

Farmaci e bioetica in nefrologia

Mario Timio, Francesca Timio

Dipartimento di Medicina Interna, Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Foligno (PG), e Direzione Scientifica Centro di Bioetica della Regione Umbria, Perugia

Drugs and bioethics in the field of nephrology

Physicians always have to take the ethical decision of how to manage the patient's need, mainly in experimental studies of new drugs. Nephrologists today are engaged in the control of innovation of some drugs of daily use such as antihypertensives, cholesterol and phosphate lowering agents and ESA. One of the emerging problem in clinical studies is the bioethics of placebo. We must acknowledge the ethical issues that arise when placebo is considered instead of a proven drug of the same class, constituting infringements of human rights and interfering with the rights of the patients to have the best available drugs to promote their health as they wish. The excessive use of placebo in controlled studies leads to the so-called "me too" drugs that are the photocopy of a pre-existing drug. This is a critical point in the development of new treatment in nephrology patients. They need innovative drugs instead of the existing ones. The "me too" drugs are weak in giving a valid answer to the needs of the patients.

Keywords: Clinical studies, "Me too" drugs, Placebo bias



Mario Timio

La filiera degli attori dietro la sperimentazione

Giulio, in emodialisi da tre settimane per interessamento renale di una rara forma di linfoma, mi invia l'ennesimo pizzino: "Tu conosci la gravità della mia malattia, invoco il tuo aiuto per guarire. Dal momento che, come sai, il male è resistente a tutte le cure disponibili, i medici di settore hanno deciso di sottopormi a un nuovo farmaco da sperimentare su di me, nel contesto di una policentrica (si chiama così?)". Gli rispondo di conoscere i termini della policentrica o *trial*, che è il modo più diffuso e sicuro di sperimentare farmaci sull'uomo. Non gli dico, però, che, intorno alla sperimentazione, c'è tutta una serie di problemi, non ultimi quelli bioetici. Egli non immagina minimamente la folla di attori che sta dietro quella "pillola" che assumerà per debellare la sua resistente malat-

tia né la filiera di rappresentanti che hanno reso possibile la sperimentazione: case farmaceutiche, medici e ricercatori, associazioni di malati, operatori dei media, sociologi, giuristi e, più in generale, istituzioni pubbliche. Né Giulio sa come egli sia stato selezionato. Selezione che avviene notoriamente tramite criteri di inclusione e di esclusione. Questi ultimi in numero maggiore rispetto ai primi. Spesso si considerano la co-morbidità e la disabilità come criteri di esclusione, con il risultato che i trattati non sono rappresentativi della maggioranza di pazienti. I nefrologi, negli anni passati, hanno assistito a *trial* per farmaci antiipertensivi in cui venivano esclusi proprio i nefropatici (abituamente sulla scorta dei valori della creatinemia), che sono tra i maggiori "consumatori" di tali prodotti. È questo un problema di bioetica, poiché, tra chi trae vantaggio dai farmaci, non è inclusa la categoria di nefropatici con patologia ipertensiva, quelli, cioè, con creatinemia aumentata anche di poco (1).

L'etica del placebo

Un altro problema che Giulio deve affrontare è quello del *placebo*. Nei grandi *trial* clinici controllati, è noto che esiste un gruppo di controllo con *placebo* (o con un farmaco attivo). Il metodo con *placebo* associato al doppio cieco rappresenta una svolta nella metodologia della ricerca clinica sperimentale. Sebbene il primo studio clinico con placebo risalgia al 1931, quando la sanocrisina fu confrontata con acqua distillata per il trattamento della tubercolosi, ancora fino alla fine degli anni '50 l'effetto terapeutico veniva riconosciuto sulla base

Accepted: February 4, 2016

Published online: February 24, 2016

Indirizzo per la corrispondenza:

Indirizzo degli Autori:
Prof. Mario Timio
Via XX Settembre 22
06100 Perugia
timma@libero.it

di razionali fisiopatologici avallati da esperti piuttosto che da indagini comparative (2). Con il tempo, queste indagini cominciano a essere criticate soprattutto sulla scorta della Dichiarazione di Helsinki, promulgata nel 1964 dalla *World Medical Association* (WMA), che è diventata una guida di riferimento per la ricerca sperimentale e documento fondamentale dell'etica medica e, ovviamente, della bioetica del *placebo*. Quanto afferma è riportato *ad verbatim*: “*The benefit, risk, burden and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic and therapeutics methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment, in studies where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic method exist*”. La Dichiarazione di Helsinki e, segnatamente, la sezione 29 comportano, però, problemi di bioetica (3). Intanto, il *placebo* come controllo dovrebbe essere usato solo in assenza di prodotto attivo. Una deroga ha reso indispensabile il principio attivo, ma ciò equivale a dare maggiore peso a considerazioni metodologico-scientifiche che a quelle bioetiche. La motivazione risiede nella validità scientifica che, di per sé, è una protezione etica fondamentale. Ma Giulio queste cose non le sa e, se gli fosse toccato il *placebo*, la sua malattia sarebbe progredita, l'insufficienza renale sarebbe persistita e l'emodialisi si sarebbe imposta ancora fino al decesso? Eppure, lui sperava tanto nel nuovo farmaco, fino a richiedere aiuto anche a me con i suoi pizzini. E se egli avesse preso il posto di un altro paziente escluso dal protocollo? Cinicamente, *mors tua vita mea*. Appare, allora, evidente che il paziente sottoposto a uno studio clinico, come Giulio, diventa una figura impersonale, perdendo la centralità, anzi, come sottolinea Gobbato, “*le decisioni relative alle persona oggetto di indagine vengono prese da altri, riducendo la persona stessa a una variabile di un problema molto più complesso, quasi fossero le persone mere portatrici e produttrici di dati*” (4). E l'etica dove la poniamo? C'è di più. In questa trasposizione di ruoli, anche la medicalità sembra essere la grande assente, poiché, per analizzare i risultati dei vari studi, la figura del medico diventa marginale, essendo i risultati medesimi elaborati e utilizzati da altri (statistici, aziende farmaceutiche, redazioni di riviste scientifiche, ecc.) Eppure, Giulio invoca il mio aiuto con il suo pizzino.

Farmaci “*me too*”

C'è di più: l'eccessivo ricorso al *placebo* con farmaci “*me too*”, motivandolo non con ragioni scientifiche, ma con valenze di profitto. Che cosa significa? Dal momento che la citata sezione 29 della Dichiarazione di Helsinki non è stata recepita dalla FDA e, dunque, non viene richiesto alle industrie farmaceutiche di utilizzare il controllo attivo piuttosto che il *placebo* per ottenere la commercializzazione del nuovo farmaco ritenuto superiore a un altro della stessa classe, si creano problemi di criticità etica. Ciò comporta che un analogo di recente ingresso nel mercato (entro una classe farmacologica, per esempio una nuova eritropoietina), potrebbe non essere migliore del/dei precedente/i. Questo con-figura, appunto, il “*me too drug*”, ovvero il farmaco cosiddetto

fotocopia, non necessariamente più efficiente dell'esistente, ma statisticamente migliore del *placebo* (5). È poco, poiché la criticità bioetica è di grande impatto. E se Giulio incappasse in un farmaco “*me too*”, ignorando la natura placeboica del trattamento, pur avendo la fiducia del prodotto e del medico? Giulio, comunque, ignora anche un'altra componente degli studi clinici sui farmaci e, in particolare, su quelli antitumorali. Due grandi personaggi del mondo medico hanno criticato il modo di fare ricerca in questi campi. Si tratta di Marcia Angell, medico ed *Editor-in-Chief* per circa 20 anni di *New England Journal of Medicine* (NEJM), e di Linus Pauling, *Premio Nobel* per la Chimica (1954) e *Nobel* per la Pace (1962). La Angell asserisce che: “non è possibile credere a gran parte della ricerca clinica che viene pubblicata o fare affidamento sul giudizio di fiducia dei medici di fiducia. Non ho piacere nel giungere a questa conclusione, che ho maturato lentamente e con riluttanza durante i miei due decenni come Direttore della rivista medica (6). Pauling asserisce: “tutti dovrebbero sapere che la ricerca sul cancro è in gran parte frode e che le principali organizzazioni di ricerca sul cancro sono abbandonate nei loro doveri alle persone che le sostengono” (7). Parole forti che, se vere, metterebbero KO ogni principio di bioetica e non solo. Comunque, grandi polemiche, in parte messe a tacere con interventi su riviste mediche o no (8). Resta lo sfondo del dubbio. Il dubbio emerge per altri farmaci usati anche in nefrologia. Ne cito un gruppo: le statine. Nello studio 4D, è stata dimostrata l'inefficacia dell'Atorvastatina nel ridurre eventi cardiovascolari nei pazienti in emodialisi. Parimenti, nel *trial* AURORA, la Rosuvastatina non ha avuto effetti protettivi della malattia cardiovascolare negli emodializzati. Al contrario, lo studio SHARP con Simvastatina e Ezetimibe mostra una riduzione (17%) degli eventi cardiaci e cerebrali. Sullo *stroke*, alcuni *trial* con statine hanno mostrato effetti positivi, mentre altri studi non li hanno confermati. E, allora, statine sì o statine no in emodialisi? Nell'insufficienza renale cronica si vuole recuperare l'impiego delle statine con analisi statistiche tipo *post hoc* o con *metanalisi*. Wanner e Krane, coautori del 4D suggeriscono una *metanalisi* che includa i loro studi, l'AURORA e lo SHARP, nel tentativo di recuperare l'uso delle statine nei pazienti in emodialisi e per capire se ci sarà un loro *sunrise* o *sunset* (come i due Autori li definiscono) nei dializzati (9).

Per proteggere i pazienti con insufficienza renale cronica, massima attenzione deve essere posta nel disegnare i vari *trial*. Partendo dal principio che gli ACE-inibitori e gli antagonisti dei recettori dell'Angiotensina II sono stati sperimentati positivamente in pazienti con nefropatia cronica, lo studio ONTARGET è stato disegnato per testare se l'associazione di Telmisartan e Ramipril sia utile per ridurre gli eventi e la morte cardiovascolari. Il *trial* è stato interrotto per i gravi effetti negativi (compreso il ricorso alla dialisi) registrati durante il trattamento. Quindi, un errore di impostazione è stato pagato dai pazienti. E dov'è, ancora, l'etica medica? E qual è stato il parere del comitato bioetico prima di iniziare lo studio? Domande senza risposta, ma che richiedono un attento esame del disegno di studio prima di gettarlo tra le volute di speranze che avvolgono sempre i pazienti di fronte a nuovi farmaci o a sperimentazioni cliniche.

Componenti bioetiche nel disegno di *trial* nei nefropatici

È molto saggia la conclusione di una *review* stilata dal GdS di Cardionefrologia SIN sull'uso di ivabradina in pazienti nefropatici con scompenso cardiaco. "Anche se recenti osservazioni in soggetti affetti da ESRD sembrerebbero confermare l'efficacia e la sicurezza, resta consigliato utilizzare una certa prudenza nell'impiego dell'ivabradina in queste tipologie di pazienti" (10). Poche parole sull'eritropoietina o sugli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) e sulle componenti bioetiche del prodotto. Essenzialmente perché non è mai stato definito con evidenze scientifiche certe il *target* di Hb nei nefropatici sottoposti a terapia con tutte le conseguenze negative relative a un non corretto uso del farmaco. Pagate sempre dai pazienti. Molto salomonicamente, Locatelli, commentando i risultati dello studio TREAT sull'Aranesp, afferma: "mentre l'approccio generale del trattamento dell'anemia nei pazienti con CKD dovrebbe tendere a raggiungere un livello Hb di 11-12 g/dL, l'analisi secondaria dello studio TREAT ci ricorda l'importanza di individuare il trattamento individuale secondo le caratteristiche e le comorbidità del paziente, così il *target* dell'Hb dovrebbe essere modulato in rapporto alla dose di ESA e di ferro idonei a raggiungerlo" (11). Forse, uno studio controllato e randomizzato in doppio cieco sulle EPO in pazienti nefropatici, ben disegnato, condotto e analizzato da scienziati esenti da conflitti di interessi, risolverebbe il problema del farmaco, spostando il *target* di Hb anche al di sotto di quello indicato da Locatelli. In ogni caso, con l'occhio vigile sempre sul paziente, per migliorarne la cura attuale e proiettarsi verso un futuro in cui l'*Ethics Based Nephrology* sia parallela alla *Evidence Based Nephrology*.

Conclusioni

L'etica del farmaco è irta di ostacoli, per superare i quali occorre riconsiderare alcune tappe della ricerca clinica. L'impiego del *placebo*, negli studi clinici controllati, è tra i più pregnanti. L'etica del *placebo* fa propria la Dichiarazione di Helsinki, che tutela i pazienti che prendono parte ai *trial* contro condizioni di svantaggio o, in qualche modo, di sfruttamento. Infatti, secondo la stessa Dichiarazione, i nuovi trattamenti dovrebbero essere testati comparandoli con il miglior farmaco in quel momento disponibile, relegando il *placebo* solo ai casi in cui nessun trattamento della stessa classe sia disponibile. L'eccessivo ricorso al *placebo* conduce al fenomeno dei "me too", cioè ai farmaci cosiddetti fotocopia immessi sul mercato più per motivi commerciali che per utilità clinica. È un fenomeno che rappresenta una criticità nella disponibilità di farmaci innovativi. A scapito dei malati. Nella catena di eventi che portano un farmaco nella mani del paziente, la bioetica entra nei meandri dei comitati etici e delle redazioni delle riviste, in cui il conflitto di interessi deve emergere in ogni componente.

Per concludere, ci chiediamo: "È il prezzo del medicamento etico?" È un interrogativo in cui etica ed economia devono essere conciliati dalla volontà politica nell'interesse della col-

lettività. Il farmaco è un bene indispensabile, tanto è vero che assume la qualifica di "bene meritorio" quando è riconosciuto dall'autorità pubblica come insostituibile e la sua mancata erogazione andrebbe contro ogni principio etico (12). Comunque, il medicamento, come prodotto industriale, si pone in un mercato molto particolare, definito "mercato imperfetto", cioè non regolato totalmente dalla legge della domanda e dell'offerta, ma da un continuo intreccio tra interesse pubblico (tutela della salute, controllo della spesa pubblica) da un lato e interessi economici delle varie imprese dall'altro. In questo intreccio, si pone la domanda del medico che sceglie ma "non consuma" e "non paga" e della figura del paziente che non sceglie (tranne qualche prodotto di fascia C o fascia Cbis) e si configura come "consumatore ignorante" a causa "dell'informazione asimmetrica", che non permette, appunto, scelte autonome. Confliggendo ancora con i principi basilari della bioetica.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.
Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Timio M. Medico e Bioetica: un binomio in cerca di ricollocazione. In: Timio M. Stringi la mia mano. Vincere con speranza i tempi della prova e del dolore. Edizioni Porziuncola, Assisi 2011;111-25.
2. Allegrucci M, Longo E. Aspetti etici nella somministrazione di placebo. In: Di Pilla F (a cura) Le Giornate della Bioetica. Spin-off della Università degli Studi di Perugia 2010;139-57.
3. Ibidem 143.
4. Gobbato CA. Verso un'*Evidence Based Medicine* di supporto, ma non centrale. In: Belardinelli S, Allodi S, Germano I (a cura) Salute e Società. Bioetica del dolore. Franco Angeli. Milano 2006;206-10.
5. Allegrucci M, Longo E, cit. loc. 147-48.
6. Angell M. Drug companies and doctors. A story of corruption. The New York Review of Books 2009;01:15.
7. Pauling LC. Come vivere più a lungo e sentirsi bene. Editore Frassinelli, Piacenza 1989.
8. La Mattina J. Marcia Angell's attacks on Pharma have lost all credibility. Forbes 2012.
9. Wanner C, Krane V. Sunrise of statins after AURORA and 4D? J Am Soc Nephrol 2011;22:1184-6.
10. Barbera G, Santoboni A, De Pascalis A, et al. Ivabradina, insufficienza cardiaca e malattia renale cronica. Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche 2015;27:119-24.
11. Locatelli F, Del Vecchio L. Erythropoietic response to erythropoiesis-stimulating agents and outcome. Should we give up the haemoglobin target approach? Nephrol Dial Transplant 2011;26:2069-71.
12. Marzillo A, Piol K, De Marchi G, et al. Il ruolo del nucleo ricerca clinica aziendale nella sperimentazione clinica (abstr). Atti XXXV Congresso Nazionale SIFO 2014;319.