buona Pratica Clinica ha l'obiettivo di fornire uno standard comune a Unione Europea (UE), Giappone e Stati Uniti per facilitare la mutua accettazione dei dati clinici da parte delle autorità regolatorie di queste aree geografiche".

- Correttezza metodologica: in campo oncologico si riconoscono vari tipi di clinical trials, tutti inerenti a nuovi approcci al trattamento del cancro e basati sull'impiego della chirurgia, della terapia radiante e della chemioterapia. Oggetto di studio sono la prevenzione, la diagnosi, il controllo, la terapia, così

come l'impatto psicologico della malattia o il miglioramento della qualità di vita.

La sperimentazione di un farmaco è divisa in due grandi fasi: studi preclinici e studi clinici.

Durante la fase preclinica sono effettuati test in vitro (su cellule e organi isolati) e in vivo (su animali da laboratorio) per individuare l'attività biologica, la sicurezza e il dosaggio, (Fig.2).



**Figura 2:** Fasi di sviluppo di nuove molecole

Gli studi clinici sono suddivisi temporalmente in diverse fasi:

- Fase I o “del tossicologo” - ciò che l’organismo fa al farmaco:
  - Obiettivi: valutare il profilo di tollerabilità del nuovo composto e determinare le dosi accettabili
  - Studi di aumento graduale della dose (“dose escalation”) e “dose ranging”
  - Circa 40-50 volontari sani
  - Valutazioni: tollerabilità, farmacocinetica, farmacodinamica
- Fase II o “del farmacologo” - ciò che il farmaco fa all’organismo:
  - Obiettivi: profilo di sicurezza, dimostrare efficacia e tollerabilità e identificare la posologia ottimale, “dose finding” (dose, via di somministrazione, formulazione)
  - Pazienti selezionati: si devono evitare effetti secondari indotti da patologie concomitanti o da farmaci assunti per curarle
  - Trial clinici controllati su pazienti strettamente monitorizzati con possibile utilizzo di placebo
  - Circa 200-300 pazienti
- Fase III o “dello sperimentatore” - ciò che il farmaco fa alla malattia:
  - Obiettivi: conferma di efficacia e tollerabilità del farmaco alle Autorità regolatorie; fornire informazioni sulle modalità di impiego ottimali del farmaco sul profilo terapeutico finale
  - Pazienti simili alla popolazione comune

- Trial clinici randomizzati multicentrici (Randomized clinical trials, RCTs) in doppio cieco con confronto attivo.

Viene quindi richiesta l'Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e commercializzazione del farmaco.

- Fase IV post-marketing o "del medico e del paziente":
  - Farmacovigilanza: attraverso la segnalazione di eventi avversi e l'approfondimento delle interazioni farmacologiche
  - Studi osservazionali su molte migliaia di pazienti

In particolare, gli studi clinici di fase III rappresentano il più completo esempio di sperimentazione clinica e la più rigorosa applicazione della metodologia della ricerca scientifica. La correttezza metodologica si basa su confronto, comparabilità e pianificazione.

- Confronto: è necessario comparare il risultato ottenuto nel campione di pazienti sottoposti al nuovo trattamento (casi) con il risultato ottenuto nel campione di pazienti sottoposti al trattamento standard (controlli). Nel caso in cui non esistesse il trattamento standard per una specifica patologia, allora il gruppo dei controlli potrà essere costituito da pazienti non trattati e solo osservati nel tempo.
- Comparabilità: la metodologia del confronto assume che, pena la non corretta interpretazione dei risultati, i campioni a confronto siano comparabili, ossia il più possibile simili, tranne che per il tipo di trattamento eseguito. Se così non fosse, le differenze di risultato ottenute potrebbero essere attribuibili non al diverso trattamento, bensì alle diverse caratteristiche dei campioni in studio. Per ottenere che la variabilità biologica dei soggetti in studio venga distribuita uniformemente fra i diversi tipi di trattamento si ricorre al processo di randomizzazione. La randomizzazione consiste nella casuale attribuzione al gruppo dei controlli (trattamento standard) o al gruppo dei casi (trattamento sperimentale) per ciascuno dei pazienti eligibili per lo studio. La casuale distribuzione al gruppo terapeutico e l'elevato numero di pazienti necessari alla conduzione di una sperimentazione clinica randomizzata e controllata fanno sì che la variabilità delle caratteristiche biologiche venga distribuita in maniera mediamente uniforme tra i gruppi ed ottiene che essi si diversifichino sostanzialmente quanto a trattamento, ma solo casualmente quanto a variabili biologiche conosciute e sconosciute. Sarà compito della matematica statistica misurare le differenze sostanziali, pur mascherate dalla variabilità casuale. Con questa procedura si ottengono le condizioni necessarie al confronto dei risultati per mezzo dei test statistici - basati sulla valutazione probabilistica dei fenomeni - ottenendo: eliminazione dell'errore sistematico (bias) dovuto alla eventuale disomogenea distribuzione dei pazienti nei gruppi, quando questa dipendesse dal giudizio clinico; bilanciamento casuale dei fattori prognostici ovvero di quelle caratteristiche cliniche che sono in grado di influenzare la risposta alla terapia; corretto e più facile impiego dei tests statistici; maggiore affidabilità e credito

dei risultati prodotti; possibilità di inclusione dei dati rilevati in studi di valutazione globale di efficacia (meta-analisi)

- **Pianificazione:** La pianificazione assicura alla sperimentazione clinica la correttezza delle conclusioni, in quanto certifica l'adeguatezza e il corretto impiego degli strumenti utilizzati per l'ottenimento e l'analisi dei risultati. Una sperimentazione clinica controllata non può essere condotta senza che venga dichiarato il piano procedurale dello studio sotto forma di protocollo. I vari paragrafi del protocollo devono esaurientemente motivare la conduzione e la modalità di conduzione dello studio, rispondendo efficacemente alle seguenti domande: perché viene condotto questo studio, basandosi su quali conoscenze acquisite e su quali ipotesi di partenza? Che cosa prevede questo studio? Quali sono i pazienti eleggibili per lo studio? Quali sono le ipotesi di risultato, alla luce delle conoscenze attuali e alle condizioni sopra descritte? Che cosa si intende per risposta alla terapia sperimentale e come si misura la risposta? Quali sono i termini del confronto e per mezzo di quali tecniche matematiche vengono confrontati i risultati? Qual è la dimensione dello studio? Ovvero quanti "casi" e quanti "controlli" sarà necessario arruolare per dare una risposta all'ipotesi di lavoro? Quale sarà la durata dello studio?

### 1.3 Un po' di storia

Le prime testimonianze di "studi clinici controllati", che troviamo riportate in un testo di medicina del XVI secolo, risalgono all'antico Egitto; si racconta che: "una donna donò a due condannati a morte un cedro, questi lo mangiarono e i morsi degli aspidi non gli furono mortali. Saputa la cosa il giorno dopo il re diede del cedro solo a uno dei due e li fece accompagnare nello stesso luogo: colui che non aveva gustato il cedro restò morto e quello che ne aveva mangiato uscì vivo".

Nel 1545 Ambrose Parè, chirurgo francese, testò la capacità delle cipolle di guarire le ferite e le scottature avvolgendo alcune ferite e lasciandone scoperte altre e trattando altre ancora con rimedi più tradizionali.

Nel 1753 James Lind, un chirurgo navale scozzese, scelse 12 marinai con lo scorbuto, il più simili possibile fra di loro, e confrontò 6 trattamenti diversi per la malattia. I due marinai che ricevettero aranci e limoni guarirono più velocemente degli altri.

Nel 1948 fu condotto al The British Medical Research Council (MRC) di Londra una sperimentazione clinica sull'utilizzo della streptomicina nella tubercolosi polmonare ("Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation". BMJ, ii, 7692). Questo studio rappresenta una pietra miliare nella storia della sperimentazione clinica. Nel 1943 presso la Rutgers University nel New Jersey era stata isolata la streptomicina con buoni risultati riguardo la sua efficacia per il trattamento della tubercolosi, ma scarse evidenze cliniche. La tubercolosi era un grave problema di salute in quel momento nel Regno Unito con 25000 morti l'anno e il trattamento standard era il riposo a letto da più di quindici anni, dimostratosi per lo più inefficace. Tali condizioni resero i tempi maturi per la necessità di testare nuovi

trattamenti. Il protocollo progettato e proposto al Comitato Etico fu pertanto approvato e nel settembre 1947, a seguito dell'acquisto da parte del governo britannico di 50 Kg di streptomina americana, la sperimentazione ebbe inizio in diversi centri inglesi. Per la prima volta nella storia della pratica clinica fu introdotto nel disegno sperimentale il concetto di randomizzazione dei pazienti. Con queste parole Sir Bradford Hill (professore di Statistica Medica alla "London School of Hygiene and Tropical Medicine") propose all'approvazione del Comitato Etico l'utilizzo del criterio di randomizzazione:

“data la prognosi incerta per la tubercolosi polmonare e la limitata disponibilità del nuovo antibiotico propongo che sia non etico non valutare il vantaggio offerto da questa nuova terapia in questo tipo di malattia comparato con il trattamento standard, ovvero riposo”.

Pertanto ciascun paziente fu casualmente assegnato a uno dei due bracci di trattamento (riposo a letto o riposo a letto e trattamento antibiotico), informazione chiusa in buste sigillate.

Furono utilizzati precisi criteri d'inclusione: tubercolosi polmonare acuta progressiva bilaterale ed età compresa tra i 15 e 30 anni. Furono trattati in totale 107 pazienti, di cui appunto 55 trattati con streptomina e riposo a letto e 52 solo con riposo a letto.

Inoltre altro tratto caratteristico di questa sperimentazione fu che era in doppio cieco: ovvero sia i pazienti che i medici che valutavano l'efficacia dei trattamenti (due radiologi e un clinico) non erano a conoscenza del braccio sperimentale di appartenenza.

Alla fine dell'arco temporale di osservazione stabilito di sei mesi lo studio evidenziò una differenza nella mortalità tra i due trattamenti statisticamente significativa: 7% *versus* 27% nel gruppo di controllo, con una probabilità che i risultati fossero dovuti al solo caso inferiore a 1 su 100 ( $p < 0,01$ ).

Questo studio ha fornito il primo modello esplicito su come potesse essere svolta una sperimentazione clinica e rappresentato un catalizzatore per tutte le sperimentazioni successive.

#### 1.4 “Un Trial Clinico è un esperimento, i cui esiti e pericoli sono incerti” (\*)



Figura 3. la Repubblica.it 16 luglio 2010

Andrea (il nome vero non lo vuole dire) ha 30 anni e lavora come giardiniere. Vive nella provincia di Varese ed è stato due volte in Ticino a fare la cavia. Glielo hanno consigliato alcuni amici, giovani della sua zona, di Como, piemontesi che partecipano anche a tre sperimentazioni in un anno, il numero massimo cui ci si può sottoporre.

"Sono stato a Maggio dell'anno scorso - racconta Andrea - prima ero andato quattro anni fa. L'ultima volta abbiamo sperimentato un sale. Quattro giorni e quattro notti. Mi hanno dato circa 1.200 euro".

Pagamento? In contanti.

"Sì, i soldi te li consegnano subito. La prima volta ho preso i 550 euro per due giorni e mi sono comprato la tavola da surf".

Il protocollo da seguire durante il ricovero è ben definito.

"Devi bere almeno 2 litri d'acqua al giorno, non si può fumare né bere il caffè. Ci facevano prelievi a intervalli regolari, prendevano la pressione e il battito cardiaco".

Il centro svizzero è pulitissimo.

"È tenuto molto bene, non è grande, il personale è professionale e simpatico. Ti fanno sentire a tuo agio. Non si può mai uscire dalla struttura, una volta lo permettevano ma ci sono stati problemi con persone che prendevano i farmaci e andavano a dormire a casa. Ci sono stanze da due, tre, cinque e sette letti".

(\*Sandhya Srinivasan, giornalista medica indiana e editore dell'Indian Journal of Medical Ethics)

Senza quelli come Andrea, sui nostri comodini non ci sarebbero le pasticche per l'emicrania o mal di stomaco. La fase I riguarda poche persone (volontari sani o malati oncologici) ed è molto delicata perché chiarisce subito se quel farmaco fa male. Il ruolo dei volontari è uno dei più delicati di tutto il percorso di produzione delle medicine; il tema è anche molto spinoso, a partire dalla questione del rimborso. Lo chiamano rimborso spese quasi ovunque e nessun Paese occidentale vuole che sembri una retribuzione, eppure in Svizzera, ad esempio, quei soldi vengono tassati al 10%. Nei Paesi anglosassoni poi i cosiddetti volontari si possono reclutare anche con annunci sui giornali, cosa da noi impensabile.

Lavoro o contributo alla scienza che sia, ciò che ci preme di sottolineare è che non è a costo zero. Gli incidenti avvengono, spesso provocano solo pochi danni ai volontari, talvolta sono gravi e si capisce perché alle multinazionali del farmaco non piaccia pubblicizzarli (da la Repubblica.it 16 luglio 2010, [http://www.repubblica.it/cronaca/2010/07/16/news/inchiesta\\_farmaci-5618527/](http://www.repubblica.it/cronaca/2010/07/16/news/inchiesta_farmaci-5618527/)).

Così come avvenne per la sperimentazione clinica di fase I dell'anticorpo monoclonale super-agonista anti-CD28 (TGN1412). A Febbraio quando Rob O. vide il messaggio di testo ricevuto sul suo cellulare dalla Parexel International Limited con su scritto: "Healthy males needed for a drug trial, for £2000", gli apparve un'opportunità priva di rischio per guadagnare soldi in contanti.

Il 13 Marzo 2006, sei volontari sani prendono parte presso il Northwick Park Hospital di Londra a una sperimentazione clinica (di fase I) di una nuova molecola anti-CD28, prodotta dalla TeGenero Immuno Therapeutics e suggerita per il trattamento della leucemia linfatica cronica a cellule B e per l'artrite reumatoide. Entro 90 minuti dopo aver ricevuto una singola dose per via endovenosa del farmaco, tutti e sei i volontari hanno avuto una risposta infiammatoria sistemica caratterizzata da una rapida induzione di citochine pro-infiammatorie (quello che fu poi chiamato "tempesta citochinica", "cytokine storm") e accompagnata da cefalea, mialgie, nausea, diarrea, eritema, vasodilatazione ed ipotensione. A 12 ore dopo l'infusione le loro condizioni cliniche erano critiche, con vasti infiltrati polmonari e conseguente danno d'organo, insufficienza renale e coagulazione intravascolare disseminata. Tutti e sei i pazienti furono trasferiti in terapia intensiva, dove ricevettero un intensivo supporto cardiopolmonare (compresa la dialisi), alte dosi di metil-prednisolone, e un anti-interleuchina-2 antagonista dei recettori degli anticorpi. Nonostante il rilascio acuto e patologico di citochine e la sindrome da distress respiratorio, tutti e sei i pazienti sono sopravvissuti. Nella documentazione che descrive il decorso clinico dei 30 giorni successivi all'infusione, si legge che "la reazione è stata dovuta a una incontrollata risposta infiammatoria sistemica in assenza di agenti patogeni contaminanti, endotossine, o malattia di base, (www.tegenero.com , N Engl J Med 2006; 355:1018-1028 September 7, 2006).

A seguito di questa sperimentazione si sollevarono molte domande: come i volontari furono reclutati? Quanto accurate furono le informazioni che essi ricevettero riguardo ai rischi della sperimentazione con TGN1412? Le incertezze della medicina sono raramente maggiori di quando per la prima volta si sperimenta un nuovo farmaco sull'uomo, ma altrettanto elevata deve essere la necessità di anticipare eventi avversi seri e il processo per ottenere il consenso informato deve sottolineare le concrete

possibilità di sviluppo di lesioni gravi o morte. I volontari, in seguito intervistati, diedero una miriade di motivazioni del perché decisero di prendere parte alla sperimentazione clinica e la ricompensa monetaria giocò un gran ruolo: quanto il denaro può diventare troppo al punto da ridurre la capacità di fare una valutazione del rischio realistica? Perché il farmaco fu testato su volontari sani piuttosto che su pazienti? Infatti, gli studi clinici di fase I su volontari sani sollevano particolari questioni etiche, quando i benefici per gli stessi sono inesistenti e i rischi al contrario molto elevati. Questo aspetto era particolarmente importante in questa sperimentazione, visto che questo farmaco con attività agonista era stato disegnato per un sistema immunitario compromesso e non sano. Perché tutti i volontari furono trattati allo stesso momento? Che tipo d'informazioni furono presentate agli organi etici e regolatori e da quale fonte? Ovvero possono tali organi fare affidamento su informazioni ricevute esclusivamente dallo sponsor della sperimentazione e pubblicazioni, spesso ottenute non a seguito di una reale revisione indipendente?

Diversi immunologi sostennero che tale sperimentazione avesse già delle basi teoriche imperfette, visti i dati di test preclinici e clinici su farmaci simili, come il MDX-010, un antagonista del CTLA4. Inoltre nonostante la medicina abbia fatto progressi grazie anche all'utilizzo di topi di laboratorio, con la crescente sofisticazione delle tecniche di biologia molecolare che permettono di disegnare molecole che hanno come bersagli specifici recettori umani, l'applicabilità del topo come modello esauriente della fisiologia umana risulta sempre più discutibile: a tal proposito, il recettore umano di superficie CD28, bersaglio del TGN1412, condivide solamente il 68% di identità amminoacidica con quello murino e pertanto la mancanza di tossicità grave nei modelli murini non sarebbe dovuta essere interpretata come una garanzia di sicurezza nell'uomo, come il caso della talidomide avrebbe dovuto aver già insegnato.....e sì, perché ogni volta che muore un volontario sano siamo poi sicuri che questo non accadrà più.....

Infine questa sperimentazione parla del grado di trasparenza durante l'intero processo di sviluppo di un farmaco e numerosi gruppi chiedono una registrazione obbligatoria e la divulgazione degli studi clinici e dei loro protocolli: se questa sperimentazione fosse stata resa pubblica è possibile che i problemi fossero stati identificati e i danni così evitati? Quando delle vite sono in pericolo, non può esservi nessuna ragione a sostegno della segretezza dell'invenzione. Riguardo questo studio fu detto che tutte le procedure furono seguite in modo corretto, mentre la vera domanda che resta è se quelle scelte furono le giuste procedure da utilizzare. Il segretario di Stato per la Sanità decise di istituire un gruppo internazionale di esperti sotto la presidenza del professor Gordon Duff della Sheffield University con l'obiettivo di identificare tutti i requisiti necessari e sufficienti che devono essere richiesti per poter passare dalla sperimentazione pre-clinica a quella clinica.

Il Dr. E. William St. Clair, professore alla Duke University Medical Center, Nord Carolina, USA, dichiarò:

“I volontari sani che scelgono di partecipare a una sperimentazione clinica hanno fiducia nella nostra capacità di proteggerli il più possibile dai pericoli dei farmaci sperimentali. La fiducia non è una qualità intangibile, ma piuttosto qualche cosa di reale e concreto; la fiducia non riguarda solo

l'integrità ma anche le competenze. Le persone si aspettano che gli sperimentatori, gli sponsor, le organizzazioni di ricerca a contratto e le autorità regolatorie abbiano, loro tutti, le giuste competenze, conoscenze e capacità per svolgere tutte le fasi del processo sperimentale con responsabilità. Perderemmo la loro fiducia se fallissimo il nostro obiettivo primario, ovvero proteggere i soggetti umani che prendono parte a una sperimentazione. La partecipazione a sperimentazioni cliniche avrà sempre dei rischi, ma spero che quanto appreso dall'esperienza del TGN1412 possa essere utile per il futuro", (J. Clin Invest. 2008, April 1; 118,4).

[http://www.masternewmedia.org/news/2007/01/20/clinical\\_trials\\_the\\_growing\\_business.htm](http://www.masternewmedia.org/news/2007/01/20/clinical_trials_the_growing_business.htm)

## 2. LA REGOLAMENTAZIONE DEGLI STUDI CLINICI

Lo scopo di questo capitolo vuol essere quello di fornire alcune essenziali informazioni sulla base delle quali poter poi meglio comprendere gli argomenti in seguito sviluppati, in particolare su: autorizzazioni e organi competenti, persone coinvolte nello studio, consenso informato, placebo/gold standard.

È necessario infatti inquadrare l'argomento della sperimentazione clinica anche da una prospettiva prettamente normativa, per poter meglio capire quale sia la realtà internazionale a cui si fa riferimento in questo documento.

Da un punto di vista legale, gli studi clinici devono soddisfare le leggi nazionali del Paese in cui vengono svolti. Inoltre, le leggi nazionali di ogni Paese ospite dovrebbero soddisfare le richieste di ogni legge internazionale sottoscritte dal Paese.

### 2.1 A Livello Comunitario

#### Direttiva 2001/83/EC - Codice Comunitario relativo ai medicinali per uso umano

La direttiva specifica in riferimento alla dichiarazione di Helsinki all'allegato I, parte 4 (B): "Tutte le prove cliniche devono essere effettuate in conformità con i principi etici fissati nella revisione in corso della Dichiarazione di Helsinki".

Per quanto riguarda l'uso del placebo, invece, la direttiva afferma che: "In generale le sperimentazioni cliniche vanno effettuate sotto forma di 'trial clinici controllati' e, se possibile, randomizzati; qualsiasi altro progetto deve essere giustificato. Il trattamento di controllo varia da caso a caso e dipende anche da considerazioni etiche, dunque può, in alcuni casi, essere più interessante confrontare l'efficacia di un nuovo medicinale con quella di un medicinale affermato di comprovato valore terapeutico piuttosto che con l'effetto di un placebo".

#### Direttiva 2001/20/EC

La direttiva, relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali, è stata adottata il 4 aprile 2001. Gli obiettivi della direttiva sono di definire i principi di tutela delle persone interessate, a impostare la buona pratica clinica per testare medicinali (compresi i farmaci cellulari e le terapie geniche).

La direttiva si applica a tutti gli studi clinici (da fase I a IV) effettuati all'interno dell'UE o nei Paesi terzi che intendono valutare gli effetti dei medicinali. Non si applica a "studi osservazionali" come gli studi epidemiologici. La direttiva si applica a tutte le

popolazioni di pazienti, ma con disposizioni particolari per i bambini e gli adulti incapaci di dare il loro legale informato consenso.

### European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)

L'EMA è stata istituita nel 1993 dall'Unione Europea. Il ruolo dell'EMA è di fornire pareri sulla base dei quali la Commissione Europea prende decisioni in materia di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei medicinali.

Nell'esaminare il file con la descrizione della sperimentazione clinica effettuata da un'istituzione pubblica o privata richiedente un'autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto medicinale, EMA valuta non solo l'efficacia, la sicurezza e il costo del medicinale, ma anche il rispetto della Buona Pratica Clinica, la richiesta del consenso informato e l'approvazione da parte dei comitati etici. Quando vengono identificati dei problemi, in particolare per quanto riguarda gli aspetti etici, l'EMA può suggerire alla Commissione di rifiutare l'autorizzazione all'immissione in commercio o di ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio già concessa dagli Stati membri. Questo è particolarmente importante per le aziende europee che fanno le loro ricerche in Paesi in via di sviluppo. Va però considerato che queste informazioni sono rese pubbliche, ma l'EMA interviene solo dopo che viene presentato il dossier della sperimentazione clinica e non prima o durante la sperimentazione.

### Competenze dell'EU

L'UE non ha competenza diretta sulla regolamentazione della ricerca in generale, che è invece di competenza nazionale. Ciononostante, l'UE ha la competenza per l'autorizzazione all'immissione in commercio di prodotti medici legati al mercato unico. Questa autorizzazione viene concessa da parte della Commissione sulla base delle segnalazioni effettuate da parte dell'EMA e può essere rifiutata in caso di mancato rispetto dei principi etici negli studi clinici. Inoltre, l'UE ha la responsabilità di garantire il rispetto dei principi etici in ogni progetto di ricerca finanziato dall'UE, ovunque essa si svolge.

## **2.2 A Livello Internazionale**

### Articolo 7 della Convenzione dei diritti Civili e Politici

“Nessuno deve essere soggetto a tortura o crudeltà, a trattamenti o punizioni inumane o degradanti. In particolare, nessuno deve essere soggetto senza il suo libero consenso e sperimentazione medica o scientifica”.

### Conferenza Internazionale di Armonizzazione (ICH)

L'ICH, iniziata nel 1990, è un'iniziativa congiunta che coinvolge le autorità di regolamentazione e le aziende dell'Unione europea, Giappone e Stati Uniti per discutere gli aspetti scientifici e tecnici di registrazione del prodotto. Lo scopo è quello di mantenere un forum di dialogo tra tutte le parti e di formulare raccomandazioni per raggiungere una maggiore armonizzazione.

Diverse sono le linee guida relative a studi clinici che affrontano la questione del placebo. La linea guida sulla "La scelta del gruppo di controllo" (E10) dice: "Se un particolare studio controllato con placebo sia etico in alcuni casi, dipende da ciò che si crede sia stato clinicamente dimostrato e sulle circostanze particolari delle sperimentazioni". "Va sottolineato che l'uso di un placebo o controllo non trattato non implica che il paziente non riceva alcun trattamento".

### Convenzione del Consiglio di Europa (Convenzione di Oviedo)

Il Consiglio d'Europa (CoE) è un'organizzazione intergovernativa che mira a promuovere la protezione dei diritti umani e la democrazia in Europa. Il campo di attività del Consiglio d'Europa include la salute e l'istruzione. Il Consiglio d'Europa, creato nel 1949, è composto oggi di 46 Stati. Il Consiglio d'Europa ha redatto la Convenzione dei diritti dell'uomo e delle libertà nel 1950, che è giuridicamente vincolante per i 41 membri che hanno firmato e ratificato.

La "Convenzione per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e della dignità degli esseri umani riguardo l'applicazione della biologia e della medicina", conosciuta come Convenzione sui diritti dell'uomo e Biomedicina è stata firmata nel 1997 a Oviedo (Spagna). Nell'articolo 2 afferma il "primato dell'essere umano: l'interesse e il bene dell'essere umano debbono prevalere sul solo interesse della società o della scienza".

L'Art. 16 riguarda la "Tutela delle persone che si prestano ad una ricerca: Nessuna ricerca può essere intrapresa su una persona a meno che le condizioni seguenti non siano riunite:

- non esiste metodo alternativo alla ricerca sugli esseri umani, di efficacia paragonabile,
- i rischi che può correre la persona non sono sproporzionati in rapporto con i benefici potenziali della ricerca,
- il progetto di ricerca è stato approvato da un'istanza competente, dopo averne fatto oggetto di un esame indipendente sul piano della sua pertinenza scientifica, ivi compresa una valutazione dell'importanza dell'obiettivo della ricerca, nonché un esame pluridisciplinare della sua accettabilità sul piano etico,
- la persona che si presta ad una ricerca è informata dei suoi diritti e delle garanzie previste dalla legge per la sua tutela,

- il consenso di cui all'articolo 5 è stato donato espressamente, specificamente ed è stato messo per iscritto. Questo consenso può, in ogni momento, essere liberamente ritirato”.

Infine l'Art. 17 “Tutela delle persone che non hanno la capacità di consentire ad una ricerca:

(1) Una ricerca non può essere intrapresa su una persona che non ha, conformemente all'articolo 5, la capacità di consentirvi a meno che le condizioni seguenti siano riunite:

- le condizioni enunciate all'articolo 16, dal punto (1) al (4) sono soddisfatte;
- i risultati attesi dalla ricerca comportano un beneficio reale e diretto per la sua salute;
- la ricerca non può effettuarsi con una efficacia paragonabile su dei soggetti capaci di consentirvi;
- l'autorizzazione prevista all'articolo 6 è stata data specificamente e per iscritto, e
- la persona non vi oppone rifiuto.

(2) A titolo eccezionale e nelle condizioni di tutela previste dalla legge, una ricerca di cui i risultati attesi non comportino dei benefici diretti per la salute della persona può essere autorizzata se le condizioni enunciate ai punti (1), (3), (4) e (5) del comma 1 qui sopra riportato, e le condizioni supplementari seguenti sono riunite:

- la ricerca ha per oggetto di contribuire, con un miglioramento significativo della conoscenza scientifica dello stato della persona, della sua malattia o del suo disturbo, all'ottenimento, a termine, di risultati che permettano un beneficio per la persona interessata o per altre persone della stessa fascia d'età o che soffrano della medesima malattia o disturbo o che presentino le stesse caratteristiche,
- la ricerca non presenta per la persona che un rischio minimo e una costrizione minima”.

È stato inoltre redatto nel 2005 un Protocollo addizionale che definisce le condizioni da soddisfare quando soggetti umani sono coinvolti in un progetto di ricerca e affronta la questione della ricerca svolta in Paesi non firmatari del protocollo: afferma infatti che gli studi intrapresi da Stati aderenti al Protocollo in Paesi non aderenti ad esso devono essere aderenti ai principi su cui si basa il Protocollo.

#### *La Dichiarazione di Helsinki del World Medical Association*

La World Medical Association (WMA) è un'organizzazione internazionale che rappresenta i medici. L'associazione, creata nel 1947, è una confederazione indipendente con soci da circa 70 Paesi. Singoli medici possono anche unirsi a WMA in qualità di membri associati.

Essa mira a promuovere elevati standard di etica medica e fornisce una guida etica per i medici attraverso dichiarazioni di intenti.

L'Assemblea Generale della WMA, che si riunisce annualmente, è composta da rappresentanti delle associazioni nazionali e da membri associati. E' l'organo decisionale della WMA.

La Dichiarazione di Helsinki, adottata nel 1964 dalla 18<sup>a</sup> Assemblea Generale, afferma i principi etici da rispettare da parte dei medici nello svolgimento di una ricerca medica che coinvolge soggetti umani, o materiale umano.

La Dichiarazione di Helsinki non è giuridicamente vincolante, ma ha un valore riconosciuto morale ed è ampiamente accettata.

Dal 1964, la Dichiarazione è stata modificata più volte. L'ultima versione è stata adottata nel 2008.

Data la rilevanza internazionale della Dichiarazione di Helsinki e l'elevato numero di Paesi firmatari, risulta doveroso riportare le dichiarazioni in merito agli argomenti affrontati in questo documento.

#### *Consenso:*

“Art. 9. La ricerca medica è sottoposta agli standard etici che promuovono il rispetto per tutti i soggetti umani e la tutela della loro salute e dei loro diritti. Alcune popolazioni di ricerca sono particolarmente vulnerabili e necessitano di una protezione speciale. Questi includono coloro i quali non possono dare o rifiutare il consenso, per sé e per coloro che possono essere vulnerabili alla coercizione o indebito condizionamento”.

“Art. 26. Quando si cerca di acquisire il consenso informato per la partecipazione a uno studio di ricerca, il medico deve essere particolarmente attento quando il soggetto potrebbe essere influenzato dal suo rapporto di dipendenza con il medico o qualora possa esservi costrizione. In tali situazioni il consenso informato deve essere ottenuto da un medico adeguatamente qualificato persona che è completamente indipendente da questa relazione”.

#### *Accesso alle cure:*

“Art. 33. A conclusione dello studio, i pazienti entrati nello studio hanno il diritto di essere informati circa l'esito dello studio e di condividere i benefici che derivano da essa, per esempio, l'accesso agli interventi individuati come benefico nello studio o ad altre cure adeguate o vantaggi”.

### *Regolamentazione:*

“Art. 10. I medici devono prendere in considerazione i problemi di carattere etico, giuridico e regolamentare, le norme e gli standard per le attività di ricerca che coinvolgono soggetti umani nei propri Paesi, come pure le norme internazionali applicabili. Nessun requisito etico, legale o regolamentare nazionale o internazionale dovrebbe ridurre o eliminare le protezioni per i soggetti coinvolti nella ricerca enunciati in questa Dichiarazione”.

“Art 15. Il protocollo di ricerca deve essere sottoposto ad esame, commenti, orientamenti e l'approvazione di un comitato etico per la ricerca clinica prima che inizi lo studio. Tale comitato deve essere indipendente dal ricercatore, dallo sponsor e da qualsiasi altro indebito condizionamento. Si deve prendere in considerazione le disposizioni legislative e regolamentari del Paese o dei Paesi in cui la ricerca deve essere eseguita così come esplicitato nelle norme internazionali e negli standard, ma questi non devono essere autorizzati a ridurre o eliminare alcuna delle protezioni per i soggetti di ricerca di cui alla presente dichiarazione. La commissione deve avere il diritto di monitorare gli studi in corso. Il ricercatore deve fornire le informazioni di monitoraggio al comitato, in particolare le informazioni relative a eventuali eventi avversi gravi. Nessuna modifica al protocollo può essere effettuata senza esame e approvazione da parte del Comitato Etico”.

“Art. 18. Ogni studio di ricerca medica che coinvolge soggetti umani deve essere preceduto da un'attenta valutazione dei prevedibili rischi e oneri per gli individui e le comunità coinvolti nella ricerca in confronto con prevedibili benefici per loro e ad altri individui o le comunità colpite dalla condizione in esame”.

“Art. 19. Ogni sperimentazione clinica deve essere registrata in una banca dati accessibile al pubblico prima dell'arruolamento del primo soggetto”.

### *Risultati:*

“Art. 30. Gli Autori, editori e tutti coloro i quali pubblicheranno i dati della ricerca hanno obblighi etici per quanto riguarda la loro pubblicazione. Gli autori hanno il dovere di mettere a disposizione del pubblico i risultati della loro ricerca su soggetti umani e sono responsabili per la completezza e l'accuratezza delle loro relazioni. Essi dovrebbero attenersi alle linee guida per la rendicontazione etica. I risultati sia che siano positivi, sia che siano negativi e inconcludenti, devono essere pubblicati o comunque resi disponibili al pubblico. Fonti di finanziamento, l'appartenenza istituzionale ed i conflitti di interesse devono essere dichiarati nella pubblicazione. Rapporti di ricerca non in conformità con i principi di questa Dichiarazione non devono essere accettati per la pubblicazione”.

### *Uso Placebo:*

“Art. 32. I benefici, i rischi, gli aggravati e l'efficacia di un nuovo intervento devono essere testati nei confronti dei migliori e attuali alternative di intervento, salvo nei seguenti casi:

- L'uso del placebo, o nessun trattamento, è accettabile in studi in cui non esiste attualmente un trattamento di comprovata efficacia, o
- laddove per scientifiche valide ragioni metodologiche l'uso del placebo è necessario per determinare l'efficacia o la sicurezza di un intervento ed i pazienti che ricevono il placebo o nessun trattamento non saranno soggetti ad alcun rischio di danno grave o irreversibile. Estrema cura deve essere adottata per evitare l'abuso di questa opzione”.

*The Council for International Organizations and Medical Sciences (CIOMS)*

Il Consiglio per le Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche (CIOMS) è un'organizzazione internazionale, non governativa, non-profit istituita congiuntamente da OMS e UNESCO nel 1949. CIOMS rappresenta una parte significativa della comunità scientifica biomedica. La sua composizione nel 2010 include oltre 55 organizzazioni internazionali, nazionali e associate, che rappresentano molte delle discipline biomediche, accademie nazionali delle scienze e consigli di ricerca medica.

Il contributo particolare di CIOMS in bioetica è stata l'emissione di linee guida internazionali per l'applicazione dei principi etici in vari settori chiave, vale a dire Linee guida di Etica Internazionale per la ricerca biomedica che coinvolge soggetti umani (sviluppato in collaborazione con OMS) pubblicato nel 1993. Queste sono state ampiamente utilizzate, in particolare nei Paesi in via di sviluppo, e sono state riviste ed aggiornate e in particolare la nuova versione è stata rilasciata nel mese di ottobre 2002.

Le linee guida del CIOMS, con il loro dichiarato impegno per l'applicazione della Dichiarazione di Helsinki nei Paesi in via di sviluppo, riflettono necessariamente le condizioni e i bisogni della ricerca biomedica in quei Paesi, e le implicazioni per la ricerca multinazionale e transnazionale in cui possono essere chiamati a partecipare.

Uno degli argomenti, principalmente per quei Paesi e forse meno pertinente ora rispetto al passato, è stato fino a che punto i principi etici possano essere considerati universali o debbano considerarsi relativi alla cultura: la visione universalista a confronto con quella pluralista. La sfida per l'etica della ricerca internazionale è riuscire ad applicare principi etici universali alla ricerca biomedica in un mondo multiculturale con una molteplicità di sistemi sanitari e una considerevole variabilità negli standard di assistenza medica. Secondo la posizione delle linee guida la ricerca che coinvolge soggetti umani non deve violare alcuno standard etico universalmente applicabile; deve invece riconoscere che, come regola generale, l'applicazione dei principi etici, per esempio in relazione all'autonomia individuale e al consenso informato, deve tenere in considerazione i valori culturali e allo stesso tempo rispettare rigorosamente gli standard etici. Connesso a questo argomento è quello dei diritti umani dei soggetti di ricerca, così come quello della varietà di contesti socioculturali in cui i professionisti del settore medico sanitario assumono il ruolo di ricercatori, e il contributo che lo strumento dei diritti umani internazionali può apportare nell'applicazione dei principi generali dell'etica alla ricerca che coinvolge soggetti umani. La questione riguarda soprattutto, anche se non esclusivamente, due principi: il rispetto dell'autonomia e la protezione di persone e popolazioni non indipendenti o vulnerabili.

Anche per le linee guida del CIOMS vengono qui riportati degli specifici articoli e commenti.

### *Gold Standard/Placebo*

Per quanto riguarda l'uso del trattamento di confronto, i commentatori hanno sollevato la questione relativa allo standard di cura da rendere disponibile per il gruppo di controllo. Si è sottolineato che standard di cura si riferisce a qualcosa di più che a un farmaco di confronto o altro trattamento, e che i soggetti di ricerca nei Paesi più poveri non usufruiscono comunemente dello stesso standard di cura globale di cui godono i soggetti nei Paesi più ricchi. Questo problema non è affrontato specificamente nelle linee guida.

Da un certo punto di vista le linee guida CIOMS si discostano dalla terminologia usata nella Dichiarazione di Helsinki. "Migliore trattamento di uso comune" è l'espressione più comunemente usata per indicare il confronto attivo che è eticamente da preferire negli studi clinici controllati. Per molti quadri patologici, tuttavia, esiste più di un trattamento di comprovata efficacia "di uso comune" e gli stessi esperti clinici non concordano su quale sia migliore. In altri casi in cui esistono diversi trattamenti di comprovata efficacia "di uso comune", alcuni clinici esperti ritengono che uno sia superiore agli altri; alcuni inoltre ne prescrivono normalmente un altro, dato che il trattamento migliore, per esempio, può non essere disponibile in quella determinata realtà, oppure può avere dei costi proibitivi, o può non essere adatto per pazienti particolari che hanno problemi ad aderire ad un regime terapeutico complesso e rigoroso. "Trattamento efficace di uso comune" è l'espressione usata nella linea guida 11 (vedi dopo) per fare riferimento a tutti questi trattamenti, incluso il migliore e le varie alternative a quest'ultimo. In alcuni casi, un comitato di valutazione etica potrebbe stabilire che è eticamente accettabile usare un trattamento efficace di uso comune come confronto, anche in casi in cui tale trattamento non sia considerato il migliore trattamento comunemente utilizzato.

### *Linea guida 11. Scelta del controllo nelle sperimentazioni cliniche*

Come regola generale, i soggetti di ricerca nel gruppo di controllo di una sperimentazione di un intervento diagnostico, terapeutico o preventivo, devono ricevere una terapia di comprovata efficacia. In alcune circostanze potrebbe essere eticamente accettabile usare un trattamento comparativo alternativo come un placebo o "nessun trattamento".

Il placebo può essere usato:

- quando non esiste un trattamento di comprovata efficacia;
- quando non somministrando un trattamento di comprovata efficacia si espone il soggetto, tutt'al più, ad un disagio temporaneo o ad un ritardo nella scomparsa dei sintomi;

- quando l'uso di un trattamento di comprovata efficacia come controllo non permetterebbe di ottenere risultati scientificamente certi e l'uso del placebo non implicherebbe un rischio aggiuntivo di danno serio o irreversibile per i soggetti.

### *Consenso Informato*

*Linea guida 6* Acquisizione del consenso informato: doveri degli sponsor e dei ricercatori:

Gli sponsor e i ricercatori hanno il dovere di:

- astenersi da inganni ingiustificati, indebite pressioni o intimidazioni;
- chiedere il consenso solo dopo essersi accertati che il potenziale soggetto abbia adeguatamente compreso scopo, metodo e conseguenze della partecipazione e abbia avuto sufficienti opportunità di considerare se partecipare;
- come regola generale, ottenere da ogni potenziale soggetto un modulo firmato come prova del consenso informato;
- i ricercatori devono giustificare qualsiasi eccezione a questa norma generale e ottenere l'approvazione del comitato di valutazione etica
- rinnovare il consenso informato di ogni soggetto in caso di cambiamenti significativi delle condizioni o delle procedure della ricerca o se si rendessero disponibili nuove informazioni che potrebbero influenzare la volontà dei soggetti di continuare la propria partecipazione; e,
- rinnovare il consenso informato di ogni soggetto a intervalli predeterminati negli studi di lunga durata, anche se non ci sono cambiamenti nel disegno o negli obiettivi della ricerca.

### *Linea guida 7. Istigazione a partecipare alla ricerca*

I soggetti possono ricevere il rimborso per guadagni perduti, spese di viaggio e altre spese richieste dalla partecipazione ad uno studio; possono anche ricevere prestazioni mediche gratuite. I soggetti, in particolare quelli che non ricevono un beneficio diretto dalla ricerca, possono anche essere remunerati o altrimenti ricompensati per il disturbo e il tempo perso. In ogni caso i pagamenti non devono essere tanto ingenti o i servizi medici tanto estesi da indurre i potenziali soggetti ad acconsentire a partecipare alla ricerca contro il loro obiettivo giudizio (“induzione illecita”). Tutti i pagamenti, i rimborsi e i servizi medici forniti ai soggetti della ricerca devono essere stati approvati da un comitato di valutazione etica.

### *Paesi In Via Di Sviluppo*

(volendo racchiudere con questo termine, quei Paesi le cui popolazioni sono particolarmente “vulnerabili” per diverse ragioni: culturali, sociali, politiche, giuridiche, religiose e prevalentemente riconducibili al sotto-sviluppo economico che rallenta il progresso scientifico e tecnologico; tra questi: Europa Orientale, America Latina, Paesi Asiatici e Africa sub-sahariana)

#### *Linea guida 10. Ricerca in popolazioni e comunità con risorse limitate:*

Prima di intraprendere una ricerca in una popolazione o in una comunità con risorse limitate, lo sponsor e il ricercatore devono fare ogni sforzo per assicurare che:

- la ricerca risponda alle necessità e alle priorità sanitarie della popolazione o della comunità in cui si svolge; e
- qualsiasi eventuale terapia o prodotto sviluppati, o conoscenza acquisita, saranno resi disponibili, nei limiti del possibile, a beneficio di quella popolazione o comunità.

### *Casa Farmaceutica/Cro/Smo*

#### *Linea guida 20. Potenziamento delle capacità di valutazione etica e scientifica e della ricerca biomedica*

Molti Paesi mancano della capacità di valutare o garantire la qualità scientifica o l'accettabilità etica della ricerca biomedica proposta o condotta nel loro territorio. Nella ricerca collaborativa sponsorizzata da organismi esterni, sponsor e ricercatori hanno il dovere morale di assicurare che i progetti di ricerca biomedica di cui sono responsabili in quei Paesi contribuiscano effettivamente a migliorare le capacità nazionali o locali di organizzare e condurre una ricerca biomedica, e di provvedere alla valutazione scientifica ed etica e al monitoraggio della ricerca.

Pur senza essere limitata a queste, la capacità di organizzazione può includere le seguenti attività:

- creare e rafforzare processi e comitati di valutazione etica indipendenti e competenti;
- incrementare le capacità di ricerca;
- sviluppare tecnologie appropriate per l'assistenza sanitaria e la ricerca biomedica;
- preparare il personale addetto alla ricerca e all'assistenza sanitaria;
- educare la comunità da cui provengono i soggetti di ricerca.

#### *Linea guida 21. Dovere morale degli sponsor esterni di fornire servizi sanitari*

Gli sponsor esterni sono moralmente obbligati ad assicurare la disponibilità di:

- servizi sanitari essenziali per uno svolgimento sicuro della ricerca;
- cure per i soggetti che subiscono un danno come conseguenza degli interventi della ricerca; e,
- servizi atti a rendere ragionevolmente disponibili per la popolazione o la comunità coinvolta un trattamento efficace o un prodotto sviluppati come risultati della ricerca; tali servizi sono parte integrante dell'impegno di uno sponsor.

## 2.3 Armonizzazione: Processo Lento



Come già detto, le sperimentazioni cliniche eseguite fuori dalla Comunità europea, concernenti medicinali destinati ad essere utilizzati nella Comunità europea, devono essere predisposte, attuate e descritte secondo la buona pratica clinica ed i principi etici pertinenti, sulla base di principi equivalenti alle disposizioni della direttiva 2001/20/CE. Le sperimentazioni devono essere eseguite conformemente ai principi etici contenuti ad esempio nella dichiarazione di Helsinki. Ma va ricordato che la Dichiarazione di Helsinki, anche se è il documento chiave sull'etica della ricerca, non ha valore legale se non viene codificata nella legislazione nazionale. Inoltre, le linee guida internazionali promulgate da ONU, CIOMS e Consiglio d'Europa prevedono standard pratici ed etici che dovrebbero regolamentare la ricerca clinica internazionale, ma non c'è ancora un meccanismo internazionale che obblighi a seguire tali standard. Allo stato attuale quindi tutte le linee guida internazionali non sono giuridicamente vincolanti e rappresentano solo dei principi morali da adottare su base volontaria.

Nei Paesi in via di sviluppo si riscontrano diverse problematiche in merito alle norme sulle sperimentazioni cliniche, che anche se presenti non vengono sempre rispettate. Altre problematiche riguardano i Comitati Etici, che si sono costituiti progressivamente nell'ultimo decennio, ma non sempre si sono dotati delle competenze e dei mezzi necessari da permettere una valutazione etica dei trial, la possibile dipendenza del Comitato Etico o di membri di esso dal Promotore, la mancanza di un'autorizzazione da parte di una Commissione, i guadagni personali per ogni paziente reclutato, la mancanza di un consenso informato da parte del paziente o dei genitori del bambino in studi pediatrici, SUSAR non riportate, sperimentazioni approvate da Commissioni occidentali ed eseguite in Paesi in via di sviluppo, falsi risultati riportati.

Nel 2007 l'AIFA ha stipulato una convenzione con l'UNICRI (Istituto Internazionale delle Nazioni Unite per la Ricerca sul Crimine e la Giustizia) per promuovere una serie di iniziative per il rispetto dei diritti umani e delle GCP negli studi clinici nei Paesi in via di sviluppo, tra cui:

1. Un'analisi dei problemi etici e legali nei PVS che tenga conto, tra l'altro, di Ispettorati GCP e Comitati Etici, delle sperimentazioni condotte localmente che possano presentare rischi per i diritti umani e delle misure che i Paesi

prescelti sono in grado di mettere in atto su giustizia penale e rispetto dei diritti dell'uomo.

2. Programmazione di idonei interventi con e a favore dei Paesi individuati con maggiore necessità di attuazione di misure nel settore, tra i quali interventi di formazione per gli Ispettorati GCP e per i Comitati Etici.

3. Tavola rotonda internazionale di esperti, in cui saranno presentati i risultati della ricerca e della proposta di interventi. Saranno invitati a partecipare i rappresentanti, tra l'altro, di WHO, EMEA, UNESCO, UE, ecc.

4. Dalla tavola rotonda internazionale ci si attende: accordi per iniziative, tra le quali avvio di un training AIFA-UNICRI ed altri Organismi Internazionali per la formazione di Ispettorati GCP e CE nei Paesi in via di sviluppo.

### 3. GLOBALIZZAZIONE DELLA RICERCA CLINICA: IMPLICAZIONI ETICHE E SCIENTIFICHE

#### 3.1 Outsourcing Della Sperimentazione Clinica Nei Paesi In Via Di Sviluppo

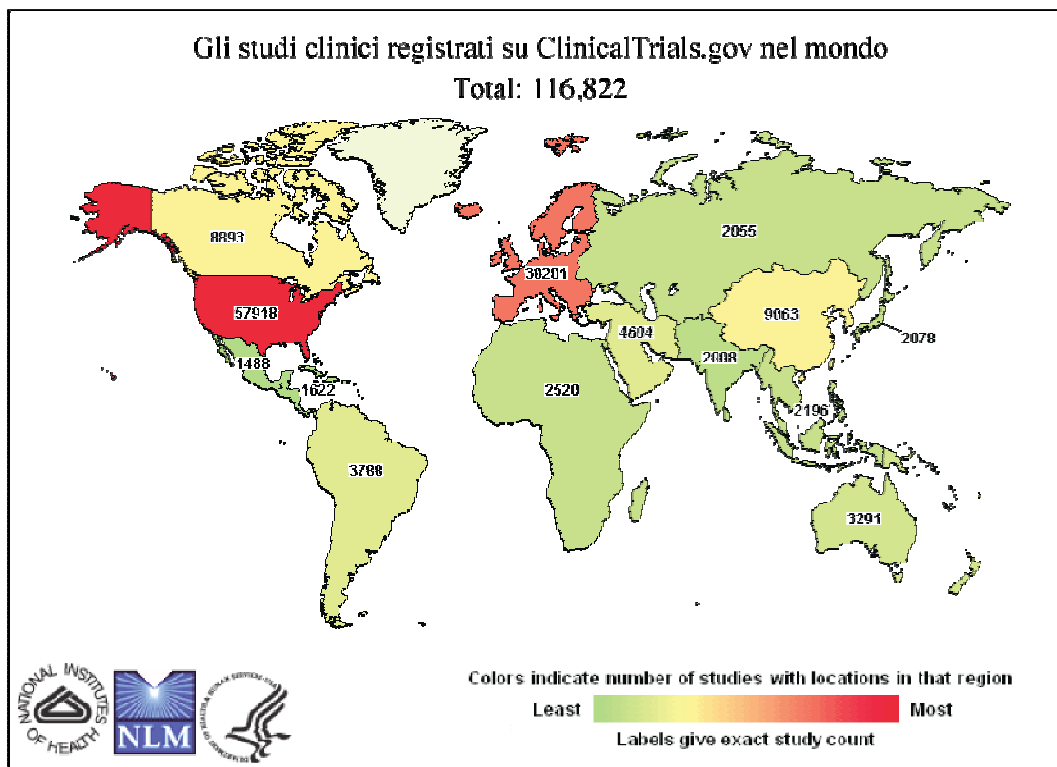


Fig. 4 Quadro attuale delle sperimentazioni cliniche nel Mondo.

Fra i principi che rendono etica una sperimentazione clinica si trova quello di garantire una equa distribuzione dei rischi, conseguenti alla partecipazione a una ricerca, tra coloro che ne possono beneficiare. Garantire questo principio non ha solo implicazioni etiche. C'è anche un importante risvolto sulla trasferibilità dei risultati. Con la cosiddetta globalizzazione nella produzione di beni e servizi, si assiste a uno spostamento a livello mondiale, dai Paesi più sviluppati a quelli meno sviluppati, nella conduzione di sperimentazioni cliniche.

Qual è l'entità del fenomeno e soprattutto quali sono le principali preoccupazioni etiche e di trasferibilità dei risultati che ne sono connesse? Di questo si è occupato un recente articolo pubblicato sul NEJM da parte di un gruppo di ricercatori della Durham University del Nord Carolina, USA (Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research, NEJM 360; 8, 2009).

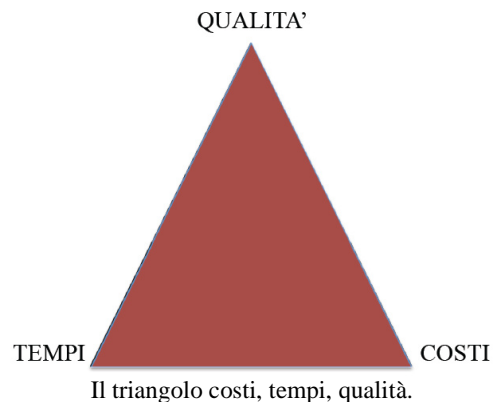
Innanzitutto partiamo da alcuni dati riportati dagli autori dell'articolo: dall'analisi di 300 articoli di presentazione dei risultati di trials clinici randomizzati (RCT) in tre importanti riviste internazionali (NEJM, Lancet e JAMA), si è osservato che in 10 anni, dal 1995 al 2005, sono più che raddoppiati i Paesi che hanno partecipato con almeno un centro clinico in una sperimentazione. La proporzione di sperimentazioni cliniche multinazionali che abbiano coinvolto più di 10 Paesi è passata dal 4,7% del 1995 all'11,7% del 2005. Nello stesso periodo la proporzione di trial condotti negli USA si è ridotta dal 53,8% al 42,6%; l'insieme di USA e Europa occidentale è passato dal 93,8% all'85,1%, come riassume la tabella riportata qui di seguito.

Characteristic	Year	
	1995 (N = 150)	2005 (N = 150)
No. of countries represented	33	70
No. of patients per trial		
Median	215	661
Interquartile range	75–830	239–1837
Multinational trials — no. (%)	25 (16.7)	44 (29.3)
Information reported about location — no. (%)		
Locations not reported	59 (39.3)	13 (8.7)
Only continents reported	5 (3.3)	8 (5.3)
Only number of countries reported	6 (4.0)	14 (9.3)
Names of countries reported	79 (52.7)	113 (75.3)
Enrollment from each country reported†	1 (4.0)	2 (4.5)
Countries per trial — no. (%)‡		
1	65 (75.6)	94 (72.9)
2–10	17 (19.8)	20 (15.5)
11–20	4 (4.7)	5 (3.9)
>20	0	10 (7.8)
Regions represented — % of trials		
Africa	5.0	8.7
Eastern Europe and Russia	2.5	5.2
Middle East	1.3	3.5
Asia	8.8	6.1
United States	53.8	42.6
Western Europe	40.0	36.5

**Tabella 1:** Caratteristiche di 300 sperimentazioni cliniche riportate su tre riviste (NEJM, Lancet e JAMA) nel decennio 1995-2005 (Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research, NEJM 360; 8, 2009).

Il fenomeno va inquadrato nell'ambito dei cambiamenti che l'industria farmaceutica sta vivendo: la situazione economica da stabile è diventata instabile; i margini di guadagno sono ridotti rispetto al passato, le Autorità Sanitarie sono diventate più attente ai costi e più esigenti (servono qualità e innovatività per ottenere la registrazione dei farmaci e la loro immissione in commercio a prezzi remunerativi per le Aziende stesse) e inoltre il livello di concorrenza è aumentato notevolmente (e questo ha portato già da vari anni a strategie di fusione tra grandi aziende per l'ampiamiento del loro portafoglio di prodotti), (The price of innovation: new estimates of drug development costs, Journal of Health Economics 22, 2003). Allora le Aziende farmaceutiche cercano di rendersi competitive agendo su le tre leve fondamentali di qualsiasi processo: i tempi, i costi e la qualità. E le sperimentazioni cliniche, anch'esse, sono guidate da questi tre fattori chiave:

“Di tre fattori, ne otteniamo due con minor fatica...ma il terzo spesso con grande difficoltà, è pertanto importante identificare quale dei tre, in un determinato progetto, rappresenta la forza guida (driver)”.....e quale dei tre è quello che si raggiunge con maggiore difficoltà in una sperimentazione clinica nei Paesi in via di sviluppo?



Proviamo ad addentrarci in quella che può essere definita “l’industria” della sperimentazione clinica, per capire quali sono i meccanismi coinvolti nel trasferimento nei Paesi in via di sviluppo delle sperimentazioni, interrogandoci al tempo stesso sulla profonda complessità dei dilemmi etici emergenti nell’ambito della ricerca sui soggetti umani in questi contesti. La rapida crescita del mercato farmaceutico e la continua esigenza d’innovazione stanno portando a una crescente richiesta di soggetti umani per la sperimentazione di nuove molecole, specialmente in Paesi in via di sviluppo. È innanzitutto opportuno domandarsi da dove origina la richiesta di numeri sempre maggiori di pazienti per le sperimentazioni di farmaci. In primo luogo tale richiesta è legata al crescente numero di sperimentazioni condotte. In secondo luogo, numeri sempre maggiori di pazienti devono essere inclusi nelle sperimentazioni su richiesta degli enti regolatori, al fine di testare la sicurezza dei prodotti oggetto di studio.

La seconda domanda da porsi riguarda le motivazioni per cui le industrie farmaceutiche cercano sempre più spesso di “esternalizzare” (“outsourcing”) i propri progetti di ricerca.

Una prima motivazione è riconducibile al tentativo di contenere i costi, una delle tre leve chiave.

Come riporta il “Time” in un articolo dell’agosto 2008, “vi sono attualmente circa 400 sperimentazioni cliniche in corso in India dove il valore di questo business è calcolato essere di 1-1,5 miliardi di dollari. Per le multinazionali del farmaco si tratta di una benedizione: il vasto pool di medici indiani qualificati e in grado di parlare inglese e il

minor costo del lavoro rendono i trials clinici più economici del 50-60% (Singh M. Should clinical trials be outsourced? Time, 7 Agosto 2008).

Oltre al taglio dei costi, Paesi come l'India offrono anche un risparmio di tempo, altra forza driver. Secondo il sistema vigente, infatti, il brevetto per una nuova molecola viene rilasciato prima dell'inizio dei test clinici, che richiedono in media 7-8 anni per essere portati a termine. Questo lasso di tempo incide dunque significativamente sul periodo di reale sfruttamento del brevetto, pertanto è obiettivo dell'industria cercare di contenerlo il più possibile accelerando le sperimentazioni e riducendo quello che viene chiamato il "time to market". Il reclutamento di pazienti risulta assai più semplice e veloce in Paesi a risorse limitate, dove la promessa di ottenere assistenza sanitaria regolare entrando in una sperimentazione clinica può rivelarsi particolarmente allettante per soggetti normalmente esclusi a causa di barriere economiche, sociali, politiche e geografiche.

Vi è infine una terza interessante motivazione, sottolineata da Adriana Petryna, professoressa di antropologia all'Università della Pennsylvania e autrice del libro *"When experiments travel"* ("Quando gli esperimenti viaggiano"): nei Paesi occidentali, il pool disponibile di soggetti umani da inserire nelle sperimentazioni è in diminuzione. Le nostre popolazioni sono sempre più esposte a moltissimi prodotti farmaceutici (polittrattati) e risultano pertanto poco adatte alle sperimentazioni a causa dell'elevato rischio di interazioni farmacologiche. Le popolazioni dei Paesi in via di sviluppo risultano essere particolarmente "ambite" a causa appunto della bassa o nulla esposizione a trattamenti farmacologici ("naive"), dovuta alla scarsa disponibilità di farmaci, anche per patologie comuni, che rende questi soggetti privi di un significativo background farmacologico, che potrebbe interferire con i risultati della ricerca). (Petryna A. Ethical variability: drug development and globalizing clinical trials. *American Ethnologist*, 2005; 32: 183-197).

Gli aspetti descritti sono alcuni dei principali "motori" che rendono ragione dell'attuale sempre più forte spinta alla delocalizzazione della sperimentazione clinica. Tuttavia, sarebbe errato considerare l'outsourcing come un fenomeno del tutto recente; fin dagli anni Settanta, infatti, le industrie farmaceutiche statunitensi hanno iniziato a internazionalizzare il reclutamento di soggetti umani per le proprie sperimentazioni come risposta alle limitazioni della possibilità di fare ricerche sui prigionieri. E' stato stimato che, prima del 1970, ben il 90% dei farmaci brevettati sia stato inizialmente testato proprio sulla popolazione carceraria (Petryna A. Ethical variability: drug development and globalizing clinical trials. *American Ethnologist*, 2005; 32: 183-197). Attualmente, quello dell'outsourcing è un fenomeno in crescita anche sotto il profilo economico: tra gli attori principali troviamo le cosiddette "organizzazioni di ricerca a contratto" (Contract Research Organisations, CRO). Si tratta di società profit, che si occupano di organizzare e condurre sperimentazioni per conto dell'industria. E' stato stimato che, nel 2001, il numero di CRO fosse intorno a mille, con entrate dalle società farmaceutiche loro clienti pari a circa 7 milioni di dollari (Angell M. *Farma&Co. Industria farmaceutica: storie straordinarie di ordinaria corruzione. Il Saggiatore; Milano 2006*).

Le CRO offrono una vasta gamma di servizi relativi alla ricerca in campo clinico-farmaceutico e soprattutto offrono un veloce ed efficiente “reclutamento” di soggetti umani. Le grandi metropoli dell’Africa, dell’America Latina e dell’Asia sono, in questo senso, un ottimo sito, perché in uno spazio relativamente limitato consentono di raggiungere una grande quantità di soggetti. Come indicato sopra, per comprendere l’entità che il fenomeno dell’outsourcing ha raggiunto, basta citare che, ad oggi, circa un terzo delle sperimentazioni sui farmaci delle venti principali industrie farmaceutiche viene effettuato all’estero, in Paesi a reddito medio-basso (Sharma D. Outsourcing Big Pharma. Health affairs, 2010; 29:3).

Sono tuttavia numerose anche le voci critiche che si stanno sollevando, all’interno della comunità scientifica internazionale, in merito a questo fenomeno, sugli aspetti con potenziali ricadute di tipo etico.

Innanzitutto, in Paesi nei quali il diritto all’assistenza sanitaria e l’accesso ai farmaci sono estremamente limitati per vaste fasce di popolazione, quanto può essere ritenuta una “libera scelta” quella di partecipare a una sperimentazione? In questi Paesi, molte persone decidono di entrare in una sperimentazione clinica perché questa rappresenta l’unica strada aperta per ricevere attenzione sanitaria. Se a ciò si aggiunge che ci possono essere incentivi finanziari (per la partecipazione alla sperimentazione) che possono essere equivalenti al reddito annuale di una persona, la situazione che si configura è alquanto complessa.

In un’intervista rilasciata alla stampa così risponde il Dr Amar Jesani, coordinatore del “Centro di studio sull’etica e i diritti umani” (Centre for Studies in ethics and rights) di Mumbai, India, alla domanda:

(giornalista): “Che tipo di persone prendono parte alle sperimentazioni cliniche in India?”

(Dr Jesani): “Io penso che sono persone disperate, che hanno o malattie allo stadio terminale o non hanno altro modo di accedere alle cure. Le persone più vulnerabili della società sono sfruttate nelle sperimentazioni cliniche e questo è l’aspetto che più mi fa male- this is what bothers me the most”.

Inoltre, come sottolinea Gaia Marsico (docente di Bioetica presso la Facoltà di Scienze Politiche dell’Università di Padova) nel suo libro “La sperimentazione umana”, numerose altre criticità di natura etica emergono in questi contesti. Innanzitutto,

l'utilizzo in alcuni casi improprio del placebo nel gruppo di controllo, nonostante la Dichiarazione di Helsinki affermi che solo in assenza di un trattamento efficace si potrà ricorrere al confronto con placebo e richieda inoltre esplicitamente che i gruppi di controllo ricevano il "miglior trattamento corrente" e non quello "localmente disponibile" (Marsico G. La sperimentazione umana. Diritti violati/diritti condivisi. Franco Angeli, Milano, 2010).

A questo proposito Marcia Angell, ex direttrice del *New England Journal of Medicine*, afferma che:

“il passaggio dal termine ‘migliore’ al termine ‘locale’ può apparire minimo, ma le implicazioni sono profonde. L'accettazione di questo relativismo etico potrebbe portare ad uno sfruttamento diffuso delle popolazioni vulnerabili dei Paesi in via di sviluppo per programmi di ricerca che non potrebbero essere realizzati nei Paesi che sponsorizzano tali ricerche” (Angell M. The ethics of clinical research in the third world, *NEJM* 1997; 337).

Altre questioni di grande rilevanza sono: l'inclusione di persone non adeguatamente informate sui rischi connessi all'utilizzo del farmaco, l'acquisizione di un consenso non adeguatamente informato e la possibilità di avere accesso alle terapie una volta che lo studio è terminato. Infatti, anche se la Dichiarazione di Helsinki afferma che, una volta terminata la sperimentazione, deve essere garantita ai partecipanti la possibilità di beneficiare dei risultati della ricerca, i pazienti spesso vengono utilizzati come "cavie" per testare prodotti che verranno poi commercializzati solo nei Paesi occidentali.

Quelle sollevate sono quindi questioni di fondamentale importanza, in quanto in passato è accaduto troppe volte che si scegliessero popolazioni povere per realizzare con disinvoltura sperimentazioni che non sarebbero state approvate nei Paesi sponsor. Numerosi sono i casi che dovrebbero farci riflettere: tra gli esempi più drammatici vi sono sicuramente quelli legati alla sperimentazione dei farmaci antiretrovirali (Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *NEJM* 1997; 337: 853-6) ma anche il caso della ricerca della Pfizer in Nigeria sull'antibiotico Trovan nell'epidemia di meningite del 1996 (in dettaglio descritto successivamente). Questi casi sono stati resi possibili grazie a una catena di complicità, ma anche all'assenza di agenzie regolatorie attrezzate e formate per monitorare i trial a livello mondiale.

Oltre alla necessità di ridurre i costi e i tempi, un'altra delle cause del fenomeno della delocalizzazione della sperimentazione clinica è da ricercare nell'impatto via via crescente delle regolamentazioni nel mondo occidentale, che rischiano di trasformarsi in vere "barriere regolatorie". Allo stesso tempo le medesime Agenzie Regolatorie, a partire dalla Food & Drugs Administration (FDA), affermano di disporre di informazioni più limitate su tutto quello che avviene al di fuori del Paese nel quale sono

collocate (DHHS, Office of Inspector General: “Challenges to FDA’s Ability to Monitor and Inspect Foreign Clinical Trials”, June 2010, OEI-01-08-00510). Ciò potrebbe avere ripercussioni nella capacità di monitorare la qualità delle sperimentazioni, con conseguenze sull’affidabilità dei dati e sulla sicurezza dei pazienti partecipanti. Un articolo pubblicato su *Trials* nel 2008 afferma che in Cina solo uno studio su 10 ottiene una revisione da parte di un Comitato Etico. Ancora, nel 1999 l’Office of Inspector General, un organismo che effettua periodiche revisioni della Food and Drug Administration (FDA), ha pubblicamente dichiarato che l’FDA non era in grado di garantire la protezione di soggetti coinvolti in ricerche all’estero.

Secondo un’inchiesta condotta su 700 sperimentazioni dall’Associazione Medica Americana e pubblicata sul *Journal of Medical Ethics* nel 2004, “meno di 6 su 10 protocolli di ricerca in Paesi in Via di Sviluppo vengono revisionati da un comitato etico” (Hyder AA et al. Ethical review of health research: a perspective from developing country researchers, *J Med Ethics* 2004; 30:68-72), dunque numerose sono anche le perplessità riguardo l’affidabilità del processo di approvazione di uno studio da parte di comitati etici locali (o institutional review board).

Per quanto riguarda le implicazioni in termini di trasferibilità dei risultati, attenzione particolare potrebbe meritare la questione del quasi nullo coinvolgimento negli studi di soggetti affetti da polipatologie e/o politrattamenti. Ancora, la mancanza di informazioni sul profilo genetico potrebbe comprometterne l’utilizzo in contesti differenti. Il dibattito infatti sul peso che la variabilità genetica ha in medicina risulta essere piuttosto acceso e le risposte non ancora esaustive, (Participation of racial/ethnic groups in clinical trials and race-related labeling: a review of new molecular entities approved 1995-1999, *J. Natl. Med. Assoc.* 93, 2001; Population genetic structure of variable drug response, *Nat Genet* 29, 265-269, 2001; Categorization of humans in biomedical research: genes, race and disease; *Genome Biol* 3, 2002; Race and genomics *N. Engl. J. Med.* 348, 1166-1170, 2003; The case for a US prospective cohort study of genes and environment *Nature* 429-475-477, 2004; Will tomorrow’s medicines work for everyone? (*Nature Genetics* vol 36, number 2004).

A tale proposito, per poter un domani avere risposte più esaurienti sul peso di queste implicazioni, l’NIH (National Institutes of Health) americano ha stabilito già da qualche anno che “debbano essere incluse nelle sperimentazioni cliniche sponsorizzate dall’NIH stesso le minoranze etniche” (<http://grants2.nih.gov/grants/policy/emprograms/overview/women-and-mi.htm>).

Peccato, aggiungiamo noi, che la maggior parte delle sperimentazioni USA siano finanziate da sponsors privati.

Sia chiaro però che la domanda circa la trasferibilità dei dati di una sperimentazione alla pratica medica corrente è da decenni al centro della discussione riguardo i limiti delle sperimentazioni cliniche. In definitiva, il medico che deve incorporare i dati di una

sperimentazione clinica nelle decisioni terapeutiche relative al singolo paziente si chiede se e quanto può stare ragionevolmente tranquillo nell'attendere un effetto positivo dato che una sperimentazione ha dimostrato una efficacia. Dal punto di vista dei rischi del paziente, significa chiedersi se non vi siano caratteristiche individuali – da un'interazione fra farmaci a una patologia concomitante a uno specifico assetto genico – che possono annullare l'effetto benefico o addirittura rendere negativo il profilo beneficio-rischio. Pertanto, il peso che la genetica ha sulla trasferibilità e validità dei risultati ottenuti rientra in questa più vasta e duratura riflessione.

In definitiva, la globalizzazione dei processi di ricerca clinica richiede consapevolezza circa le potenziali ricadute negative, in termini di problemi etici e di mancata trasferibilità dei risultati. Nello stesso tempo, è tuttavia indispensabile tenere conto delle possibili ricadute positive dello sviluppo di competenze di ricerca clinica anche nei Paesi in via di sviluppo, come pure della diffusione di una maggiore consapevolezza in questi Paesi sulle implicazioni etiche della ricerca. Si tratta probabilmente di ragioni sufficienti per guardare al processo di globalizzazione della ricerca clinica con attenzione, ma nello stesso tempo con sufficiente apertura.

A tal proposito scrive Sandhya Srinivasan, giornalista medica Indiana, editore di "The Indian Journal of Medical Ethics":

“Nonostante vi siano ancora importanti difetti nel quadro normativo per lo svolgimento di studi clinici in India, ancora ritengo sia importante sostenere l'incremento di tale ricerca qui. Le infrastrutture di ricerca e sanitarie sono ancora deboli, ma l'investimento in più sperimentazioni aiuterà il loro sviluppo e i benefici si faranno sentire anche per i pazienti (“benefits will filter down to patients”). Le sperimentazioni favoriranno anche lo sviluppo delle risorse umane: gli Istituti che prendono parte agli studi clinici, di solito i centri migliori, avranno sempre più l'opportunità di dare lavoro a giovani laureati in medicina, offrendo vantaggi sia per gli Istituti stessi, che per i giovani.

Il confronto sulle ipotesi sperimentali, i metodi per condurre le sperimentazioni e il rigore nel condurre gli studi (l'applicazione delle GCP) renderanno i clinici in formazione più consapevoli della ricerca e dei risvolti etici. La partecipazione a collaborazioni di ricerca internazionali stimolerà anche i medici giovani a fare più ricerca. Dal momento che tali sperimentazioni possono essere svolte più facilmente negli Istituti, io spero che l'incremento nel numero di studi clinici possa contribuire a promuovere nei giovani medici la cultura della prassi istituzionale, scoraggiandoli dal praticare la propria professione a casa, in maniera non controllata.

Saranno innumerevoli i pazienti che, al di fuori della sperimentazione, ne beneficeranno”, (The Lancet, 368, 2006)

### 3.2 Quale Mercato

Il diritto alla terapia è parte integrante del diritto alla salute, un diritto umano fondamentale, indipendente da sesso, età, credo religioso, convinzioni politiche, etnia e ceto di appartenenza. Nell'immediato dopo-guerra l'Universalità di questo diritto veniva sancita nella Carta dei Diritti dell'Uomo (Adottata dalla Assemblea Generale delle Nazioni Unite il 10 dicembre 1948) e nella Costituzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (7 aprile 1948) ove ne viene sottolineata l'importanza per il mantenimento di una condizione di pace e sicurezza a livello mondiale. Quanto sia critica la disponibilità di terapie adeguate per la cura di malattie nei Paesi in via di sviluppo si evince dalla denuncia fatta dall'Organizzazione di Medici senza frontiere che nel 1999 ha investito l'intera somma del Nobel per la Pace nella Campagna per l'accesso ai farmaci essenziali. I farmaci essenziali sono quelli che secondo la definizione dell'OMS "soddisfano le necessità prioritarie per la cura della salute di una popolazione e dunque devono essere disponibili in quantità adeguate, nelle formulazioni terapeutiche appropriate e a prezzi che sia l'individuo che la comunità possono sostenere". L'OMS nel 1977 ha fornito una prima lista modello di tali farmaci che non si propone come standard globale ma rappresenta una guida per lo sviluppo di proprie liste da parte delle singole nazioni o istituzioni. Se la sfida della disponibilità dei farmaci essenziali è stata lanciata per tutti i cittadini del pianeta, il mondo globale "reale" sta fortemente disattendendo questo obiettivo, mantenendo se non ampliando il divario nell'accesso alle cure. Questo squilibrio emerge nitidamente dall'esame della distribuzione del mercato farmaceutico mondiale: è stato stimato nel 2005 che la spesa globale sia stata di 506 miliardi di dollari e che Nord America, Europa e Giappone abbiano consumato l'87,7% dei farmaci immessi sul Mercato Mondiale (da "Effetti, potenzialità e limiti della globalizzazione: una visione multidisciplinare", Pompeo Della Posta e Anna Maria Rossi, edizioni Springer). L'accesso alle terapie farmacologiche nei Paesi in via di sviluppo è in buona parte ostacolato da ragioni di natura socio-economica e politica.

In un suo recente articolo ("Global pharmaceutical development and access: critical issues of ethics and equity", MEDICC Review 2011), Augustin Lage, medico e direttore del Centro di Immunologia Molecolare a l'Avana scrive: "l'accesso ai farmaci è parte integrante del più ampio tema del diritto alla salute, che a sua volta è parte del dibattito globale su equità e diritti umani. E' tuttavia interessante notare che, mentre la salute è menzionata come diritto umano fondamentale in almeno 135 Costituzioni nazionali, solamente 5 Paesi riconoscono espressamente l'accesso ai farmaci essenziali come parte della realizzazione del più ampio diritto alla salute (The World Health Report, Health systems financing: the path to universal coverage, Ginevra 2010).

Così l'autore scrive:

"Abbiamo un problema? E' evidente che la risposta è sì" ("Do we have a problem? It is obvious that the answer is yes").

"Viviamo in un mondo che è molto lontano dall'essere equo e l'enormità delle disuguaglianze si rivela in quasi tutte le dimensioni della vita umana. L'iniquità all'accesso ai farmaci è pertanto solo una componente di un problema più ampio".

Così nel suo articolo Dott. Lage identifica quattro principali barriere all'accesso ai farmaci: due a suo avviso sono ampiamente riconosciute e si tratta delle politiche sui prezzi dei farmaci e dei diritti di proprietà intellettuale. Sicuramente i sistemi per la distribuzione e il finanziamento dei farmaci variano ampiamente da Paese a Paese, tuttavia numerosi studi hanno evidenziato alcune inammissibili distorsioni che dovrebbero essere corrette: in particolare vi è una correlazione inversa tra la proporzione del prezzo che i pazienti pagano "di tasca propria" ("out of pocket") e il Prodotto Interno Lordo (PIL) del Paese stesso; ciò significa che i cittadini dei Paesi più poveri devono pagare una frazione maggiore del prezzo, o l'intero importo, di un determinato farmaco rispetto a coloro che vivono nei Paesi così detti "ricchi", che al contrario ricevono un maggior supporto da parte dello Stato (WHO Medications Strategy, countries at the core 2004-2007, Ginevra 2004).

Il secondo fattore causale degli alti prezzi dei farmaci e del mancato accesso ai medicinali è riconducibile alla politica dell'Organizzazione Mondiale del Commercio, (OMC/WTO, World Trade Organization), "regista del commercio mondiale". La WTO nasce nel 1995, dopo otto anni di negoziati (i così chiamati "Uruguay Round") e subentra al GATT (General Agreement on Tariffs and Trade), un accordo internazionale che firmato nel 1947 da 23 Paesi era finalizzato alla riduzione delle tariffe in alcuni settori commerciali. Dal 1995 l'OMC è l'unica organizzazione internazionale che si occupa delle regole del commercio tra le nazioni e ha come scopo principale quello di aiutare i produttori di beni e servizi, esportatori e importatori a condurre il loro business; aderiscono alla nascente OMC 134 Stati, oggi saliti a 153. A differenza del GATT, l'OMC si occupa in modo aggressivo della protezione dei diritti intellettuali e dei brevetti, che vengono ad assumere proprio per la politica dell'OMC, una posizione centrale negli scambi commerciali stessi. Così nel 1996 all'interno dell'OMC, viene siglato l'accordo TRIPs (Trade-related aspects of Intellectual Property Rights) con il quale settori strategici come il diritto di autore, i brevetti industriali, le licenze, il deposito e la protezione dei marchi vengono investiti di regole di applicazione mondiale, obbligatorie in tutti gli Stati che vogliano rientrare nell'OMC stesso. L'accordo impone che tutti gli Stati membri adottino come propria legge nazionale un sistema di protezione dei diritti di proprietà intellettuale, basato sul modello statunitense: l'armonizzazione globale (processo attraverso il quale standard nazionali tendono a essere sostituiti da standard mondiali) delle forme di tutela legale dei brevetti non permette più, di fatto, ai singoli Stati di decidere come bilanciare l'interesse delle industrie, molto spesso potenze multinazionali, con quello dei singoli cittadini, in modo che tutti possano godere dei frutti del progresso (un progresso, peraltro, consentito anche da sostanziosi finanziamenti pubblici alle imprese e quindi non solo frutto degli investimenti privati). Tra i prodotti, molto diversi tra loro, che rientrano all'interno di tale sistema, troviamo anche i farmaci. Con l'accordo TRIPs ne viene vietata la produzione locale e ne vengono assoggettati l'importazione, l'uso e la vendita all'autorizzazione del titolare del brevetto, che quindi ne esercita il monopolio per un periodo di vent'anni (art. 28 del TRIPs). La protezione brevettuale è inscindibilmente collegata all'esclusività dello sfruttamento, ovvero al fatto che un operatore economico non può immettere nel mercato il prodotto tutelato, senza l'autorizzazione del detentore del brevetto. Con questo accordo, secondo molti, si sono poste le premesse perché il "diritto al business" sia anteposto al "diritto alla salute" e perché la salute stessa sia trattata alla stregua di un bene di consumo. L'esistenza dei brevetti rende, in molti casi,

problematico o impossibile l'accesso anche a molti farmaci essenziali. Degno di nota è il dato che il 97% dei brevetti a livello mondiale è nelle mani di persone o imprese dei Paesi industrializzati, mentre ai Paesi poveri restano solo i costi indiretti della protezione sui diritti della proprietà intellettuale, che essi pagano per rifornirsi dei beni "patented". Questi Paesi hanno scarsa o nulla capacità brevettuale visti i costi proibitivi delle procedure di brevettazione. I Paesi industrializzati si sono adeguati immediatamente alle disposizioni degli Accordi TRIPs (1997), mentre ai Paesi in via di sviluppo è stato concesso un periodo dilatorio di 11 anni: entro il 2008 (con una proroga fino al 2016) dovranno aderire anche i Paesi più poveri, i cosiddetti Least Developed Countries. Nel 2005 hanno dunque dovuto aderire e dare piena attuazione alle norme contenute nell'accordo Paesi come Thailandia, Cina, India e Brasile. Tra questi, India e Brasile sono tra i maggiori produttori di farmaci generici per malattie che colpiscono i Paesi in via di sviluppo (circa l'80% dei farmaci anti-HIV generici distribuiti dall'Organizzazione Médecins Sans Frontières). I farmaci generici sono quelli il cui principio attivo non è o non è più coperto da brevetto in un determinato Paese. Commercializzati a un prezzo notevolmente più basso rispetto ai corrispondenti "di marca", questi hanno permesso l'accesso a cure salvavita a popolazioni economicamente svantaggiate. Per fare un esempio, la concorrenza del farmaco generico, nel caso dell'AIDS, ha permesso di abbassare il prezzo delle terapie con farmaci antiretrovirali chiamati "di prima linea", dagli oltre dieci mila dollari medi annui per paziente nel 2001 ai circa centoottanta dollari attuali. Nella stessa India l'accessibilità ai farmaci di prima linea ha portato a un declino dell'80% delle morti associate all'infezione, tra il 1997 e il 2003. A Taiwan e in Brasile inoltre, la politica del governo di fornire gratuitamente l'accesso alla terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART, Highly Active Antiretroviral Therapy), realizzata con farmaci generici, ha permesso di ridurre di oltre il 50% la trasmissione del virus dell'HIV. I farmaci di "prima linea" tuttavia si rendono inefficaci in un trattamento a lungo termine, quale è quello cui i malati di AIDS devono sottoporsi, rendendo quindi indispensabili i farmaci "di seconda linea" dei quali però non esistono versioni generiche e per i quali si può arrivare a pagare un prezzo circa dodici volte superiore a quello dei farmaci di prima linea. Anche la politica del "doppio prezzo", annunciata da alcune multinazionali, si è spesso rivelata deludente perché spesso il prezzo per i Paesi poveri rimane, comunque, molto al di sopra delle loro possibilità. Talora invece non è accompagnata dalla registrazione del farmaco o della formulazione a basso prezzo: così come è accaduto per il Viread (tenofovir disoproxil fumarato), farmaco anti-AIDS di seconda generazione, del quale si è avuta la registrazione e l'effettiva disponibilità solo in sei dei novantacinque Paesi in cui avrebbe dovuto essere disponibile, in base a quanto annunciato dalla industria produttrice nel 2002; gli altri Paesi dovranno attendere fino al 2017.

Ritornando all'accordo TRIPs, questo prevedeva già nel 1996 clausole di eccezione al monopolio brevettuale da attuarsi per periodi limitati e giustificate da ragioni di salute pubblica, la cui applicazione tuttavia si è sempre rivelata difficoltosa. Si tratta delle cosiddette "importazioni parallele" e "registrazioni forzate", previste negli articoli 30 e 31 del TRIPs Agreement. Le prime consentono l'acquisto di farmaci soggetti a brevetto importandoli direttamente da un Paese che li offre a un prezzo vantaggioso e non direttamente dalla Compagnia produttrice, senza alcun vincolo da parte di quest'ultima. Le seconde invece implicano la possibilità dei singoli Governi di concedere la

produzione nazionale di forme generiche per il commercio interno, laddove sussistano appunto emergenze di sanità pubblica. Un caso emblematico delle difficoltà di attuazione di tale politica locale è dato dalla legge Medical Act (Medicines and related substances control amendment Act), promulgata nel 1997 da Nelson Mandela. Attraverso questa legge viene concesso al Ministero della Sanità il potere di revocare, in modo discrezionale, i brevetti farmaceutici validi nello Stato consentendo ad industrie locali la produzione di un farmaco, la cui formula ed il cui procedimento produttivo sono pubblici per il fatto stesso di essere brevettati, senza pagare i diritti di brevetto. Inoltre la stessa legge prevedeva il ricorso alla cosiddetta "importazione parallela", in base alla quale è possibile per ragioni di salute pubblica e per periodi limitati di tempo, importare un farmaco dai Paesi che offrono un prezzo migliore. Nel 1999, 38 multinazionali farmaceutiche consociarono nella Big Pharma e fecero ricorso presso l'OMC, denunciando la Mandela Act e portando in tribunale Nelson Mandela, Fig. 5 (<http://www.cbgnetwork.org/261.html>).



**Fig. 5** 350 \$ per una cura contro 15000 \$ della stessa cura

Discorso di Nelson Mandela pronunciato di fronte ai giudici del tribunale di Pretoria, prima che questi pronunciassero il loro verdetto:

"Sono pronto a pagare la pena, anche se so quanto triste e disperata sia la situazione per un africano in un carcere di questo paese. Sono stato in queste prigioni e so quanto forte sia la discriminazione, anche dietro le mura di una prigione, contro gli africani. In ogni caso queste considerazioni non distoglieranno me né altri come me dal sentiero che ho intrapreso. Per gli uomini, la libertà nella propria terra è l'apice delle proprie aspirazioni. Niente può distogliere loro da questa meta. Più potente della paura per l'inumana vita della prigione è la rabbia per le terribili condizioni nelle quali il mio popolo è soggetto fuori dalle prigioni, in questo paese...non ho dubbi che i posteri si pronunceranno per la mia innocenza e che i criminali che dovrebbero essere portati di fronte a questa corte sono i membri del governo"

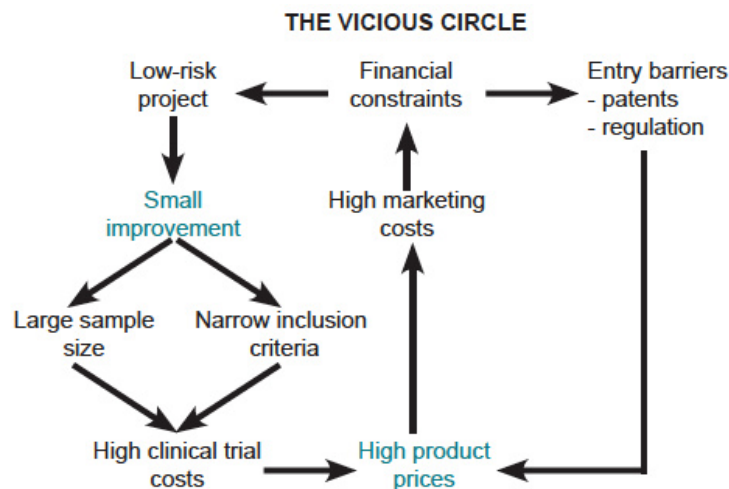
A causa delle proteste internazionali sollevatesi, grazie anche alla forte opera di sensibilizzazione dell'opinione pubblica da parte di organizzazioni non governative

(furono raccolte più di 250000 firme in 130 Paesi), le suddette multinazionali nel 2001 decisero di desistere dal proseguire la battaglia legale (<http://www.rainews24.rai.it/it/news.php?newsid=6807>).

Una denuncia della pericolosità dell'accordo TRIPs è venuta anche dalla Commissione per lo sviluppo delle Nazioni Unite che, nel suo rapporto sullo sviluppo umano del 1999, sottolineò l'evidente conflitto tra il regime dei diritti di proprietà intellettuale dell'accordo e la Carta dei Diritti Umani (<http://www.ohchr.org/en/udhr/pages/language.aspx?langid=itn>). Sebbene la necessità di mettere in atto politiche che garantiscono i farmaci salvavita alle popolazioni dei Paesi poveri sia stata ribadita nella Dichiarazione di Doha firmata all'unanimità dai membri dell'OMC nel 2001, e numerose organizzazioni internazionali insistano sull'implementazione delle raccomandazioni emanate in essa, per un maggiore utilizzo delle opzioni incluse nei TRIPs, come le licenze obbligatorie (), dall'altro lato le grandi multinazionali del farmaco e i loro alleati cercano di minare tale possibilità, attraverso accordi bilaterali o regionali di commercio chiamati "free Trade Agreements". I provvedimenti di questi accordi restringono ulteriormente le circostanze in cui una licenza obbligatoria può essere giustificata (virtualmente di fatto annullando tale opportunità) ed estendendo il periodo di esclusività dei dati, permettendo così alle industrie di prevenire o comunque ritardare la competizione dei generici.

Il mercato dei farmaci è molto lontano dall'essere un mercato libero la cui "mano invisibile" determina in maniera ottimale investimenti e prezzi; il fallimento del libero mercato nel settore farmaceutico è evidente per esempio guardando all'allocazione degli investimenti per la ricerca scientifica. Negli Stati Uniti, più del 70% delle sperimentazioni cliniche è finanziato dall'industria farmaceutica ed è quindi inevitabile che siano primariamente gli sponsors a individuare i quesiti di ricerca, definiti spesso in base al ritorno commerciale a breve o medio termine e non in base alla rilevanza per la cura dei malati.

Un altro aspetto rilevante da considerare è il declino nell'innovazione. L'industria ha "venduto" al pubblico l'idea che l'innovazione è stimolata dalla competizione e che gli alti prezzi garantiti dai brevetti sono fondamentali per finanziare la ricerca. Tuttavia uno sguardo più da vicino della struttura finanziaria del settore farmaceutico mostra il marketing e non la ricerca rappresenta la voce più ingente delle spese. Inoltre le pressioni per realizzare profitti a breve termine, fanno sì che la ricerca si orienti sempre più verso "progetti a basso rischio" che offrono una garanzia di riuscita in tempi rapidi e prima di aver consumato troppe risorse. Questo spiega il proliferare delle cosiddette "innovazioni incrementali" che rappresentano miglioramenti o cambiamenti minori di prodotti già esistenti. Questa logica di breve respiro ha portato all'instaurarsi di una sorta di circolo vizioso, in quanto l'introduzione nel mercato di medicinali poco innovativi rispetto a quelli già in commercio richiede ingenti investimenti in marketing, un altro costo che viene recuperato con alti prezzi del prodotto, Fig.6. Il risultato paradossale di questo processo è che "stiamo ottenendo farmaci sempre più costosi con sempre minore grado d'innovazione e quindi scarso impatto sulla popolazione".



**Fig. 6** Il circolo vizioso. Per raggiungere significatività statistica le sperimentazioni cliniche devono essere eseguite su un'ampia popolazione di pazienti omogenei, con restrittivi criteri d'inclusione, processo già di per sé molto costoso, il cui costo viene trasmesso sotto forma di prezzi più elevati. La penetrazione del mercato di modeste innovazioni richiede un grande investimento di marketing, anche questo costo recuperato attraverso prezzi più alti. Conseguenza finale: "costi elevati a lungo termine per piccoli miglioramenti adatti a una popolazione altamente selezionata" (Global pharmaceutical development and access: critical issues of ethics and equity, MEDICC Review 2011).

Così se è vero che nei Paesi in cui il PIL è più basso, i cittadini sono chiamati a pagare i medicinali "di tasca propria" senza il sostegno dei Servizi Sanitari Nazionali, una nuova realtà sta prendendo sempre più forma anche nei Paesi definiti "ricchi" ove i Sistemi Sanitari Nazionali si sono ritrovati già in più occasioni nella condizione di non poter più garantire l'accesso a determinati farmaci ai loro cittadini:

The Guardian, Martedì 24 agosto 2010, Londra, Inghilterra:

"Avastin prolunga la vita, ma il farmaco è troppo costoso per il Sistema Sanitario Nazionale inglese", stabilisce il NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence) e a noi è sembrato appropriato chiamarli "i nuovi malati senza accesso ai farmaci".

Avastin (bevacizumab) è un farmaco che può aiutare i pazienti con cancro intestinale allo stadio metastatico. Rappresenta il trattamento standard per questa indicazione terapeutica in molti Paesi. L'Istituto Nazionale per la Salute e l'Eccellenza Clinica (NICE) ha dichiarato di aver preso in considerazione questo farmaco e che tuttavia, anche considerando un'ipotesi di condivisione dei costi (attuando una politica di condivisione dei rischi o "risk sharing") con il produttore, Roche, il prezzo è ancora troppo alto rispetto al vantaggio terapeutico che fornisce. Il costo di Avastin è di quasi 21000£ per paziente e circa 6500 persone ogni anno in Inghilterra potrebbero essere eleggibili per il trattamento. I dati clinici presentati da Roche hanno dimostrato che

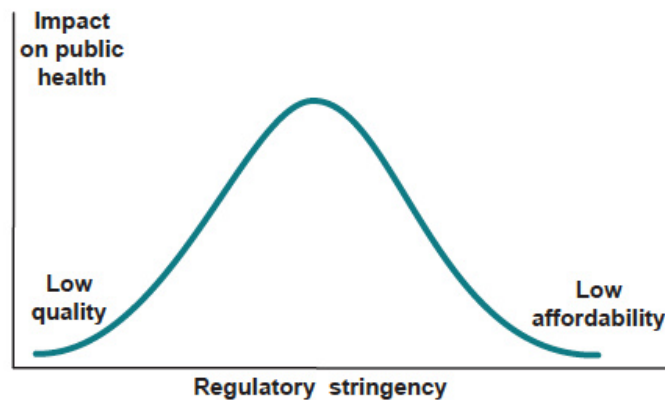
Avastin può fornire ai pazienti un extra di sei settimane di vita quando utilizzato in trattamento combinato con altri due farmaci chemioterapici (capecitabina e oxaliplatino): i pazienti tipicamente vivono 21,3 mesi rispetto ai 19,9 con la sola chemioterapia. Inoltre la triplice combinazione riduce la massa delle metastasi epatiche nel 78% dei pazienti, al punto tale da poterli ammettere a interventi chirurgici salvavita. La richiesta di Roche dunque era di circa 21000£ per paziente (con anticipo dei costi da parte della stessa casa farmaceutica al Sistema Sanitario Nazionale), con il costo degli altri due farmaci e di eventuali trattamenti successivi resi gratuiti per il Sistema Sanitario Nazionale stesso.

Ian Beaumont, direttore delle campagne contro il cancro intestinale in Inghilterra, ha dichiarato: "Siamo delusi dal fatto che il NICE abbia rifiutato Bevacizumab (Avastin) per l'uso all'interno del Sistema Sanitario Nazionale, quando soprattutto vi è una tale evidenza dell'efficacia del trattamento e questo farmaco è per questo motivo ampiamente disponibile per i pazienti in tutto il resto d'Europa.

Un comunicato della Roche, ha dichiarato: "Il fatto che il Regno Unito sia ormai praticamente l'unico Paese del mondo sviluppato a non fornire Avastin per i suoi malati di cancro intestinale attraverso il Servizio Sanitario Nazionale è, a nostro parere, un'ulteriore prova che l'attuale sistema di rimborso britannico non è appropriato per i trattamenti di pazienti oncologici terminali. Il valore aggiunto, che Avastin apporta per questa condizione di malattia è ben riconosciuto".

Rilascia così alla stampa Barbara Moss, maestra a cui nel novembre del 2006, era stato diagnosticato un cancro al colon già metastatico con una infausta prognosi di tre mesi di vita: "Io sono una prova vivente che funziona!. Ho seguito due trattamenti con Avastin a seguito dei quali sono stata operata della metastasi epatica, che si era significativamente ridotta in dimensioni: sono a 18 mesi di remissione. Ho visto persone che erano a uno stadio di malattia meno grave del mio morire: avrebbero potuto essere vive. A me sembra immorale che la scelta delle persone di vivere o di morire possa dipendere dal fatto se possono permettersi di pagare il farmaco che il sistema Sanitario Nazionale non rende altrimenti disponibile", (<http://www.guardian.co.uk/society/2010/aug/24/avastin-too-expensive-for-patients>).

Altre due barriere, spesso misconosciute esistono, secondo Lage, all'accesso dei farmaci. Queste sono rappresentate dal sistema regolatorio dei farmaci e dalle capacità scientifiche e tecnologiche dei diversi Paesi. Per quel che riguarda il sistema regolatorio, il tema è esso stesso molto delicato: infatti, un sistema di regolazione è importante per garantire sicurezza ed efficacia dei farmaci immessi in commercio. Tuttavia, oltre una certa soglia, gli standard regolatori operano anche come una barriera protezionistica, limitando la possibilità di produrre e innovare a quelle, poche, compagnie che hanno un volume operativo tale da potere assorbire i costi degli investimenti. Osservando la situazione da una prospettiva di salute pubblica la relazione tra la severità del sistema regolatorio e l'impatto dei farmaci sulla salute della popolazione assume la forma di una curva a campana, Fig.7.



**Fig. 7** Stringenza regolatoria e impatto sulla salute pubblica (Global pharmaceutical development and access: critical issues of ethics and equity, MEDICC Review 2011)

Quando il sistema è troppo permissivo, si ha un limitato impatto sulla salute a causa della scarsa qualità dei prodotti immessi in commercio; al contrario quando il sistema è troppo rigido i benefici sono ancora una volta scarsi a causa degli alti prezzi che ne limitano l'accesso. Resta quindi da chiedersi come si possa raggiungere un equilibrio ottimale tra sicurezza ed efficacia da un lato, e accessibilità dall'altro lato, così da ottenere il maggiore beneficio per la salute della popolazione.

La quarta barriera deriva dalla limitata capacità di alcuni Paesi, che non sono in grado di costruire un proprio sistema regolatorio o di produrre farmaci. Secondo l'UNESCO i Paesi a risorse limitate contribuiscono solo al 23,8% degli investimenti globali in ricerca e sviluppo. Tuttavia, è fondamentale riconoscere anche che una parte sostanziale di questa ricerca rimane estranea al mercato: infatti, considerando i brevetti, sebbene i Paesi a risorse limitate producano il 32,4% degli articoli scientifici, essi sono titolari solo del 4,5% dei brevetti.

E' opportuno poi mettere in evidenza che, i prezzi elevati, dovuti alla protezione brevettuale e le problematiche connesse alle registrazioni, non sono l'unico ostacolo alla diffusione dei farmaci essenziali nei Paesi in via di sviluppo. In molti di questi Paesi, anche la mancanza di infrastrutture e di capacità di distribuzione e di controllo delle somministrazioni hanno mostrato di poter compromettere le possibilità di trattamento.

Così appare la situazione in Zimbabwe dalle parole di un giornalista inglese:

“...Con un reddito prevalentemente al di sotto dei 100 \$ al mese, la maggior parte delle famiglie non è in grado di far fronte all'aumento del costo dei servizi essenziali (salute, nutrizione), mentre le infrastrutture

pubbliche si sono drasticamente deteriorate, soprattutto nel corso degli anni recenti. Il sistema sanitario del Paese è allo stremo per mancanza di finanziamenti, di attrezzature, di farmaci e di personale.

...Le scuole e molti ospedali pubblici sono chiusi da alcuni mesi perché gli stipendi dei dipendenti non garantiscono neppure la copertura dei costi del trasporto per recarsi al lavoro. In questa situazione vivere è pressoché impossibile, se per vita intendiamo il perseguimento di una speranza di realizzazione dei nostri desideri, ma perfino sopravvivere, per molti, è un lusso.

...Ho saputo da un anziano che lui aveva ridotto a due terzi i farmaci che prendeva abitualmente per curarsi per far durare più a lungo le medicine. Gli ho chiesto se il dottore sapeva di questa riduzione. “Non possiamo permetterci di richiedere la visita del dottore, non abbiamo la possibilità di pagare la visita...”. Non solo le medicine non sono disponibili ma, quando ci sono, sono molto care. Il governo ha scoperto un traffico di medicine false che circolavano nel mercato dello Zimbabwe. Malgrado ogni sforzo del governo per risuscitare il sistema sanitario in Zimbabwe i problemi sono enormi.

Un medico mi ha detto: “Un domestico in Sud Africa guadagna più di un medico nello Zimbabwe” (certamente si riferiva alla cifra in Rand, la moneta sudafricana al cambio del mercato nero).

Molti professionisti della sanità sono emigrati verso paesi confinanti.

La sparuta compagine di medici professionisti rimasti nel paese fa un lavoro encomiabile, ma deve lavorare una situazione di enorme carenza di attrezzature. Alcuni fra i maggiori presidi sanitari del paese hanno sospeso le attività consegnando ad ospedali privati o religiosi l'intero onere del servizio sanitario alla popolazione”.

Così la Dott.ssa Elisabeth Tarira, responsabile dell'ospedale di St. Albert (200 km a nord della capitale Harare, Zimbabwe), nel dicembre 2008 raccontava:

“Lo stipendio statale di un infermiere al momento è di mezzo centesimo di dollaro al mese, quello di un medico è un centesimo di dollaro, a causa dell'inflazione arrivata a 230 milioni %” (<http://www.inmissioneconnoi.org>).

A dicembre 2010, la Dott.ssa Elisabeth Tarira scriveva:

“La gente sta morendo di fame. In ospedale stiamo assistendo alla morte di bambini per malnutrizione, sindrome di kwashiorkor, marasma infantile e pellagra; la mia esperienza come dottore è talmente spaventosa da non riuscire a parlarne. Combatto per salvare una vita è l'indomani il paziente muore di fame. Prescrivo al paziente alcune medicine e gli dico che devono essere prese dopo aver mangiato cibo che non ha. Queste cose demoralizzano tremendamente gli operatori sanitari. So che posso salvare una vita facendo questo, questo e quest'altro, ma non sono in grado di farlo perché non ho gli strumenti necessari. Il personale deve andarsene per cercare cibo nei paesi confinanti (Mozambico, Zambia e Sud Africa). Noi vogliamo continuare a lavorare; vogliamo mantenere l'Ospedale aperto. Per essere in grado di fare ciò abbiamo bisogno che i servizi essenziali siano funzionanti. Un piccolo incoraggiamento, sotto forma di cibo, rafforzerebbe la salute degli infermieri e del personale dell'ospedale consentendo loro di continuare a prestare servizio”, (<http://www.help-zimbabwe.org>).

Lo scarso controllo della distribuzione può portare a casi come quello del traffico clandestino di farmaci nello Zimbabwe dove trafficanti acquistavano i medicinali dai pazienti che li avevano ricevuti gratuitamente rivendendoli nei Paesi esclusi dalla distribuzione gratuita. Così è successo che anche trentacinque mila confezioni di antiretrovirali destinati all'Africa a prezzo ridotto fossero in realtà venduti in Germania e nei Paesi Bassi a basso prezzo.

### **3.3 La Parola Agli Esperti**

#### **3.3.1 Dr. Kevin A. Schulman**

Abbiamo avuto il piacere di poter intervistare il prof. Kevin A. Schulmann, ultimo nome dell'articolo del NEJM con cui abbiamo iniziato questo capitolo riguardo la globalizzazione della sperimentazione clinica. Il Dr. Schulman è professore di medicina presso la Duke University School of Medicine, Direttore associato al Duke Clinical Research Institute e Direttore del programma “Fuqua Health Sector Management Program” presso la Duke University, Durham, Nord Carolina.

I suoi interessi riguardano i servizi per la salute, la ricerca clinica e le politiche di accesso alle cure, così come le pratiche di rimborso e le regolamentazioni della pratica clinica.

8 dicembre 2011: 9.00 (Nord Carolina) – 15.00 (Italia)

(D): Da qualche anno la comunità scientifica internazionale sta ponendo attenzione all'emergente fenomeno della delocalizzazione delle sperimentazioni cliniche nei Paesi in via di sviluppo e le preoccupazioni che ne derivano sono molte. Quali sono, a suo giudizio, le principali ragioni di questo fenomeno?

(R) Ci sono tre principali aspetti, tutti riconducibili a un discorso di costi: innanzitutto il costo delle cure mediche nei Paesi in via di sviluppo è inferiore, il secondo è la possibilità di ridurre i tempi della sperimentazione clinica stessa (grazie a un più veloce arruolamento dei pazienti), avendo anche questo un impatto sulla riduzione dei costi e in ultimo i ridotti costi regolatori nei mercati di Paesi emergenti, come l'India.

(D) Le principali preoccupazioni sono di tipo etico, riguardo la qualità delle sperimentazioni e la disponibilità dei farmaci per la popolazione locale. Quale pensa sia l'aspetto che debba essere più urgentemente risolto?

(R): Qui ci sono due aspetti molto importanti: uno è l'etica e il secondo è la disponibilità dei farmaci, anche in questo caso fortemente interconnessi. In particolare dovremmo testare farmaci, che sostanzialmente significa esporre a dei rischi una popolazione, in maniera proporzionale a quello che è il nostro interesse nel commercializzare i prodotti in quel mercato. Pertanto non dovremmo esporre le popolazioni delle economie dei mercati emergenti agli studi clinici di fase I e II, che potrebbero essere i più rischiosi, se non abbiamo nessun interesse di mercato di tali prodotti in questi Paesi. Abbiamo anche una questione ancora più spinosa: anche se questo farmaco fosse disponibile in un Paese in via di sviluppo, per la sperimentazione noi stiamo reclutando coloro che possono permettersi di pagare per tale medicinale o i più poveri che al contrario non avranno nessun accesso a quei trattamenti in futuro?

(D) Il dibattito sul peso che la variabilità genetica ha in medicina risulta essere piuttosto acceso e le risposte non ancora esaustive. Sono due le maggiori scuole di pensiero su come rappresentare dal punto di vista genetico una popolazione in studio: la prima, definita "ethnicity label", ritiene sia possibile individuare cinque principali gruppi etnici, mentre la seconda, nota come "explicit genetic inference", al contrario ignora le etichette di etnia e raggruppa gli individui utilizzando i dati genetici.

Quanto dal suo punto di vista i risultati ottenuti in studi clinici effettuati su etnie diverse possono trovare validità scientifica una volta "importati" su un'altra etnia? Ovvero quanto la genetica, in questo caso intesa come "ethnicity label", influenza i risultati ottenuti in una sperimentazione clinica?

(R): La prima cosa che vorrei dire al riguardo è che bisogna avere un po' di umiltà, che davvero non lo sappiamo ancora. Quindi partiamo dal fatto che esistono due tipi di

validità: la validità interna e la validità esterna. La validità interna è la capacità di rispondere alle ipotesi scientifiche, ad esempio A è meglio di B con dei valori che abbiano una significatività (p value). La validità esterna al contrario riguarda la questione se i risultati ottenuti sono generalizzabili alla popolazione d'interesse.

(D): Così qui il problema è la validità esterna?

(R): In realtà ci sono esempi di entrambe: in un articolo abbiamo parlato della variazione genetica di alcuni enzimi e pertanto di un farmaco che non funzionava in una determinata popolazione; ma potrebbe essere anche al contrario. In quello studio, la popolazione arruolata era geneticamente quella sbagliata, ma ce ne accorgemmo alla fine dello studio, dopo aver sottoposto a rischio quella popolazione. Quindi, in termini di ciò che dobbiamo capire è che l'intero settore della farmacogenomica e il controllo della variabilità è tutto molto, molto nuovo.

(D): Cosa pensa riguardo il fatto che nei Paesi in via di sviluppo i partecipanti alle sperimentazioni cliniche siano per lo più "naïve" rispetto all'utilizzo di altri farmaci, mentre nel mondo occidentale questo non è così?

(R): questo è di nuovo un aspetto che riguarda la validità esterna dei risultati ottenuti: quindi, se ad esempio in una persona che non ha mai fatto altri trattamenti farmacologici prima, il farmaco A è migliore del farmaco B, questo ancora non ci dice se una persona debba non aver fatto alcun trattamento farmacologico prima di prendere il farmaco A.

(D): Quali sono i suoi suggerimenti per il futuro della ricerca clinica?

(R): Il più semplice da cui iniziare è l'etica. La domanda che bisogna sempre porsi è: stiamo facendo una sperimentazione clinica scegliendo il giusto Paese e la giusta popolazione?

Il secondo è quello di raccogliere tutti i campioni biologici dei pazienti che prendono parte alle varie sperimentazioni, in modo da poter esplorare la variabilità genetica e vedere se ha un effetto sulla risposta ai vari farmaci testati.

(D): Cosa pensa riguardo l'accesso dei farmaci nei Paesi in via di sviluppo e l'utilizzo di politiche di prezzo differenziali?

(R): Si sono attuate e si attuano politiche di prezzo differenziali anche in Europa, ma credo che sarà un nuovo problema per il futuro l'attuazione di tali politiche nei mercati emergenti per patologie che anche lì hanno raggiunto elevati livelli di prevalenza, come malattie oncologiche e cardiometaboliche.

### 3.3.2 Dr C

Abbiamo avuto il piacere di poter intervistare un medico indiano. L'intervistato ha preferito rimanere anonimo, per questo lo chiameremo Dr. C.

9 dicembre 2011: 20.00 (India) - 15.00 (Italia)

(D): Da qualche anno la comunità scientifica internazionale sta ponendo attenzione all'emergente fenomeno della delocalizzazione delle sperimentazioni cliniche nei Paesi non occidentali, come l'India, e le preoccupazioni che ne derivano sono molte. Quali sono, a suo giudizio, le principali ragioni di questo fenomeno?

(R): Il primo motivo da tenere in considerazione è che l'India è un Paese molto grande, dove diversi gruppi etnici convivono: nel Nord ci sono gli Indo-Ariani (72%), nel Nord-Est i Mongoli (3%) e i Dravidi nel Sud (25%). Pertanto questo è un aspetto molto importante per chi vuole svolgere una sperimentazione clinica. Il secondo motivo è dovuto ai costi, come sapete, i costi per lo svolgimento di una sperimentazione clinica sono molto elevati. Il terzo motivo è che in India vi sono 1,3 miliardi di persone, e sebbene solo il 10% della popolazione può permettersi di pagare per le cure, questo rappresenta comunque un vastissimo mercato. Sapete in India il Sistema Sanitario non è come nella maggior parte dei paesi occidentali e le persone pagano di tasca loro per i medicinali.

(D) Ieri pomeriggio abbiamo avuto l'opportunità di intervistare il Prof. Schulman della Duke University del Nord Carolina, che ci ha detto che dal suo punto di vista l'attuazione di politiche di prezzo differenziali per farmaci per patologie ora emergenti anche nei Paesi non occidentali rappresenterà una nuova sfida per il futuro. Quale è la sua opinione al riguardo?

(R) Non sono completamente d'accordo; posso fare un esempio recente di un farmaco della GlaxoSmithKline venduto in USA a un prezzo più alto rispetto a quello del mercato indiano.

(D) Ci sono varie preoccupazioni riguardo la sperimentazione di farmaci nei Paesi non occidentali. Le principali riflessioni riguardano il fatto che si effettui una sperimentazione in una popolazione che poi non avrà accesso a tale cura. Qual'è la sua opinione al riguardo? Pensa che le persone nel suo Paese accettino di prendere parte a una sperimentazione clinica perchè questo è l'unico modo che hanno per avere accesso a delle cure?

(R) Non posso dire che questo sia l'unico motivo ma sicuramente è un aspetto molto importante.

(D) Che cosa ci può dire riguardo la presenza di multinazionali del farmaco in India? Ci sono anche compagnie locali che effettuano studi clinici?

(R) Ci sono molte multinazionali che conducono studi clinici nel mio Paese, mentre per quel che riguarda la situazione locale, sono poche le aziende locali che effettuano sperimentazioni cliniche.

(D) Ci sono accordi di licenza tra le aziende multinazionali e quelle locali?

(R) Fino al 2005 le multinazionali del farmaco praticavano accordi di licenza con l'India, ma dopo il 2005 questo è diventato molto più difficile. L'India si sta opponendo al rinnovo dei brevetti per piccole modifiche di molecole già esistenti, che stanno dunque diventando generiche. Il mio Paese è un grande esportatore di farmaci generici (circa l'80% dei farmaci anti-HIV distribuiti da Medici senza Frontiere sono prodotti in India). La Novartis ad esempio ha già perso una causa legale nel 2006 con l'India per la produzione del generico del Glivec (imatinib mesilato; il trattamento mensile costa circa 2600 \$ mentre il farmaco generico circa 8000 rupie, ovvero 175 \$). Anche il ricorso legale è stato perso dalla stessa multinazionale nel 2007.

(D) Siamo a conoscenza della costituzione del "Registro delle sperimentazioni cliniche" indiano nel 2007: le multinazionali del farmaco possono condurre una sperimentazione clinica senza registrarla?

(R) Ad oggi nessuno può condurre una sperimentazione clinica senza prima averla registrata.

Pertanto concludiamo che le informazioni che si trovano su internet al riguardo, fortunatamente non sono aggiornate e che oggi è legalmente richiesto di registrare qualunque sperimentazione clinica in India.

(D) E' in tutto il mondo riconosciuto l'alto livello di preparazione raggiunto dai professionisti indiani in vari settori come l'informatica. Riguardo la ricerca biomedica su soggetti umani, l'India sta prendendo parte al processo di armonizzazione delle linee guida GCP.

Come gli operatori sanitari sono formati riguardo le GCP? Questo training è effettuato da CRO internazionali?

(R) Come avete detto la preparazione dei professionisti sanitari in India è molto elevata e la formazione per quel che riguarda le sperimentazioni cliniche viene svolta principalmente da CRO internazionali, come Quintiles, Kendle, PPD.

Ci sono tuttavia anche delle piccole CRO locali e quello che talvolta succede è che le sperimentazioni non sono condotte in maniera corretta. Posso fare un esempio: un recente trial di Pfizer nel Sud dell'India era sotto monitorato da una piccola CRO locale (per ridurre i tempi; è 30% più veloce se condotto da una CRO locale). C'è stato un

completo fallimento nel monitoraggio dei volontari per quel che riguarda sia gli eventi avversi seri e non seri a seguito del trattamento. Ci sono stati dei bambini morti e la sperimentazione è stata interrotta.

(D) Le chiediamo di rilasciarci un'ultima riflessione:.....immaginando l'India nei prossimi anni.

(R) Nei prossimi anni l'India sarà uno dei Paesi che maggiormente contribuirà alla ricerca clinica nel mondo, sebbene importanti aspetti di regolamentazioni e controllo ancora devono essere implementati. Abbiamo degli ottimi professionisti, abbiamo il pool di pazienti, nel momento in cui avremo una maggiore "self-compliance" non vi è alcuna ragione perché l'India stia indietro rispetto a altri Paesi.

### **3.3.3 Dr. Confortini (infermiere impegnato in missioni umanitarie)**

"Ho impiegato molto tempo e ho girato quasi tutto il mondo per imparare quello che so dell'amore, del destino, e delle scelte che si fanno nella vita. Per capire l'essenziale però mi è bastato un'istante, mentre mi torturavano legato al muro. Fra le urla silenziose che mi squarciavano la mente riuscii a comprendere che nonostante i ceppi e la devastazione sul mio corpo ero ancora libero: libero di odiare gli uomini che mi stavano torturando oppure di perdonarli. Non sembra granché, me ne rendo conto, ma quando non hai altro, stretto da una catena che ti morde la carne, una libertà del genere rappresenta un universo sconfinato di possibilità. E la scelta che fai, odio o perdono, può diventare la storia della tua vita." Gregory David Roberts in Shantaram (Uomo della pace di Dio).

Luca Confortini, Nurse Humanitarian Worker

### ***Report Darfur***

*"...noi volontari siamo osservatori privilegiati che possono vedere l'orrore di fatti ed eventi che fanno della dignità umana un sanguinante misero fardello. E poi raccontare, urlare, le privazioni dei diseredati, la lontananza degli esclusi, indicare in abusi e violenze i veri terremoti, contro cui è davvero difficile, se non impossibile costruire argini o rifugi ..."* Carlo Urbani

Tra Febbraio e Giugno 2008 ho partecipato in qualità di field nurse per conto di una piccola NGO di Milano ad una missione umanitaria in supporto dei rifugiati IDPs del West Darfur in un'area remota del northern corridor a nord di Geneina nel villaggio di Kulbus .

L'area era ed è tutt'ora soggetta a conflitto per la presenza di soldati governativi sudanesi, Janjaweed (diavoli a cavallo supportati finanziariamente e militarmente dallo stesso governo), ribelli chadiani ed infine una fazione opposta al governo i ribelli del Jem (justice and equality movement). L'area in oggetto non era raggiunta via terra da piu' di un'anno per motivi di sicurezza nonostante fosse dislocata una base di Unamid (United Nations Mission for Darfur) e la presenza di operatori umanitari in loco era scarsissima eravamo gli unici operatori internazionali che abbiano potuto dare testimonianza e fornire dati circa la situazione sanitaria della popolazione.

La nostra attivita' pricipale era costituita dalla primary health care e mobile clinic attraverso un' health center nel villaggio di Kulbus e altre dodici cliniche dislocate in un' area di 300 km. Non tutti i villaggi erano raggiungibili per via del conflitto e per le condizioni di sicurezza indispensabili a garantire l'incolumita' degli operatori; tuttavia buona parte di queste venne raggiunta nell'arco dei sei mesi e le cliniche vennero anche ristrutturare .

Presso il villaggio di Kulbus ogni giorno affluivano circa 70/80 bambini con le loro madri, la maggior parte di questi era in condizioni di malnutrizione severa o borderline con un rapporto peso altezza vicino al 75 %.

All'interno del villaggio vi era un'ospedale governativo, un edificio in buone condizioni strutturali ma alquanto latente dal punto di vista sanitario, la popolazione che veniva riferita o che si rivolgeva allo stesso doveva pagare di tasca propria ogni consulto e prestazione sanitaria, anche coloro che avevano l'id card del rifugiato .

Nel corso dei mesi trascorsi a Kulbus abbiamo potuto formare il personale locale privo di ogni sorta di background sanitario circa i principi della primary health care, del triage dei pazienti e della gestione razionale dello stock farmaceutico che ogni tre mesi ci veniva fornito da Unicef, i cosiddetti Unicef Kit oltre ai safe delivery Kit a favore delle gestanti. Purtroppo la nostra azione e' stata poco incisiva per cio' che concerne la "ante natal care e post natal care"; per motivi culturali religiosi la popolazione locale si affida come in buona parte dell'Africa alle mamas locali, sorta di ostetriche di riferimento solitamente presenti nei villaggi. Oltre alla formazione del personale locale abbiamo supportato attraverso una stretta collaborazione, il personale governativo nelle campagne di vaccinazione, piu' che altro dando supporto logistico per il trasferimento dei vaccini e lo stoccaggio al fine di garantire la catena del freddo .

Sotto il profilo sanitario, la situazione era ed e' tuttora critica; la sanita' di base e di prevenzione e' scarsa e poco incisiva, buona parte dei pazienti che ho avuto la possibilita "di valutare" manifestavano tutti i sintomi della malattia reumatica. Oltre a ciò gli stessi erano per lo piu' affetti da disidratazione, iperpiressia, diarrea, infezioni polmonari, oculari, cutanee e patologie a trasmissione oro fecale. Per tale motivo l'educazione sanitaria nei confronti dei pazienti e' stata fondamentale, alcune regole base su come lavarsi le mani e bere acqua clorinata possono svolgere una grossa attivita' di prevenzione. Spesso i bambini riferivano mal di stomaco, di fatto mi sono sempre chiesto come un bimbo possa avere mal di stomaco; solo dopo alcune settimane capii che gli stessi mangiavano solo ogni due tre giorni e le domande che ponevo ad essi

durante la prima valutazione erano completamente sbagliate (la domanda corretta era ogni quanti giorni riesci a mangiare?).

Nel corso della mia permanenza vidi due gemelli la cui età pensavo fosse di non più di un mese, mentre invece avevano 8 otto mesi, scheletrici severamente malnutriti e disidratati con gli occhi che uscivano dalle orbite e con una madre in condizioni a dir poco disperate (skin and bone); riferii degli stessi alla sede di un'NGO straniera priva di personale internazionale che si occupava di feeding program e la stessa mi contattò dicendo che non avevano mezzi per poter trattare una tale condizione. Un rappresentante della stessa mi raggiunse l'indomani segnalandomi i criteri d'inclusione nel loro "program feeding e follow up": in pratica includevano solo bambini in condizioni di severa malnutrizione quindi sottolineai che i due bimbi sarebbero morti se non trattati adeguatamente; mi dissero infine che la madre se li portò via, cercai invano nei giorni successivi di capire ove si fosse indirizzata senza alcun risultato (in Europa sarebbero stati ammessi in una terapia intensiva neonatale di certo, l'NGO in questione paventava sul loro sito un programma da milioni di dollari per il Darfur, io non ne ho mai visto traccia ed ho provato un profondo senso di vergogna).

Infine io personalmente non ho mai avuto la possibilità di partecipare a sperimentazioni cliniche, sono invece al corrente di altre NGO come MSF che ogni anno pubblica report sulle cosiddette malattie dimenticate, attraverso una stretta collaborazione con l'Istituto di Medicina Leopold di Anversa ed altri principali Istituti in Europa .

Una piccola considerazione sulla base della mia esperienza africana, in Europa qualcuno pensa che la "fame" sia una patologia, invece è solo una sensazione, la carestia invece ho potuto constatare e' la più grande arma di distruzione di massa troppo spesso legata al GENOCIDIO.

*"Ho pensato che fosse lodevole prestare la propria voce, per flebile che fosse a coloro che non avevano più il diritto di parlare. Sono riuscito a farli sentire? Non sempre*

*Quelli che vivono senza catene, senza costrizioni, quelli che mangiano tutti i giorni fanno un tale baccano per conto loro che non percepiscono i lamenti che salgono dal basso. Se si chiede loro di fare un po' di silenzio, rispondono che non ne hanno il tempo. Credono perfino di non averne il dovere" (da J'accuse pour le Rwanda)*

*13/12/2011 Khartoum Sudan, Luca Confortini*

## 4. SOTTO LALENTE DI INGRANDIMENTO

### 4.1 Coartem® - Novartis: Caso Positivo O Falso Positivo?

Con 500 milioni di nuovi casi clinici l'anno (di cui il 90% in Africa tropicale) e due milioni di morti l'anno, la malaria è la più importante parassitosi e la seconda malattia infettiva al mondo per morbilità e mortalità dopo la tubercolosi; almeno un milione dei decessi riguarda bambini e il tasso di mortalità tanto elevato dipende dal fatto che i tradizionali farmaci antimalarici, efficaci per trent'anni, oggi non lo sono più. Uno degli effetti più evidenti della globalizzazione è stato che la malaria si diffondesse non soltanto nelle aree tropicali e subtropicali dell'America del Sud, dell'Africa e dell'Asia, ma interessasse sporadicamente anche gli USA e altri paesi industrializzati: spesso gli occidentali che contraggono la malattia hanno effettuato viaggi o spostamenti nelle aree in cui essa è endemica. A oggi l'adozione di farmaci antimalarici nei paesi Occidentali è quindi a scopo puramente di profilassi e, per le aziende farmaceutiche produttrici, ciò ha un basso interesse economico rispetto al potenziale mercato dei Paesi in via di sviluppo.

La malaria è una parassitosi provocata da protozoi del genere *Plasmodium*, dei quali i vettori di trasmissione sono le zanzare del genere *Anopheles*. La maggior parte delle infezioni malariche sono dovute a quattro specie di *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*. La più pericolosa è quella provocata da *P. falciparum*, che presenta il più alto tasso di mortalità tra i soggetti infettati.

I farmaci antimalarici si dividono in due categorie: quelli impiegati in terapia e quelli che si usano nella profilassi; alcuni di essi hanno importanti controindicazioni ed effetti collaterali. Il primo trattamento efficace per la malaria è stato l'utilizzo della corteccia di *Cinchona*, un albero che cresce nel Perù e che contiene un alcaloide, il chinino. I padri gesuiti, missionari in quelle regioni, ne appresero le proprietà curative dagli indigeni e introdussero questa pratica in Europa nel 1640. Tuttavia, solo nel 1820 fu estratto dalla corteccia il principio attivo in forma pura dai chimici francesi Pierre Joseph Pelletier e Joseph Bienaimé Caventou. Per secoli, nonostante i suoi effetti collaterali, il chinino è rimasto l'unico farmaco antimalarico e il problema della sintesi di nuove molecole efficaci si pose soltanto dopo la prima guerra mondiale, quando il blocco dei porti e l'attacco dei sottomarini ostacolarono gli approvvigionamenti di chinino. Nel secondo dopoguerra furono scoperte la cloroquina, l'amodiachina, la pirimetamina e il proguanile (gli ultimi due impiegati nella profilassi). Apparve subito ovvio che l'impiego su larga scala dei farmaci per la profilassi avrebbe selezionato ceppi chemio-resistenti: la clorochino-resistenza comparve dapprima in Sud America e nel Sud-Est Asiatico. Durante la guerra in Vietnam si ripropose il problema delle truppe americane che stimolò nuovamente la ricerca farmaceutica: la meflochina fu sintetizzata nell'Istituto di Ricerca "Walter Reed" dell'Esercito Americano. Ancora oggi continuano gli studi per scoprire e sintetizzare farmaci antimalarici sempre più efficaci e sicuri (G. Filice "Malattie Infettive", McGraw-Hill).

Recentemente sono state scoperte le proprietà antimalariche dell'artemisina, un principio attivo estratto dalla *Artemisia annua*, pianta che cresce nella provincia di Hunan in Cina. Si tratta di una molecola molto potente e rapida, la cui struttura chimica differisce da quella di qualsiasi altro farmaco antimalarico, perciò non presenta ancora problemi di farmaco-resistenza. Sono impiegati in terapia anche i suoi derivati: la di-

idro-artemisina, l'artemetere e l'artesunato. Il principale problema è dato dal fatto che spesso al suo utilizzo non consegue una cura definitiva e, per prevenire le recrudescenze, va eseguito un trattamento associato o supplementare con altri farmaci antimalarici (come meflochina).

Un grave problema nella cura della malaria, quindi, è rappresentato dalla farmacoresistenza. Secondo la *World Health Organization* (WHO), quest'ultima consiste nella capacità dei ceppi di plasmodio di sopravvivere e moltiplicarsi nonostante la somministrazione e l'assorbimento di un farmaco dato in dosi uguali o maggiori a quelle normalmente raccomandate, ma comunque sopportabili per il paziente. La resistenza compare in seguito alla pressione selettiva data dall'impiego esteso del farmaco sui vari ceppi, a cui sopravvivono solo quelli meno sensibili. In generale la farmacoresistenza si verifica tanto rapidamente quanto più il farmaco viene usato in modo insufficiente per posologia e durata del trattamento, ovvero utilizzando farmaci con maggiore emivita, che vengono eliminati più lentamente e rimangono in circolo più a lungo a basse dosi. Inoltre, nel corso dell'evoluzione, mutazioni genetiche hanno reso i parassiti resistenti contemporaneamente a farmaci come la cloroquina e la meflochina oppure all'associazione sulfadossina-pirimetamina ([www.who.int](http://www.who.int)).

A partire dal 1996 la WHO ha condotto diversi studi sulla resistenza ai vecchi farmaci a base di cloroquina; i risultati hanno reso più che mai evidente la necessità di cambiare i protocolli terapeutici nei Paesi in cui la malattia è endemica. In seguito, nel 1998 è stata lanciata una *partnership* tra WHO, Banca Mondiale, UNICEF, UNDP e altre organizzazioni internazionali con il nome "Roll Back Malaria". Il 25 aprile 2000 ad Abuja in Nigeria, durante un summit sulla lotta alla malaria, la WHO lanciò una campagna con l'obiettivo di ridurre della metà i decessi dovuti alla malattia entro il 2010. Nel quadro di questa campagna, dopo la riunione tenutasi a Ginevra nell'aprile del 2001, la WHO raccomandò l'utilizzazione di quattro combinazioni terapeutiche per sconfiggere la malaria, tutte a base di una sostanza derivata da una pianta cinese, l'artemisina (dette ACT, associazioni a base di artemisina): artemether-lumefantrina, artesunato-meflochina, artesunato-amodiaquina e artesunato-sulfadossina/pirimetamina.

Tutte e quattro queste associazioni farmaceutiche sono efficaci, ma solo la prima, artemether-lumefantrina è prodotta attualmente sotto forma di "combinazione in dose fissa" (FDC, *Fixed Dose Combination*). Le FDC sono le più raccomandate, perché assicurano una semplice e migliore aderenza al trattamento da parte del paziente ([www.rbm.who.int](http://www.rbm.who.int)).

L'industria farmaceutica Novartis intraprese una collaborazione con *Medicines for Malaria Venture* (MMV), un'associazione non profit istituita per scoprire, sviluppare e mettere a disposizione, attraverso una *partnership* pubblico/privato, farmaci antimalaria efficaci e a costo accessibile. La visione era quella di un mondo nel quale questi farmaci innovativi potevano curare e proteggere milioni di persone a rischio e, come obiettivo finale, contribuire a sradicare questa malattia. La missione di MMV è quella di unire partner dei settori pubblico e privato (come Novartis appunto) e organizzazioni benefiche per sostenere e gestire la scoperta, lo sviluppo e la fornitura di nuovi farmaci per il trattamento e la prevenzione nei Paesi in cui questa è endemica.

Nel 2001, in collaborazione con alcuni istituti di ricerca cinesi, Novartis sviluppò un farmaco ACT in dose fissa artemether-lumefantrina: Riamet<sup>®</sup> nei Paesi industrializzati, Coartem<sup>®</sup> nei Paesi in via di sviluppo, dei quali detiene il brevetto.

Nel gennaio 2009 Novartis e MMV, inoltre, annunciarono il lancio di Coartem<sup>®</sup> Dispensibile, nuova formulazione pediatrica, per il trattamento della malaria non complicata nei neonati e nei bambini, come segnale dell'impegno sociale dell'azienda, sensibile alla necessità di sradicare la malaria che colpisce per la grande maggioranza bambini. Fino ad allora molti genitori sbriciolavano le compresse antimalaria, di sapore amaro, per farle deglutire ai loro bambini. Le nuove compresse, dolci al gusto, si sciolgono rapidamente in poca acqua, facilitando l'operazione e assicurando il dosaggio efficace per i piccoli pazienti ([www.novartis.com](http://www.novartis.com)).

Già a partire dal maggio 2001 Novartis si era impegnata con la WHO a fornire per dieci anni l'ACT a dosaggio fisso al prezzo di costo ai Governi e alle organizzazioni non lucrative nei Paesi in via di sviluppo. I diversi attori della *partnership* "Roll Back Malaria" si divisero i compiti: la WHO si occupava di stimare i bisogni di farmaci, l'Unicef e il Fondo Globale per la lotta ad Aids, malaria e tubercolosi si preoccupavano dell'ordinazione con impegno di spesa per questi farmaci e Novartis di produrli. La WHO era quindi un intermediario tra Novartis e Paesi in via di sviluppo: i Paesi inviavano le loro richieste in merito ai quantitativi di farmaci necessari alla WHO che a sua volta girava gli ordini alla Novartis. I Paesi potevano pagare i farmaci grazie a programmi di finanziamento bilaterali o multi laterali, quali il Fondo Globale. Nel 2002 il Coartem<sup>®</sup> venne inserito nella lista dei farmaci essenziali della WHO e a tutt'oggi è l'unica ACT in combinazione in dose fissa validata.

Novartis dichiara che dal 2001 ha messo a disposizione di strutture sanitarie pubbliche in Africa, a prezzo di costo, più di 215 milioni di trattamenti completi con Coartem<sup>®</sup>. Rispetto all'analogo commercializzato nei Paesi industrializzati, Riamet<sup>®</sup>, che è venduto al prezzo di circa 5 dollari per un ciclo di terapia (24 compresse per adulti), nei Paesi in via di sviluppo Novartis vende Coartem<sup>®</sup> a 2,40 dollari. Si tratta certamente di una significativa differenza di prezzo, tuttavia bisogna considerare che il reddito mensile pro-capite nell'Africa sub-sahariana è di meno di 40 dollari. La FDC è, in media, venti volte più costosa delle terapie di vecchia generazione, ormai inefficaci, come il Fansidar<sup>®</sup> (prezzo indiretto, senza spese di trasporto, di circa 22,5 dollari per 1000 compresse). Un abbassamento dei prezzi delle nuove terapie contro la malaria sarà possibile solo con una fabbricazione su larga scala.

In seguito all'applicazione delle raccomandazioni della WHO, la maggior parte dei Paesi in cui la malaria è endemica hanno introdotto il Coartem<sup>®</sup> nei loro protocolli nazionali (nel 2005 è stato stimato che 49 Paesi hanno introdotto le ACT nei loro protocolli nazionali, tra questi 34 sono in Africa; 20 di questi hanno scelto il farmaco di Novartis). A partire dalla metà del 2001 era dunque prevedibile un forte aumento della domanda di Coartem<sup>®</sup> che rappresenta oggi il 70% di tutto il mercato delle ACT mondiali e del quale la Novartis detiene il brevetto. Nell'ottobre 2004, a Nairobi, si tenne una riunione con la partecipazione di WHO, Fondo Globale e i ministri della salute dei Paesi africani maggiormente colpiti con lo scopo di riprogrammare i finanziamenti necessari per i trattamenti contro la malaria e al fine di passare più rapidamente all'utilizzo delle ACT. Nel novembre 2004 si presentò la prima

problematica: la WHO annunciò, infatti, che non sarebbe riuscita a fornire le quantità di ACT ordinate per il 2005, perché la produzione non era riuscita ad adeguarsi al forte e prevedibile aumento della domanda. Nel 2004 la WHO aveva ordinato 10 milioni di trattamenti, ordinativo schizzato a 60 milioni di dosi nel 2005, ancora un numero limitato rispetto a quello che, secondo la WHO, sarebbero le dosi di trattamento anti-malaria necessarie nel mondo intero per il 2005. Sul finire del 2004 Novartis dichiarò che dei 60 milioni di trattamento che si era impegnata a produrre, solo la metà sarebbero stati effettivamente disponibili e soltanto a partire dalla seconda metà dell'anno, con una conseguente grave mancanza di farmaci ACT essenziali.

Nel 2005 Medici Senza Frontiere ha denunciato la situazione di quasi monopolio che si è instaurata in seguito all'accordo WHO/Novartis. La WHO ha svolto una campagna efficace per promuovere il passaggio alle ACT nei Paesi in via di sviluppo, tuttavia ha sempre indicato il Coartem<sup>®</sup> come prima scelta, invece di promuovere lo sviluppo di alternative al prodotto della Novartis, come nuove combinazioni a base di artemisina prodotte, ad esempio, da produttori di generici indiani e brasiliani. La mancanza di concorrenza sul mercato determina da un lato il rischio di una scarsità di farmaci rispetto alle richieste, dall'altro una tendenza alla speculazione e all'aumento dei prezzi. L'obiettivo dovrebbe essere quello di abbassarli, al fine di favorire l'accesso alle terapie ACT, Novartis, invece, nel 2005 chiedeva alla WHO un aumento del prezzo del Coartem<sup>®</sup> di 5 centesimi di dollaro a trattamento, oltre che garanzie finanziarie in termini di pre-ordinazioni da parte dei Paesi endemici, ancor prima di impegnarsi a produrre le quantità richieste e necessarie ([www.medicisenzafrontiere.it](http://www.medicisenzafrontiere.it)).

#### **4.2 Pfizer: Il Caso Trovan**

Sperimentazioni selvagge. Pfizer: il caso Trovan

*“Ci hanno ingannato, hanno reso i nostri figli deformati, non li perdonerò mai”*

Tra Gennaio e Giugno 1996 un'epidemia particolarmente grave di meningite meningococcica di tipo cerebrospinale (CSM) si verificò nel distretto di Kano, in Nigeria. La meningite è una malattia batterica acuta, causata dal batterio *Neisseria meningitidis* ed è caratterizzata – dopo un periodo di incubazione variabile tra 1 e 10 giorni – da esordio improvviso, febbre, cefalea intensa, rigidità nucale, nausea, vomito e frequentemente esantema. Nei paesi in cui è endemica – com'è il caso della Nigeria e, più in generale, dell'Africa subsahariana – il 5-10% della popolazione può essere portatore asintomatico del batterio a livello delle prime vie respiratorie, facilitando perciò periodiche ricorrenze epidemiche della malattia. La strategia migliore contro la meningite è un'adeguata campagna di vaccinazione. Nei paesi in cui mancano opportune campagne di prevenzione, l'approccio terapeutico migliore prevede l'uso di antibiotici. La terapia parenterale con cefalosporina di terza generazione rappresenta la terapia elettiva, quando non vi sono casi di fenomeni allergici o resistenze batteriche; in tal caso si ricorre alla vancomicina (*Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Martin PM, et al.*

(luglio 2008). *EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. Eur. J. Neurol. 15 (7): 649–59*

Nel corso della grave epidemia si registrarono 109.580 casi e 11.717 morti, con un tasso di letalità pari al 10,7%. Fu la più grave epidemia di meningite verificatisi in Africa nel XX secolo, tanto che furono necessari sforzi congiunti da parte di una task force internazionale, tra cui l'OMS, l'UNICEF, il Programma di Sviluppo delle Nazioni Unite (UNDP), Medici Senza Frontiere, la Croce Rossa Internazionale. La gravità della situazione era tale che, nel tentativo di salvare più vite possibile, il governo Nigeriano incoraggiò la gente, attraverso annunci radio di Stato, a portare i bambini all'Infectious Diseases Hospital di Kano per le cure.

E' qui che i sanitari di Medici Senza Frontiere (MSF), insieme alle altre organizzazioni umanitarie, iniziò a trattare le vittime del focolaio con la forma endovenosa di cloramfenicolo, un antibiotico generico approvato dal WHO per trattare la meningite batterica in paesi a basso reddito.

A metà degli anni '90 Pfizer, grande casa farmaceutica americana, possedeva un nuovo antibiotico, il Trovan o Trovafloxacin che aveva tutti i numeri per diventare un "blockbuster" da parecchi milioni di dollari, come previsto dagli analisti di Wall Street. La multinazionale farmaceutica intervenne e donò medicinali, attrezzature e materiali vari per un importo superiore a 18 milioni di naira (112.000 dollari), utilizzati per trattare le concomitanti epidemie di colera e morbillo. L'azienda propose alle autorità nigeriane l'avvio alla sperimentazione clinica del suddetto farmaco, un antibiotico con formulazione orale sui bambini nigeriani affetti da meningite.

### **Lo studio clinico del Trovan**

- Il trial clinico consisteva in uno studio in fase III randomizzato aperto della durata di due settimane
- 200 bambini, con età media di 10 anni, furono reclutati per il trial
- Nello studio la Trovafloxacin (Trovan), (prodotto Pfizer), venne confrontata con il Ceftriaxone (Rocephin), (prodotto Roche), approvato dall'FDA e considerato il *gold standard* della terapia della meningite meningococcica.

- Il Trovan fu somministrato a 99 bambini, mentre 101 ricevettero il Rocephin
- Vi furono 5 morti in Trovan e 6 in Rocephin, altri subirono danni permanenti

Sono stati condotti 29 studi sulla molecola fino al 1996, di cui solo 4 su soggetti umani, mentre i 25 restanti erano riferiti a studi in vitro di tipo microbiologico nei quali erano stati usati ceppi batterici di origine umana; meno di 100 furono i pazienti che ricevettero il trattamento con trovafloxacin nei lavori pubblicati fino al 1996.

Di questi soggetti, 31 erano affetti da gonorrea; gli altri erano adulti e volontari sani, (Dose-ranging study of CP-99,219 (trovafloxacin) for treatment of uncomplicated gonorrhea.. Antimicrob Agents Chemother 40, 1996). Inoltre, prima di allora nessun caso di meningite umana in adulti e bambini era stato studiato con il farmaco e i dati di efficacia erano riferiti solamente a studi effettuati in vitro su ceppi batterici causa di meningite.

Lo studio durò in tutto non più di 2 settimane. Un medico locale fu nominato coordinatore e i medici Pfizer trattarono 99 casi di meningite con il Trovan e 101 con il ceftriaxone, poi ripartirono, lasciando in dono all'ospedale alcune dosi del farmaco e parte dell'equipaggiamento. In una situazione di emergenza quale quella che si verificò all'ospedale di Kano, il personale di MSF era troppo occupato per fare contestazioni, ma rimase comunque interdetto, 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.

Secondo l'allora presidente di MSF, Jean-Hervé Bradol "Un farmaco per os, come il Trovan, non è un'idea brillante per una malattia che ha come sintomo frequente il vomito".

Nello studio, su 200 trattati, vi furono 5 morti nel gruppo Trovan e 6 in quello 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.

L'intera vicenda venne alla ribalta dell'opinione pubblica dopo un'inchiesta del *Washington Post* del Dicembre 2000 suscitando un notevole clamore a livello internazionale. (Stephen J. "The Body Hunters. Where Profits and Lives Hang in Balance". *Washington Post* December 17, 2000). Nel 2001 in Nigeria il giornale *Vanguard* pubblica un articolo a firma di Miden Bayagbon dal titolo: *The Guinea Pigs Of Kano* ("Le cavie di Kano"); in questo articolo vengono stigmatizzati i seguenti fatti: "L'epidemia di Kano è stata una rarissima opportunità per la multinazionale di utilizzare

su esseri umani, per i suoi test clinici, l'efficacia del Trovan nella cura della CSM". Un medico Pfizer dichiarò 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.

Le ricostruzioni degli eventi dimostrano come i decessi e i gravi danni siano dovuti alla negligenza con la quale la casa farmaceutica avrebbe provveduto alle cure dei bambini. In particolare, il protocollo di sperimentazione prevede - nel gruppo di controllo - il dosaggio minimo sufficiente di ceftriaxone, pari a 33 mg/kg di peso corporeo, a fronte di quello standard di 100 mg/kg di peso corporeo. Pfizer sostenne che la dose ridotta si manteneva nel range di efficacia. Per il direttore medico di Hoffman-LaRoche, produttore del Ceftriaxone, sarebbe stato essenziale, invece, usare la dose massimale.

Secondo quanto riportato dal *Washington Post*, ai pazienti non responder - coloro sui quali il farmaco non sembrava avere effetto - il farmaco sperimentale non venne sospeso e sostituito dalla cura tradizionale, contrariamente alle regole etiche valide nelle sperimentazioni. Ciò sarebbe confermato in almeno un caso (*Soggetto n. 6587-0069*). Il caso in questione riguardava una bambina di 10 anni, rimasta senza nome. 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. I dottori avrebbero dovuto sospendere la somministrazione del farmaco per passare ad un altro più collaudato, come il Ceftriaxone, (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp0901474>)

Così non fu. "Può essere considerato un omicidio", dirà poi Marc Gastellu-Etchegoory, funzionario di Medici senza frontiere, riferendosi alle scelte mediche. A queste accuse, la Pfizer replica che i decessi avuti sono da attribuire alla gravità della malattia e non ad una inefficacia specifica del farmaco.

Il protocollo prevedeva, inoltre, che sui bambini arruolati si effettuassero analisi del sangue nel momento in cui fosse stata diagnosticata la malattia. Secondo un documento interno Pfizer, però, questo piano di follow-up di test del sangue venne generalmente abbandonato "a causa della carenza di personale medico". Di conseguenza, la Pfizer non analizzò i campioni di sangue dei bambini e quindi non fu in grado di determinare quei casi in cui il farmaco non era un trattamento efficace fino a quando il bambino manifestava menomazioni visibili e permanenti.

Nel 2001 30 famiglie nigeriane citarono in giudizio Pfizer alla corte di New York, USA, accusandola di aver condotto una vera e propria sperimentazione clinica senza autorizzazione; senza la costituzione di un Comitato Etico di controllo e senza soprattutto alcun consenso informato da parte dei pazienti. All'epoca dei fatti il Governo Nigeriano istituì una commissione di esperti medici per indagare sulle circostanze che coinvolsero lo studio clinico. La commissione concluse che lo studio clinico condotto da Pfizer era illegale e immorale.

Per cinque anni i familiari delle vittime hanno cercato i risultati della relazione redatta dalla commissione senza successo fino a quando la relazione è stata divulgata dal Washington Post il 7 maggio 2006; l'inchiesta è stata ottenuta grazie ad una fonte che ha chiesto di mantenere l'anonimato per paura di rappresaglie personali.

Il rapporto rivela come la Pfizer ha violato il diritto nigeriano, la Dichiarazione internazionale di Helsinki e la Convenzione internazionale sui diritti dell'infanzia.

L'accusa ritiene che sia mancata una corretta informazione da parte della Pfizer nei confronti dei parenti e tutori dei bambini. In particolare sembrerebbe che essi non furono informati dei possibili effetti collaterali dei farmaci di tipo chinolonico, cui appartiene la trovafloxacin. Nessuno, inclusi infermieri e medici locali, era a conoscenza del fatto che si trattasse di una sperimentazione clinica. In un'intervista alla BBC il Dott. Sadiq Wali, medico di Kano, che ha condotto vari studi anche sulla meningite ha dichiarato: "L'uso del medicinale è stato in sé sbagliato, usarlo in quel particolare frangente è stato un altro errore, c'era una epidemia, la gente stava morendo, i genitori erano disperati, non credo siano stati debitamente informati di far parte di un test medico con un farmaco non ancora approvato".

La Pfizer risponde che i dettagli del processo sperimentale furono pienamente spiegati ai genitori e/o tutori dei bambini inclusi nello studio dagli infermieri del *A Kano, AOS Infectious Disease Hospital (IDH)*. La partecipazione alla sperimentazione fu su base volontaria e fu ottenuto il consenso orale prima che ogni paziente fosse ammesso allo studio. Pfizer ha sostenuto che non potevano ottenere il consenso informato e cioè "scritto" dai genitori o tutori dei bambini reclutati nella sperimentazione, perché analfabeti. Un genitore affermò poi di aver creduto che i medici fossero di Msf e di aver scoperto solo successivamente, controllando la documentazione, che si trattava di un test.

Per quanto riguarda l'approvazione etica, Pfizer sostenne che il processo fosse stato approvato da un comitato etico dell'ospedale di Kano, e la lettera che produssero per dimostrare la loro richiesta era datata Marzo 1996; una data in cui non esisteva comitato etico a Kano.

L'indagine del *Washington Post* solleva dei dubbi sulle autorizzazioni a procedere che sarebbero state prodotte dalle autorità nigeriane. In particolare, la lettera di approvazione del comitato etico potrebbe essere stata scritta anche dopo un anno dall'inizio della stessa sperimentazione.

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 appunto, la lettera che certificava la segnalazione dello studio al Comitato Etico, giusto una settimana prima dell'inizio della sperimentazione.

Inoltre, il direttore sanitario del Aminu Kano Teaching Hospital riferì al Washington Post che la lettera di approvazione della ricerca da parte della struttura sanitaria era falsa; il medico che curò la ricerca, invece, dichiarò di ritenere "possibile" che questa lettera fosse stata scritta anche un anno dopo.

Viceversa, la Pfizer dichiarò che prima della sperimentazione, aveva ottenuto diverse autorizzazioni da parte delle autorità governative nigeriane, tra queste in particolare quelle della National Agency for Food and Drug Administration and Control (NAFDAC), del Ministero della Salute nigeriano, del Ministero delle Finanze e del Ministero della Salute dello Stato di Kano. Funzionari Pfizer inoltre avrebbero incontrato funzionari del Ministero della Salute dello Stato di Kano per discutere della sperimentazione e del protocollo, (The Trovan Fact Sheet, Pfizer).

Nel 2007 il Governo nigeriano fece causa penale e civile a Pfizer chiedendo un risarcimento vicino ai 6 miliardi di dollari, (Nigerians in drug trial take their case to US court, BMJ 2003; 326 doi: 10.1136/bmj.326.7395.899/a).

Il 30 luglio 2009 la Pfizer raggiunse con il Governo Federale di Kano un accordo risarcitorio per l'importo di 75 milioni di dollari. Questo avvenne perché Pfizer avrebbe tentato di ricattare le autorità nigeriane, secondo quanto contenuto in un documento riservato dell'ambasciata americana di Abuja e svelato dal blog Wikileaks. Nel documento si rivela come la multinazionale abbia assoldato un investigatore privato per trovare prove di un'eventuale corruzione del procuratore generale della Nigeria, Michael Aondoakaa; ciò per indurlo ad archiviare il caso in oggetto.

In data 5 Febbraio 2011 Pfizer e le autorità nigeriane annunciano l'inizio dei lavori per la costruzione di un Ospedale del valore di 30 milioni di dollari, nella regione di Kano.

Ultimo dettaglio. L'esperimento in Nigeria non è però bastato alla Pfizer per ottenere l'autorizzazione per l'uso sui bambini americani. Alatrofloxacin, la formulazione per la somministrazione intravenosa dello stesso antibiotico Trovafloxacin, venne registrata per 12 diverse indicazioni ad esclusione della meningite meningococcica e solo per pazienti adulti, negli Stati Uniti(1997) ed in un solo stato Europeo (1998). Trovan, l'antibiotico dal potenziale valore di 1 miliardo di dollari, è stato registrato negli Stati Uniti solo nel 1997. Successivamente, nel 1998, a seguito di 12 casi provati di tossicità al fegato (epatite fulminante) in pazienti ai quali era stato somministrato in forma intravenosa, il farmaco è stato ritirato dal mercato; questa decisione in Europa è stata presa dal CPMP dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) l'11 giugno 1999. Esso è oggi commercializzato, con forti limitazioni d'uso, solamente in Canada e negli USA dalla Pfizer Inc. con il nome commerciale di: Trovan, ([www.fda.gov](http://www.fda.gov))

Cosa ci insegna il caso Trovan? Le case produttrici cercano sempre più spesso di sperimentare i nuovi farmaci nei paesi dell'Africa, dell'America latina, dell'Est europeo e dell'Oriente meno sviluppato; lo spostamento del campo d'azione della ricerca

comporta un alto rischio (o la certezza?) di violazione dei diritti elementari delle persone e di cattiva qualità dei risultati.

La mancanza di materia prima umana è dunque la prima molla che spinge ad allargare il reclutamento fuori dalle sedi tradizionali, che sino a pochi anni fa erano esclusivamente le corsie delle Università e degli ospedali nei paesi ricchi. La ricerca si è spostata verso le grandi masse di popolazione delle aree geografiche in via di sviluppo, dove è più facile trovare in gran numero sofferenti di ogni singola malattia. In questi Paesi i medici sono disposti ad arruolarli dietro compensi che superano di gran lunga le normali paghe mensili locali.

Ma c'è dell'altro: in questo settore vale più che mai il motto secondo cui il tempo è denaro. In un recente articolo sul *New England Journal of Medicine* si riferisce che, secondo stime della stessa industria, ogni giorno di ritardo prima dell'entrata in commercio di un nuovo medicinale costa in media al produttore 1,3 milioni di dollari di mancate vendite. In conclusione, sono infinite le possibilità di tagliare tempi e costi spostando la ricerca dove gli standard etici e normativi sono assai meno vincolanti di quelli in vigore negli Stati Uniti o nella Comunità europea.

Il dilemma etico del caso Trovan è legato pesantemente al ruolo cruciale che devono assumere gli infermieri e i medici deputati all'arruolamento dei soggetti nel corso di un'epidemia grave; pertanto, per il futuro, questi vanno adeguatamente preparati a tali compiti, (*Clinical ethics in African countries and emerging nurse's role in Nigeria. African Journal of Medicine and Medical Sciences* 38).

*Il mondo gira solo per ignoranza.*

Charles Baudelaire

#### **4.3 Zithromax ® (Azitromicina)**

Zithromax ®, il cui principio attivo è Azitromicina, è un antibiotico di marca Pfizer della classe dei macrolidi.

Viene impiegato nel trattamento e nella prevenzione delle infezioni dell'orecchio medio, mal di gola, polmonite, tifo, e sinusite. Negli ultimi anni, è stato utilizzato principalmente per prevenire le infezioni batteriche nei neonati e nei soggetti con sistema immunitario indebolito; E' anche efficace contro alcune infezioni sessualmente trasmissibili, come l'uretrite non gonococcica, clamidia, e cervicite. L'azitromicina impedisce la crescita batterica interferendo con la sintesi proteica dei microrganismi: lega la subunità 50S del ribosoma batterico, impedendo così la traduzione dell'mRNA.

La commercializzazione dell'azitromicina, uno degli antibiotici più venduti al mondo, è un esempio dell'abilità delle grandi aziende farmaceutiche di individuare il potenziale nella ricerca e nell'innovazione delle medie imprese, che, prive del capitale necessario, non possono sfruttare appieno le loro invenzioni.

Alla fine degli anni '70, Pliva, piccola azienda farmaceutica croata, aveva sviluppato un nuovo antibiotico chiamato azitromicina, che dalle prime prove pre-cliniche si era dimostrato essere estremamente efficace, con una migliore biodisponibilità e una prolungata permanenza nel tessuto del corpo degli animali rispetto ad altri antibiotici simili. Pliva aveva messo a punto un farmaco con un potenziale enorme, ma rispetto alle principali società farmaceutiche globali, non aveva a disposizione il capitale necessario per commercializzare il prodotto a livello mondiale, e sfruttare appieno i vantaggi della sua ricerca di successo. Nel 1981, Pliva aveva brevettato l'azitromicina a livello mondiale, Stati Uniti inclusi, come farmaco ancora in fase di sperimentazione in attesa della sua approvazione finale da parte delle autorità sanitarie competenti. Scienziati provenienti dalla multinazionale farmaceutica Pfizer Inc., alla ricerca di molecole interessanti nel database del US Patent and Trademark Office si imbattono nel brevetto Pliva e realizzarono l'enorme potenziale dell'antibiotico. In quanto colosso farmaceutico americano, con rappresentanti di vendita in tutto il mondo, Pfizer poteva costituire per Pliva un canale di vendita ideale per la commercializzazione del suo antibiotico; nel 1986 i rapporti tra le due case farmaceutiche portarono a un accordo di licenza in cui entrambe le società, così come i pazienti in generale, avrebbero potuto trarre beneficio dalla messa in commercio dell'azitromicina. In base all'accordo, a partire dal 1991, Pfizer, avrebbe avuto il diritto di vendere in tutto il mondo l'azitromicina, messa in commercio con il nome Zithromax®. Pliva, tuttavia, avrebbe mantenuto il diritto di vendere il prodotto in Europa centrale e orientale con il proprio marchio (Sumamed, messo in commercio nel 1988) e avrebbe guadagnato royalties sulle vendite di Pfizer. Oggi, Zithromax è uno degli antibiotici più venduti negli Stati Uniti e produce oltre un miliardo di dollari di vendite ogni anno. Per Pliva, una società farmaceutica di piccole proporzioni rispetto al licenziatario Pfizer, il contratto di licenza ha significato un enorme passo in avanti in termini di ricavi annuali e ha permesso di ampliare la propria attività di ricerca. Oggi Pliva è la più grande azienda farmaceutica in Croazia e una delle più grandi, in termini di vendite, in Europa centrale e orientale.

Dal 15 settembre 2009 il brevetto italiano dell'azitromicina è scaduto, ed è quindi disponibile anche come farmaco generico.

E' stato dimostrato che l'azitromicina è efficace anche contro la malaria, se utilizzata in combinazione con cloroquina; per tale ragione, a partire dal 2003, Pfizer ha iniziato diversi studi clinici, di fase II e II/III, nei paesi in via di sviluppo per dimostrare la pari efficacia dell'associazione azitromicina/cloroquina rispetto alle terapie standard. In particolare, dal sito [www.clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org) sono disponibili i dossier delle seguenti sperimentazioni condotte da Pfizer:

- Fase I, Maggio 2004 – Novembre 2004, studio condotto in un solo centro negli Stati Uniti su 120 soggetti per verificare gli effetti sui parametri

- dell'ECG (elettrocardiogramma) di varie dosi di azitromicina co-somministrata con cloroquina rispetto a cloroquina da sola e al placebo.
- Fase II/III, Settembre 2003 – Gennaio 2005, studio condotto in sei centri in India su 230 soggetti affetti da malaria sintomatica e non complicata, causata da *P. falciparum*, con l'obiettivo di verificare la non inferiorità del trattamento azitromicina più cloroquina rispetto a sulfadiossina-primetamina più cloroquina.
  - Fase Iib, Agosto – Novembre 2004, studio condotto in un unico centro in Kenya su 14 soggetti asintomatici, ma infetti da *P. falciparum* (mono-infezione) con una densità di parassita tra 1000 e 30.000 parassiti/ $\mu$ L nel sangue, con l'obiettivo di verificare se la combinazione di azitromicina più cloroquina fosse più efficace della cloroquina da sola a sradicare *P. falciparum* in soggetti asintomatici e semi-immuni in una zona ad intensa trasmissione di malaria; lo studio è stato chiuso prematuramente a causa della mancanza di un numero sufficiente di soggetti che rispondesse ai criteri di inclusione.
  - Fase II, Luglio 2004 – Luglio 2005, studio condotti in quattro centri in Sud America (tre centri in Colombia e uno in Suriname) su 244 soggetti affetti da malaria sintomatica e non complicata causata da *P. falciparum*, con l'obiettivo di verificare la non inferiorità del trattamento azitromicina più cloroquina rispetto a proguanil/atovaquone.
  - Fase II, Maggio 2004 – Maggio 2005, studio condotto in un solo centro in Thailandia, su 97 soggetti con diagnosi di malaria acuta non complicata, con l'obiettivo di identificare un regime terapeutico ben tollerato, pratico e altamente efficace di azitromicina in combinazione con chinino o artesunate, per il trattamento della malaria falciparum non complicata in studi futuri.
  - Fase III, Novembre 2006 – Settembre 2007, studio condotto in sette centri in sei paesi africani (Mali, Zambia, Ghana, Burkina Faso, Kenya e Senegal) su 229 soggetti affetti da malaria sintomatica e non complicata causata da *P. falciparum* (mono-infezione), con l'obiettivo dimostrare la non inferiorità della combinazione azitromicina più cloroquina rispetto alla meflochina.

A oggi i risultati ottenuti sono contrastanti e non ancora sufficienti per inserire la combinazione azitromicina più cloroquina tra i trattamenti standard diretti contro la malaria. Degno di nota è l'accordo del 2009 tra Pfizer Inc. e Medicines for Malaria Venture (MMV, fondazione no-profit creata per scoprire, sviluppare e fornire nuovi farmaci antimalarici a prezzi accessibili attraverso un efficace partenariato pubblico-privato), per accelerare i progressi nella lotta contro la malaria. In base all'accordo, MMV avrà accesso alla libreria Pfizer di nuove entità chimiche, in modo da avere immediatamente a disposizione i composti che hanno il potenziale di diventare nuovi trattamenti per la malaria.

## Pfizer e la responsabilità sociale

Pfizer Inc, colosso farmaceutico fondato nel 1849, vanta un profondo impegno nella responsabilità sociale: *Doing business responsibly* è il dovere aziendale, e sul sito [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com) è presente un'intera sezione (*Responsability*), dove vengono illustrate tutte le iniziative di Pfizer volte ad ampliare l'accesso ai farmaci e a rafforzare l'assistenza dei servizi sanitari nei paesi in via di sviluppo.

*The International Trachoma Initiative* (ITI) è un'organizzazione no-profit fondata nel 1998 e sostenuta dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), ed è partner di *Alliance for the Global Elimination of Blinding Trachoma by 2020* (GET2020). Pfizer collabora insieme alla fondazione Edna McConnell Clark a tale programma con il compito di eliminare il tracoma, principale causa mondiale di cecità prevenibile, entro il 2020.

Il tracoma è una malattia infettiva causata dal batterio *Chlamydia trachomatis*, che si diffonde attraverso il contatto con le mani o gli abiti di una persona infetta. Ad oggi, circa 41 milioni di persone, soprattutto donne e bambini, hanno un'infezione in corso e necessitano di terapie adeguate. Circa 8,2 milioni di persone presentano uno stato avanzato della malattia, chiamato trichiasi, in cui le ciglia si ripiegano all'interno dell'occhio, graffiando la cornea; i malati rischiano una drastica riduzione della vista o la cecità, a meno che non vengano sottoposti a trattamento con antibiotici e ad una banale procedura chirurgica.

E' stimato che il tracoma sia endemico in 57 paesi, in particolare in Asia e Africa; sono soprattutto i più poveri ad essere colpiti, poiché hanno accesso limitato all'acqua e ai servizi igienici. Circa 1,2 miliardi di persone vivono nelle aree in cui il tracoma è endemico, e poiché la malattia si trasmette attraverso il contatto personale, spesso sono intere famiglie e comunità ad esserne infettate.

Tuttavia il tracoma sarebbe curabile e prevenibile se nelle zone interessate si realizzasse il piano SAFE, redatto dall'OMS e che prevede:

- *Surgery*, sottoponendo i malati nello stato di trichiasi ad interventi chirurgici;
- *Antibiotics-using*, terapia con antibiotici, in particolare *Zithromax*®, donato da Pfizer nell'ambito dell'ITI;
- *Facial cleanliness*, sensibilizzando i malati all'importanza della pulizia del viso;
- *Environmental improvement*, migliorando le condizioni ambientali nei paesi interessati.

L'impegno di Pfizer è quello di fornire *Zithromax*® per il trattamento antibiotico del tracoma e contribuire a preservare e ripristinare la salute e il benessere delle famiglie colpite in tutto il mondo. Ad oggi, Pfizer ha donato oltre 225 milioni di trattamenti di *Zithromax*® e ha sostenuto le prestazioni degli ambulatori per il trattamento di casi avanzati di tracoma in 19 paesi e sarà presto attiva in molti altri; il valore totale stimato per tale impegno è di \$ 5 miliardi di dollari.

Con il supporto di Pfizer, ITI, e altri partner, il Marocco è diventato il primo paese a raggiungere l'obiettivo di eliminare il tracoma e attende la certificazione da parte dell'OMS che il tracoma è stato eliminato da problema di salute pubblica; Gambia, Ghana e Vietnam sono tre tra i paesi in cui opera ITI e prossimi al raggiungimento dello stesso obiettivo.

#### **4.4 Edctp: Partenariato Per Gli Studi Clinici Tra Paesi Europei E In Via Di Sviluppo**

La EDCTP (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership) è stata creata nel 2003 attraverso l'implementazione dell'articolo 185 del Trattato dell'Unione Europea come risposta alla crisi globale nel campo della salute, causata dalle tre principali malattie (HIV/AIDS, malaria e tubercolosi) legate alla povertà. La base della EDCTP è il partenariato, che riunisce attualmente 14 Stati membri della UE, più la Norvegia e la Svizzera con Paesi dell'Africa sub-sahariana, la zona più colpita al mondo da tali malattie. La missione della EDCTP è di migliorare e accelerare lo sviluppo di nuovi tipi di medicinali, vaccini, microbicidi e procedure diagnostiche alla lotta contro HIV/AIDS, malaria e tubercolosi, trovando il giusto compromesso tra gli interessi della salute pubblica, gli interessi dell'industria farmaceutica d'innovazione, quelli dell'industria farmaceutica generica, e i valori etici. Attualmente molti Paesi africani non possiedono linee di guida etiche e alcuni mancano addirittura di organismi di regolamentazione.

La mancanza di investimenti in R&D di nuove molecole attive contro le patologie che colpiscono selettivamente i Paesi in via di sviluppo rappresenta un ulteriore ostacolo all'accesso alle cure in questi Paesi: si parla di gap 10/90 per indicare che il 90% degli investimenti in campo medico riguarda solo il 10% della popolazione mondiale. Per quanto riguarda i farmaci questo squilibrio è reso ben evidente dall'analisi delle molecole immesse sul mercato tra il 1975 e il 1999: solo 13 delle 1393 totali erano rivolte alla cura di malattie tropicali. Per indicare queste malattie, le agenzie internazionali che si occupano di salute globale hanno utilizzato il termine "neglette" proprio per sottolineare la scarsa attenzione loro rivolta dal mercato farmaceutico mondiale. Una di queste agenzie, la "*Drugs for neglected diseases initiative*" (DNDi), fondata nel 2003 dall'Istituto Pasteur, Medici senza frontiere, il Concilio Indiano sulla Ricerca Medica, il Ministero della salute della Malaysia, l'Istituto per la ricerca medica del Kenia con la partecipazione del programma dell'OMS sulla ricerca e formazione sulle malattie tropicali, si è impegnata attivamente nella ridefinizione delle priorità della ricerca mondiale e nello stimolare la R&D incentrata sulle malattie dei Paesi più poveri. Nel 2005, grazie a tale iniziativa, è stato lanciato un appello, firmato tra gli altri da 17 premi Nobel, per creare un fondo di tre miliardi di dollari all'anno per la R&D a favore delle malattie dimenticate e che è stato portato alla Cinquantanovesima Assemblea Mondiale della Salute che si è tenuta a Ginevra nel maggio 2006.

Tre gravi malattie trasmissibili (HIV/AIDS, malaria, tubercolosi) colpiscono i Paesi in via di sviluppo al punto tale da ostacolare lo sviluppo economico e sociale. L'HIV/AIDS, la malaria e la tubercolosi mietono, da sole, oltre cinque milioni di vittime ogni anno, di cui il 95% nei Paesi in via di sviluppo. Dal momento che la povertà contribuisce alla diffusione di queste malattie, il circolo vizioso tra malattia e povertà costituisce una vera emergenza a livello di sanità pubblica e sul piano economico.

In particolare, l'Africa sub-Sahariana è la regione maggiormente colpita da queste malattie:

- L'HIV infetta 33,2 milioni di persone (secondo una stima di UNAIDS, 2007), di cui due terzi vivono proprio nell'Africa sub-Sahariana;
- Oltre 1,5 milioni di persone sono affetti da TB in questa regione; il numero è cresciuto velocemente negli ultimi anni, probabilmente a causa della forte presenza del virus HIV;
- Il 90% delle morti causate da malaria si verificano in questa regione dell'Africa; la malaria uccide 3000 bambini al giorno nel continente.

Negli ultimi anni due delle malattie neglette, la tubercolosi e la malaria, hanno iniziato ad ottenere una buona attenzione internazionale (EDCTP e Global Fund voluto da Kofi Anann nel 2001). Di tubercolosi sono affetti circa 2 miliardi di individui, un terzo della popolazione mondiale e ne muoiono 5 mila persone ogni giorno di cui il 98% nei Paesi in via di sviluppo. L'India è lo Stato maggiormente colpito da questa malattia, che tuttavia non è stata eradicata. Per ciò che riguarda la terapia la maggior parte dei farmaci disponibili risale agli anni cinquanta e per essere efficace deve essere protratta per almeno sei-otto mesi. I farmaci di seconda linea, che sono meno tollerati e più costosi (la terapia costa fino a 3500 dollari a persona) sono sempre più necessari per il fenomeno della resistenza favorito dalla scarsa attenzione al corretto regime terapeutico (compliance). Ad aggravare la situazione vi è il fatto che il rischio di infezione da *Mycobacterium tuberculosis* è reso cento volte superiore dall'AIDS e che la TBC concorre a circa il 13% delle morti da AIDS in tutto il Mondo.

La malaria rappresenta la principale causa di mortalità infantile a livello mondiale. Provoca circa 1,2 milioni di morti l'anno per il 90% in Africa (per lo più bambini al di sotto dei cinque anni) e rappresenta un problema anche in Europa essendo i casi di malaria "importata" decuplicati tra il 1972 e il 2000, passando da 1500 a 15000. Per quanto riguarda la terapia la clorochina, il farmaco che negli anni Sessanta e settanta è stato molto importante nella cura di questa malattia è oggi considerato inadeguato in molte popolazioni perché nel tempo si sono selezionati ceppi resistenti del *Plasmodium falciparum*, il parassita responsabile della maggior parte dei casi di malaria. Così anche la resistenza alla combinazione di sulfadossina e pirimetamina ha reso largamente inefficace il farmaco Fansidar (Roche). Oggi la terapia suggerita dall'OMS prevede la somministrazione di due farmaci, di cui uno è derivato dall'artemisinina (come artesunato e artemetere); per questo viene indicata come terapia di combinazione basata sulla artemisinina (sigla ACT: artemisin-based combination therapy). L'artemisinina è

un principio attivo estratto dalla pianta *Artemisia annua*, la cui coltivazione attualmente non risulta adeguata a soddisfarne la produzione e l'altissima richiesta. Questa terapia inoltre risulta ancora troppo costosa per troppi Paesi.

L'EDCTP mira ad accelerare lo sviluppo di nuovi strumenti di diagnosi, farmaci, vaccini e microbici contro HIV/AIDS, malaria e tubercolosi; in particolare si occupa di sperimentazioni cliniche di fase II e III condotte nell'Africa sub-Sahariana. Le opportunità di mercato sono limitate e le attività di ricerca sono frammentate e non coordinate. I ricercatori di queste regioni, infatti, si trovano di fronte alla necessità di sviluppare protocolli multicentrici, normative esigenti e standard etici universali. Con le giuste risorse e la giusta formazione, questi Paesi avrebbero l'opportunità di assumere la leadership e creare un ambiente sostenibile per lo svolgimento di ricerca medica di alta qualità. EDCTP, che essenzialmente consiste in una piattaforma per studi clinici, assicura il trasferimento delle tecnologie più promettenti nell'Africa sub-Sahariana.

Nel corso del 2009 sono stati completati 30 progetti, tra i quali lo studio "Kesho Bora" (un 'futuro migliore' in Kiswahili), che ha testato la prevenzione della trasmissione del virus HIV da madre a figlio anche durante l'allattamento. Lo studio ha mostrato che il trattamento di madri sieropositive con una combinazione di tre farmaci antiretrovirali (ARV) durante la gravidanza, il parto e il periodo di allattamento ha ridotto significativamente la trasmissione del virus ai loro bambini; la combinazione dei tre farmaci è stata confrontata con la somministrazione di zidovudina e di nevirapina, che costituiva il regime raccomandato dalla World Health Organization (WHO). I risultati provenienti da questi studi e da altri che sono in fase di completamento verranno utilizzati per informare la politica sanitaria e contribuire allo sviluppo di strumenti nuovi o migliori nella lotta contro HIV, tubercolosi e malaria. A titolo esemplificativo, le scoperte dello studio Kesho Bora hanno determinato una revisione delle linee guida WHO riguardo la prevenzione della trasmissione del virus da madre a figlio.

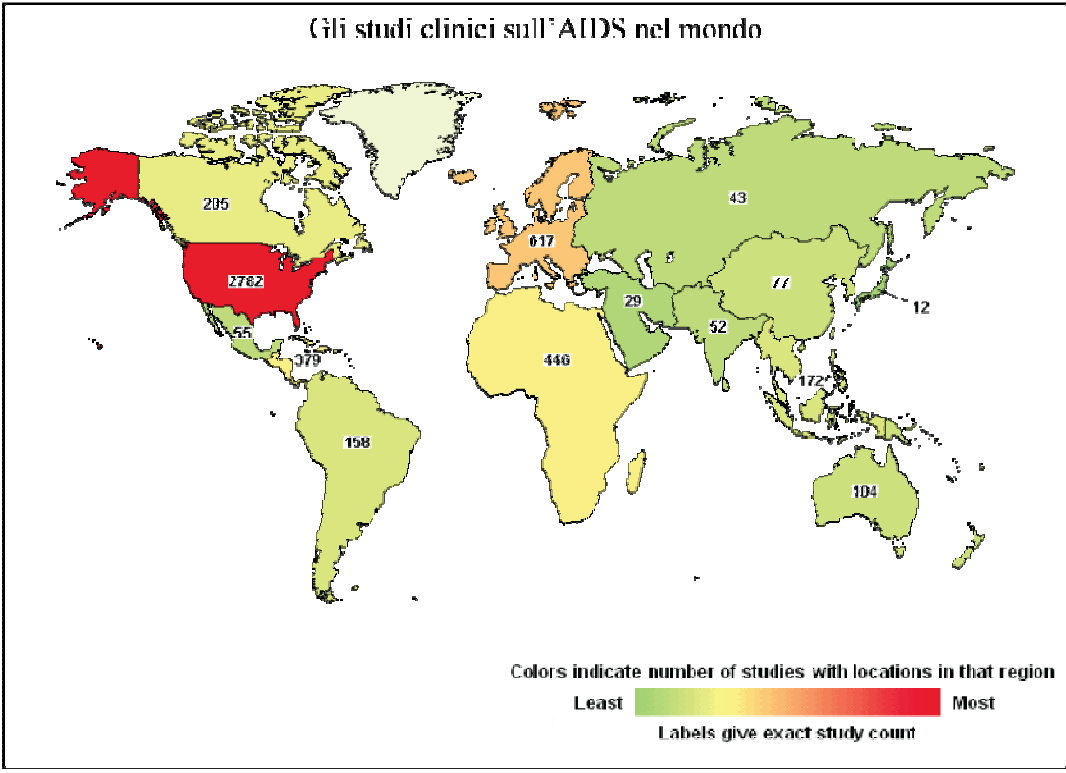
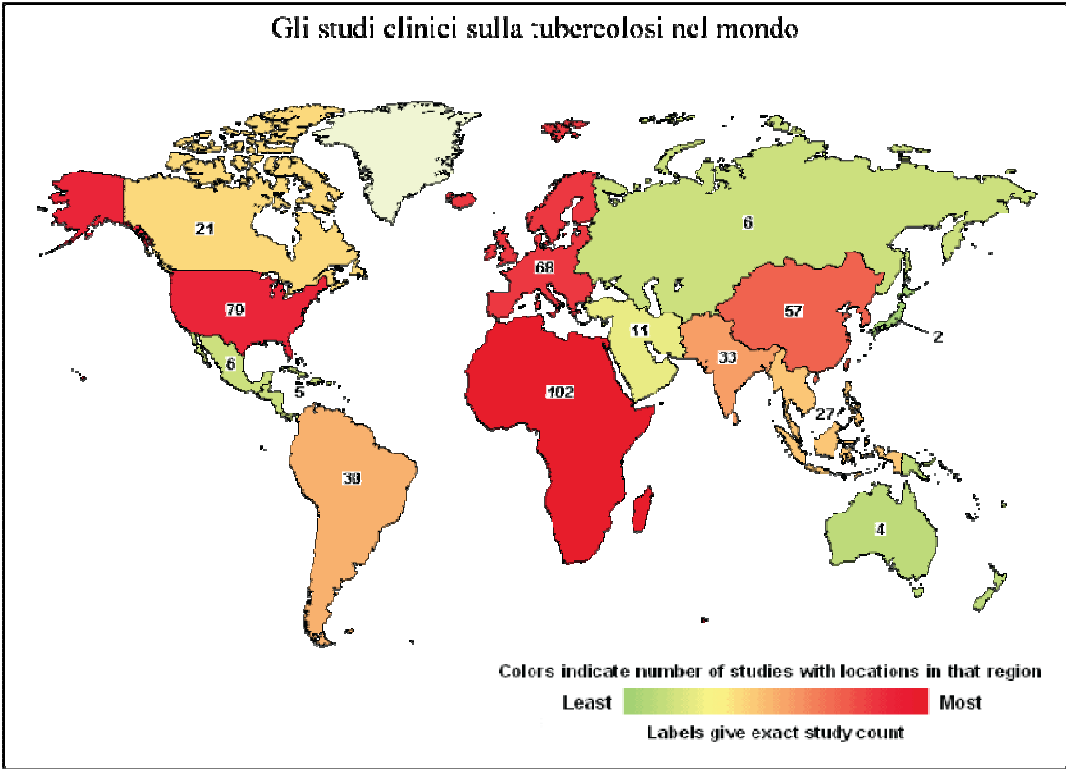
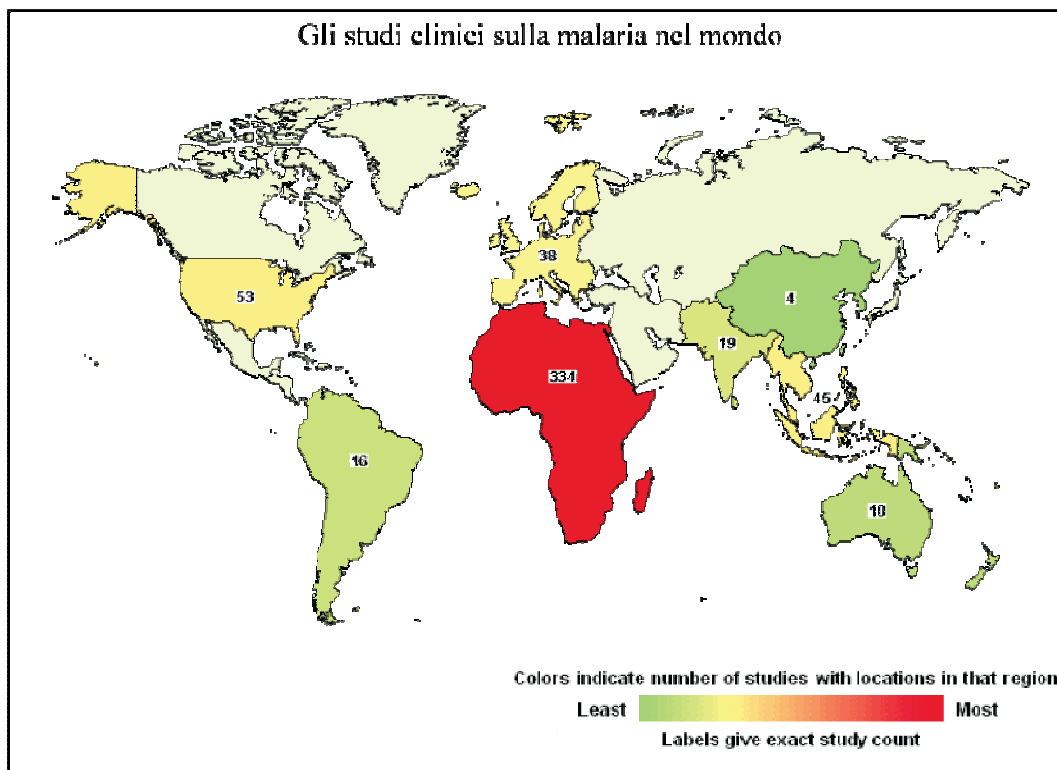


Fig. 8 Localizzazione degli studi clinici per la tubercolosi e HIV nel mondo



**Fig. 9** Localizzazione degli studi clinici per la malaria

Gli studi clinici finanziati da EDCTP devono attenersi ai principi etici espressi nella dichiarazione di Helsinki, ed essere conformi alle Good Clinical Practices (GCP) e alla Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea. Inoltre, devono essere in regola con i requisiti etici e regolatori locali dei Paesi coinvolti nella sperimentazione. Gli studi stessi devono essere approvati da Comitati Etici indipendenti che siano in regola con le ICH GCP.

Nel 2010 è stato concluso uno studio clinico che aveva lo scopo di confrontare quattro farmaci anti-malarici. Il lavoro "A Head-to-Head Comparison of Four Artemisinin-Based Combinations for Treating Uncomplicated Malaria in African Children: A Randomized Trial" è stato pubblicato sulla rivista Plos Medicine nel Novembre 2011; come evidenziato dal titolo stesso, si tratta di uno studio comparativo volto ad identificare il farmaco più efficace, a fronte di ridotti effetti collaterali. La combinazione di farmaci derivati dall'artemisinina costituisce la terapia base per gestire i casi semplici di malaria; tuttavia scarseggiano i dati in grado di assistere i Paesi dell'Africa sub-Sahariana nel formulare una terapia appropriata. Questo studio clinico randomizzato di non inferiorità è stato svolto tra il 9 Luglio 2007 e il 19 Giugno 2009 ed è stato sponsorizzato dall'EDCTP stessa, con il supporto di MMV (Medicine for Malaria Venture) e di DGDC (Belgian Directorate-General for Development Cooperation). Lo studio, multicentrico, è stato condotto in 12 siti distribuiti in 7 Paesi africani. La sperimentazione prevedeva il confronto di 4 trattamenti di farmaci combinati derivati da artemisinina (ACTs), tre dei quali erano già in commercio (AL, ASAQ e DHAPQ) e un quarto in fase di sviluppo (CD+A). Diversi studi, svolti nel 2008, hanno dimostrato che il farmaco CD+A causava una riduzione significativa nei livelli di emoglobina nei

pazienti con una deficienza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. In seguito a queste evidenze sperimentali, il farmaco in questione è stato eliminato dalla sperimentazione, che è proseguita valutando i tre farmaci rimanenti. Nello studio sono stati reclutati bambini dai 6 ai 59 mesi, solo se soddisfacevano a pieno i criteri di inclusione: peso > 5 kg, una densità di *Plasmodium Falciparum* compresa tra 2000 e 200000/μl, febbre >37.5 °C o in alternativa un episodio di febbre risalente alle 24 h precedenti, e livelli di emoglobina <7.0 g/dl. Una volta arruolati, i pazienti (4116 totali) sono stati sottoposti a somministrazione dei farmaci sotto supervisione medica: 1226 bambini hanno ricevuto AL, 1002 ASAQ, 1475 DHAPQ e 413 CD+A; l'ultimo gruppo è stato minore in quanto, dopo la sospensione del farmaco per problemi di sicurezza, i pazienti arruolati a partire da Febbraio 2008 sono stati smistati solo tra gli altri tre gruppi di studio. Seguendo le linee guida WHO, per ogni paziente è stata valutata la risposta adeguata clinica e parassitologica (ACPR), 28 e 63 giorni dopo la somministrazione. Questa valutazione è stata anche corretta mediante PCR, infatti solo con questa tecnica è possibile distinguere un aggravamento dell'infezione pre-esistente da un'eventuale nuova infezione (che non deve essere considerata come un fallimento terapeutico). Sono stati monitorati vari parametri per ogni paziente, tra cui la febbre, la presenza di gametociti, modificazioni dei livelli di emoglobina e i profili di "safety".

I trattamenti a base di DHAPQ, ASAQ e AL sono risultati significativamente più efficaci di CD+A, confrontando la risposta parassitologica (corretta dalla PCR) sia dopo 28 che dopo 63 giorni dalla somministrazione dei farmaci. Per quanto riguarda invece le risposte parassitologiche non corrette da PCR, DHAPQ è risultato migliore rispetto al ASAQ e AL; il dato peggiore è risultato ancora dall'utilizzo di CD+A: questo significa che sono frequenti nuove infezioni, e che sono parzialmente limitate dal farmaco DHAPQ, probabilmente per l'emivita più lunga del farmaco stesso.

I dati ematologici sono simili per tutti i farmaci, con l'eccezione di CD+A, che provoca una diminuzione del livello di emoglobina già dopo 7 giorni; questo dato ha confermato le evidenze scaturite da altri studi.

In conclusione questo studio ha permesso di comparare l'efficacia di più farmaci in varie zone dell'Africa sub-Sahariana: i tre farmaci AL, ASAQ e DHAPQ hanno mostrato una buona efficacia, con un rischio di re-infezione minore in seguito alla somministrazione di DHAPQ. AL e ASAQ sono tutt'oggi inclusi nelle terapie anti-malariche previste nei Paesi sub-Sahariani; grazie a questi dati, DHAPQ viene confermato essere una valida terza opzione per il trattamento della malaria.

La sperimentazione è stata registrata sia su ClinicalTrials.gov (registro di trials svolti in tutto il mondo, sponsorizzato da U.S. National Institutes of Health), sia su Pan African Clinical Trials Registry (PACTR).

PACTR è stato il primo registro di sperimentazioni cliniche relativo al continente africano ad essere stato approvato dalla World Health Organization; questo registro è utile ai centri di ricerca per conoscere l'attività sperimentale in Africa, e ai ricercatori per identificare i progressi e le lacune dei trials in corso, in modo da focalizzare al meglio gli obiettivi ed ottimizzare le attività di ricerca.

## 5. CONCLUSIONI

Alla luce della situazione descritta riguardo la globalizzazione della sperimentazione clinica e la delocalizzazione nei Paesi in via di sviluppo ci sono tre aspetti che a nostro parere devono essere presi in considerazione: l'accesso ai farmaci nei Paesi in via di sviluppo, l'armonizzazione e controllo delle sperimentazioni in questi Paesi e un possibile nuovo modello di partnership privato-pubblico per la conduzione delle sperimentazioni stesse.

La prima riflessione inevitabile è che vi è ancora un enorme divario tra la “retorica” del diritto alla salute e la realtà dell'accesso ai farmaci.

“Si può fare qualcosa? La risposta è sì”

Così come è importante sottolineare che la strada è ancora lunga prima che i farmaci essenziali diventino routinariamente disponibili e accessibili, è tuttavia altrettanto importante riportare che il percorso comincia ad essere delineato e vi sono già esempi in questa direzione.

Uno dei più significativi è rappresentato dal Brasile. Il Brasile ha da anni implementato una politica che favorisce la produzione locale dei farmaci generici. In questo difficile percorso si è dovuto scontrare con barriere regolatorie, brevetti e incalcolabili interessi industriali. In Brasile sono registrati 2792 farmaci generici, di cui il 90% è prodotto localmente: dal 2007 al 2010 il volume dei generici è cresciuto da 233 a 330 milioni di unità. Enormi sono i risultati che il Brasile ha raggiunto, grazie anche a questa politica, nel fronteggiare l'epidemia di HIV/AIDS. Nel 1996 è stata infatti promulgata una legge che garantiva accesso universale e gratuito ai farmaci antiretrovirali: un'iniziativa rivoluzionaria, resa possibile dalla capacità di produrre localmente farmaci generici (8 dei 17 antiretrovirali distribuiti nel programma sono prodotti da industrie brasiliane). Grazie a tale capacità produttiva, il Brasile si è inoltre trovato in una posizione di relativo vantaggio nella negoziazione dei prezzi dei medicinali con le multinazionali del farmaco, con conseguenti riduzioni sostanziali del costo degli antiretrovirali: tra il 2001 e il 2003 il prezzo del lopinavir/ritonavir è diminuito del 56% e quello del nelfinavir del 74% (The World Health Report; Health systems financing: the path to universal coverage, Ginevra 2010). Nel 2007 infine la prima licenza obbligatoria è stata imposta per l'antiretrovirale efavirenz, utilizzato all'epoca da 75000 pazienti. Questa strategia ha permesso di risparmiare più di un miliardo di dollari e ha inoltre dimostrato che il modello brasiliano- basato su libero accesso ai farmaci, produzione locale di generici, forte negoziazione sui prezzi e licenze obbligatorie- può davvero funzionare.

La produzione di farmaci generici rappresenta oggi lo strumento più potente per calmierare i prezzi dei medicinali e fare in modo che il termine “terapie moderne” non diventi un sinonimo di “terapie inaccessibili”. Il Brasile in particolare ha dimostrato che, nonostante l'adesione ai TRIPs, è comunque possibile dinamizzare l'attuale

sistema basato esclusivamente sui diritti di proprietà intellettuale. E questo è avvenuto in primis grazie a una trasformazione della visione governativa nel settore della salute e grazie a un nuovo modo di pesare la realtà, per una volta dal punto di vista dei bisogni del paziente.

- Come afferma German Velasquez (Head of the Drug Action Programme at the World Health Organization in Geneva) “le multinazionali farmaceutiche non sono alla base del problema, ma sono il risultato di un sistema-salute sbagliato e mal orientato: il funzionamento e in ultima istanza il ruolo dell’industria farmaceutica nella società dipendono fundamentalmente dalla politica farmaceutica tracciata da ogni governo”, (Basic survival needs and access to medicines-coming to grips with TRIPs: conversion + calculation, J Law Med Ethics, 2010).

La soluzione pertanto più valida per sostenere la distribuzione dei farmaci nei Paesi in via di sviluppo è quella di rendere operativa una politica di differenziazione dei prezzi tra le diverse aree geografiche e di mercato. In questo modo i farmaci potranno essere forniti a prezzi estremamente ridotti alle popolazioni dei Paesi in via di sviluppo.

Dal punto di vista della politica sanitaria è opportuno distinguere tra farmaci per i quali esiste una funzione di domanda sia nei Paesi industrializzati che nei Paesi in via di sviluppo, e farmaci che invece sono necessari per la cura di malattie esistenti esclusivamente all’interno dei Paesi in via di sviluppo. Relativamente ai farmaci del primo tipo, la differenziazione di prezzo può permettere di ottenere da un lato la diffusione dei farmaci nei Paesi in via di sviluppo, dall’altro l’incentivo alla Ricerca e sviluppo: nei mercati dei paesi ricchi i prezzi potranno eccedere in modo adeguato il costo marginale, così da mantenere vivo l’incentivo per la ricerca, mentre i prezzi all’interno dei Paesi in via di sviluppo eguaglierebbero (o comunque si avvicinerebbero molto) al costo marginale. Al contrario, per la cura delle malattie esistenti solo all’interno dei Paesi in via di sviluppo, la mancanza di un mercato con ampie possibilità reddituali all’interno del quale praticare un prezzo maggiore del costo marginale, rende indispensabile la definizione di forme di sussidio, o di committenza pubblica, al fine di mantenere vivi gli incentivi per la ricerca. La necessità di sussidi è determinata dal fatto che il sistema brevettuale, pur essendo valido in certi contesti, qui risulta insufficiente: la possibilità legale di caricare il prezzo del farmaco non ha alcun valore qualora i consumatori non abbiano la possibilità di acquistarlo.

Una condizione essenziale affinché il sistema della differenziazione di prezzo sia operativo è che le imprese farmaceutiche siano in grado di separare i diversi gruppi di consumatori-pazienti, istituendo mercati distinti e impedendo l’”arbitraggio” sui prezzi. Se i mercati sono segmentati, i prezzi nei Paesi in via di sviluppo non influenzeranno i

prezzi esistenti nei mercati dei Paesi industrializzati. Di conseguenza l'impresa farmaceutica sarà in grado di vendere i suoi prodotti, sui due mercati, a prezzi diversi.

Secondo Danzon (2001) è proprio l'interferenza tra i prezzi dei vari mercati piuttosto che il sistema brevettuale in sé a causare il determinarsi di prezzi così inaccessibili anche all'interno dei Paesi in via di sviluppo. L'incapacità di creare mercati segmentati, e quindi di fissare prezzi diversi in relazione alla diversa disponibilità a pagare, sembra costituire il principale impedimento alla possibilità di distribuire farmaci a prezzi ridotti all'interno dei Paesi in via di sviluppo.

Ma come è possibile, in pratica, segmentare i mercati? Alcune possibili soluzioni sono le seguenti:

- Implementazione della differenziazione di prezzo attraverso contratti specifici di fornitura e distribuzione per ogni Paese (o gruppo di Paesi limitrofi e omogenei).
- Rinuncia, da parte dei Paesi industrializzati, alla regolamentazione dei prezzi basata sui minori prezzi osservati nei mercati esteri ("external referencing"; questa politica è utilizzata formalmente dall'Olanda, dal Canada, dalla Grecia e dall'Italia, ed informalmente da molti altri paesi. L'external referencing è equivalente all'importazione di un prezzo estero. Tale politica aumenta nettamente il rischio che i prezzi ridotti garantiti ai Paesi in via di sviluppo, inducano i consumatori dei paesi industrializzati a domandare le stesse riduzioni di prezzo. Ciò ostacolerebbe enormemente il tentativo di mantenere prezzi accessibili all'interno di paesi a basso reddito). La fissazione dei prezzi potrebbe basarsi sulla competizione esercitata dai prodotti simili che entrano sul mercato interno, o eventualmente sull'analisi dei costi di ricerca e sviluppo sostenuti.
- Definizione di appropriate strategie di marketing. La segmentazione dei mercati può essere facilitata attraverso l'utilizzo di marchi e colori diversi per i farmaci venduti nelle differenti tipologie di mercato.
- Più rigida definizione e applicazione dei vincoli alle ri-esportazioni dei farmaci verso Paesi terzi.

Se dunque è vero che l'attuazione di una politica di differenziazione dei prezzi è in parte reale (come testimoniato dal Prof. Schulman e dal Dr. C.), è tuttavia altrettanto vero che tali politiche non sono ancora sufficienti a garantire un accesso su larga scala nei Paesi in via di sviluppo; ovvero se in India, ad esempio, solamente il 10% di una popolazione di 1,3 miliardi può permettersi di pagare per delle cure, questa di certo rappresenta una fetta di mercato vastissima e interessante per le multinazionali del farmaco, ma

confrontata con il totale della popolazione che non può avere accesso alle cure (il 90%), ancora è troppo poco.

Per quel che riguarda la conduzione degli studi clinici nei Paesi in via di sviluppo, altro aspetto chiave che richiede attenzione è la necessità d'implementazione e diffusione delle ICH-GCP per promuovere localmente una cultura della sperimentazione clinica. Parallelamente a questo lento ma necessario processo di armonizzazione globale, riteniamo che un altro aspetto che necessiti un'urgente implementazione siano le misure di controllo delle sperimentazioni cliniche e la promozione di accordi di ispezione tra le varie Agenzie regolatorie per garantire che, una volta che il disegno sperimentale sia ritenuto valido da un punto di vista scientifico, la sperimentazione abbia poi luogo seguendo tutti i criteri che garantiscono la sicurezza dei partecipanti.

Infatti, sebbene in tutto il mondo i governi stiano cominciando a legiferare per favorire l'armonizzazione delle norme in materia di sperimentazione clinica, la comunità internazionale è ancora lontana dal raggiungere un consenso globale sugli standard etici e pratici che devono guidare la ricerca clinica internazionale su soggetti umani. Più importante, non c'è ancora un'autorità unica globale o un appropriato completo meccanismo globale che faccia sì che una ricerca clinica sia condotta secondo un dato insieme di norme o che possa vigilare su eventuali comportamenti scorretti.

La Fondazione WEMOS (NL) ha svolto un'indagine sulle Autorità Regolatorie Europee che si accertano che le sperimentazioni cliniche nei Paesi in via di sviluppo siano condotti in accordo ai principi etici delle GCP.

Dei 25 Paesi interessati solo 12 hanno risposto. Da questa indagine risulta che:

Tutti e 12 questi Paesi si accertano che gli studi siano approvati dai CE, ma solo 2 verificano il possesso dei requisiti del CE;

2 Paesi hanno dichiarato di valutare se la sperimentazione è di beneficio per la popolazione coinvolta;

2 Paesi valutano se sono coinvolti soggetti vulnerabili, ma senza considerare la disponibilità del farmaco dopo il trial;

4 Paesi valutano se i soggetti sono stati adeguatamente informati.

Quindi secondo l'indagine WEMOS la non eticità di uno studio clinico condotto nei Paesi in via di sviluppo non preclude l'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa.

Ciò che emerge da queste considerazioni è la necessità urgente di creare, col sostegno e il favore dei Paesi sviluppati, una forte cultura della legalità e dell'etica della ricerca clinica su soggetti umani nei Paesi in via di sviluppo, al fine di raggiungere una maggiore equità e sostenibilità concreta del lavoro di ricerca nell'area di sviluppo sanitario.

I governi nazionali dei Paesi in via di sviluppo dovrebbero aumentare il loro sforzo per adeguare il proprio sistema legislativo interno al quadro normativo internazionale. Si tratta di un bisogno fondamentale, che è emerso dal dibattito internazionale. I governi dovrebbero lavorare in modo più efficace per costruire una serie di leggi specifiche e normative per la protezione dei soggetti umani nella ricerca clinica. Inoltre la specifica legislazione nazionale dovrebbe essere chiaramente supportata da un adeguato sistema giudiziario. Una normativa nazionale infatti creerebbe la base per la formazione di un sistema di valutazione efficiente, attraverso l'istituzione di Agenzie di regolamentazione, un Comitato Etico Nazionale e Ispettorati.

La trasparenza è importante sia per la realizzazione degli studi clinici che per la pubblicazione dei dati. A questo scopo, vi dovrebbe essere un unico registro degli studi clinici amministrato da un organismo intergovernativo. Il registro dovrebbe contenere tutti i risultati e tutti i dati degli studi clinici, tutte le informazioni necessarie per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio.

La ricerca clinica che coinvolge soggetti umani deve essere adattata alle esigenze terapeutiche e alle aspettative del Paese in cui viene effettuata. Questa è una *conditio sine qua non* che attesta la validità scientifica della ricerca, i valori etici legati alla sostenibilità e l'accettabilità della ricerca e che permette di evitare che venga adottata una cattiva condotta o che si compiano atti illegali.

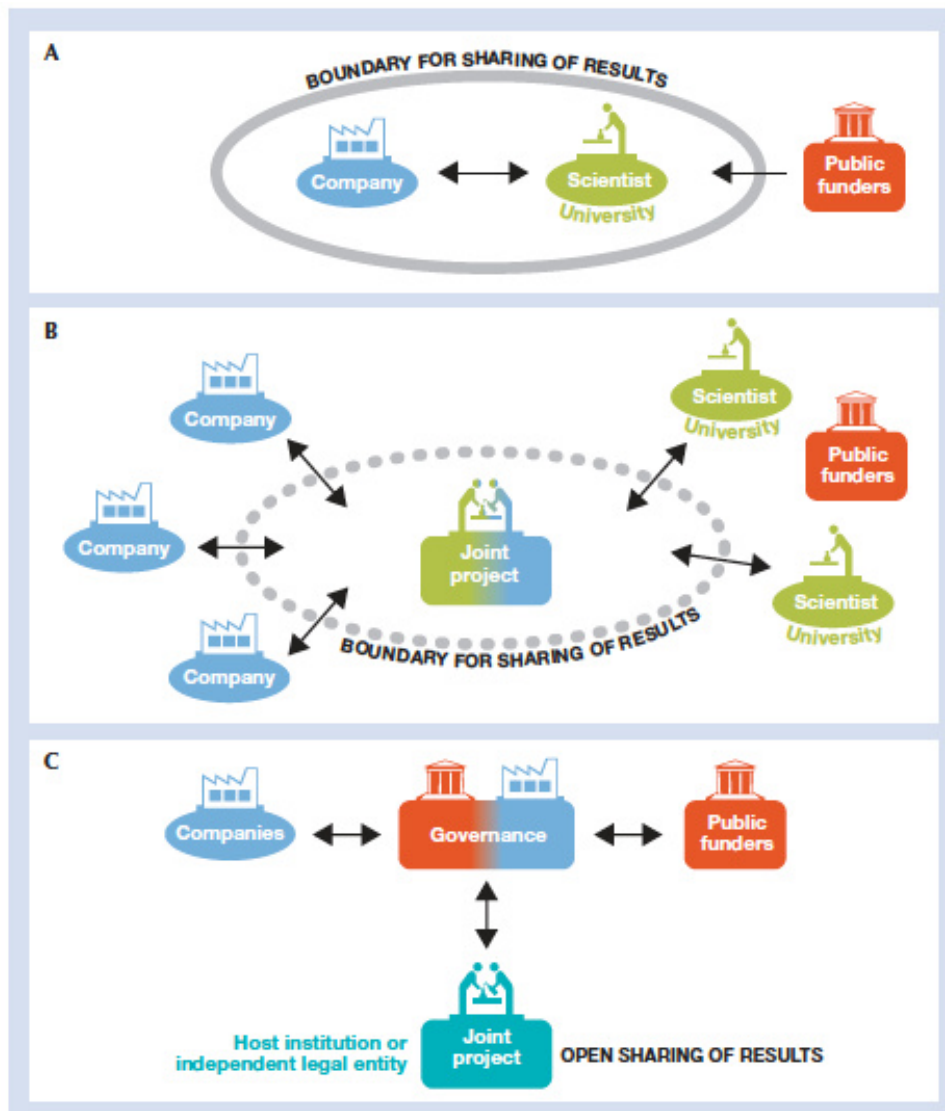
I Comitati Etici devono essere pienamente in grado di lavorare in un ambiente sostenibile, dove i loro membri siano in grado di garantire un esame scientifico ed etico valido della ricerca clinica e prendere adeguate decisioni. Inoltre i membri dei Comitati Etici dovrebbero ricevere un'istruzione e formazione continua, dovrebbe essere posta particolare attenzione alla loro composizione, che dovrebbe essere la più diversificata possibile, sia in termini di genere che di figure professionali. Questi infatti dovrebbero sempre includere non solo scienziati, ma anche esperti di diritto, professionisti delle forze dell'ordine (come agenti di polizia, giudici e avvocati) e membri laici.

Infine riteniamo che si possa pensare un nuovo modello per la conduzione delle sperimentazioni cliniche. Questo modello è stato suggerito anche per quel che riguarda la fase dell'identificazione di nuovi target terapeutici e sviluppo di nuove entità chimiche, (The case for open-access chemical biology, EMBO reports, 2009). Il modello tradizionale d'interazione tra pubblico e privato prevede una collaborazione tra un'Azienda sponsor e partners accademici (Fig. 10, A): l'Istituto pubblico viene ricompensato per i "servizi" prestati. Nel modello chiuso una o più Aziende collaborano

alla realizzazione di un progetto con uno o più partners accademici. La condivisione dei risultati è aperta a tutti i partecipanti al progetto ma non è resa pubblica all'esterno; alcuni risultati vengono poi pubblicati, altri no (Fig. 10, B). Il modello aperto prevede che una o più Aziende collaborino con partners pubblici, copartecipando dal punto di vista finanziario: tutti i risultati sono resi pubblici (Fig. 10, C).

Se il modello aperto, fosse applicato su larga scala sia nella fase iniziale del processo di sviluppo di un farmaco (drug development), come commentato dall'autore dell'articolo, Dr. Johan Weigelt (Karolinska Institute, Sweden), che per le sperimentazioni cliniche ci sarebbero importanti risvolti positivi:

- i prezzi di ricerca e sviluppo sarebbero ridotti, permettendo alle Aziende di poter effettuare più concrete politiche differenziali di prezzo nei vari Paesi (politiche che penetrino più diffusamente sacche di popolazioni che ad oggi non possono permettersi di pagare farmaci di tasca propria).
- aumento del livello di trasparenza dell'intero processo e dei risultati, che, qualunque essi siano, vengono resi pubblici.



**Fig. 10** Tre modelli di partnership accademia- private, (The case for open-access chemical biology, EMBO reports, 2009).

#### RITROVAMENTO DELLE FONTI E RINGRAZIAMENTI:

“Ci sono tre cose abbondantissime in questo mondo: l’aria, l’acqua e l’informazione. Purtroppo tutte e tre sono contaminate” (J. Ramon Laporte, da “Dialogo sui farmaci” n 5 2003).

Alla luce di queste parole il nostro intento è stato quello di raccontare la situazione della delocalizzazione delle sperimentazioni cliniche nei Paesi in via di sviluppo facendo una fotografia che fosse il più possibile “reale”, grazie anche alle testimonianze raccolte, al Prof. Schulman, Dr. C. e Dr. Luca Confortini. A queste persone un nostro sentito grazie!

## 6. BIBLIOGRAFIA

A Head-to-Head Comparison of Four Artemisinin-Based Combinations for Treating Uncomplicated Malaria in African Children: A Randomized Trial, Plos Medicine, Nov 2011;

Additional protocol to the convention on human rights and biomedicine concerning biomedical research 2005;

Angell M. Farma&Co. Industria farmaceutica: storie straordinarie di ordinaria corruzione. Il Saggiatore; Milano 2006;

Angell M. The ethics of clinical research in the thirld world, NEJM 1997;

Categorization of humans in biomedical research: genes, race and disease; Genome Biol 3, 2002;

Comitato nazionale per la bioetica- La sperimentazione farmacologica nei Paesi in via di sviluppo, 2011;

Convention on human rights and biomedicine concerning biomedical research (Convenzione di Oviedo) 2001;

Convenzione dei diritti civili e politici, 1966;

DHHS, Office of Inspector General: "Challenges to FDA's Ability to Monitor and Inspect Foreign Clinical Trials", June 2010;

Dichiarazione di Helsinki Principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti Umani del World Medical Association, 2008;

Directive 2001/83/EC of the european parliament and of the council of 6 november 2001 on the community code relating to medicinal products for human use;

Direttiva 2001/20/EC del parlamento europeo e del consiglio del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano;

Effetti, potenzialità e limiti della globalizzazione: una visione multidisciplinare, Pompeo Della Posta e Anna Maria Rossi, Edizioni Springer;

Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research, NEJM 360;

G. Filice "Malattie Infettive", McGraw-Hill;

Global pharmaceutical development and access: critical issues of ethics and equity, MEDICC Review 2011;

Hyder AA et al. Ethical review of health research: a perspective from developing country researchers, J Med Ethics 2004;

International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects, CIOMS e WHO, 2002;

J. Clin Invest. 2008, April 1;

Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. NEJM 1997;

Marsico G. La sperimentazione umana. Diritti violati/diritti condivisi. Franco Angeli, Milano, 2010;

N Engl J Med 2006; 355:1018-1028 September 7, 2006;

Opinion of the european group on ethics in science and new technologies to the european commission ethical aspects of clinical research in developing countries n. 17 4th February 2003;

Participation of racial/ethnic groups in clinical trials and race-related labeling: a review of new molecular entities approved 1995-1999, J. Natl. Med. Assoc. 93, 2001;

Petryna A. Ethical variability: drug development and globalizing clinical trials, American Ethnologist, 2005;

Population genetic structure of variable drug response, Nat Genet 29, 265-269, 2001;

Race and genomics N. Engl. J. Med. 348, 1166-1170, 2003;

Sharma D. Outsourcing Big Pharma. Health affairs, 2010;

Singh M. Should clinical trials be outsourced? Time, 7 Agosto 2008;

Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation”, BMJ;

The case for a US prospective cohort study of genes and environment Nature 429-475-477, 2004;

The Lancet, 368, 2006;

The price of innovation: new estimates of drug development costs, Journal of Health Economics 22, 2003;

Trachoma: global magnitude of a preventable cause of blindness, Silvio Paolo Mariotti, Donatella Pascolini and Jennifer Rose-Nussbaumer, British Journal of Ophthalmology, 30 December 2008;

WHO Medications Strategy, countries at the core 2004-2007, Ginevra 2004;

Will tomorrow's medicines work for everyone? Nature Genetics vol 36, number 2004;

Working document- Draft guide for research ethics committee members; Council of Europe, 2009.