



# FARESTI DA CAVIA PER GUARIRE?

Volontari di uno studio clinico di Fase 1, per valutare la quantità, gli effetti collaterali e l'azione sull'organismo di un nuovo farmaco.

# NEWS

**Le sperimentazioni sull'uomo dei nuovi farmaci restano un passaggio necessario. Ma reso sempre più difficile da costi e dilemmi etici. Così la ricerca studia vie alternative**

di Elisabetta Muritti



Foto di F. Oudeman/Olivo/Contrasto

**L**a domanda tocca troppi strazi, c'è chi ha paura di morire e chi ha bisogno di soldi, e spesso non implica la voglia di contribuire ai traguardi della scienza: sperimentaresti su di te una nuova medicina o un'inedita terapia? Ecco perché si parla di "business delle cavie umane", dei molti giovani volontari sani italiani che ogni anno, dietro compenso, varcano le frontiere per sottoporsi a sperimentazioni cliniche per conto di multinazionali, soprattutto nel Canton Ticino, ma pure in Austria e Francia. Generalmente li aspetta una cosiddetta Fase 1 decorosamente remunerata, cui non potrebbero accedere così facilmente nel loro Paese, dov'è rigidamente regolata e in mano pubblica: cioè il primo studio sull'uomo di un farmaco di cui si devono ancora valutare quantità, effetti collaterali e azione nell'organismo. Queste "cavie" sono dunque l'anello di congiunzione tra la sperimentazione preclinica ("in vitro" in laboratorio e "in vivo" sugli animali, quest'ultimo aspetto oggi nell'occhio del ciclone) e le successive Fase 2 (volontari malati, in gruppi, ad alcuni dei quali è somministrato un placebo), Fase 3 (costosissima, con somministrazione casuale, o randomizzata, del nuovo farmaco e di altri esistenti, spesso a "doppio cieco", cioè né i pazienti, né i medici sanno chi sta prendendo cosa) e Fase 4 (analisi postmarketing e farmacovigilanza di un prodotto già in commercio).

## La prima necessità? Dare una dimensione umana alla medicina

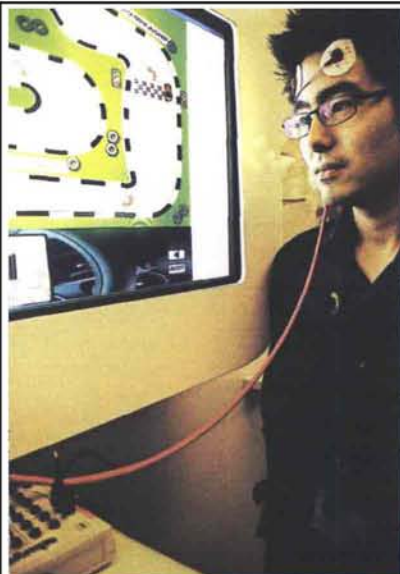
Le "cavie umane" fanno parlare. Si va dal prestigioso King's College di Londra che ha "fornito" studenti per test sulla cocaina (requisiti: mai preso droghe nella vita, niente studi di medicina, divieto di tagliarsi o tingersi i capelli per 3 mesi) alle inchieste che via via rivelano zone d'ombra, le sperimentazioni anni 80 sui cittadini della Ddr, le attuali, discusse, in India, Cina, Brasile... Più accurata la recente inchiesta del quotidiano francese *Le Monde* ("Essais cliniques cherchent volontaires"), in cui si sottolineano la diffidenza dei malati, la disinformazione dei medici di base, la poca chiarezza sugli effetti collaterali, la difficoltà dei pazienti ad aver accesso ai farmaci testati, la crisi di fiducia nei confronti della ricerca, alimentata dall'opacità dell'industria farmaceutica che spesso rende indisponibili i dati della sperimentazione che finanzia. Per finire coi problemi opposti e complementari: regolamentazioni ormai così "puntigliose" da frenare la ricerca (calo del 25% tra 2007 e 2011), meno risorse economiche e investimenti, a fronte di più lunghi periodi di sperimentazione, più forti esigenze di sicurezza ed eticità, più dati da organizzare.

**In realtà è la sperimentazione clinica stessa ad aver potenzialmente pronta la soluzione delle sue contraddizioni contemporanee.** E la soluzione è il progresso scientifico. Che cambia prassi e sentimenti. Un altro articolo di *Le Monde* ("Essais cliniques des Médicaments: la nouvelle donne") ricorda che lo sviluppo delle nuove molecole è in piena mutazione, soprattutto nel campo delle malattie genetiche, che i laboratori non profit creati dalle associazioni di malati significano cambiamenti radicali. Così come sono fattori d'innovazione le terapie mirate e la genomica dei tumori, che fanno convergere gli studi non più solo verso i farmaci ma verso gli algoritmi terapeutici. «È la rivoluzione della medicina personalizzata:

## VOGLIO CHE LA MIA ESPERIENZA SERVA AD ALTRE DONNE

Erminia Ascari, milanese, fisioterapista che lavora coi bambini disabili, ha 60 anni. Ne aveva 55 quando, durante una vacanza in una Spa, scopre sotto la doccia un nodulo sul seno sinistro, in basso. Allo IEO di Milano, l'Istituto europeo di oncologia, il senologo le diagnostica un carcinoma infiltrante Her2, negativo agli estrogeni. «Mi metto in lista per l'intervento, in un protocollo di chemio preoperatoria. Ma la Pet rivela che in 10 giorni il mio tumore ha già prodotto metastasi al fegato e ai polmoni. Torno dal senologo, mi era piaciuto. È lui a suggerirmi il collega Giuseppe Curigliano, che già lavorava a un protocollo in attesa di autorizzazione dagli Usa. Curigliano mi accetta, perché non ho ancora preso nessun farmaco e ho anche sospeso l'intervento chirurgico. Mi spiega come stanno le cose: devo essere consapevole che posso morire ma posso pure vivere, che devo convivere con la cura, come fossi una diabetica, senza demoralizzarmi. Mi illustra il T-DM1, l'"anticorpo armato" che verrà provato su di me: una terapia molecolare con cui il Trastuzumab, un anticorpo monoclonale umanizzato, veicola il TDM1, potentissimo chemioterapico, solo là dov'è necessario. Mi informa sugli effetti collaterali cardiorespiratori, l'aumento di pressione, i casi di morte, le emorragie... Alle prime somministrazioni sono entusiasta, ci vado con *La Settimana Enigmistica*, non perdo un capello, sto bene nonostante gli esami sballati. Sono all'88esimo ciclo, uno ogni 3 settimane dal 2009, nel 2011 sono uscita dallo studio clinico ma mi hanno concesso l'estensione. La mia compagna di sperimentazione è morta. Io non ho mai smesso di lavorare, ho solo approfittato della legge 104. Le inoculazioni si sono fatte un po' più pesanti: non vomito, ma mi sento strana per un paio di giorni, come avessi il mal di mare, ho informato le mamme dei miei pazienti, senza enfasi, per non mentire sulle assenze. Ora il Trastuzumab è in commercio, ma in Italia non è mutuabile, è carissimo, dagli Usa me lo fanno arrivare in prestito. Ricordo ancora quando il professor Curigliano mi ha telefonato, era un agosto, per dirmi che dalla Tac non si vedeva più niente, nodulo appiattito, metastasi non più misurabili... Ma non dovevo illudermi, abbassare la guardia». Infatti: «Lo scorso settembre gli esami che faccio ogni 2 mesi hanno rivelato un risveglio di malattia. Una resistenza alla terapia. Stiamo valutando: finché resta così, il tumore ce lo teniamo, altrimenti dovrei uscire da questo protocollo, che non prevede interventi. Del resto, ho guadagnato 4 anni di vita normale, senza menomazioni, senza pause professionali, senza rinunciare alla vita familiare. Per me è un bilancio positivo».





La medicina personalizzata innesca una rivoluzione: si cerca il processo biologico su cui intervenire.

## CERCAVO UNA CURA ALTERNATIVA AGLI ORMONI

Jan H. è un traduttore berlinese di 36 anni. Ha una fidanzata italiana, vive a Milano. Soffre fin da bambino di dermatite atopica (eczema cronico o cronicorecidivo), per cui non esiste cura definitiva. Nel 2005, da studente del Politecnico, ha fatto parte della sperimentazione clinica di Fase 1 di una crema studiata da una Big Pharma, a La Charité di Berlino, tra i più seri policlinici universitari d'Europa. «Avevo già partecipato a una sperimentazione ambulatoriale, probabilmente l'occasione in cui il mio nome è girato tra i medici. Mi hanno contattato e ho accettato, volevo tentare un approccio che facesse a meno dei corticosteroidi e andasse oltre gli immunomodulatori come il Protopic. Per 10 giorni di ricovero mi hanno offerto un rimborso spese di 2000 euro. Eravamo una ventina di persone con dermatiti gravi-medie, d'ogni età, più uomini che donne, come sempre in questi trial: qualcuno è uscito dalla sperimentazione prima della conclusione, non riusciva a sostenere la mancanza di cortisone. Eravamo segregati al 20esimo piano, ci proibivano tutto, ogni 2 giorni ci accompagnavano nel parco per una passeggiata di 20 minuti. Cibo standard, divieto di uscire, visite accettate solo nel pomeriggio in una sala comune e mai nelle camere, niente fumo, niente alcol, niente sesso, test quotidiani per escludere droghe, ispezione delle borse di chi ci veniva a trovare. Ci sottoponevano a esami e al controllo della pelle; due volte al giorno (ore 6 e 22) ci applicavano la crema. Un periodo tranquillo, non soffrivo per la sospensione del cortisone, ma non ho apprezzato significativi miglioramenti, forse un sollievo iniziale... Del resto, la dermatite atopica è una malattia misteriosa. Certo, mi sarebbe piaciuto aver più informazioni sul farmaco. Dopo un anno mi è stata recapitata una lettera, ero tra i volontari che avevano ricevuto la medicina "vera", di cui non so neanche se è in commercio, e non il placebo. Intanto mi sto ancora curando: cortisone, Protopic (Tacrolimus, immunosoppressore utilizzato nei trapianti), crema idratante Cetaphil, acqua salina; d'inverno, all'ospedale, cicli di raggi Uva e Uvb. Ho anche provato una terapia di farmaci biologici di ultima generazione e un ciclo di ciclosporina, immunosoppressore molecolare che inibisce la risposta immunitaria». Riflette: «Altri trial? Dipende».

Foto di A. Rizzi

sequenzi il Dna e dai il farmaco», dice Giuseppe Curigliano, che dirige la Divisione sviluppo nuovi farmaci per terapie innovative all'Istituto europeo di oncologia (Ieo) e si occupa di ricerca traslazionale (che trasferisce i risultati di laboratorio all'ambito clinico). «Fino al 2000 era diverso, per lo più si testavano sui volontari sostanze di cui si dovevano capire farmacocinetica e farmacodinamica, e dunque tossicità; oggi si cerca il bersaglio farmacologico, il processo biologico su cui intervenire. Solo se hai quel bersaglio, cioè quella molecola o quel gruppo di molecole che presiede alla crescita di una cellula, che può esser centrato da una sostanza farmacologica, usi quel farmaco. Ciò comporta meno rischi, tanto più che sono i bioinformatici a dirti quali alterazioni devi bersagliare. Il nuovo rischio diventa semmai di non aver ancora i farmaci giusti rispetto al bersaglio». E conclude: «In Italia la regolamentazione dovrebbe implementare e non complicare gli studi clinici di fase precoce, tanto più che i pazienti sono più generosi di quello che si pensi. E occorre umanizzare la medicina, soprattutto oggi, in cui è estremamente illuministica».

**Di fatto l'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) sta valutando una proposta della Commissione europea per ridurre i costi della sperimentazione e rendere di nuovo "attraente" il Vecchio Continente, trascurato dai trial clinici.** E poi, per decreto legge non occorre più l'autorizzazione per la produzione del principio attivo da usare in Fase 1. Ma come allentare il nodo d'avversione, avidità e aspettative in eccesso emanato dagli studi clinici di Fase 1 realizzati sui volontari sani, certo, rari in Italia (il centro più importante in questo senso è il Crc dell'Ospedale di Verona)? Curigliano ricorda l'episodio londinese del 2006, con 6 "cavie" a cui fu somministrato un anticorpo monoclonale superagonista, arrivate quasi in punto di morte: «Bisogna investire di più nella ricerca di fase precoce, e va trattato un volontario alla volta, monitorandolo 3 settimane, minimo...». A ogni buon conto, per gli esperti la strada per il futuro è tracciata, pur con dubbi e patemi: certo, medicina di precisione, con terapie a bersaglio molecolare su piccoli numeri di pazienti, conseguente passaggio diretto dalla Fase 1 alla 3; soprattutto, meno studi randomizzati di Fase 3, lunghi e costosi (e "crudeli" coi malati, secondo quanto espresso dal Comitato etico della Fondazione Umberto Veronesi), a favore di sperimentazioni non randomizzate piccole, in tempo reale, su pazienti omogenei, delegate a organizzazioni indipendenti dalle case farmaceutiche coinvolte e rigorose come un trial randomizzato. Poi, distribuzione del farmaco precoce ma dapprima limitata a centri in grado di monitorarne gli effetti.