

Presidenza del Consiglio dei Ministri



**LA SPERIMENTAZIONE FARMACOLOGICA NEI PAESI
IN VIA DI SVILUPPO**

27 maggio 2011

INDICE

Presentazione.....	3
1. Premesse.....	5
1.1. Riferimenti bioetici e normativi	6
2. La sperimentazione internazionale come problema bioetico: dai principi generali ai criteri specifici.....	9
2.1. Giustificazione della rilevanza clinica della ricerca per il Paese ove si effettua la sperimentazione.....	10
2.2. Consultazione della comunità locale (community consultation)	11
2.3. Consenso informato	11
2.4. Segreto	12
2.5. Protezione della sicurezza e salute dei partecipanti.....	13
2.6. Sperimentazione di malattie trasmissibili e non trasmissibili	14
2.7. Uso del placebo	15
2.8. Doveri di solidarietà durante e dopo la sperimentazione	17
2.9. La “ecologia sociale”	18
2.10. Ruolo dei comitati etici	19
3. Raccomandazioni	20
Bibliografia essenziale	21

Presentazione

Nell'ambito della sperimentazione clinica che viene svolta nei Paesi in via di sviluppo, nel contesto della crescente globalizzazione della ricerca, si rende necessario porre una specifica attenzione sui criteri etici di riferimento affinché siano salvaguardati i beni e i valori umani fondamentali.

Emerge - anche in sede internazionale - la preoccupazione che la "delocalizzazione" della sperimentazione sia attivata per ridurre i costi e semplificare le formalità burocratiche, per reperire con maggior facilità e rapidità "corpi" da utilizzare, per penetrare in nuovi mercati. Il rischio è che gli interessi commerciali possano nascondersi dietro gli interessi scientifici, traducendosi in forme di 'colonialismo' bioetico, di indebito sfruttamento a causa della differenza nelle conoscenze scientifico-tecnologiche e delle disuguaglianze economico-sociali oltre che culturali.

Il documento del CNB, partendo dall'analisi dei documenti e linee guida internazionali, sottolinea alcuni elementi di rilevanza etica. Il Comitato raccomanda che la ricerca sia orientata secondo un unico standard etico, quale condizione indispensabile per evitare ogni forma di discriminazione al fine di garantire la salute e la giustizia globale, riducendo le ineguaglianze. Sottolinea inoltre come la sperimentazione internazionale debba costituire un ambito specifico nel contesto di una più ampia promozione della difesa dei diritti umani fondamentali in senso globale, con particolare attenzione ai bisogni specifici per le popolazioni in condizione di particolare vulnerabilità. In questa direzione, il CNB ritiene necessario che la ricerca abbia un'adeguata giustificazione della rilevanza clinica per il Paese ove si effettua la sperimentazione, che sia avviato un processo di consultazione con la comunità, che siano accertate le modalità opportune di consenso informato e sia protetta la sicurezza e la salute dei partecipanti. Il Comitato ritiene che la ricerca debba evitare forme nascoste di coinvolgimento che 'approfitti' della scarsa consapevolezza o della condizione di bisogno e debba tenere in considerazione l'ecologia sociale' e in modo solidale i bisogni di salute della popolazione garantendo ai partecipanti della ricerca e auspicabilmente alla popolazione nel complesso un'adeguata assistenza anche dopo la sperimentazione. Particolare attenzione è posta sull'uso del placebo ritenuto di norma ingiustificabile quando esiste un trattamento disponibile e sulla costituzione di comitati etici locali.

Il Parere è stato redatto dai coordinatori del gruppo di lavoro Proff. Salvatore Amato, Silvio Garattini e Laura Palazzani, con il contributo dei Proff. Adriano Bompiani, Lorenzo d'Avack, Antonio Da Re, Marianna Gensabella, Laura Guidoni, Demetrio Neri e dei partecipanti al gruppo, Proff. Luisella Battaglia, Assunta Morresi, Monica Toraldo di Francia. Hanno offerto un prezioso contributo alla discussione le audizioni dei Proff. Zeno Bisoffi, direttore dell'Istituto di malattie tropicali dell'Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria" di Negrar (Verona) e Antonio Gioacchino Spagnolo, direttore dell'Istituto di Bioetica nella Facoltà di Medicina dell'Università Cattolica del S. Cuore di Roma.

Il documento è stato discusso nella plenaria del 27 maggio 2011, approvato all'unanimità dei presenti: Proff. Amato, Bompiani, Canestrari, Dallapiccola, Da Re, d'Avack, Di Pietro, Fattorini, Flamigni, Forleo, Garattini, Gensabella, Guidoni, Mancina, Neri, Nicolussi, Palazzani, Possenti, Proietti, Scaraffia, Toraldo di Francia. Il Dott. Di Segni e i Proff. Luisella Battaglia,

Assunta Morresi, Giancarlo Umani Ronchi, assenti alla seduta, hanno espresso la loro adesione.

Il Presidente
Prof. Francesco Paolo Casavola

1. Premesse

Il CNB ritiene rilevante soffermarsi, nell'ambito del crescente processo di globalizzazione, sui principi etici degli studi clinici transnazionali o internazionali multicentrici che coinvolgono il rapporto tra i c.d. "Paesi sviluppati" e i "Paesi in via di sviluppo".

I documenti internazionali utilizzano le espressioni "Paesi in via di sviluppo" o "Paesi del Sud" contrapposti rispettivamente ai "Paesi economicamente sviluppati" o ai "Paesi del Nord". Terminologie generiche e imprecise, in quanto comprendono realtà molto diversificate non semplicisticamente riconducibili ad una categoria univoca¹. Tuttavia, tali espressioni sono ormai entrate nel lessico comune² e per tutti è chiaro che ci si vuole riferire a quei Paesi o a quelle popolazioni particolarmente "vulnerabili"³ per diverse ragioni: culturali, sociali, politiche, giuridiche, religiose, ecc. prevalentemente riconducibili al sotto-sviluppo economico che rallenta il progresso scientifico e tecnologico e/o configura un diverso approccio in senso lato nei confronti del sapere scientifico, della ricerca e delle applicazioni della medicina. Tale condizione può essere vissuta da alcune popolazioni nelle diverse aree in modo stabile, da altre in modo contingente (a causa di epidemie, calamità naturali, carestie). La vulnerabilità riguarda anche quei Paesi, certamente non sotto-sviluppati economicamente, eppure non avvezzi alla sperimentazione e inconsapevoli delle regole etiche e giuridiche che la governano. Tale condizione espone alcune popolazioni, nel contesto della sperimentazione farmacologica, ad un considerevole rischio di sfruttamento in termini di persone, risorse e risultati.

Un'effettiva globalizzazione della ricerca garantirebbe un netto miglioramento quantitativo e qualitativo dell'orizzonte clinico di riferimento e aumenterebbe le condizioni di giustizia e di uguaglianza nella distribuzione dei farmaci. Purtroppo è emersa, con sempre maggiore frequenza a livello internazionale, la preoccupazione che la globalizzazione degli studi clinici nasconda soltanto una "delocalizzazione" o "esternalizzazione" della sperimentazione, per ridurre i costi e semplificare le formalità burocratiche, per reperire con maggior facilità e rapidità "corpi" da utilizzare, per penetrare in nuovi mercati. Una decina d'anni fa (dicembre 2000) il "Washington Post" ha pubblicato un'inchiesta divisa in sei parti su *The body hunters* (Angell, 2005) che denunciava le gravi carenze etiche di alcune forme di sperimentazione che

¹ Vi sono Paesi che, pur rientrando nella categoria "in via di sviluppo", hanno al loro interno avviato programmi di sperimentazioni con standard scientifici ed etici paragonabili nelle 'buone pratiche cliniche' ai "Paesi sviluppati". Si veda, come esempio, la sperimentazione vasta e impegnativa che ha coinvolto le strutture sanitarie di diverse nazioni africane riportata nella rivista "Lancet" 2010, vol. 376, November 13 (*Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial*). Di contro, vi sono "Paesi del Nord" ancora su queste tematiche "in via di sviluppo" (es. Paesi dell'ex Europa dell'Est e della Federazione russa).

² Cfr. bibliografia finale.

³ Non si fa riferimento alla 'vulnerabilità' quale condizione ontologica o condizione personale, bensì alla vulnerabilità quale condizione particolare vissuta da alcune popolazioni che, per diverse ragioni, possono essere esposte ad un'indebita manipolazione della loro autonomia nell'ambito della partecipazione alla sperimentazione.

non sarebbero mai state consentite negli Stati Uniti⁴ sia per la loro pericolosità, sia per la carenza di informazione: i pazienti non si rendevano conto di essere trattati come “*Guinea pigs*”. Questa espressione è ormai entrata all’interno del gergo bioetico per indicare, nella sua crudezza, l’emergere di una situazione di vulnerabilità (non limitata, comunque, ai Paesi in via di sviluppo), che lascia, a causa dei vuoti normativi o delle contraddizioni istituzionali, indifesi i più poveri tra i poveri e i più deboli tra i deboli⁵.

Da tutto ciò nasce il timore, di cui si fa interprete il CNB, che gli interessi commerciali possano nascondersi dietro gli interessi scientifici e possano prevalere sul rispetto dei diritti umani fondamentali, traducendosi in forme di colonialismo e imperialismo bioetico, di indebito sfruttamento e strumentalizzazione a causa della differenza nelle conoscenze scientifico-tecnologiche e delle disuguaglianze economico-sociali oltre che culturali.

1.1. Riferimenti bioetici e normativi

Per una adeguata valutazione del tema vanno considerati i seguenti documenti.

Nell’ambito dei documenti internazionali delle Nazioni Unite, la *Universal Declaration of Human Rights* (1948) agli artt. 1 e 2 fa riferimento alla dignità umana senza distinzione di razza e l’*International Covenant on Civil and Political Rights* (1966) all’art. 7 richiama al consenso informato nell’ambito dei trattamenti medici. Inoltre nella *Universal Declaration on Bioethics and Human Rights* dell’Unesco (2005) emergono i riferimenti alla dignità umana (art. 3), ai

⁴ Gli articoli prendevano spunto da un gravissimo caso avvenuto in Nigeria nel 1996. Approfittando dell’emergenza di un’epidemia di meningite batterica, era stato utilizzato un nuovo antibiotico da assumersi per via orale, il Trovan, ancora in corso di approvazione, privando i giovani pazienti della terapia standard per via endovenosa sulla cui efficacia non esistevano dubbi. Analogo sfruttamento delle condizioni di emergenza e di povertà era stato denunciato durante il disastro di Chernobyl.

⁵ Si rileva come negli ultimi anni si sia più che decuplicato il numero dei Paesi coinvolti nella ‘esternalizzazione’ dei trials clinici. Si calcola, per rendere l’idea del fenomeno, che più di un terzo dei farmaci immessi sul mercato americano siano stati sperimentati totalmente fuori dagli Stati Uniti (Glickman et al. 2009). Anche L’UNESCO ha denunciato la tendenza in Europa a reclutare *healthy volunteers*, provenienti da altri Paesi, come turisti per limitati periodi di tempo (Report of the International Bioethics Committee on Consent, 19 maggio, 2007, § 43). Sono sorte apposite organizzazioni internazionali, tra le quali alcune *Contract Research Organizations* (CROs), specializzate nell’organizzare, su commissione, la sperimentazione e il relativo reclutamento di pazienti in tutte le parti del mondo (Petryna, 2005) all’interno di una sorta di “economia della vitalità” (Rose, 2008, p. 54), che comprende ricerca scientifica e marketing, coinvolge multinazionali farmaceutiche e singole nazioni, determinando una singolare commistione tra regolamentazioni internazionali e normative nazionali, modelli etici universali e tradizioni locali. Il fenomeno della delocalizzazione della sperimentazione non è nuovo. Agli inizi del Novecento gli europei utilizzarono gli indigeni delle colonie per eseguire quegli esperimenti che non sarebbero stati consentiti in patria, mentre gli Stati Uniti ricorsero a Cuba (Chamayou, 2008). Ancora nel 1956, per affrettare i tempi della commercializzazione, la sperimentazione della contraccettione orale venne condotta a Portorico, Haiti e Città del Messico. Negli ultimi anni sono aumentate le denunce di reclutamento selvaggio di ‘corpi’, nei Paesi più poveri, e ciò sia per un positivo aumento della sensibilità culturale, sia anche per un negativo intensificarsi di fenomeni di sfruttamento, dovuti ad un notevole incremento degli interessi economici su tutto ciò che riguarda il ‘biocapitale’, dalla ‘pirateria genetica’ a scopo di brevetto alla raccolta di materiale genetico per le biobanche, dalla ricerca di organi, alla ricerca di ‘corpi’ su cui effettuare sperimentazioni con consensi fittizi o estorti per effetto dell’ignoranza o della povertà. Recentemente le sperimentazioni vengono prevalentemente effettuate nell’Europa orientale, nell’America latina e nei Paesi asiatici.

benefici diretti ed indiretti per i pazienti partecipanti alla ricerca (art. 4), al consenso informato (art. 6), al rispetto della vulnerabilità umana e integrità personale (art. 8), alla uguaglianza, giustizia ed equità (art. 10), alla non discriminazione (art. 11), al rispetto della diversità culturale (art. 12), alla solidarietà e cooperazione (art. 13), alla responsabilità sociale e alla salute come diritto fondamentale umano (art. 14), alla cooperazione internazionale (art. 24), favorendo la diffusione internazionale dell'informazione scientifica, la libera circolazione e la condivisione del sapere scientifico e tecnologico.

Tra i documenti europei va ricordata la *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine* del Comitato Direttivo di Bioetica del Consiglio d'Europa (1997) che sottolinea la dignità umana (art. 1), il primato dell'interesse e bene dell'essere umano sul solo interesse della scienza e della società (art. 2), l'equità di accesso alle cure (art. 3), il consenso libero ed informato (art. 5), la tutela delle persone che si prestano alla ricerca (artt. 16-17) e la *Barcelona Declaration on Policy Proposals to the European Commission on Basic Ethical Principles in Bioethics and Biolaw*, 1998) che propone quattro principi fondamentali per la bioetica e il biodiritto europei: autonomia, dignità, integrità e vulnerabilità.

La *Charter of Fundamental Rights* dell'Unione europea (2000) si appella alla dignità umana (art. 1), al diritto alla integrità della persona, al rispetto del consenso libero e al divieto di strumentalizzazione del corpo (art. 3). Importanti sono le norme di 'buona pratica clinica' (*good clinical practices*) che regolano la sperimentazione farmacologica nel mondo⁶ e che costituiscono uno standard di qualità scientifica ed etica che assicura l'accettabilità dei dati da parte delle autorità regolatorie, anche allo scopo di ridurre la duplicazione delle sperimentazioni, con la consapevolezza che queste comportano rischi inevitabili per i partecipanti; norme che hanno dato luogo ad una specifica *Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the Approximation of the Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Relating to the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use*⁷, recepita dalla normativa italiana con il Decreto 24 giugno 2003, n. 211 e n. 184⁸. *L'Additional Protocol concerning Biomedical Research* (2005)

⁶ Tali norme sono state implementate in Australia, Canada, nell'Unione Europea, in Giappone, nei Paesi del Nord Europa e negli Stati Uniti; nel 1995 sono stati raccolti in una Linea guida dell'OMS (World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 850, 1995, Annex 3 Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products).

⁷ L. 121/34 Official Journal of the European Communities 1.5.2001.

⁸ Cfr. anche *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, as amended*; *Directive 2003/94/EC of the European Commission of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use*; *Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency*; *Directive 2005/28/EC of the European Commission of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products*; *Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and the Council, as amended, on medicinal products for paediatric use*. Cfr. anche *Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (revision 2) as required by Article 18 of Directive 2001/20/EC*; *Detailed guidance on*

della *Convention on Human Rights and Biomedicine* (art. 29) si riferisce alla ricerca multicentrica e al dovere di applicare un unico standard di valutazione etica.

Nel contesto delle linee guida internazionali sono stati elaborati i criteri etici della sperimentazione con riferimento anche ai Paesi in via di sviluppo (*International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects* 2002), che hanno aggiornato le linee guida del 1993 del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaborazione con la World Health Organization (WHO); *Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, nella sua forma più recente elaborata dalla World Medical Association (adottata nel 1964, rivista nel 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008)⁹; Working Party for the Elaboration of *Guide for Research Ethics Committee Members* (CDBI, 2010, 1 rev. 2); *Barcelona Declaration on Policy Proposals to the European Commission on Basic Ethical Principles in Bioethics and Biolaw*, 1998).

Tra i rapporti e pareri di organismi nazionali vanno segnalati: il Rapporto del Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, *Human Subject Protection; Foreign Clinical Studies not Conducted under an Investigational New Drug Application*, Federal Register, vol. 73, n. 82, April 28 (2008); le linee etiche espresso nel parere *Ethical Aspects of Clinical Research in Developing Countries* dell'European Group of Ethics in Science and New Technologies, European Commission (2003); i concetti etici delineati nell'ambito dei pareri espressi da Comitati etici nazionali (National Bioethics Advisory Commission, *Ethical and Policy Issues in International Research: Clinical Trials in Developing Countries*, Report and Recommendations, Bethesda, Maryland, vol. I, 2001; Nuffield Council on Bioethics, *The Ethics of Research Related to Healthcare in Developing Countries*, 2002 e Comité Consultatif National d'Etique pour les Sciences de la Vie e de la Santé, *La coopération dans le domaine de la recherche biomédicale entre équipes françaises et équipes de pays en voie de développement économique. Rapport*, 1993).

the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (EudraVigilance – Clinical Trial Module) (revision 1) as required by Article 11, Article 17 and Article 18 of Directive 2001/20/EC; *Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use* (revision 1) as required by Article 8 of Directive 2001/20/EC; *Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial* (revision 2), as required by Article 9 (8) of Directive 2001/20/EC; *Detailed guidance on the European clinical trials database* (EUDRACT Database) as required by Article 11 and Article 17 of Directive 2001/20/EC, CT 5.1 Amendment describing the development of EudraCT Lot 1 for 1 May 2004 and CT 5.2 EudraCT core dataset.

⁹ Nel 2005 le due organizzazioni hanno creato un gruppo di studio per implementare le 'good clinical practices' nella ricerca farmacologica in corso nei Paesi con risorse limitate *Joint CIOMS/WHO Drug Development Research in Resource-limited countries: How to succeed in implementation of Good Clinical Practice Guidelines*, Draft CIOMS reperibile su http://www.cioms.ch/activities/frame_drugdeveloprpt14dec2005.htm. Cfr. anche European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *Guideline on Clinical Trials in Small Populations*, CHMP/EWP/83561/2005; *Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the Paediatric Population* (June 2006) e World Health Organization, *Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research* (Geneva, 2000) e la International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

Anche alla luce di tali indicazioni, il CNB esprime alcune considerazioni e raccomandazioni etiche.

2. La sperimentazione internazionale come problema bioetico: dai principi generali ai criteri specifici

Il fenomeno della delocalizzazione della sperimentazione non è nuovo, ma negli ultimi anni sono aumentate le denunce di reclutamento selvaggio di 'corpi', nei Paesi più poveri, e ciò sia per un positivo aumento della sensibilità culturale, sia anche per un negativo intensificarsi di fenomeni di sfruttamento, dovuti ad un notevole incremento degli interessi economici su tutto ciò che riguarda il 'biocapitale', dalla 'pirateria genetica' a scopo di brevetto alla raccolta di materiale genetico per le biobanche, dalla ricerca di organi¹⁰ alla ricerca di 'corpi' su cui effettuare sperimentazioni con consensi fittizi o estorti per effetto dell'ignoranza o della povertà. Molte sperimentazioni, come si è detto, vengono condotte nei Paesi più arretrati ai fini di ridurre i costi e abbreviare i tempi della ricerca, data la maggiore facilità nel reclutamento dei volontari, la minore burocrazia e la diversa regolazione per l'approvazione dei protocolli di ricerca. Recentemente le sperimentazioni vengono prevalentemente effettuate nell'Europa orientale, nell'America latina e nei Paesi asiatici.

Il presupposto, pertanto, da cui si deve muovere è che la sperimentazione sull'essere umano in questi Paesi, come anche in quelli del Nord, si può giustificare, in primo luogo, se si traduce in un autentico progresso conoscitivo nella capacità di curare gli esseri umani; e, in secondo luogo e contestualmente, se tale progresso viene realizzato attraverso un autentico percorso etico che minimizzi il maggior rischio che la sperimentazione biomedica e farmacologica nei Paesi in via di sviluppo sia condizionata da politiche economiche, connesse al mercato e al criterio dell'utile.

Il CNB ritiene che i principi etici generali della sperimentazione su soggetti umani¹¹ - riconosciuti nei documenti internazionali - debbano essere applicabili ovunque, senza fare una differenza tra aree più o meno sviluppate, affinché siano evitate disparità di trattamento ritenute eticamente inaccettabili in quanto lesive delle istanze di giustizia universale. Le sperimentazioni nei Paesi in via di sviluppo devono rispondere agli stessi standard scientifici ed etici dei Paesi sviluppati: nessuna deviazione o modifica è giustificabile sul piano dei principi.

Va comunque messa in evidenza la necessità che l'applicazione dei principi generali sia adattata alle esigenze dei diversi contesti, sulla base del principio, universalmente condiviso, che la sperimentazione nei Paesi in via di sviluppo deve essere primariamente orientata a rispondere ai reali bisogni di salute delle comunità o popolazioni nelle quali viene svolta. Nel campo della sperimentazione, come d'altronde in quello della salute, bisogna sapere incontrare 'l'altro' e garantirne le specificità culturali quando queste contribuiscono all'equilibrio sociale e alla crescita individuale di quel Paese. In realtà si tratta di affrontare i problemi tanto della ricerca quanto quelli dell'accesso alla tutela della salute a partire dai bisogni reali delle popolazioni vulnerabili, chiaramente più colpite da certe malattie e quindi con esigenze di salute specifiche. In alcuni Paesi, la povertà rende le popolazioni così

¹⁰ Cfr. CNB, *Mozione sulla compravendita di organi a fini di trapianto*, 18 giugno 2004.

¹¹ Cfr. CNB, *La sperimentazione dei farmaci*, 17 novembre 1992.

vulnerabili che di sovente le stesse esprimono i propri bisogni con difficoltà, rassegnazione se non addirittura con umiliazione.

In tali popolazioni, si tratta di seguire lo 'spirito' dei principi etici generali, visto che è concretamente e praticamente impossibile seguirli alla 'lettera'. Questo non significa accettare un 'doppio standard' etico: al contrario, significa ribadire che lo standard etico deve essere 'unico' al livello dei principi. Ciò che si rileva sul piano etico è che la contestualizzazione ed interpretazione specifica dei principi generali non deve determinare una riduzione delle esigenze fondamentali di tutela dell'essere umano. Tale riflessione etica 'aggiuntiva' si rende necessaria nei Paesi in cui condizioni di vita oggettive, come la povertà, la mancanza di accesso a servizi di base per la sopravvivenza e la salute, investono anche il campo dello sviluppo delle capacità intellettuali, costringendo le popolazioni in situazioni di analfabetismo, carenze educative, scarso livello di conoscenza scientifico-tecnologica e di elaborazione etica.

2.1. Giustificazione della rilevanza clinica della ricerca per il Paese ove si effettua la sperimentazione

Ogni sperimentazione farmacologica esige una giustificazione scientifica, in quanto i prevedibili benefici ottenibili devono essere superiori ai rischi ai quali si espongono i soggetti sui quali è effettuata la sperimentazione. Nell'ambito della sperimentazione internazionale, oltre alla rilevanza medico-scientifica in generale, va aggiunto un ulteriore criterio, a causa della particolare vulnerabilità della popolazione.

Sotto il profilo etico, la programmazione di una ricerca da parte di un ricercatore, equipe di ricercatori o organizzazioni di ricerca è pienamente giustificata se ha per oggetto patologie presenti solo nella popolazione sulla quale si effettua la sperimentazione, oppure quando tali patologie sono presenti sia nel Paese promuovente, sia nel Paese ospitante, in quest'ultimo in generale con maggior diffusione, morbilità, mortalità ed esiti invalidanti.

Non dovrebbero essere ammesse - dai poteri regolatori - sperimentazioni che hanno ricadute prevalenti in altri Paesi e non nel Paese dove la sperimentazione viene effettuata: la sperimentazione internazionale va considerata in via prioritaria in rapporto agli specifici interessi e alle priorità di salute delle popolazioni del Paese ospitante. E' indispensabile una valutazione preliminare dell'impatto della sperimentazione nel Paese ospitante, della diretta rilevanza della sperimentazione per l'acquisizione di conoscenze che possono migliorare le condizioni e i bisogni specifici di salute in tempi brevi o futuri di chi vi si sottopone, ma anche della popolazione in generale.

Le industrie farmaceutiche devono prima di tutto fare sperimentazione 'per' le popolazioni, che hanno il diritto di partecipare alla sperimentazione al fine di ottenere farmaci per la cura delle patologie per le quali hanno un interesse diretto. Possiamo dire, con Kant, che le popolazioni quale che sia la loro condizione economico-sociale-culturale devono essere considerate "sempre anche come fine" e mai "solo come un mezzo" per la sperimentazione. In questo senso il diritto alla cura della salute come tutela del bene oggettivo della persona deve essere considerato un diritto internazionale fondamentale.

2.2. Consultazione della comunità locale (*community consultation*)

E' indispensabile l'instaurazione di un dialogo tra gli sperimentatori e i partecipanti alla sperimentazione mediante una 'community consultation' con i rappresentanti della cultura locale. Ciò consente l'acquisizione di adeguate informazioni sulle tradizioni, usi e costumi della cultura, sul modo di intendere la salute e la malattia, sui valori morali e le credenze religiose, sul livello delle conoscenze scientifiche e sul contesto economico-sociale. Tali informazioni sono necessarie nell'ambito della elaborazione e dell'applicazione del progetto di ricerca.

In questo contesto è rilevante la figura del mediatore culturale. E' auspicabile che il mediatore possa essere una persona del Paese nel quale si effettua la sperimentazione (o che comunque ne conosca approfonditamente la cultura) e che abbia ricevuto una formazione adeguata secondo gli standard internazionali. Il suo compito è quello di mediare le esigenze etiche generali della sperimentazione e le problematiche locali, evitando l'uniformazione alla cultura occidentale e valorizzando le esigenze e tradizioni locali.

Di supporto possono essere anche le associazioni di volontariato, soprattutto quelle che operano in ambito sociosanitario, che vivono da anni la realtà del Paese e che ne conoscono bisogni, abitudini di vita, usi, e soprattutto il livello di informazione in tema di cura della salute.

2.3. Consenso informato

Nell'ambito dell'arruolamento e della selezione dei partecipanti alla sperimentazione è indispensabile un'attenta verifica della effettiva volontarietà e consapevolezza della partecipazione. In merito alla volontarietà e all'assenza di condizionamenti, va tenuto presente che nei Paesi in via di sviluppo la partecipazione ad una sperimentazione potrebbe costituire un vantaggio per chi ha difficoltà ad avere il cibo e le cure di base: le condizioni sociali ed economiche potrebbero spingere i 'volontari' ingenuamente e senza adeguata consapevolezza dei rischi a partecipare alla ricerca. Anche perché, spesso, in queste popolazioni non è chiaro il concetto stesso di ricerca, che tende ad essere confuso - ma il fenomeno non è certo ignoto nelle popolazioni dei Paesi sviluppati - con la cura e l'assistenza (*therapeutic misconception*). In tutti i documenti e le Linee guida internazionali viene posta grande attenzione nella ricerca delle modalità atte ad evitare (anche in considerazione di quanto si dirà al § 2.8) che la scelta di prendere parte a una ricerca sia determinata unicamente dalla possibilità di accedere a trattamenti o sostentamento di base altrimenti inaccessibili, costituendo ciò un "incentivo indebito" (*undue inducement*) che inficerebbe l'effettiva volontarietà della partecipazione.

Va tenuto presente come un adeguato livello di informazione e comprensibilità/comprendimento della informazione sia un requisito base in ogni sperimentazione. La particolare difficoltà a questo livello che è possibile rilevare in popolazioni in condizione di povertà economica e/o di scarsa cultura e conoscenza scientifica, non deve essere un motivo per escluderle dalla sperimentazione e dai benefici che può apportare: sarebbe come accettare e raddoppiare una condizione di svantaggio. L'obiettivo difficoltà nell'ambito dell'informazione deve costituire uno stimolo per affiancare alle attività di sperimentazione un contemporaneo potenziamento di attività di informazione e formazione (dalla lotta all'analfabetismo alle campagne di educazione alla

salute, sino alla divulgazione di informazioni scientifiche ed etiche di base). Accanto a questi impegni di lungo periodo, è indispensabile identificare nell'immediato le opportune modalità (anche innovative rispetto a quelle consuete) per un'adeguata informazione, commisurata alla capacità di comprensione degli individui, appropriata rispetto al livello culturale e al tipo di cultura dei destinatari. Non è mai accettabile, in qualunque situazione, un'informazione sbrigativa, ambigua e poco chiara, o comunque un'informazione che non tenga in considerazione le indispensabili specificità culturali. La rilevazione del consenso informato deve accertare la comprensione delle informazioni e la responsabilità della scelta, tenendo conto degli usi e costumi locali¹².

E' molto discutibile l'accettabilità di forme di consenso orale o consenso espresso da altri (il capo della comunità o un componente della famiglia). La scelta delle modalità di espressione del consenso deve accertare l'effettiva volontarietà e consapevolezza della partecipazione individuale (ma anche della possibilità di rifiutare la partecipazione o ritirarsi in qualsiasi momento), l'assenza di coercizione o pressione indiretta esterna del soggetto che entra nella sperimentazione. E' accettabile e comprensibile il coinvolgimento di altre figure nella procedura di rilevazione del consenso informato, ma esse non possono mai sostituire la libera espressione personale. È accettabile il consenso orale solo per gli analfabeti alla presenza di un testimone.

In alcune culture dove il ruolo della donna è subordinato a varie forme di autorità familiare e/o sociale¹³, il coinvolgimento di terzi può essere accettato come 'permesso supplementare' nella misura in cui sia imprescindibile per quel contesto culturale. L'importante è che la ricerca, nella misura in cui necessiti della presenza femminile¹⁴, protegga - in ogni modo possibile - l'autonomia femminile. In questo ambito è auspicabile l'intervento di Associazioni internazionali che si dedicano alla tutela delle donne.

2.4. Segreto

Una questione emergente contestualmente al consenso è quella del segreto. Il segreto professionale è inevitabilmente indebolito (se non obliterato) data la possibile autorizzazione della famiglia alla ricerca, oltre anche alla mancanza in alcune culture dello stesso concetto di 'privacy'. Ciò solleva un problema etico in quanto il solo fatto di partecipare ad una ricerca per le

¹² Il problema della verifica dell'effettiva comprensione delle informazioni ricevute dai partecipanti alla ricerca è certo particolarmente pressante nel caso della sperimentazione nei Paesi in via di sviluppo, ma non è certo un problema risolto nella sperimentazione nei Paesi sviluppati. Al fine di una effettiva verifica della comprensione delle informazioni, da tempo numerosi documenti internazionali auspicano un più attivo coinvolgimento dei Comitati etici sia nella fase di reclutamento dei partecipanti, sia nella successiva fase del monitoraggio dello svolgimento della ricerca (cfr. in proposito Comitato Nazionale per la Bioetica, *Orientamenti per i Comitati etici in Italia*, 13 luglio 2001).

¹³ Lo stesso vale per l'uomo nelle culture matriarcali.

¹⁴ Sul tema della sperimentazione femminile si veda CNB, *La sperimentazione farmacologica sulle donne* (2008). Va ricordato che nell'ambito della sperimentazione sulle donne va posta una specifica attenzione sulle donne in gravidanza o nutrici al seno. Si ricorda che nell'ambito dell'*Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, Concerning Medical Research*, l'Italia ha espresso la seguente posizione: "The government of Italy will not allow that a research which does not produce direct benefits to the health of the research participants be carried out on persons not able to give their consent and on a pregnant or breastfeeding woman".

popolazioni vulnerabili significa rischiare di avere lo stigma della persona malata. È auspicabile che le Associazioni culturali possano avere un ruolo di supporto a coloro che si sottopongono alla sperimentazione, aiutando a vedere il malato non come una persona ghettizzata. Ciò evidenzia la rilevanza nel contesto della sperimentazione anche di un forte intervento formativo culturale in questa direzione.

2.5. Protezione della sicurezza e salute dei partecipanti

Il bilanciamento rischi/benefici, preliminare all'accesso alla sperimentazione, va commisurato alle condizioni di base della popolazione (ivi comprese quelle nutrizionali, epidemiologiche e sanitarie), in riferimento al singolo individuo, ma anche alla collettività, ossia la popolazione del Paese ospitante nel suo complesso. Non è eticamente accettabile una commisurazione dei rischi dei singoli e della popolazione rapportati ai benefici di 'terzi' (con riferimento ai Paesi che svolgono la sperimentazione). La ricerca è eticamente giustificata se prevede ragionevolmente benefici diretti per i partecipanti e indiretti anche per la popolazione complessiva, e la minimizzazione dei rischi per le persone che partecipano alla ricerca, ma anche per la popolazione vulnerabile complessivamente.

La considerazione e gestione del rischio va commisurata alle condizioni locali sia in relazione alla selezione dei soggetti (considerando anche la difficoltà nella conoscenza della storia clinica), sia al monitoraggio clinico (data l'inadeguatezza delle strutture mediche) e ai problemi nel rapporto tra partecipanti e gruppo di ricerca (essendovi, a volte, difficoltà nei trasporti e nelle comunicazioni). La compensazione di danni diretti e indiretti alla salute va valutata con particolare attenzione rispetto alle condizioni locali e alle fasce deboli (bambini, donne, anziani). Va garantito un appropriato trattamento durante la sperimentazione, con attenzione alla garanzia dei servizi di emergenza.

Per quanto concerne i rischi che il soggetto corre per la sua integrità fisica attuale e futura dovrebbe essere previsto un sistema di "responsabilità senza colpa": la c.d. responsabilità di natura oggettiva, che esenta il danneggiato dalla necessità di provare che lo sperimentatore si è discostato dal modello della prestazione diligente. Una soluzione che muove da una parte dal presupposto che la pericolosità non è riferibile alla condotta del soggetto o alla struttura titolare dell'attività di sperimentazione, bensì è immanente nell'attività della ricerca; dall'altra dalla necessità di garantire al paziente nel corso dell'esperimento o successivamente ad esso, una tutela integrale.

Si tratta di un sistema che eviterebbe forme di abbandono una volta svolta la sperimentazione e che può assicurare al soggetto efficaci strutture di assistenza sociale, che si prendono cura anche a lungo termine delle eventuali conseguenze negative della sperimentazione. Una tutela che dovrebbe essere prevista attraverso modalità di assicurazione automatica obbligatoria in vista del pagamento di eventuali danni, ove il premio sia valutato in rapporto allo stato economico locale. Sembra dunque normale che lo stesso gruppo di ricerca accetti di farsi carico delle conseguenze economiche e dei rischi inevitabilmente connessi a tale sperimentazione. Probabilmente sarebbe auspicabile l'istituzione di organizzazioni indipendenti e senza scopo di lucro, accreditate a livello internazionale per vigilare sulle modalità di attuazione delle

sperimentazioni internazionali multicentriche e in particolare su quelle effettuate nei Paesi in via di sviluppo (Kelleher, 2004)¹⁵.

2.6. Sperimentazione di malattie trasmissibili e non trasmissibili

La valutazione della rilevanza scientifica della ricerca nell'ambito di Paesi in via di sviluppo deve tenere conto delle differenze tra malattie trasmissibili (*communicable*) e non trasmissibili (*non communicable*) in rapporto alle diverse fasi di sperimentazione.

Le malattie trasmissibili includono tutti i tipi di infezioni batteriche, virali, fungine e parassitarie; le malattie non trasmissibili includono le malattie acute e croniche non infettive. In passato l'attenzione per i Paesi in via di sviluppo era rivolta essenzialmente alla prima categoria, ma in tempi più recenti, visto che l'aumento dell'aspettativa di vita è un fenomeno globale, anche la seconda categoria sta divenendo importante.

Va ricordato, in via generale, che la sperimentazione clinica si articola in 4 fasi, che sono in continuità e vengono distinte nel modo seguente: la fase I è rappresentata dalle prime somministrazioni del farmaco nell'uomo sulla base di adeguata documentazione pre-clinica condotta su animali al fine di accertare la tollerabilità del prodotto (eseguita molto spesso su soggetti volontari sani, a meno che non si tratti di farmaci tossici, come ad esempio i chemioterapici antitumorali, che vengono valutati direttamente sugli ammalati); la fase II riguarda l'efficacia e serve principalmente a valutare in via preliminare se il prodotto esercita gli effetti farmacologici desiderati; la fase III confronta il farmaco con altri prodotti di riferimento o, se non esistono, con il placebo, in modo randomizzato e, se possibile, in doppio cieco (si tratta di uno studio comparativo in cui si stabilisce il rapporto benefici-rischi e si determina la posizione del farmaco nell'armamentario terapeutico disponibile); la fase IV consiste nel controllo, anche dopo la commercializzazione del nuovo farmaco, degli effetti collaterali e/o problemi eventualmente sfuggiti ai test clinici precedenti, perché si manifestano molto raramente o a lungo/lunghissimo termine, o solo in condizioni particolari.

Nell'ambito delle malattie trasmissibili, la sperimentazione iniziale di tutte le 4 fasi va fatta in loco per ragioni evidenti, dal momento che è difficile reperire un numero sufficiente di persone arruolate al di fuori dei Paesi in via di sviluppo. Va anche tenuto presente che si può trattare di una sperimentazione riguardante persone con forti sbilanciamenti nutrizionali e con patologie concomitanti. Il problema etico nella fase III è molto delicato perché se esistono altri trattamenti efficaci, questi dovrebbero essere forniti gratuitamente dallo sponsor¹⁶. Vi è anche una corrente di pensiero che ritiene importante che il gruppo di controllo riceva il trattamento che viene impiegato localmente, anche se privo di evidenze scientifiche.

Nell'ambito delle malattie non trasmissibili, la sperimentazione iniziale, visto che si tratta di malattie largamente diffuse nei Paesi industrializzati, non dovrebbe essere realizzata solo nei Paesi in via di sviluppo. Si può suggerire che le varie fasi vengano realizzate anche nei Paesi che promuovono la sperimentazione, ma solo in un secondo tempo, dopo aver avuto informazioni

¹⁵ Attualmente negli Stati Uniti operano già due istituzioni di questo genere: Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc. (AAHRPP) e the Partnership for Human Research Protection (PHRP).

¹⁶ Cfr § seguente.

sulla tollerabilità del farmaco. In ogni caso, prima di accedere alla fase III, si dovrebbe realizzare almeno uno studio di 'dose-finding' per tenere conto di un'eventuale elevata frequenza di polimorfismi che agiscano sul metabolismo o sul target del farmaco in valutazione.

2.7. Uso del placebo

Uno degli aspetti etici più delicati in merito alla sperimentazione nei Paesi in via di sviluppo riguarda l'uso del placebo¹⁷, contrapposto in genere alla valutazione dei "metodi terapeutici migliori correnti" (*best current therapeutic methods*)¹⁸.

Di fatti, la dizione "best current therapeutic methods", facilmente applicabile ai Paesi sviluppati, ha sollevato un acceso dibattito in relazione ai Paesi in via di sviluppo, perché può essere intesa sia nel senso dei migliori trattamenti disponibili al mondo o migliore standard esistente, sia in quello più restrittivo e meno garantista dei trattamenti conosciuti e normalmente praticati a livello locale (Errico, 2004, 2007)¹⁹.

Alcuni ritengono, nel contesto di una visione pragmatica ispirata dall'idea della rispondenza ai reali bisogni di salute locali, che l'uso del placebo possa essere legittimato in certe condizioni dal bilanciamento tra costi e benefici: poiché a livello locale, a causa delle disparità economiche e sanitarie, non sono mai disponibili quei trattamenti alternativi e di provata efficacia che si trovano in altre parti del mondo, la deviazione dal requisito del "best current therapeutic methods" potrebbe essere compensata al fatto che almeno metà della popolazione in studio ottiene il farmaco e l'altra metà viene comunque sottoposta a un controllo sanitario. Al vantaggio generale di una sperimentazione più veloce e rapida corrisponde a livello locale una maggiore disponibilità di assistenza e cura. Impedire la sperimentazione, se non viene

¹⁷ CNB, *L'uso improprio del placebo* (29 ottobre 2010) e *Problemi bioetici nella sperimentazione clinica con disegno di non inferiorità* (24 aprile 2009).

¹⁸ Cfr. la Dichiarazione di Helsinki (2000): "The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic and therapeutic methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment in studies where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic methods exist".

¹⁹ La discussione sul problema dell'impiego del placebo nei Paesi in via di sviluppo ha assunto particolare evidenza a partire dal 1997 a causa della sperimentazione su donne in gravidanza affette da HIV di un nuovo metodo per evitare la trasmissione del virus dalla madre al bambino, già approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e utilizzato nei Paesi sviluppati. La prima sperimentazione effettuata negli Stati Uniti (peraltro anch'essa non priva di controversie) aveva effettivamente provato che la somministrazione del farmaco (noto con la sigla AZT) poteva ridurre di due terzi la trasmissione del virus dell'HIV dalla madre al bambino, ma gli alti costi e le modalità di somministrazione rendevano proibitivo utilizzare questo farmaco nei Paesi in via di sviluppo. I successivi trials, condotti in diversi paesi africani, del sud-est asiatico e dei Caraibi, sotto la sponsorizzazione del National Institute of Health (NIH) e dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) avevano lo scopo di valutare l'efficacia di dosi ridotte del farmaco e con modalità applicative più adeguate alle condizioni locali. Il disegno degli studi prevedeva un braccio di controllo a placebo, a giustificazione del quale è stata addotta la considerazione che gli alti costi avrebbero impedito, in ogni caso, la somministrazione di queste terapie, che costavano intorno ai mille dollari laddove il reddito medio, in questi Paesi era di pochi e altrettanto basse erano le spese del governo per la tutela della salute. È emersa una critica a tale sperimentazione da parte di chi ha richiamato l'attenzione sul fatto che la sperimentazione dovesse essere fatta prima nei Paesi sviluppati (ove tale patologia è diffusa) con uno studio basato sul confronto tra l'assunzione di dose piena e metà dose, e non invece metà dose e placebo.

garantita a tutti la migliore terapia esistente al mondo, finirebbe soltanto per ridurre anche questa esigua possibilità di godere di una forma di assistenza sicuramente migliore di quella effettivamente praticata, anche se non ottimale in assoluto.

Questa argomentazione viene rifiutata da altri, secondo i quali, in ogni forma di sperimentazione, l'aspetto solidaristico deve prevalere su ogni altra considerazione, al fine di impedire che l'inferiorità economica e sociale giustifichi lo sfruttamento, creando situazioni irreversibili di vulnerabilità. Per questi motivi, quando esiste un trattamento provato (*best proven treatment*), effettivo ed efficace, esso deve essere reso disponibile alla popolazione da parte di chi effettua la sperimentazione, ritenendo l'uso del placebo sempre ingiustificato. La prospettiva di beneficio possibile futuro per altri non giustifica la sottrazione di un trattamento efficace ai partecipanti alla ricerca, la cui dignità deve essere posta al centro della riflessione etica. L'uso del placebo deve sottostare agli stessi parametri etici dei Paesi sviluppati: non si può usare il placebo in vista della velocizzazione dei tempi della sperimentazione o della diminuzione dei costi. L'ammissione dell'uso del placebo legittimerebbe un 'double standard' della sperimentazione con una differenza tra Paesi ricchi e Paesi poveri, con conseguente discriminazione.

Il ventaglio delle posizioni su questa materia, e delle argomentazioni a sostegno, è ben più ampio di quanto sia possibile qui dar conto e di ciò si trova un riscontro nelle differenti prese di posizione da parte di documenti e linee guida internazionali²⁰.

Il CNB ritiene che debba sempre valere il principio etico generale, secondo il quale il placebo è di norma ingiustificato nell'ambito di ogni sperimentazione quando esista un trattamento già disponibile, dunque anche nelle sperimentazioni nei Paesi in via di sviluppo. Nel caso in cui per ragioni eccezionali si ritenga necessario l'uso del placebo è indispensabile che ne sia scientificamente dimostrata la ragionevolezza, mai riconducibile a ragioni economiche e/o organizzative e sempre tenendo in considerazione i primari bisogni di salute della popolazione locale.

²⁰ Nel corso della discussione sulla revisione della *Dichiarazione di Helsinki* (versione 2000), la World Medical Association ha rifiutato di modificare in senso più permissivo, come alcuni richiedevano, l'art. 29. Nel 2002 il CIOMS ha assunto invece una posizione più possibilista in ordine all'uso, in certi casi, del placebo e l'anno successivo questa posizione è stata fatta propria, a larga maggioranza, dall'EGE, in un Parere nel quale, nel riaffermare che l'uso del placebo nelle sperimentazioni nei Paesi in via di sviluppo deve essere regolato, in linea di principio, dalle stesse norme vigenti nei Paesi europei, prevede la possibilità di derogare dalla regola del "best proven treatment" "quando lo scopo primario della sperimentazione clinica è di tentare di semplificare o di diminuire i costi del trattamento nei Paesi dove il trattamento standard non è reperibile per ragioni logistiche o inaccessibile a causa dei costi" (§ 2.10). Va altresì ricordato che nell'ultima versione della *Dichiarazione di Helsinki* (2008) all'art. 32 si afferma "I benefici, i rischi, gli aggravii e l'efficacia di un nuovo metodo devono essere provati con un confronto dell'intervento migliore comprovato in uso, ad eccezione delle seguenti circostanze: l'uso del placebo, o nessun trattamento, è accettabile negli studi dove nessun intervento provato in uso esiste o dove per ragioni inoppugnabili e ragioni metodologiche scientifiche l'uso del placebo è necessario per determinare l'efficacia e la sicurezza di un intervento e il paziente che riceve il placebo o alcun trattamento non è soggetto ad alcun rischio grave o irreversibile. Estrema attenzione deve essere posta per evitare abusi in questo ambito". Il pericolo è che l'apertura a condizioni più permissive nella sperimentazione e l'uso di uno standard di cura inferiore o del placebo siano introdotti per ragioni economiche e non scientifiche solo per sfruttare la condizione di vulnerabilità di quei Paesi. Il 'doppio standard' etico nega l'uguale dignità degli esseri umani aumentando il divario tra Paesi sviluppati e in via di sviluppo.

Va comunque posta una specifica attenzione all'informazione esaustiva ai soggetti e alla rilevazione del loro consenso, alla ragionevole previsione che la sospensione momentanea di un trattamento attivo non abbia conseguenze cliniche gravi ed irreversibili e al bilanciamento tra esposizione a danni minimi e consistente beneficio futuro per il soggetto.

Tale ragionevole giustificazione scientifica va espressa nel protocollo di ricerca e sottoposta alla valutazione del Comitato etico della ricerca e al Comitato etico locale. Si auspica una regolamentazione unificata, ma anche armonizzata tra i diversi Paesi coinvolti nella sperimentazione e nella ricerca, dato che - come già detto - la rigida applicazione di principi etici generali in contesti diversi può ostacolare lo sviluppo in Paesi già svantaggiati.

2.8. Doveri di solidarietà durante e dopo la sperimentazione

I Paesi che effettuano sperimentazioni in Paesi in via di sviluppo devono evitare l'aumento delle disuguaglianze e contribuire alla riduzione delle ineguaglianze. In questa prospettiva va garantita un'assistenza ai Paesi in via di sviluppo durante la sperimentazione non gravandoli di 'costi indotti' della sperimentazione (su un già precario sistema sanitario locale) e aiutandoli a divenire pienamente partner di ricerche internazionali, stimolando il miglioramento del sistema sanitario locale e trasferendo competenze tecnico-scientifiche, coinvolgendo anche medici e rappresentanti del paese ospitante, per controllare il rispetto di standard etici condivisi ed evitare abusi. In tal senso va anche prevista una formazione specifica dei medici e del personale sanitario che effettua tale sperimentazione e una formazione dei medici e personale sanitario locale, spesso in condizione di particolare fragilità, affinché l'assistenza diventi un 'partenariato' (*collaborative partnership*) e consenta di sviluppare nel Paese ospitante le competenze per potere condurre in modo autonomo una sperimentazione clinica e una valutazione etica.

E' un requisito etico della sperimentazione l'assunzione da parte degli sperimentatori di una responsabilità e solidarietà - nel quadro della cooperazione internazionale - che si prolunga anche dopo la sperimentazione, affinché i partecipanti alla ricerca non si sentano abbandonati. In questo senso, la sperimentazione è da ritenersi giustificata nella misura in cui il prodotto - se si dimostra efficace - possa essere messo a disposizione dell'intera popolazione. Anche sui modi in cui questo requisito etico può essere concretamente realizzato esiste a livello internazionale un notevole dibattito.

Il CNB ritiene doveroso garantire l'accesso al nuovo trattamento - nel caso in cui ciò sia necessario - e un'assistenza privilegiata ai volontari, in considerazione del rischio al quale si sono sottoposti nella sperimentazione. E' certamente possibile che i 'post-trial benefits' - in specie quando, come nel caso di certe malattie, debbano protrarsi a tempo indefinito - costituiscano incentivi impropri alla partecipazione alla ricerca; ma l'alternativa sarebbe che, a causa dei costi dei farmaci, verrebbe escluso dal trattamento proprio chi ha contribuito a sperimentarlo.

Più controversa è la questione sulle modalità di accesso al nuovo farmaco da parte della popolazione. Il CNB ritiene auspicabile garantire l'accesso al farmaco per l'intera popolazione, seppur nella considerazione della complessità del problema, che molti documenti internazionali consigliano di affrontare attraverso negoziazioni preliminari tra sponsor e rappresentanti delle comunità, nella ricerca di un equilibrio tra sostenibilità economica e rispetto delle

esigenze locali. È auspicabile che le ditte farmaceutiche possano consentire all'intera popolazione il farmaco sperimentato a prezzi accessibili. Non è possibile fornire regole generali e ne è prova il linguaggio, improntato a cautela, usato nei documenti internazionali sulla materia, anche in quelli provenienti da Paesi in via di sviluppo.

Le disuguaglianze in ricchezza e risorse sul piano globale e l'ineguaglianza tra gli uomini nell'accedere alle cure e alla salute sono di tale ampiezza che sarebbe irrealistico aspettarsi che chi vuol fare sperimentazione nei Paesi in via di sviluppo debba assumersi da solo l'onere di risolverle. Tuttavia con questo non si deve trascurare che la sperimentazione si iscrive in un contesto di politica generale che riguarda l'ambiente (salute, nutrizione, educazione, lotta contro l'analfabetismo).

2.9. La "ecologia sociale"

Uno sviluppo equilibrato della ricerca e della sperimentazione, uno sviluppo che non crei condizioni di vulnerabilità e di sfruttamento, determina un miglioramento complessivo del quadro epidemiologico. Un elemento da non sottovalutare è, infatti, costituito dalla corretta valutazione dell'influenza sui risultati della ricerca sia dei differenti profili genetici che delle diversità economiche e sociali. Per quanto riguarda il primo aspetto, sono sempre più numerosi gli studi che mettono in luce l'incidenza dei profili genetici nella reazione ai farmaci per cui non è opportuno prescindere dalla considerazione dell'ascendenza (africana, asiatica, europea) dei soggetti sottoposti a sperimentazione (Glickman et al. 2009). Allo stesso modo, non si può ignorare, sotto il secondo aspetto, che vi è una profonda differenza nella valutazione del quadro clinico tra soggetti sottoposti sin dalla nascita a terapie farmacologiche multiple e soggetti che non hanno mai o quasi mai avuto accesso sistematico e costante alle terapie. Uno studio corretto non può neppure ignorare, inoltre, le diversità culturali, i livelli di istruzione, il rapporto con la malattia e con la sofferenza, le attese sociali.

Tutti questi elementi fanno capire come operare in condizioni unilaterali, che prescindono dalla "specificità" delle popolazioni sottoposte a sperimentazione, possa, oltre a recare spesso gravi pregiudizi a queste stesse popolazioni, finire per fornire risultati non attendibili, suscettibili di determinare nuove e inattese situazioni di rischio. L'utilità immediata, in termini di risparmio economico e di rapidità dei risultati, è spesso solo apparente se si considerano gli elementi di incertezza che, alla lunga, potrebbero emergere. Solo un equilibrato rapporto sociale può garantire le condizioni ottimali per una corretta valutazione dei possibili vantaggi di una sperimentazione. Sotto questo punto di vista, il tema della vulnerabilità²¹ assume un particolare rilievo etico e svolge un

²¹ Nella *Dichiarazione di Barcellona* (1998) la vulnerabilità, compresa tra i quattro principi fondamentali della bioetica e del biodiritto europei (autonomia, dignità, integrità e vulnerabilità), è così definita: "Vulnerability expresses two basic ideas. (a) It expresses the finitude and fragility of life which, in those capable of autonomy, grounds the possibility and necessity for all morality. (b) Vulnerability is the object of a moral principle requiring care for the vulnerable. The vulnerable are those whose autonomy or dignity or integrity are capable of being threatened. As such all beings who have dignity are protected by this principle. But the principle also specifically requires not merely non interference with the autonomy, dignity or integrity of beings, but also that they receive assistance to enable them to realise their potential. From this premises it follows that there are positive rights to integrity and autonomy which grounds the ideas of solidarity, non-discrimination and community" (*The Barcelona Declaration on Policy*

ruolo sempre più centrale a tutela non soltanto dei soggetti particolarmente deboli, ma della comunità internazionale nel suo complesso, indirizzandola verso politiche che tengano conto dei pesi diversi della vulnerabilità e del potere, in un'ottica che sottolinei i legami di interdipendenza non solo tra individui, ma anche tra comunità e popoli. In tale ottica risulta chiaro come il perpetuarsi di situazioni di emarginazione e di sfruttamento su alcuni individui o su alcune popolazioni non possa non riflettersi su tutti. Le situazioni moralmente "sospette" che si verificano in molti dei trials clinici condotti su popolazioni particolarmente vulnerabili (Hawkins, Emanuel 2008) non sono solo inaccettabili in sé dal punto di vista etico, ma si riflettono negativamente sia sui rapporti tra le popolazioni, sia sull'attendibilità scientifica dei dati da analizzare. E' quindi interesse comune, di ogni Paese, sviluppare un'etica fondata sulla consapevolezza dei reciproci legami di interdipendenza, un'etica della solidarietà, che garantisca non solo il rispetto dei diritti umani fondamentali, ma che salvaguardi anche la particolarità dei singoli contesti sociali.

2.10. Ruolo dei comitati etici

La ricerca deve essere approvata dal Comitato etico della struttura sanitaria del Paese o dei Paesi che intraprendono la sperimentazione. Se la sperimentazione è intrapresa da una ditta farmaceutica, la stessa deve fare riferimento ad un Comitato etico che sia costituito da medici e da esperti con adeguata formazione bioetica, indipendenti dai promotori della ricerca.

Il progetto di sperimentazione deve anche essere approvato dal Comitato etico del Paese ospitante nell'ambito delle strutture sanitarie di riferimento. In caso di assenza di un Comitato etico, si può far ricorso ai Comitati regionali dell'OMS per le ricerche sui medicinali, che sono presenti in molte regioni del mondo. Se il Paese ospitante non ha ancora istituito un Comitato etico, è importante che ne sia sollecitata la costituzione, stimolando anche un'adeguata formazione a tale fine. Si potrebbe anche prevedere la costituzione di un 'Comitato etico misto', con medici, esperti bioeticisti indipendenti e rappresentanti locali. E' auspicabile che nel comitato locale o nel comitato misto sia presente un rappresentante di associazioni locali e un mediatore culturale. Attualmente è obbligatoria la subordinazione dell'autorizzazione all'introduzione del farmaco sperimentato alla registrazione della sperimentazione (ad es. sul data base dell'OMS Registro WHO International Clinical Trials Registry Platform), quale garanzia di visibilità, trasparenza e controllo²².

L'obiettivo primario è che sia garantito un 'doppio controllo' (*ethical review*) sull'eticità della ricerca, sia da parte del Paese che sperimenta, che del Paese che ospita la sperimentazione. Un doppio controllo che favorisca la comunicazione e l'integrazione tra le diverse esigenze dei Paesi²³.

Proposals to the European Commission on Basic Ethical Principles in Bioethics and Biolaw, adopted in November 1998 by Partners in the BIOMED II Project, reprinted in the *Final Project Report - two volumes - on Basic Ethical Principles in European Bioethics and Biolaw*, Institut Borja de Bioètica, Barcelona & Centre for Ethics and Law, Copenhagen, 2000).

²² ICTRP www.who.int/ictpr.

²³ Nel campo della sperimentazione sulle malattie trasmissibili, in particolare sull'AIDS, va ricordata l'esperienza dell'UNAIDS che ha prodotto un documento molto articolato proposto come linea guida per lo sviluppo del vaccino anti HIV. Il documento prende in esame gli aspetti principali dello sviluppo e della sperimentazione di questa tipologia di medicinale in popolazioni

3. Raccomandazioni

1. La ricerca nell'ambito dei Paesi in via di sviluppo non va scoraggiata, al contrario va incentivata, ma orientata secondo criteri etici ritenuti indispensabili per evitare ogni forma di sfruttamento e discriminazione al fine di garantire la salute e la giustizia globale, riducendo le ineguaglianze. Non si possono applicare diversi standards di valutazione etica nei diversi Paesi: i criteri etici devono essere unici, comuni e condivisi.

2. La sperimentazione internazionale deve costituire un ambito specifico nel contesto di una più ampia promozione della difesa dei diritti umani fondamentali. In tal senso la sperimentazione può essere un'occasione di sviluppo se opportunamente supportata da adeguate campagne nell'ambito dell'informazione e della formazione scientifica ed etica.

3. Va garantita una particolare protezione nei confronti dei bisogni specifici dei Paesi in via di sviluppo a causa del contesto economico-sociale-culturale al fine di contribuire al miglioramento delle loro condizioni e impedire che i bisogni costituiscano un'indebita influenza sulle scelte di partecipazione e sulle modalità di partecipazione alla ricerca.

4. Va accertata preliminarmente la rilevanza scientifica diretta della sperimentazione per il Paese in cui viene effettuata (sia per malattie trasmissibili che non trasmissibili), il bilanciamento dei rischi e benefici dei partecipanti, la rilevazione del consenso, evitando forme nascoste di coinvolgimento nella ricerca che 'approfitti' della scarsa consapevolezza o della condizione di bisogno.

5. La sperimentazione deve tenere in considerazione in modo solidale i bisogni di salute della popolazione nell'ambito della cooperazione internazionale, garantendo ai partecipanti della ricerca e auspicabilmente alla popolazione nel complesso un'adeguata assistenza anche dopo la sperimentazione, con riferimento alla disponibilità dei farmaci dimostratisi efficaci.

con diversa esposizione al contagio e scarso accesso alle cure, tenendo presenti gli aspetti peculiari delle culture e delle infrastrutture scientifiche locali. Cfr. *Ethical considerations in HIV preventive vaccine research*, UNAIDS guidance document - May 2000 reperibile sul sito <http://data.unaids.org/publications/>.

Bibliografia essenziale

Angell M, *The Ethics of Clinical Research in the Third World*, "New England Journal of Medicine", 1997, 337, pp. 847-849

Angell M., *The Body Hunters*, in "The New York Review of Books", 6 Oct. 2005, vol. 52, tr. It. "La Rivista dei Libri, marzo, 2006, pp. 40-44

Benatar S., *Imperialism, Research Ethics and Global Health*, "Journal of Medical Ethics", 1998, 24, pp. 221-222

Benatar S.R., Singer P.A., *A New Look at International Research Ethics*, "British Medical Journal", 2000, 30, 321 (7264), pp. 824-826

Chamayou G., *Les corps vils. Expèrimenter sur l'êtres humains aux XVIII^e et XIX^e siècles*, La Dècouvert, Paris 2008

Commission on Health Research for Development, *Health Research: Essential Link to Equity in Development*, Oxford University Press, Oxford 1990

Emanuel E.J., Wendler D., Killen J., Grady C., *What makes Clinical Research in Developing Countries Ethical?: the Benchmarks of Ethical research*, "The Journal of Infectious Diseases", 2004, 7

Errico M., *La sperimentazione dei farmaci sull'uomo nei paesi in via di sviluppo*, Guerini e Associati, Milano 2004

Errico M., *Diritto alla salute e sperimentazioni sull'uomo: la "reasonable avialability" dei farmaci nei paesi in via di sviluppo*, "Sociologia del diritto", 2007, 1

Falk R., *Predatory Globalization: a Critique*, Polity Press, New York 1999

Glickman S.W., McHutchison J.G., Peterson E.D., Cairns C.B., Harrington R.A., Califf R.M., *Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research*, "New England Journal of Medicine", 2009, 360, pp. 816-823

Hawkins J.S., Emanuel E.J. (eds.), *Exploitation and Developing Countries: The Ethics of Clinical Research*, Princeton University Press, Princeton (N.J.) 2008

Hyder A.A. et al., *Ethical review of health research: a perspective from developing country researchers*, "Journal of Medical Ethics", 2004, 30, pp. 68-72

Kelleher Finnuala, *The Pharmaceutical Industry's Responsibility for Protecting Human Subjects of Clinical Trials in Developing Nations*, "Columbia Journal of Law and Social Problems", 2004, 38

Koski G., Nightingale S.L., *Research Involving Human Subjects in Developing Countries*, "New England Journal of Medicine", 2001, 345, 2, pp. 136-138

Lorenzo C., Garrafa V., Solbakk J.H., Vidal S., *Hidden Risks Associated with Clinical Trials in Developing Countries*, "Journal of Medical Ethics", 2010, 36, pp. 111-115

Macklin R., *Double Standards in Medical Research in Developing Countries*, Cambridge University press, Cambridge 2004

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

Petryna A., *Ethical Variability: Drug Development and Globalizing Clinical Trials*, in "American Ethnologist", 2005, n. 32, 2, pp. 183-197

Ravinetto R., Mbonile L., White N., *Ethical Criteria in Clinical Research in Developing Countries: is there a Global Standard?*, "Giornale Italiano di Medicina Tropicale", 2010, 15, 1-4, pp. 1-8

Ravinetto R., Tinto H., Rouamba N., Talisuna A., Adoke Y., Kadima Ebeja A., Maketa V., Grietens K.P., Buvè A., Crawley F., *Health Research: the Challenges Related to Ethics review and Informed Consent in Developing Countries*, "Giornale Italiano di Medicina Tropicale", 2010, 15, 1-4, pp. 15-20

Rose N., *La politica della vita*, tr.it., Torino, Einaudi, 2008,

Shapiro H.T., Meslin E.M., *Ethical Issues in the Design and Conduct of Clinical Trials in Developing Countries*, "New England Journal of Medicine", 2001, vol. 345, 2, pages 139-142

The Role of Ethics in International Biomedical Research, Report of the 2nd meeting of the European's Commission's International Dialogue on Bioethics, Madrid 4-5 March 2010, Bureau of European Policy Advisor, European Commission, Publications Office of the European Union, Luxembourg 2010

Varmus H., Satcher D., *Ethical Complexities of Conducting Research in Developing Countries*, "New England Journal of Medicine", 1997, 337, pp. 1003-1005

Wendler D., Emanuel E.J., Lie R.K., *The Standard of Care Debate: can research in Developing Countries be both Ethical and Responsive to those Countries' Health Needs?*, "American Journal of Public Health", 2004, 94, pp. 923-928