

**Congresso internazionale per studenti e giovani professionisti dell'area biomedica
Con innocenza e con purezza custodirò la mia vita e la mia arte. Realtà o utopia?**

Roma, 23-24 ottobre 2010

Policlinico Universitario "Agostino Gemelli"

Il sessione

ETICA DELLA RICERCA: LUCI ED OMBRE

Ricerca scientifica: far west o laboratorio di progresso sociale?

Etica della ricerca: focus sulla ricerca farmaceutica

Gianluca Conversa

L'argomento dell'etica della ricerca è oltremodo vasto, pertanto abbiamo pensato di cominciare ad occuparci di un tema già di per sé molto complesso: la genesi del farmaco.

Spesso nella nostra pratica clinica ci poniamo degli interrogativi: quale tra questi 2 farmaci dò al tal paziente, sono certo dell'efficacia di questo farmaco, lo tollererà bene, a parità di costo ci sarà un farmaco più efficace?

Ma probabilmente poche volte ci poniamo il problema più alla base:

“qual è il criterio con cui viene sperimentata una molecola? Quali sono le molle che spingono un'azienda o un ricercatore a studiare un farmaco per una data malattia? Quali sono le priorità? “

E ancora: “quali sono (e se vi sono!) i principi etici che guidano la ricerca del farmaco? Sono sempre rispettati? Il paziente che ruolo riveste all'interno della ricerca medica?”

E poi: noi basiamo le nostre attuali conoscenze mediche principalmente (non solo) sull'evidence based medicine... ma siamo sempre sicuri che il dato scientifico che viene descritto sia completamente affidabile? Siamo sempre sicuri che il risultato sia esente da bias o sia stato in qualche modo pilotato, più o meno consapevolmente, dal ricercatore o dall'azienda? E se in qualche caso ciò è avvenuto, rischiamo di affidarci a studi non affidabili nell'esercizio della nostra pratica medica? In altre parole: ci fidiamo ciecamente di ciò che viene dalla letteratura medica? Come possiamo fare per assicurarci che gli studi sul farmaco abbiano un filo guida comune, l'etica, che permetta di contribuire alla conoscenza scientifica e che abbia come obiettivo finale il benessere dell'uomo?

VIDEO INTERVISTE

Nascita della ricerca farmaceutica

Fin dall'antichità l'uomo ha cercato di comprendere le proprietà di sostanze e prodotti naturali ricercandone gli effetti curativi. Dopo secoli di tentativi, spesso accompagnati da un alone di leggende e superstizioni, il metodo scientifico applicato alla farmacologia ha cominciato a muovere i suoi primi passi nel 1600, quando alcuni scienziati hanno iniziato a sperimentare farmaci sugli animali ed effettuano i primi studi clinici controllati, come quello di James Lind, che riesce a dimostrare l'effetto benefico degli agrumi nei pazienti affetti da scorbuto. Agli inizi del XIX secolo William Thomas Green Morton, dentista di Boston, inventa l'anestesia generale. Morton scopre che l'etere fa cadere il paziente in uno stato di sonno profondo, che consente al chirurgo di operare senza provocare dolore. Nel 1817, un farmacista di Hannover, Friedrich Serturmer isola e identifica per la prima volta la morfina. Circa 10 anni dopo viene sintetizzata in laboratorio la prima molecola organica e questo evento segna la nascita della moderna farmacologia e delle industrie farmaceutiche.

Nascita dei primi enti regolatori

Con l'inizio del XX secolo, diventa sempre più chiara la necessità di istituire organismi di controllo sia per lottare contro i prodotti pericolosi o inefficaci, sia per sottoporre a verifica tutte le specialità farmaceutiche che l'industria comincia a produrre e mettere in commercio, fino a quel tempo, senza un controllo ufficiale. Negli Stati Uniti nasce nel 1906, la *Food and Drug Administration* (FDA), l'organismo che ancora oggi regola la messa in vendita di farmaci e alimenti. In Europa, la Francia e la Svizzera sono i primi Stati a darsi una regolamentazione a tal proposito. Dopo le aberranti sperimentazioni condotte nei campi di concentramento nazisti, la comunità internazionale, per la prima volta nella storia, decise di redigere un documento in cui porre limiti precisi alla sperimentazione sull'uomo. Era il 1947. I massimi esperti a livello mondiale scrissero quello che da allora viene chiamato il Codice di Norimberga. Esso nasce dalle carte del Processo che si è svolto nell'omonima città contro i medici nazisti che hanno perpetrato sperimentazioni nei campi di sterminio. Il Codice traccia una linea di divisione tra sperimentazione lecita e tortura. La sperimentazione lecita avviene quando il soggetto volontariamente dà il proprio consenso ad essere sottoposto ad un esperimento, dopo essere stato informato su:

- Il fine per cui viene effettuato l'esperimento;
- la durata dell'esperimento;
- i limiti che potrebbe avere o quel tipo di terapia;

- le possibili conseguenze a cui potrebbe andare incontro.

Con tale codice si afferma che “il consenso volontario del soggetto è assolutamente necessario”.

Il secondo articolo recita che “L'esperimento dovrà essere tale da fornire risultati utili al bene della società, e non altrimenti ricavabili con altri mezzi o metodi di studio; la natura dell'esperimento non dovrà essere né casuale né senza scopo”. Viene da chiedersi se i nostri esperimenti oggi sono tutti finalizzati al bene della società o ad altri interessi. Oggi il principale documento che regola l'eticità delle sperimentazioni nell'uomo è la Dichiarazione di Helsinki, redatta nel 1964. Il documento regola i diritti degli esseri umani coinvolti nella sperimentazione dei farmaci.

Se la Dichiarazione di Norimberga elenca principi di base a tutela degli individui coinvolti negli esperimenti, e costituisce quindi una sorta di “Costituzione” della materia, la Dichiarazione di Helsinki entra nei dettagli tecnici. Comunque la necessità di un consenso del paziente come requisito pieno e non sostituibile da altre forme di legittimazione, nonché la necessità di porre delle leggi ben precise nella regolazione della sperimentazione sull'uomo è una conquista ancora *in fieri*, con un percorso non uniforme nei vari Paesi.

In Italia, oltre alle dichiarazioni internazionali, sono in vigore le norme di Buona Pratica Clinica, in cui sono indicati criteri e principi da seguire per condurre le sperimentazioni cliniche. I pazienti hanno il diritto di esprimere la propria adesione allo studio firmando un documento, il cosiddetto “consenso informato”, soltanto dopo aver ricevuto tutte le informazioni necessarie. Al paziente viene, inoltre, riconosciuto il diritto alla riservatezza (privacy) sui dati raccolti e il diritto di conoscere chi gestisce i propri dati clinici. Ogni paziente può decidere di dare o negare il proprio consenso alla partecipazione senza ripercussioni sul diritto di essere curato. Non è inoltre tenuto a dare spiegazioni in caso di rifiuto o di abbandono del progetto. In ogni caso, ha il diritto di ricevere la migliore terapia al momento disponibile.

I diritti di coloro che partecipano agli studi clinici dovrebbe essere garantiti dalla presenza dei comitati etici. Ogni grande istituzione ospedaliera, universitaria o di ricerca ne ha uno.

Sono composti in genere da 12-15 membri, di cui due clinici, un biostatistico, un farmacologo, un esperto di materie giuridiche, un medico di medicina generale o un medico della Asl, un bioetico, un infermiere e un membro laico (rappresentante delle associazioni di pazienti). Ci sono poi rappresentanti dell'istituzione presso cui viene

condotto lo studio e altri osservatori che di volta in volta possono essere coinvolti, in caso di necessità specifiche, in qualità di esperti esterni.

Prima di iniziare una sperimentazione con un nuovo farmaco o un trattamento sulle persone è necessaria l'approvazione di un comitato etico. Attualmente sono circa 300 i comitati etici registrati.

I comitati etici devono valutare:

- l'eticità dello studio e la scientificità del protocollo di sperimentazione incluse le eventuali novità apportate dallo studio;
- la necessità e l'opportunità della sperimentazione a fronte della documentazione fornita all'inizio dello studio, le modalità secondo cui viene condotto, le modalità di ottenimento del "consenso informato";
- la fattibilità dello studio;
- il rispetto delle norme di Buona Pratica Clinica;
- gli aspetti etici che riguardano il paziente: il tipo e la qualità delle informazioni, la tutela del paziente e la tutela della privacy.

Come sta cambiando il panorama della ricerca farmaceutica negli ultimi anni

Maria Paola Barbaro

In nessun settore come in quello del farmaco è così stretto il rapporto tra qualità dei prodotti e qualità della vita, tra sviluppo economico e benessere dei cittadini.

Le imprese del farmaco sostengono per più del 90% la ricerca farmacologica. Questo significa che le aziende farmaceutiche da un lato svolgono un ruolo fondamentale per lo sviluppo, la sperimentazione di nuovi farmaci e la promozione di studi sulla fisiopatologia e la cura delle malattie, dall'altro possono influenzare in maniera negativa la ricerca scientifica, qualora gli interessi economici vengano anteposti alla necessità di salvaguardare il bene comune. Negli ultimi decenni l'industria farmaceutica ha acquistato un controllo senza precedenti sulla valutazione dei suoi stessi prodotti. Le compagnie farmaceutiche finanziano molte ricerche cliniche e sono stati dimostrati casi in cui esse sono intervenute in maniera scorretta sui risultati delle ricerche da esse stesse finanziate per far apparire i farmaci da loro prodotti migliori e più sicuri.

Il problema, quindi, non è tanto la sponsorizzazione in se stessa, ma il modo in cui essa avviene. Prima del 1980, l'industria finanziava istituzioni accademiche dando ai ricercatori totale responsabilità del progetto finanziato. I ricercatori disegnavano lo studio, analizzavano e interpretavano il dato, scrivevano il paper e decidevano come e

dove pubblicare i risultati. Generalmente né i ricercatori, né l'istituzione in cui essi lavoravano avevano altre connessioni finanziarie con la casa farmaceutica che aveva sponsorizzato lo studio. In anni recenti, al contrario, le compagnie che forniscono il finanziamento sono intimamente coinvolte in ogni aspetto della ricerca dei loro prodotti. Esse spesso disegnano gli studi, eseguono l'analisi, scrivono il paper e decidono se, quando e su quale rivista pubblicare il lavoro. In alcuni trial multicentrici, gli autori possono addirittura non avere accesso ai loro stessi dati. In alcuni casi estremi, dunque, i ricercatori sono diventati niente più che braccia da lavoro, destinati unicamente a sostenere il paziente e a raccogliere dati in accordo a quanto deciso dall'azienda farmaceutica.

Questi fenomeni sono ormai stati ampiamente descritti dalla letteratura e stanno divenendo via via più diffusi. E' bene però ricordare che non rappresentano la totalità dei casi. Nella mia breve vita lavorativa ho potuto fare esperienza del "vecchio" modo di fare ricerca. In laboratorio, infatti, collaboro attivamente ad un progetto sponsorizzato da una industria farmaceutica, che ha lo scopo di indagare l'effetto di un tipo di insulina sui precursori di adipociti di tessuto adiposo sottocutaneo e omentale. Il progetto è stato pensato dal mio Professore e dai suoi collaboratori più stretti e ha ricevuto la sponsorizzazione affinché venisse condotto nel nostro laboratorio. Gli esperimenti sono stati interamente ideati e realizzati da noi, noi abbiamo effettuato l'analisi e noi stiamo scrivendo il paper e deciso la rivista cui inviarlo. In questi due anni mai abbiamo subito interferenze di alcun tipo da parte della casa farmaceutica.

Oltre alla sponsorizzazione del progetto, i ricercatori hanno spesso anche altre connessioni finanziarie con gli sponsor della loro ricerca. Essi spesso si prestano, dietro compenso, ad essere esperti o relatori in convegni medici. Una recente review ha evidenziato come circa i due-terzi delle istituzioni mediche accademiche hanno interessi nelle compagnie che sponsorizzano le loro stesse ricerche, e uno studio delle cattedre dei dipartimenti delle scuole di medicina ha evidenziato in circa i 2/3 dei casi vi sono entrate del dipartimento fornite dalle case farmaceutiche e che in circa 3/5 dei casi i detentori della cattedra avevano introiti personali. Esistono delle linee guida di ciascuna casa farmaceutica che dovrebbero regolare il conflitto d'interesse, ma sono in genere piuttosto permissive e facilmente by-passate.

Un esempio? Recentemente un Repubblicano di alto grado della Senate Finance Committee, ha dichiarato che il Dr A. Schatzberg, direttore del dipartimento di psichiatria di Stanford e presidente dell'American Psychiatric Association, controllava più di 6 milioni di dollari

in azioni nella Corcept Therapeutics, una compagnia di cui era cofondatore e che stava sviluppando il mifepristone per il trattamento della depressione psicotica. Nello stesso tempo il dr. Schatzberg era il principal investigator di un grant del National Institute of Mental Health sullo studio del mifepristone nella depressione. Si è creata così, una classica situazione di conflitto d'interesse, in cui la stessa persona da un lato aveva interessi nella produzione di un determinato farmaco, dall'altro doveva essere responsabile della conduzione di uno studio sullo stesso farmaco. (3)

Per avere un'idea su come si realizza oggi il rapporto tra i medici, i ricercatori, gli informatori scientifici da un lato e le aziende farmaceutiche dall'altro, nonché sul modo in cui vengono percepiti alcuni temi etici legati allo sviluppo preferenziale dei farmaci ed alla loro commercializzazione, abbiamo realizzato un questionario destinato a medici, ricercatori e informatori. Esso è stato distribuito in diversi centri italiani, universitari e non universitari, con un totale di 180 medici, 62 ricercatori nell'area biomedica e 69 informatori farmaceutici. Vi presentiamo nel corso della nostra chiacchierata, alcuni dei risultati ottenuti in questa nostra ricerca.

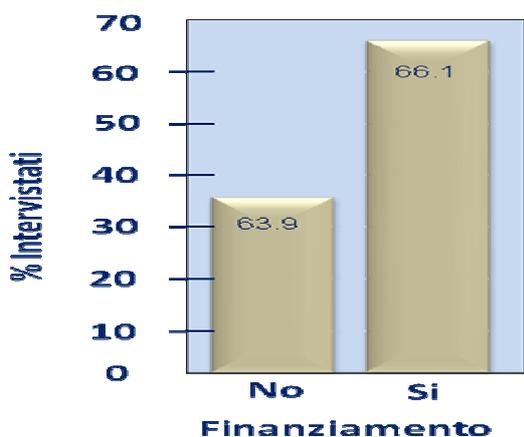


Figura 2. Domanda 6. **Ha mai partecipato ad un progetto di ricerca promosso e finanziato da un'azienda farmaceutica?**



Figura 3. Domanda 7. **Se la sua risposta alla domanda 6 è Sì, vi è stata totale trasparenza e libertà nella gestione di tale progetto?**

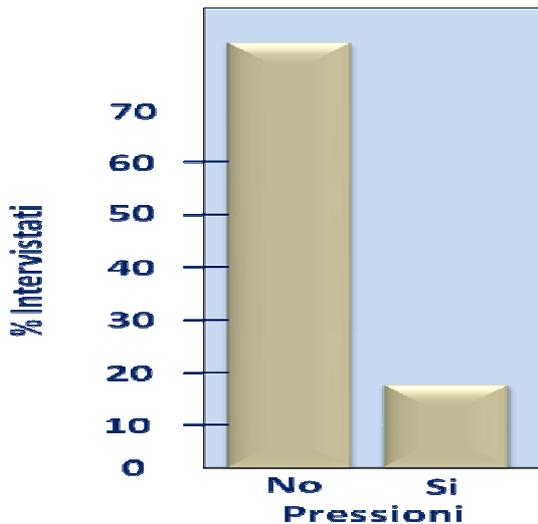


Figura 4. Domanda 17. **Ha mai subito pressioni, anche se non esplicite, ad adattare il risultato di una sua ricerca per favorire interessi di parte?**

Come potete vedere circa il 66% dei ricercatori da noi raggiunti ha lavorato ad almeno un progetto finanziato da una casa farmaceutica e, in una buona percentuale di casi, ma non in tutti, questo rapporto è stato vissuto senza particolari ingerenze da parte dell'azienda sponsor.

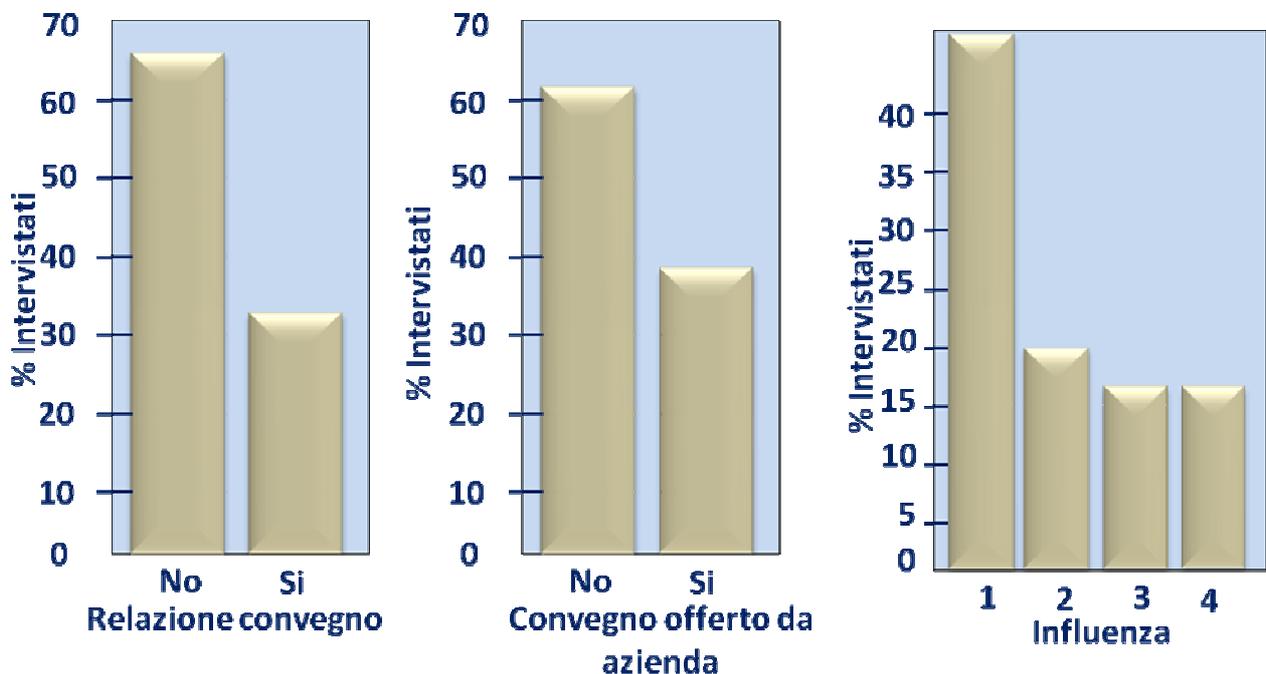


Figura 5. Domanda 14. **Le è stata mai offerta la partecipazione ad un convegno scientifico da un'azienda farmaceutica o di prodotti biomedici?** Domanda 15. **Le è mai stato proposto di fare da relatore per un convegno o riunione scientifica da essa organizzata?** Domanda 16. **Se si, quanto ritiene che ciò abbia influenzato la sua serenità e obiettività di ricercatore?** (valore da 1 a 5 passando da 1= per niente a 5= moltissimo)

poche le persone che beneficiano di tali opportunità e che tra queste prevale la percezione che tale beneficio non influenzi l'obiettività del ricercatore.

Veniamo ora ad un nuovo aspetto. Non parliamo solo di etica nella sperimentazione del farmaco, ma anche di etica nel modo in cui i farmaci vengono presentati e commercializzati.

Il finanziamento di programmi di ricerca e di produzione della conoscenza scientifica è diventata un strategia fondamentale di marketing per l'industria. La ricerca farmaceutica è condizionata dalla necessità di combattere specifiche patologie e di legittimare scientificamente l'utilizzo dei farmaci, attraverso ricerche che in maniera scientifica e appropriata dimostrino l'efficacia di nuovi farmaci per la specifica indicazione in questione. Per questo bisogno, e con lo scopo di influenzare le vendite, l'industria farmaceutica ha sviluppato molteplici strategie, oggi definite come disease-mongering, ovvero mercificazione della malattia.

In uno studio del 2006, Payer ha identificato dieci tecniche per manipolare i risultati di una ricerca scientifica (4). Non possiamo soffermarci su tutte, ma ne citiamo solo alcune, con relativi esempi.

1° esempio: PFIZER E VIAGRA

Il Viagra rappresenta un classico esempio di disease mongering, in cui, sotto lo stimolo rappresentato dall'interesse economico dalle aziende farmaceutiche, un farmaco sviluppato per persone con un reale problema medico è stato venduto ad una popolazione molto più ampia e perfettamente sana. La campagna finanziata dalla Pfizer ha avuto come primo scopo quello di rendere la gente sempre più consapevole del problema della disfunzione erettile, considerando, almeno inizialmente, il Viagra con un'unica indicazione, ovvero il trattamento di una patologia. Successivamente l'industria farmaceutica in questione ha spostato la sua attenzione su tutti i consumatori, ampliando così il mercato... e il risultato è quello che tutti conosciamo. Quello che noi ci chiediamo è: se le scarse risorse economiche vengono utilizzate per farmaci o procedure che sono utili, ma non indispensabili, come possono altre terapie essere finanziate in maniera adeguata? E vedremo tra poco quante patologie, solo per il fatto di non interessare il mondo occidentale o di coinvolgere una piccola fetta della popolazione non ricevono adeguati finanziamenti (5).

2° esempio: “pandemia” della influenza da H1N1

Il secondo caso di disease-mongering è altrettanto famoso e, direi, spinoso ... a denunciarlo è stato Wolfgang Wodarg, il presidente tedesco della commissione Sanità del

Consiglio d'Europa, che ha accusato le industrie farmaceutiche di aver influenzato la decisione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità di dichiarare la pandemia nel corso della diffusione, nello scorso anno, del virus H1N1 (6). Wodarg, medico ed epidemiologo, ha denunciato le multinazionali del farmaco di aver accumulato "enormi guadagni" senza alcun rischio finanziario, mentre i governi di tutto il mondo prosciugavano i magri bilanci sanitari spendendo milioni nell'acquisto di vaccini contro un'infezione che in realtà era poco aggressiva. Wodarg ha fatto approvare una risoluzione nel Consiglio d'Europa che chiedeva un'inchiesta sul ruolo delle case farmaceutiche. Nello scorso giugno il Consiglio d'Europa si è espresso in merito affermando che "L'allarme sulla pandemia di influenza A/H1N1 è stato uno spreco di denaro pubblico e un ingiustificato allarmismo sui rischi corsi dai cittadini europei". Nel documento si critica duramente la gestione della pandemia da parte dell'Oms, ma anche delle agenzie dell'Ue e dei governi nazionali. Il Comitato ha evidenziato la grave mancanza di trasparenza nel processo che ha portato alla dichiarazione della pandemia nonché nella diffusione delle informazioni necessarie per fugare i dubbi sul conflitto di interesse di alcuni esperti che collaborano con l'Oms e altre istituzioni ma allo stesso tempo anche con le industrie farmaceutiche produttrici del vaccino.(7)

L'interesse economico spinge alla sponsorizzazione di studi e articoli scientifici allo scopo di diffondere conoscenze che inducano alla vendita di specifici prodotti farmacologici. A questo scopo, spesso le aziende investono più sulla quantità di pubblicazioni, che non sulla qualità delle stesse. Vi è, inoltre, una tendenza ad enfatizzare quegli studi che abbiano avuto un esito positivo, piuttosto che quelli in cui il farmaco sponsorizzato non abbia dimostrato un'efficacia o una sicurezza pari ad altri già commercializzati.

3° esempio: gabapentin

Il disegno dei trial clinici richiede la necessità di specificare gli obiettivi primari e secondari dello studio. Sebbene possa essere legittimato un cambiamento degli obiettivi primari nel corso dello studio, una buona pratica della ricerca prevede che la procedura con cui vengono prese tali decisioni, il tempo dell'eventuale cambiamento e le ragioni del cambiamento siano chiaramente documentate in un protocollo e nel piano di analisi statistica e che tali cambiamenti siano descritti nei report pubblicati del trial. Tutte le modifiche effettuate agli obiettivi primari dopo il completamento dei test statistici costituisce un bias di comunicazione dei dati (*reporting bias*), specialmente quando questo venga fatto al fine di documentare risultati apparentemente positivi quando l'analisi degli outcome primari non aveva dato buoni risultati. Sebbene sia stato descritto

che *reporting bias* si verificano indipendentemente dalla fonte dei finanziamenti, essi sembrano essere molto più frequenti in studi finanziati dalle case farmaceutiche. Riportiamo l'esempio del gabapentin (Neurontin, Pfizer), di cui Vedula ed altri hanno esaminato i clinical trial cui l'azienda ha fatto riferimento per sostenere il suo uso per la profilassi dell'emicrania, per i disturbi bipolari, per il dolore neuropatico e nocicettivo (8). Gli outcome descritti nei lavori pubblicati sono stati comparati con quelli descritti nei documenti di ricerca interni della casa farmaceutica finanziatrice. Più della metà degli studi inclusi nell'analisi non era stato pubblicato in versione completa. In 7 dei 9 trials che erano stati pubblicati per intero, era stato riportato un outcome primario statisticamente significativo e per più della metà di questi l'outcome primario specificato nel report pubblicato differiva da quello originariamente descritto nel protocollo. Frequentemente si osserva anche una differenza tra gli outcome secondari presenti nell'articolo pubblicato e nel protocollo originario. Vedula ha evidenziato come tutte le modifiche apportate fino alla presentazione del farmaco, hanno avuto come risultato finale quello di consegnare alla letteratura medica l'efficacia del gabapentin per indicazioni non approvate. Desta particolare allarme il riscontro che l'outcome primario (ovvero la misura principale dell'efficacia del farmaco in tali indicazioni) è stato spesso riportato inaccuratamente. Altri studi, condotti da diversi autori per differenti farmaci, hanno dimostrato gli stessi bias e naturalmente, la presenza di queste ambigue pratiche di pubblicazione dei dati non incontra standard etici per la ricerca clinica e pone seri dubbi sulla capacità di mantenere l'integrità della conoscenza scientifica.

Grande importanza, ai fini della conoscenza scientifica, riveste anche l'informazione scientifica sul farmaco, con particolare riferimento al rapporto tra medici ed informatori scientifici. La qualità dell'informazione dipende molto dalla qualità del rapporto tra informatore e medico, nonché dalla onestà con cui vengono riportati i dati. Contribuiscono all'aggiornamento anche convegni organizzati da uno o più case farmaceutiche. Ci siamo chiesti se fosse percezione comune (oltre che la nostra) quella di assistere a convegni che in maniera più o meno evidente, avessero come scopo quello di promuovere o sponsorizzare farmaci o device medicali.

Finora abbiamo visto esclusivamente Medici possibili questioni etiche che si possono presentare alla ricerca scientifica. Vediamo ora l'impressione che tra gli scopi preminenti dei medici e degli informatori scientifici vi sia la pubblicizzazione di farmaci, materiale di laboratorio o altro?



posto domande sulla correttezza delle loro ricerche a decine di ricercatori, più o meno giovani, il cui lavoro era finanziato dai National Institutes of Health, un' istituzione di ricerca pubblica. Moltissimi, fra i 3.247 che hanno risposto, hanno dichiarato di avere, in qualche misura, truccato le ricerche. Almeno un terzo ha ammesso di non avere rispettato certe regole etiche negli studi clinici o di aver « coperto » colleghi che utilizzavano dati falsi, o di avere proposto interpretazioni non corrette dei dati stessi. Soltanto una piccolissima percentuale, lo 0,3%, ha confessato di avere completamente falsificato uno studio o di avere copiato un lavoro da altri. Un buon 15% ha dichiarato di avere modificato il progetto, la metodologia o i risultati per la pressione degli sponsor commerciali. Un altro 15% ha rivelato di avere modificato i risultati perché istintivamente non li giudicava veritieri. E oltre il 27% ha detto di non tenere una documentazione dei progetti di ricerca. In America circola un detto nel mondo scientifico: “*publish or perish*” , pubblica o perisci. Il ricercatore che non pubblica perde visibilità. Il ricercatore che non pubblica perde occasioni di finanziamento. Lo scopo delle pubblicazioni, come in parte si evince anche dai risultati del nostro questionario è spesso quello di ottenere prestigio nella comunità scientifica e finanziamenti per i propri studi. L'etica passa in secondo piano.

Come possiamo noi porre rimedio a questa “disattenzione” nei confronti dei temi etici? Un primo possibile rimedio è quello di non assumere in maniera acritica tutte le informazioni che ci vengono fornite (dalle riviste, così come dai relatori di un convegno o dagli specialisti di un prodotto farmaceutico) e cominciare a verificare ogni contributo partendo dalle fonti degli stessi.

Tre autori M.A Weingarten, M Paul, L. Leibovici si sono posti il problema di trovare un metodo attraverso il quale stabilire l'eticità dei trial e degli studi clinici presentati in review sistematiche. Sebbene infatti, a partire dal processo di Norimberga e dalla Dichiarazione di Helsinki siano stati stabiliti degli standard etici da rispettare, molti studi clinici non si attengono a tali standard o non riportano se si siano attenuti o meno (ad esempio non riportano se sia stato o meno acquisito un consenso informato). Non ci soffermiamo in questa sede sul modo in cui gli autori suggeriscono di verificare l'eticità di un trial (trovate riassunti in questa slide i punti principali e potete verificarli voi stessi sull'articolo pubblicato su BMJ nel 2004) (9), ma piuttosto sul perché sia importante includere considerazioni etiche tra i parametri di valutazione di trial nelle review. Una prima ragione è quella di aumentare la consapevolezza nella comunità scientifica della necessità di elevati standard etici nella ricerca sugli uomini. Tale consapevolezza incoraggerebbe anche i reviewers ad identificare quegli studi occasionali che sono così non

etici da porre dei dubbi sulla moralità dell'uso dei risultati degli stessi studi. Una seconda motivazione si basa sulla dimostrazione che informazioni concernenti la qualità etica si sovrappongono in maniera significativa con informazioni centrali quali la validità, l'affidabilità e la possibilità di generalizzare i risultati di una ricerca clinica. In una review di ben 767 trial controllati e randomizzati pubblicati tra il 1993 e il 1995 su NEJM, Lancet, BMJ e JAMA si è osservato che i trial con una elevata qualità metodologica erano anche quelli che con maggiore probabilità fornivano informazioni riguardo gli aspetti etici del loro trial. Si potrebbe quindi concludere che i risultati dei trial in cui viene espressa una maggiore sensibilità ai problemi etici siano anche quelli più affidabili scientificamente (10).

Infine volevamo entrare in un contesto più ampio, globale (ci aiuterà a far questo il Prof. Santi) e considerare la frattura tra bisogni di salute e i dettami del capitalismo in un contesto globale. L'enorme investimento di risorse in farmaci "altamente redditizi" si traduce in una minore attenzione allo sviluppo di farmaci per popolazioni con un minore "potere di acquisto" (mi riferisco in particolare ai popoli del sud del mondo e a pazienti affetti da malattie rare). Da un punto di vista strettamente medico, i bisogni di un bimbo che soffre di malaria nell'Africa sud-Sahariana dovrebbe avere la priorità rispetto ad un italiano di mezza età che soffre di perdita di capelli. Attraverso il prisma del capitalismo, invece, l'uomo calvo ha un valore d'acquisto maggiore rispetto al bimbo africano. Jurgen Drews, dirigente medico di una delle principali industrie farmaceutiche, si è anche qualificato come particolare conoscitore delle interrelazioni tra etica della ricerca scientifica e mercato del profitto. Egli stesso ha affermato come negli ultimi anni un'ossessiva attenzione ai profitti e l'aumento dei costi del rilancio dei nuovi prodotti, hanno portato le compagnie farmaceutiche a dirigere i loro sforzi della ricerca principalmente verso farmaci detti "me too remedies", ovvero farmaci diretti verso patologie notevolmente diffuse come l'ipercolesterolemia e l'ipertensione per le quali, peraltro, esistono già numerose potenzialità terapeutiche. Drews propone, quale modello per superare queste emergenze mediche irrisolte, una serie di soluzioni, tra cui una maggiore collaborazione tra partner industriali intergovernativi e non governativi. Uno straordinario esempio di questo tipo di sforzi è stato lanciato dall'Institute for OneWorldHealth, guidato dalla dottoressa Victoria e finanziato dalla Bill e Melinda Gates Foundation. L'Institute for OneWorldHealth accetta donazioni dalle industrie di diritti di brevetto e il servizio volontario di scienziati per sviluppare farmaci che possono essere utili

nel sud del mondo. In cambio, le compagnie possono ottenere riduzioni nelle tasse e guadagnare in relazioni pubbliche positive.

Ancora, bisogna ricordare che, in seguito all'aumento degli input relativi alla necessità di una ricerca più etica, molte compagnie farmaceutiche hanno cercato di devolvere parte dei loro profitti nella ricerca sia di farmaci per malattie dei Paesi in via di sviluppo, sia per le malattie rare.

Abbiamo fatto una piccola ricerca ed ecco qui di seguito solo alcuni esempi:

- Merck Sharp and Dohme: Cecità fluviale (Oncocercosi)
- Sigma-tau: malaria
- Novonordisk: emofilia, World Diabetes Foundation (impegno nel promuovere la conoscenza e la terapia del diabete nei paesi in via di sviluppo)
- Boehringer ingelheim italia spa: finanziamento del progetto DREAM (Drug Resource Enhancement against AIDS and Malnutrition), il programma di controllo, prevenzione e trattamento dell'infezione da HIV e di lotta alla malnutrizione nei paesi in via di sviluppo
- Bristol - Myers: finanzia un programma, nato nel 1999 che promuove la ricerca, la formazione delle comunità e il supporto per le popolazioni dell'Africa colpite dalla piaga dell'HIV/AIDS.

Esemplare è il caso della Merck e della oncocercosi. Si tratta di una terribile patologia che colpisce circa 80 milioni di persone nelle aree più povere dell'Africa, del Medio Oriente e dell'America latina, che determina prurito irrefrenabile e, tra le complicanze maggiori, cecità. Nel 1970 il dott. Campbell, uno scienziato della Merck, cominciò ad effettuare ricerche per sviluppare un farmaco per la cecità fluviale. La Merck vinse un premio per aver devoluto risorse sostanziose per sviluppare il farmaco, senza peraltro avere grandi prospettive di un ritorno economico. L'ivermectina, il farmaco sviluppato dalla Merck per combattere l'oncocercosi ha rivelato successivamente potenza ed efficacia contro una ampia varietà di parassiti animali, consentendo così alla Merck di avere contemporaneamente un mercato no-profit e un certo ritorno economico. Probabilmente tutti noi oggi dovremmo ricordare le parole di George W. Merck, il fondatore dell'omonima casa farmaceutica, che nel 1959 disse: "We try never to forget that medicine is for the people. It is not for the profits. The profits follow, and if we have remembered that, they have never failed to appear. The better we have remembered it, the larger they have been."

Bibliografia

- 1) Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 2003;289(4):454-465.
- 2) Campbell EG, Weissman JS, Ehringhaus S, et al. Institutional academic-industry relationships. *JAMA*. 2007;298(15):1779-1786.
- 3) University statement on Senate Finance Committee investigation on conflicts of interest in medical research: June 25, 2008. Stanford University. http://ucomm.stanford.edu/news/062508conflict_of_interest.pdf. Accessed July 2, 2008.
- 4) Payer L. Box The major disease-mongering tactics identified by Lynn Payer. Apud Tiefer L Female sexual dysfunction: a case study of disease mongering and activist resistance. *PloS Medicine*. 2006.
- 5) Lexchin J. Bigger and better: how pfizer redefined erectile dysfunction. *PloS Med*. 2006.
- 6) Disease mongering, come si inventa una malattia per vendere un farmaco. L'inchiesta Di *Benedetta Sangirardi*, http://www.affaritaliani.it/cronache/disease_mongering-invenzionemalattia51009.html
- 7) TGCOM mondo.
- 8) Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med*. 2009 Nov 12;361(20):1963-71.
- 9) Michael A Weingarten, Mical Paul, Leonard Leibovici Assessing ethics of trials in systematic reviews, *BMJ* 2004.
- 10) Ruiz-Canela M, Irala-Estevez J, Martinez-Gonzalez MA, Gomez-Gracia E, Fernandez-Crehuet J. Methodological quality and reporting of ethical requirements in clinical trials. *J Med Ethics* 2001;27:172-6