

L'uso del placebo nella sperimentazione clinica farmacologica: dibattito giuridico, scientifico e bioetico

Sara Bonomelli*

THE USE OF PLACEBO IN THE CONTEXT OF DRUG TESTS IN HUMANS: LEGAL, SCIENTIFIC AND ETHICAL DEBATE

ABSTRACT: The use of placebo as a control treatment represents one of the major and the most controversial matters concerning the experimental drug protocols. The purpose of the present work is to identify and analyze the main issues at stake in the debate about the use of placebo in the context of drug tests in humans, and especially in the RCTs (randomized controlled trials). In the first part of the study, after a brief introduction highlighting the definitions of the concepts of placebo and human drug experimentation, the emphasis will be placed on the explanation of the role of placebo as a means of control in clinical drug trials. The second and the most significant part of the essay deals with the issues connected with the use of placebo in clinical trials, both from an ethical and a scientific point of view, examining the several arguments developed by the “placebo orthodoxy” and the “active control orthodoxy” – the two main views which stand in opposition in the debate under consideration – to uphold their theories. This analysis will be preceded by the examination of the current legal framework about the issue of the use of placebo in the context of human drug experimentation – both from an international and a national perspective. This will lead to a few conclusive observations on the results emerging from this debate and on the possible, future perspectives related to the use of placebo in the field of human drug experimentation, especially focusing on some possible solutions and approaches aiming to reconcile ethical, scientific and legal issues implied by this phenomenon.

KEYWORDS: RCTs; placebo; placebo controlled clinical drug trials; placebo orthodoxy; active control orthodoxy

SOMMARIO: 1. Premessa. – 2. Placebo e sperimentazione clinica farmacologica: questioni definitorie. – 3. Il ruolo del placebo nella sperimentazione clinica farmacologica. – 4. Il dibattito sull'uso del placebo come controllo nella sperimentazione clinica farmacologica: ortodossia del placebo v. ortodossia del controllo attivo. – 4.1. Disciplina giuridica dell'uso del placebo come controllo nella sperimentazione clinica farmacologica: fonti internazionali, europee e nazionali. – 4.2. Argomenti etici. – 4.3. Argomenti scientifici. – 5. Osservazioni e considerazioni conclusive.

* *Dottoressa in Giurisprudenza presso l'Università degli Studi di Milano. Mail: sara.bonomelli89@libero.it. Contributo sottoposto a doppio referaggio anonimo.*

1. Premessa

L'impiego del placebo come trattamento di controllo nella sperimentazione clinica farmaceutica rappresenta una delle questioni più discusse e controverse tra quelle che costellano il panorama della ricerca biomedica sull'essere umano, anche e soprattutto in virtù del suo essere foriera di un'articolata serie di implicazioni su molteplici versanti, tra i quali spiccano, oltre a quello medico-scientifico, quello etico e quello giuridico. Il minimo comune denominatore delle due realtà che ci si prefigge di indagare nel presente lavoro è la complessità: l'ingresso del placebo, realtà già di per sé complessa e, per molti versi, ancora indecifrata e misteriosa, nel mondo poliedrico della sperimentazione clinica non può che avere come esito la combinazione delle criticità e delle complessità che le due realtà in esame, singolarmente considerate, presentano, dando così vita a questioni nuove.

Nel presente elaborato ci si propone, quindi, di dar conto dei lineamenti essenziali del dibattito giuridico, bioetico e scientifico sollevato dall'impiego del placebo nella sperimentazione clinica farmaceutica. A tal fine, si prenderanno le mosse dall'analisi delle questioni definitorie sottese alle due realtà in discorso (§2), cercando, successivamente, di mettere in luce il nesso tra esse intercorrente (§3). Si procederà, poi, alla disamina della disciplina normativa – internazionale, comunitaria e nazionale – in tema di uso del placebo come controllo negli studi clinici farmacologici, per addentrarsi, in seguito, nella ricostruzione delle linee fondamentali del dibattito in materia, esaminando, per ciascuno dei due principali versanti sui quali siffatto dibattito si sviluppa – quello etico e quello scientifico – gli argomenti più salienti patrocinati dai maggiori esponenti dei due schieramenti che si contendono il campo della discussione – l'ortodossia del placebo e l'ortodossia del controllo attivo (§4). Da ultimo, verranno sviluppate alcune considerazioni conclusive in merito alle prospettive schiuse dal dibattito in discorso, anche e soprattutto con riferimento al (prevedibile) futuro del placebo nella sperimentazione clinica farmaceutica (§5).

2. Placebo e sperimentazione clinica farmaceutica: questioni definitorie

Secondo l'accezione tradizionale e più risalente di "placebo", questo si identifica con una sostanza inerte, ossia priva di qualsivoglia proprietà farmaceutica, che, nel contesto di una medicina pre-scientifica e rudimentale, il medico offre al paziente per "piacergli", e, quindi, per calmarlo e tranquillizzarlo¹, sfruttando inconsapevolmente l'attivazione dei meccanismi biochimici e psicobiologici alla

¹ La prima apparizione in assoluto del termine "placebo" si registra nel contesto religioso, al nono verso del salmo 114 dei Vespri dei morti contenuto nella Vulgata, traduzione latina dell'antica Bibbia greca attribuita a San Girolamo: *Placebo Domino in regione vivorum*. Ciò si spiega per il fatto che, nel XII secolo, tali vespri sono descritti alla stregua di placebo, in quanto recitati per "piacere" al Signore. Nel secolo successivo il termine assume un'accezione negativa, in quanto collegato ai *professional mourners*: soggetti ingaggiati e retribuiti in occasione dei funerali dai familiari del defunto, per adularlo e tessere le sue (finte) lodi. All'incirca nello stesso periodo, il termine compare nell'opera principale di G. Chaucer, *The Canterbury tales*, come nome di un personaggio malvagio, descritto come sicofante. È solo sul finire del XVIII secolo che il termine placebo inizia a essere impiegato in ambito medico; anche in tale campo il relativo concetto ha peraltro conosciuto una progressiva evoluzione. Per un approfondimento sull'etimologia del termine placebo e le sue differenti accezioni storiche,

base dell'effetto placebo² per conseguire un risultato benefico, il più delle volte in termini di riduzione dell'ansia e/o attenuazione del sintomo. Si capisce quindi perché, fino all'incirca alla metà del Novecento, il placebo è sovente qualificato come *humble humbug*³, cioè umile imbroglio: sostanzialmente, esso si risolve in una bugia a fin di bene, suscettibile di migliorare la condizione del paziente senza arrecare alcun danno.

Proprio con riferimento a questo quadro, alcuni studiosi teorizzano l'identità tra la storia del placebo e quella della medicina. In effetti, per oltre duemila anni – dagli albori di questa branca del sapere fino agli inizi del XX secolo – sono stati messi a punto e prescritti innumerevoli medicinali e trattamenti, spesso bizzarri e enigmatici, in gran parte (se non tutti) inefficaci, non di rado sulla scorta di credenze metafisiche e religiose: fino all'avvento della medicina scientifica, il placebo rappresenta, in sostanza, tutto ciò che il medico è in grado di offrire al paziente. Esso, in quanto costante della storia della medicina, costituisce l'unico medicamento comune a tutte le società e culture⁴. Come opportunamente ricordato da autorevole dottrina, infatti, il genere umano ha sempre necessitato di un *medium* tra il terapeuta e la condizione da trattare⁵: oggi, tale tramite è rappresentato dal farmaco, la cui efficacia scaturisce dalla sommatoria dell'azione del principio attivo e dell'effetto placebo, mentre in passato si identificava sempre con un placebo; quest'ultimo, in definitiva, riveste il ruolo di *trait d'union* tra medicina prescientifica e medicina contemporanea.

Anche la medicina contemporanea, in effetti, riconosce un ruolo non trascurabile al placebo; restringendo in questa sede il campo dell'indagine all'ambito sperimentale, va sottolineato che l'attuale nozione medico-scientifica di placebo risulta più articolata e, allo stesso tempo, più precisa di quella tradizionale. Oggi "placebo" non è più necessariamente sinonimo di inerzia⁶, bensì di inefficacia: sif-

cfr. B. LACHAUX, P. LEMOINE, *Placebo: un médicament qui cherche la vérité*, Parigi, 1988, trad. it. a cura di P. PANTANO, *Placebo: un medicamento che cerca la verità*, 1995, pp.23-29.

² Placebo e effetto placebo non vanno confusi o sovrapposti, in quanto realtà non necessariamente e indissolubilmente connesse: in particolare, per effetto placebo si intende «un cambiamento della condizione del paziente attribuibile al valore simbolico dell'intervento curativo piuttosto che agli specifici effetti farmacologici o fisiologici del trattamento»: così H. BRODY, *The lie that heals: the ethics of giving placebos*, in *Annals of Internal Medicine*, (97) 1982, p.113, trad. it. di R. MORDACCI, in *Bioetica della Sperimentazione: fondamenti e linee-guida*, Milano, 1997, p.147. L'effetto placebo è una componente sostanzialmente ineliminabile e costante del risultato scaturente dalla somministrazione a un soggetto di qualsivoglia sostanza – attiva o placebo – e si può peraltro produrre anche in assenza della somministrazione di una sostanza – ad esempio, per effetto di gesti o parole del medico. Per un approfondimento sui meccanismi alla base dell'effetto placebo, cfr. F. BENEDETTI, *L'effetto placebo: breve viaggio tra mente e corpo*, Roma, 2012.

³ La descrizione del placebo come *humble humbug* fa la sua prima comparsa in un articolo del 1954 che compendia la visione tradizionale del placebo (la stessa che poco dopo verrà abbandonata) come strumento impiegato dal medico per piacere al paziente nel senso sopra precisato, cioè per ravvivare e rafforzare le convinzioni del paziente in merito alla sua guarigione, quando la diagnosi è indiscutibile e non è possibile impiegare alcun trattamento attivo. Cfr. ANONYMOUS, *The humble humbug*, in *Lancet*, 2, 1954, p.321.

⁴ Così A.K. SHAPIRO, E. SHAPIRO, *The Powerful Placebo: From Ancient Priest to Modern Physician*, Londra, 1997, p.1.

⁵ Cfr. P. LEMOINE, *Le mystère du placebo*, Parigi, 1996, trad. it. di M. CITTERIO, *Effetto placebo: come guarisce la medicina della fiducia*, Como, 1999, p.19.

⁶ Alcune osservazioni critiche in merito al concetto di "inerzia" si rinvengono in M. ANNONI, T. PIEVANI, C. CAPORALE, *Parere del Comitato Etico della Fondazione Umberto Veronesi per il progresso delle scienze: Osservazioni sull'utilizzo dei placebo nella sperimentazione clinica*, in *The Future of Science and Ethics*, 1 (2), 2016, p.21, ove in particolare si evidenzia il carattere fuorviante del concetto di placebo come sostanza inerte: in realtà, infatti,

fatta inefficacia può poi dipendere, a seconda dei casi, dall'inerzia oppure dall'aspecificità della sostanza considerata e somministrata in funzione di placebo rispetto alla condizione patologica in studio⁷. In altri termini, per "placebo" si intende una sostanza inefficace rispetto a una determinata condizione patologica, o in virtù della sua inerzia, cioè assenza di qualsivoglia proprietà farmacologica – si parla in questo caso di placebo puro o inerte, ad esempio una pillola di zucchero o di lattosio –, o in virtù della sua aspecificità: in questo secondo caso il placebo, designato come impuro o attivo, è dotato di proprietà farmacologiche, che però sono aspecifiche, cioè non correlate alla condizione patologica in studio, e, pertanto, esso non è in grado di spiegare nei confronti di quest'ultima alcuna efficacia – si pensi, ad esempio, alla somministrazione di vitamine in caso di astenia, o di antibiotici a fronte di infezioni virali⁸.

Prima di esaminare il ruolo dello strumento-placebo nella sperimentazione clinica occorre, però, definire anche questa seconda realtà. Essa può essere descritta come un'attività che si iscrive nel più ampio orizzonte della ricerca biomedica e si traduce in un insieme di ricerche, studi e progetti orientati all'acquisizione di informazioni e dati utili per contribuire al progresso scientifico in generale e medico in particolare, ed aventi come oggetto e, al tempo stesso, come soggetto l'essere umano⁹. In ciò si compendia il tratto più peculiare e, insieme, paradossale della realtà in questione: a fare da "cavia", in questo specifico ambito della ricerca scientifica, è l'essere umano, e l'obiettivo degli esperimenti cui egli è sottoposto consiste nel favorire e promuovere il progresso medico-scientifico nell'ottica del miglioramento delle condizioni di salute e, in generale, di vita dell'umanità complessivamente considerata.

La sperimentazione clinica presenta differenti articolazioni; nel presente lavoro ci si propone di indagare quella della sperimentazione clinica farmacologica¹⁰, ossia quella branca della sperimentazione clinica preposta alla verifica della sicurezza e dell'efficacia dei nuovi farmaci a uso umano. Tale campo rappresenta infatti un osservatorio privilegiato e paradigmatico delle problematiche che, in linea generale, sono sollevate dall'impiego del placebo in ambito sperimentale. Inoltre, il frangente in esame è quello nel cui seno si pongono le criticità più salienti in tema di uso del placebo. Al *genus* della sperimentazione clinica farmacologica sono ascrivibili due *species* – sperimentazione terapeutica e non terapeutica –, il cui *discrimen* risiede nell'esistenza o meno di un nesso strumentale tra il farmaco sperimentale in studio e la condizione in cui versano i soggetti che partecipano alla sperimenta-

ogni sostanza – anche placebo - possiede proprietà biochimiche che, in presenza di determinate circostanze, possono produrre effetti clinici suscettibili di rilevazione e misurazione. Tra gli esempi riportati, si possono richiamare quello della somministrazione di una soluzione salina a un soggetto disidratato, o di una pillola di lattosio a un soggetto intollerante a tale sostanza.

⁷ Si veda A. K. SHAPIRO, E. SHAPIRO, *op. cit.*, pp.1-2.

⁸ Sulla distinzione tra placebo puri e impuri, si vedano A. K. SHAPIRO, E. SHAPIRO, *op. cit.*, p.2 e A. J. KOLBER, *A Limited Defense of Clinical Placebo Deception*, in *Yale Law & Policy Review*, 26 (1), 2007, pp.84-85.

⁹ M. ARAMINI, *Manuale di bioetica per tutti*, Milano, 2006, p.111.

¹⁰ La sperimentazione clinica può avere obiettivi eterogenei e, quindi, diversi dalla verifica della sicurezza e dell'efficacia di nuovi farmaci, quali la misurazione di alcuni fattori che si pensa influiscano o siano influenzati dalla malattia (ad esempio, determinate abitudini di vita come il fumo), la valutazione dell'efficacia di regimi alimentari speciali, la verifica della sicurezza e dell'efficacia di dispositivi medici o di procedure chirurgiche, cliniche o diagnostiche, la stima degli effetti collaterali di una terapia. Per approfondimenti cfr. G. BOTTA, V. MASCI- LONGO, *Manuale Pratico di Sperimentazione Clinica*, Fidenza, 2016, pp.127-162.

zione, i cosiddetti soggetti arruolati: in altri termini, la sperimentazione è terapeutica o meno a seconda che il farmaco sperimentale oggetto del *trial* clinico abbia o no delle ricadute terapeutiche preordinate, anche se meramente potenziali, sulla condizione del soggetto arruolato¹¹.

Segnatamente, la sperimentazione terapeutica coinvolge dei pazienti, intesi come soggetti affetti dalla patologia alla cui cura è preposto il farmaco sperimentale, e risulta pertanto connotata da un connubio tra la finalità terapeutica e quella conoscitiva; la prima, però, è assolutamente preminente, relegando la finalità conoscitiva al rango di finalità secondaria e incidentale¹². Si pensi, per esempio, a uno studio clinico diretto a verificare l'efficacia di una terapia chemioterapica sperimentale su soggetti malati di cancro.

La sperimentazione non terapeutica, invece, può coinvolgere, a seconda dei casi, soggetti sani o malati; in questa seconda ipotesi, però, i soggetti sperimentali saranno affetti da una patologia diversa da quella che il farmaco in studio mira a fronteggiare e/o curare. Questa tipologia di sperimentazione, pertanto, ha una finalità esclusivamente conoscitiva: non si propone, cioè, di apportare alcun beneficio terapeutico diretto al soggetto sperimentale, ove costui si identifichi con un paziente¹³. A titolo di esempio, si può pensare a uno studio clinico volto ad appurare come una terapia sperimentale somministrata per via endovenosa si distribuisca e si scomponga nell'organismo umano.

La distinzione tra sperimentazione clinica farmacologica terapeutica e non terapeutica appena delineata è di considerevole importanza (anche) ai fini del presente lavoro, posto che, come si illustrerà in seguito, il placebo solleva questioni differenti a seconda che il suo impiego venga in considerazione nel contesto dell'una o dell'altra tipologia di sperimentazione¹⁴.

Va precisato che, nello sviluppo farmacologico, la fase della sperimentazione clinica, che segue quella preclinica – studi in vitro e in vivo – si articola a sua volta in quattro fasi. La fase I, coinvolgente pochi volontari sani, mira a studiare la farmacocinetica e la farmacodinamica della molecola in esame in rapporto all'essere umano, con particolare attenzione al profilo della sicurezza. La fase II interessa un campione di soggetti più ampio, ed è diretta a saggiare il potenziale terapeutico del trattamento sperimentale rispetto a una determinata patologia, individuando quale dose consenta di massimizzare l'efficacia terapeutica, minimizzando nel contempo gli effetti collaterali. La fase III è quella di maggior

¹¹ In merito alla distinzione tra sperimentazione terapeutica e non terapeutica, si vedano J. D. BRONZINO, *Management of Medical Technology: A Primer for Clinical Engineers*, Stoneham, 1992, p.393; B.A. BRODY, *The Ethics of Biomedical Research: An International Perspective*, Oxford, 1998, pp.34-35, p.40, pp.373-375; J. BOOMGAARDEN, P. LOUHIALA, U. WIESING, *Issues in Medical Research Ethics*, New York, 2003, pp.35-36; C. PAONESSA, *La sperimentazione clinica tra chances terapeutiche, libertà di ricerca scientifica e responsabilità penale*, in *Rivista Italiana di Medicina Legale e del Diritto in campo sanitario*, 1, 2015.

¹² I. DEL GIGLIO, *La sperimentazione clinica sull'uomo. Normativa e Istituti di controllo*, Cagliari, 2015, p.33.

¹³ I. DEL GIGLIO, *op. cit.*, p.35.

¹⁴ La classica distinzione tra sperimentazione clinica terapeutica e non terapeutica è stata formalmente abolita con la quinta revisione della Dichiarazione di Helsinki (2000). In realtà, la stragrande maggioranza degli autori ritiene che la distinzione resti un fondamentale punto orientativo e di riferimento nella materia in discorso e continui quindi a essere implicitamente sottesa alla relativa produzione normativa e ai ragionamenti degli studiosi. Cfr. A. PLOMER, *The Law and Ethics of Medical Research: International Bioethics and Human Rights*, Londra, 2005, p.3.

interesse ai fini del presente lavoro, perché proprio in tale sede può entrare in gioco il placebo¹⁵. Essa coinvolge un numero consistente di volontari malati - tra 1000 e 3000 - e ha come finalità principale la verifica definitiva della sicurezza e dell'efficacia terapeutica della nuova sostanza farmacologica, anche e primariamente sotto il profilo qualitativo, e in una prospettiva di medio-lungo anziché di breve termine. Fondamentale, soprattutto in questa fase, è la scelta del disegno sperimentale che, come si illustrerà nel successivo paragrafo, cade quasi sempre sull'RCT. Se anche la fase III è superata con esito positivo, il farmaco viene autorizzato, registrato e immesso sul mercato: si apre, quindi, la fase IV (farmacovigilanza), che si traduce nella sorveglianza *post-marketing* della sicurezza e dell'efficacia del nuovo farmaco. Questo è il vero banco di prova di tali profili, essendo il farmaco testato su larga scala, a lungo termine e su una popolazione non selezionata di pazienti.

3. Il ruolo del placebo nella sperimentazione clinica farmacologica

Sin dagli albori del Novecento, nel quadro del progressivo sviluppo e affinamento delle conoscenze mediche e scientifiche, si afferma la convinzione che l'efficacia di un trattamento farmacologico e, più in generale, medico debba essere vagliata con metodi di studio precisi e rigorosi, anche e soprattutto alla luce della crescente consapevolezza della pluralità dei fattori suscettibili di spiegare un miglioramento terapeutico. Ciò apre la strada, in questo periodo, all'introduzione degli studi controllati e in doppio cieco, il cui paradigma è rappresentato dal protocollo randomizzato controllato, sovente indicato con l'acronimo RCT (*randomized controlled trial*). Da oltre cinquant'anni, in effetti, esso è considerato alla stregua di *gold standard*¹⁶ delle metodologie di valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei nuovi farmaci¹⁷.

La struttura di questo disegno sperimentale è imperniata su tre pilastri essenziali: randomizzazione, cecità e controllo. In estrema sintesi, esso prevede che i soggetti arruolati vengano suddivisi, mediante la procedura di randomizzazione e, dunque, in modo assolutamente casuale¹⁸ in due gruppi: il gruppo sperimentale, che riceve il trattamento in studio, e il gruppo di controllo, che riceve il trattamento di controllo o confronto. Quest'ultimo, a seconda dei casi, si può identificare con un trattamento attivo – normalmente, il farmaco standard impiegato nella comune pratica clinica in relazione

¹⁵ In realtà il placebo può essere impiegato anche nella fase II ove questa assuma la forma di studio controllato, ma è nella fase III che l'impiego (eventuale) del placebo solleva le più pregnanti questioni scientifiche, giuridiche e etiche. Cfr. G. BOTTA, V. MASCILONGO, *op. cit.*, pp.15-16.

¹⁶ M. TANSELLA, *The scientific evaluation of mental health treatments: an historical perspective*, in *Evidence-Based Mental Health*, 5 (1), 2002, pp.4-5; C. WEIJER, *I Need a Placebo Like I Need a Hole in the Head*, in *Journal of Law, Medicine and Ethics*, 30, 2002, p.69.

¹⁷ Per una ricostruzione della storia degli RCT si rimanda a. L.E. BOWELL, S.H. PODOLSKY, *History of clinical trials: the Emergence of the Randomized Controlled Trial*, in *The New England Journal of Medicine*, 8, 2016, pp.501-504.

¹⁸ Il metodo della randomizzazione assicura una distribuzione del tutto casuale e aleatoria dei soggetti arruolati tra i gruppi previsti dal protocollo sperimentale, consentendo perciò di riprodurre la variabilità di condizioni e caratteri riscontrabili nella popolazione e di estendere dati e indicazioni ricavati dallo studio alla popolazione in generale, pur dovendosi sempre tenere in debita considerazione i limiti implicati dalla loro provenienza dal contesto sperimentale. Si vedano K.P. SURESH, *An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research*, in *Journal of Human Reproductive Sciences*, 4 (1), 2011, pp.8-9; P.G. SMITH, R.H. MORROW, D.A. ROSS, *Field Trials of Health Interventions: A Toolbox (3 ed.)*, Oxford, 2015, p.2.

alla patologia in studio – o con un placebo. Di norma, la sperimentazione si svolge in condizioni di doppio cieco, per minimizzare eventuali fattori distorcanti di matrice soggettiva che potrebbero inficiare la genuinità dei risultati dello studio: lo sperimentatore, quindi, non sa cosa somministra a ciascun soggetto arruolato e, specularmente, ciascun soggetto arruolato rimane all'oscuro dell'identità del trattamento cui è stato assegnato fino al termine dello studio¹⁹.

Dei tre pilastri sui quali si fonda la struttura di un RCT, quello più rilevante ai fini del presente lavoro è il controllo, che consiste nel confrontare l'andamento clinico dei soggetti arruolati assegnati al gruppo sperimentale con quello dei soggetti assegnati a un altro gruppo, che non riceve il nuovo farmaco. Ciò è essenziale per stabilire cosa sarebbe accaduto ai soggetti arruolati se essi non avessero ricevuto il farmaco sperimentale o se avessero ricevuto un altro farmaco di efficacia già comprovata, non essendo di norma possibile prevedere astrattamente il decorso certo o ragionevolmente probabile di una determinata condizione patologica²⁰.

Esistono quattro fondamentali tipologie di controllo, a seconda del tipo di trattamento impiegato in tale veste: 1) nessun trattamento; 2) farmaco sperimentale, ma in una dose o un regime di somministrazione differente rispetto al gruppo sperimentale; 3) altro trattamento attivo; 4) placebo²¹. Si tratta, in tutti i casi, di controlli concomitanti: i soggetti dei due gruppi, trattati simultaneamente, provengono dalla stessa popolazione, differenziandosi solo per il tipo di trattamento usato come controllo.

L'ingresso del placebo nel mondo sperimentale segna un radicale mutamento del suo ruolo in ambito medico: esso non è più considerato alla stregua di un *humble humbug*, ma come strumento dotato di potenzialità da studiare e valorizzare. Questa nuova, positiva, visione del placebo è inaugurata, anche emblematicamente, dalla pubblicazione del saggio *The Powerful Placebo* di H. Beecher, nel 1955²².

Il primo RCT con controllo placebo è attribuito a A. B. Hill che, nel 1948, impiega tale tipo di controllo per verificare l'efficacia della streptomina nel trattamento della tubercolosi²³. A partire dalla metà del Novecento, in effetti, il placebo si ritaglia un ruolo sempre più consistente in ambito sperimentale, venendo impiegato di frequente come controllo negli RCT, normalmente nelle ipotesi in cui non è disponibile un trattamento attivo di comprovata efficacia per la patologia in studio²⁴.

¹⁹ La tecnica del doppio cieco consente di controllare e minimizzare i fattori distorcanti di matrice soggettiva, quali impressioni, opinioni e preconcetti facenti capo ai protagonisti del *trial* - soggetti arruolati e sperimentatori. Cfr. C.D. FURBERG, E.Z. SOLIMAN, *Double-blindness protects scientific validity*, in *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6, 2008, pp.230-231. La condizione di cecità, una volta impostata, può peraltro risultare estremamente difficile da mantenere: cfr. D. WANG, A. BAKHAI, *Clinical Trials: A Practical Guide to Design, Analysis, and Reporting*, Oxford, 2006, p.76.

²⁰ R. CHIN, B.Y. LEE, *Principles and Practice of Clinical Trial Medicine*, San Diego, 2008, pp.80-81.

²¹ R. CHIN, B.Y. LEE, *op. cit.*, pp.85-87.

²² H.K. BEECHER, *The Powerful Placebo*, in *Journal of the American Medical Association*, 159 (17), 1955, pp.1602-1606.

²³ M.A.P. DE OLIVEIRA, R. C. M. PARENTE, *Understanding Randomized Controlled Trials*, in *Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery*, 3 (4), 2010, p.171; F. BENEDETTI, *Placebo Effects: Second Edition*, Oxford, 2014, p.9.

²⁴ A.J.M. DE CRAEN, T.J. KAPTCHUCK, J.G.P. TIJSSEN, J. KLEIJNEN, *Placebos and placebo effects in medicine: historical overview*, in *Journal of the Royal Society of Medicine*, 92, 1999, pp.511-512.

I principali vantaggi metodologici sottesi all'impiego del placebo come controllo nella sperimentazione clinica farmacologica sono due²⁵.

In primo luogo, il placebo consente di minimizzare i *biases*, cioè i pregiudizi soggettivi e oggettivi in sede di valutazione dell'efficacia del nuovo farmaco. Va osservato, infatti, che, quando un paziente cui è somministrata una determinata sostanza riporta un miglioramento, quest'ultimo non è sempre e necessariamente, o comunque non è solo, riconducibile alla sostanza somministrata, ma può essere ascrivito a una molteplicità di fattori, quali, per esempio, la remissione spontanea della malattia o l'effetto placebo: ecco, allora, che l'impiego del placebo come controllo consente di appurare se il farmaco sperimentale è realmente efficace, nel senso che il miglioramento eventualmente riscontrato nel gruppo sperimentale è spiegabile solo in virtù del principio attivo in esso contenuto, al netto dell'effetto placebo, e non di altri fattori.

In secondo luogo, l'uso del placebo agevola il mantenimento in cieco dell'esito della distribuzione randomizzata dei soggetti arruolati tra i gruppi previsti dal protocollo sperimentale. Infatti, ove uno dei gruppi ricevesse il farmaco in studio e l'altro non ricevesse alcun trattamento, la condizione di mascheramento non avrebbe alcuna ragionevole possibilità di essere mantenuta nel corso del *trial*. Essa, invece, risulta di più agevole e duratura implementazione nell'ipotesi in cui ai due gruppi di soggetti arruolati si somministrino, rispettivamente, un farmaco attivo – il farmaco sperimentale – e un placebo esteriormente indistinguibili, ossia identici per tutta una serie di aspetti formali quali forma, colore, dimensione, odore, modalità di somministrazione, soprattutto se il placebo è impuro o attivo²⁶: infatti, se tutti i soggetti arruolati ricevono qualcosa che, oltre ad essere apparentemente identico, è anche produttivo di effetti collaterali – pur essendo, in una metà dei casi, privo del principio attivo correlato al bersaglio farmacologico prescelto –, la distribuzione dei soggetti nello studio potrà più facilmente essere mantenuta in cieco, sia per i soggetti sperimentali che per gli sperimentatori.

4. Il dibattito sull'uso del placebo come controllo nella sperimentazione clinica farmacologica: ortodossia del placebo v. ortodossia del controllo attivo

La questione dell'impiego del placebo come trattamento di controllo nella sperimentazione clinica farmacologica è oggetto, da decenni, di un intenso dibattito dottrinale²⁷, che, sin dalle sue origini, appare polarizzato, cioè raccolto attorno a due fondamentali posizioni contrapposte: l'ortodossia del placebo e l'ortodossia del controllo attivo²⁸.

Prima di procedere alla disamina delle tesi sostenute dai fautori dell'uno e dell'altro schieramento, pare opportuno chiarire che esistono, tra questi due fronti, alcuni punti di convergenza.

²⁵ M. ANNONI, T. PIEVANI, C. CAPORALE, *op. cit.*, pp.19-20.

²⁶ F. BENEDETTI, *Placebo Effects*, *cit.*, p.9.

²⁷ Cfr. G. TAUBES, *Use of Placebo Controls in Clinical Trials Disputed*, in *Science*, 6, 1994, p.1534; B. FREEDMAN, C. WEIJER, K.C. GLASS, *Placebo Orthodoxy in Clinical Research I: Empirical and Methodological Myths*, in *The Journal of Law, Medicine and Ethics*, 24 (3), 1996, p.243.

²⁸ R.V. CARLSON, K.M. BOYD, D.J. WEBB, *The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future*, in *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57 (6), p.700.

In primo luogo, vi è un sostanziale accordo dottrinale circa il fatto che l'uso del placebo non sia accettabile né sul piano etico né su quello metodologico qualora la condizione patologica in studio sia grave e sia già disponibile in relazione alla stessa un farmaco standard di comprovata efficacia²⁹. Va precisato, peraltro, che il concetto di "efficacia" è in sé problematico, in quanto graduabile e, in particolare, non sempre suscettibile di essere inteso alla stregua di efficacia terapeutica in senso stretto. Si pensi, per esempio, ai farmaci chemioterapici: non di rado, essi non sono in grado di guarire la patologia, ma soltanto di rallentare la progressione della medesima, e/o di arginarne in una certa misura i sintomi. In secondo luogo, non paiono esservi dubbi in merito alla correttezza metodologica dell'impiego di un controllo placebo nell'ipotesi in cui non esista, per la patologia oggetto di interesse, un trattamento attivo la cui efficacia sia già stata accertata e validata; in tale ipotesi affiorano invece alcune perplessità sul fronte etico, posto che, secondo alcuni studiosi, sarebbe preferibile - in quanto moralmente più corretto - somministrare a tutti i soggetti arruolati il farmaco sperimentale, che rappresenterebbe la sola possibilità terapeutica esistente - anche se soltanto in termini potenziali - in rapporto alla condizione patologica data³⁰.

Esiste, invece, una nutrita serie di casi rispetto ai quali si registra un sostanziale disaccordo tra i due schieramenti summenzionati: tali ipotesi possono essere ridotte a quattro categorie fondamentali³¹, il cui minimo comune denominatore è rappresentato dall'esistenza, per la patologia in studio, di un farmaco attivo di efficacia già comprovata.

La prima categoria riguarda i casi in cui la prova dell'efficacia del farmaco standard è comprovata limitatamente ai sintomi di una determinata patologia, ma si sospetta che esso, in realtà, possa avere anche degli effetti più importanti e a lungo termine, direttamente sulla patologia stessa; la somministrazione del placebo come controllo per un lungo periodo, però, esporrebbe i soggetti sperimentali assegnati a siffatto gruppo a rischi, anche gravi. Si consideri il caso degli antidepressivi³²: per appura-

²⁹ Si vedano S.S. ELLENBERG, R. TEMPLE, *Placebo-Controlled Trials and Active-Control Trials in the Evaluation of New Treatments, part 2: Practical Issues and Specific Cases*, in *Annals of Internal Medicine*, 133 (6), 2000, p.464; Y.G. PAPAPOSTAS, M.D. DARAS, *Placebos, Placebo Effect and the Response to the Healing Situation: The Evolution of a Concept*, in *Epilepsia*, 42 (12), 2001, p.1619.

³⁰ M. ANNONI, T. PIEVANI, C. CAPORALE, *op. cit.*, pp.20-21.

³¹ S.S. ELLENBERG, R. TEMPLE, *op. cit.*, p.464.

³² La conduzione di *trials* clinici aventi a oggetto farmaci inerenti a patologie psichiatriche solleva un coacervo di problemi etici e metodologici che le esigenze di sintesi che il presente lavoro impone impediscono di affrontare in maniera esaustiva. Per una panoramica di alcune di tali problematiche si rimanda a R. MORDACCI, *op. cit.*, pp.148-158. In questa sede ci si limita a svolgere dei cenni sintetici in merito alla sperimentazione clinica degli antidepressivi. Questa categoria di farmaci pone problematiche particolarmente complesse e articolate su più fronti. Innanzitutto, la stessa efficacia degli antidepressivi è da tempo oggetto di un intenso dibattito all'interno del mondo scientifico: secondo numerosi studi, infatti, molti antidepressivi avrebbero un'efficacia simile o uguale a quella di un placebo: in merito al relativo dibattito si vedano, tra gli altri, I. KIRSCH, *The Emperor's New Drugs: Exploding the Antidepressant Myth*, Londra, 2009; I. KIRSCH ET AL., *Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration*, in *PLoS Med*, 5 (2), 2008; K. N. FOUNTOLAKIS, H.J. MÖLLER, *Efficacy of antidepressants: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data*, in *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14, 3, 2011, pp.405-412; I. KIRSCH, *Antidepressant drugs 'work', but they are not clinically effective*, in *British Journal of Hospital Medicine*, 69, 6, 2008, p.359; S.N. GHAMI, P. A. VOHRINGER, E.A. WHITHAM, *Antidepressants from a public health perspective: re-examining effectiveness, suicide, carcinogenicity*, in *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127, 2013, pp.89-93; R.H. McALLISTER-WILLIAMS, *Do antidepressant work?*, in *Evidence-Based Mental Health*, 11, 2008, pp.66-68. Un dibattito altrettanto intenso si è

re se un farmaco di questo tipo, oltre che sui sintomi della depressione, sia efficace anche a lungo termine, direttamente sulla patologia in esame, riducendo l'intensità e/o la frequenza delle crisi che la caratterizzano, sarebbe necessario somministrare un controllo placebo ai soggetti assegnati al relativo gruppo, per un periodo considerevole, nel contesto di un apposito *trial* clinico, con un possibile, conseguente incremento, per tali soggetti, del rischio di aumento della depressione, o addirittura di suicidio.

sviluppati in anni recenti relativamente alla questione dell'ammissibilità – sul piano tecnico-metodologico e etico – dell'impiego di un controllo-placebo nei *trials* clinici diretti a verificare l'efficacia di nuovi farmaci antidepressivi. Alcuni studiosi, infatti, teorizzano che l'impiego del placebo non sarebbe (più) giustificabile, essendo oggi disponibili numerosi antidepressivi standard, la cui efficacia sarebbe verificata (anche se, come poco sopra sottolineato, l'efficacia degli antidepressivi è sovente oggetto di dubbi e discussioni). In questa prospettiva, impiegare il placebo come trattamento di controllo significherebbe privare i soggetti assegnati al relativo braccio di una terapia efficace. L'impiego del placebo andrebbe pertanto limitato a pochi casi in cui ciò si rivela davvero indispensabile; in tutti gli altri casi, sarebbe preferibile cercare di neutralizzare le difficoltà tecnico-metodologiche che spesso fanno propendere per l'impiego del placebo – in primis, la variabilità di risposta agli antidepressivi – attraverso l'uso di protocolli di studio rigorosi: cfr. C. BARBUI, *Il gioco delle dosi negli studi clinici controllati: il caso degli antidepressivi*, in *BIF – Bollettino di Informazione sui Farmaci del Ministero della Salute*, 6, 2002, pp.72-73; D.L. STREINER, *Placebo-controlled trials: when are they needed?*, in *Schizophrenia Research*, 35, 1999, pp.201-210.

Altri studiosi, invece, affermano con convinzione la necessità di continuare a impiegare il placebo in funzione di trattamento di controllo in queste sperimentazioni, sulla scorta di varie considerazioni: in primo luogo, numerosi studi hanno dimostrato che gli antidepressivi, in media, dimostrano un'efficacia superiore al placebo in meno della metà dei casi: pertanto, rinunciare ai *trials* placebo-controllati – *trials* di superiorità per eccellenza – in favore dei *trials* di non inferiorità significherebbe creare una maggiore probabilità che antidepressivi inefficaci vengano immessi sul mercato, e che nuovi antidepressivi più efficaci di quelli standard non vengano riconosciuti come tali. In altri termini, l'impiego del placebo sarebbe indispensabile per eliminare ambiguità nei risultati che potrebbero scaturire dal confronto tra il nuovo antidepressivo e l'antidepressivo standard. In secondo luogo, l'impiego del placebo come controllo permette di minimizzare il numero dei soggetti da coinvolgere nello studio ai fini della significatività statistica dei risultati; in terzo luogo, l'obiezione della privazione della cura nei confronti dei soggetti assegnati al gruppo di controllo sarebbe neutralizzata dalla constatazione che nei *trials* clinici relativi agli antidepressivi vi è un'alta risposta al placebo (superiore, in media, al 60%); il placebo, inoltre, offre vantaggi evidenti in termini di sicurezza e tollerabilità. In quarto luogo, alla luce di numerosi studi condotti al riguardo, non pare che all'impiego del placebo come controllo nei *trials* clinici corrisponda – limitatamente ai pazienti assegnati al gruppo di controllo – un aumento del numero di suicidi legati alla patologia depressiva. Cfr. A. KHAN, S. KHAN, W.A. BROWN, *Are placebo controls necessary to test new antidepressants and anxiolytics?*, in *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5, 3, 2002, pp.193-197; J. FRITZE, H.J. MÖLLER, *Design of Clinical Trials of Antidepressants: Should a Placebo Control Arm be Included?*, in *CNS Drugs*, 15, 10, 2001, pp.755-764; D. ADAM, S. KASPER, H.J. MÖLLER, E. A. SINGER, *Placebo-controlled trials in major depression are necessary and ethically justifiable. How to improve the communication between researchers and ethical committees*, in *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255, 4, 2005, pp.258-260.

Vari studiosi sostengono che il tipo di disegno sperimentale preferibile in questo contesto clinico sarebbe quello a tre bracci, trattati rispettivamente con farmaco sperimentale, farmaco standard e placebo: così, per esempio, C. GISPEN-DE WIED, V. STOYANOVA, Y. YU, M. ISAAC, L. PANI, F. DE ANDRES-TRELLES, *The placebo arm in clinical studies for treatment of psychiatric disorders: a regulatory dilemma*, in *European Neuropsychopharmacology*, 22, 11, 2012, pp.804-811. Per ulteriori approfondimenti sui profili problematici legati all'impiego del placebo nei *trials* clinici aventi a oggetto farmaci antidepressivi, cfr. C. BARBUI, A. VIOLANTE, S. GARATTINI, *Does placebo help establish equivalence in trials of new antidepressants?*, in *European Psychiatry*, 15, 4, 2000, pp.268-273; S. PUZYNSKI, *Placebo in the investigation of psychotropic drugs, especially antidepressants*, in *Science and Engineering Ethics*, 10, 1, 2004, pp.135-142.

La seconda categoria racchiude ipotesi in cui si ha la prova dell'efficacia del farmaco standard sulla condizione patologica in studio per effetto di una somministrazione di lungo termine, e vi sono tuttavia degli elementi tali da far ritenere che un'efficacia simile possa conseguirsi anche come effetto di una somministrazione di più breve periodo. Si pensi, ad esempio, a un farmaco ipertensivo la cui efficacia risulti appurata, in caso di somministrazione per un lungo periodo di tempo, rispetto a un quadro patologico ipertensivo di moderata gravità; se, ad un certo punto, emergono dubbi circa la possibile idoneità del farmaco a procurare effetti benefici anche con una somministrazione di più breve durata, potrebbe risultare problematico verificare l'ipotesi in esame nell'ambito di uno studio con controllo placebo, posto che i soggetti assegnati al gruppo di controllo si troverebbero esposti, per il periodo di durata del *trial* stesso, a una serie di rischi, probabilmente a priori non verificabili, legati alla privazione della terapia.

La terza categoria ingloba situazioni in cui vi sono alcune evidenze dell'efficacia del trattamento attivo, ma essa non è universalmente accettata nella comunità scientifica, oppure vi sono dubbi in merito alla circostanza che tale efficacia sia sufficiente per compensare i rischi percepiti. Un esempio emblematico al riguardo è offerto dal farmaco rt-PA, attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno, impiegato da diversi anni per il trattamento dell'ictus cerebrale in virtù della sua capacità di sciogliere i coaguli di sangue che ostruiscono le arterie in presenza di siffatta patologia, potendo pertanto ridurre, a certe condizioni, il danno neurologico scaturente dall'episodio ischemico. Nonostante la FDA statunitense abbia approvato nel 1996 l'rt-PA per il trattamento dell'ictus acuto, molti medici hanno continuato a rifiutare il suo impiego, in considerazione del significativo rischio di emorragie inter cerebrali legato alla sua somministrazione – rischio che, a loro giudizio, sopravanzerebbe notevolmente i potenziali benefici. Questo spiega perché, spesso, quando si conducono *trials* clinici diretti a verificare l'efficacia di nuovi farmaci rispetto alla patologia ischemica, si ammette l'impiego in funzione di trattamento di controllo del placebo, in luogo dell'rt-PA.

L'ultima categoria abbraccia le ipotesi in cui, in relazione alla patologia in studio, esiste un farmaco attivo di comprovata efficacia, ma esso non è disponibile in molti contesti per ragioni economiche e/o logistiche. Al riguardo, si possono richiamare i *trials* condotti nei Paesi in via di sviluppo – soprattutto africani – con riferimento a farmaci antiretrovirali per il trattamento del virus HIV³³.

Fermo restando che sono estranee al campo della discussione tutte quelle ipotesi nelle quali l'omissione o il ritardo nella somministrazione del trattamento attivo esporrebbe il paziente, in considerazione della gravità della patologia, a un rischio di morte o di danno grave o irreparabile³⁴, va sottolineato che, con riferimento al ventaglio delle situazioni appena illustrate, si rinvia un sostanziale disaccordo tra i fautori dell'ortodossia del placebo, da un lato, e i fautori dell'ortodossia del controllo attivo, dall'altro³⁵. Segnatamente, i primi sostengono che esistono dei frangenti nei quali, pur in presenza per la patologia in studio di un farmaco attivo di comprovata efficacia, l'uso del placebo sarebbe giustificato e, anzi, auspicabile, per ragioni metodologiche, scientifi-

³³ Cfr., tra gli altri, M J. GOLDENBERG, *Placebo orthodoxy and the double standard of care in multinational clinical research*, in *Theoretical Medicine and Bioethics*, 36, 2015, pp.7-23.

³⁴ R. SIMON, *Are Placebo-Controlled Clinical Trials Ethical or Needed When Alternative Treatment Exists?*, in *Annals of Internal Medicine*, 133, 2000, p.474.

³⁵ S.P. GLASSER, *Essentials of Clinical Research: Second Edition*, Cham, 2014, p.172.

che e statistiche³⁶. Di converso, i fautori dell'ortodossia del controllo attivo ritengono che, in presenza di un trattamento attivo di validata efficacia per la patologia oggetto di interesse, l'impiego del placebo in funzione di controllo sia sempre e comunque precluso³⁷, in primis per ragioni etiche, ma sovente anche per ragioni epistemologiche e metodologiche.

Vale qui la pena di sottolineare che, sullo sfondo del dibattito in discorso, si staglia costantemente un conflitto intrinseco alla sperimentazione clinica – farmacologica e non – e che risulta, peraltro, esacerbato in ipotesi di impiego del placebo come trattamento di controllo³⁸. Da un lato, infatti, si profila l'esigenza di favorire e promuovere il progresso medico-scientifico, nell'ottica del miglioramento delle condizioni di vita dell'umanità nel suo complesso: a questo proposito, non paiono esservi dubbi in merito al fatto che la pratica sperimentale rappresenta un prezioso motore nella promozione di siffatto processo. Dall'altro lato, però, emerge l'istanza di proteggere e salvaguardare i diritti fondamentali dei soggetti sperimentali: non sembra possibile, infatti, negare che la sperimentazione clinica sia foriera di tutta una serie di rischi e disagi³⁹.

I principali argomenti che costellano il dibattito sull'uso del placebo come controllo nella sperimentazione clinica farmacologica possono essere raggruppati in due categorie fondamentali, a seconda del versante sul quale essi, in misura prevalente, si appuntano e si sviluppano: argomenti etici e argomenti scientifici. L'analisi di tali argomenti, però, deve essere logicamente preceduta dalla disamina della disciplina normativa della materia della sperimentazione clinica farmacologica, con particolare attenzione alla questione dell'impiego del placebo come controllo.

4.1. Disciplina giuridica dell'uso del placebo come controllo nella sperimentazione clinica farmacologica: fonti internazionali, europee e nazionali

La materia della sperimentazione clinica farmacologica è disciplinata da un coacervo di atti, documenti e linee guida internazionali. Tutte queste fonti affrontano, più o meno direttamente e approfonditamente, la questione dell'impiego del placebo, spesso in termini discordanti tra loro e non di rado in modo ambiguo e ambivalente, anche se l'atteggiamento prevalente è in senso restrittivo. Tra i principali fra questi documenti e linee guida si possono ricordare le GCP dell'ICH, la Dichiarazione di Helsinki, il protocollo addizionale del 2004 alla Convenzione di Oviedo e le linee guida di CIOMS, EMA, EGE e NCOB⁴⁰. Pare opportuno, in questa sede, illustrare – con riferimento a ciascuno di questi atti – i tratti essenziali, la disciplina dell'uso del placebo volta per volta adottata e il relativo valore per l'ordinamento giuridico italiano. Si può premettere che, nella maggior parte dei casi, si tratta di linee guida non vincolanti, aventi un mero valore orientativo e raccomandatorio. Ciò, sovente, contribuisce a connotare la disciplina in tema di placebo come incerta e lacunosa – caratteri che paiono, peraltro, riferibili non di rado alla disciplina della sperimentazione clinica in generale.

³⁶ Si veda E.J. EMANUEL, F.G. MILLER, *The ethics of placebo-controlled trials – A Middle Ground*, in *The New England Journal of Medicine*, 345 (12), 2001, p.915.

³⁷ E.J. EMANUEL, F. G. MILLER, *op. cit.*, p.915.

³⁸ R.V. CARLSON, K. M. BOYD, D. J. WEBB, *op. cit.*, p.701.

³⁹ F. ROSMINI, *Punti di vista a confronto per la V revisione della Dichiarazione di Helsinki*, in *Annali Ist. Sup. Sanità*, 38 (2), 2002, p.172.

⁴⁰ Cfr. H.J. EHNI, U. WIESING, *International Ethical Regulations on Placebo-Use in Clinical Trials: A Comparative Analysis*, in *Bioethics*, 22, 1, 2008, pp.64-74.

Un primo atto da richiamare è costituito dalle GCP (*Good Clinical Practices*), emanate nel 1996 dall'ICH⁴¹, foro informale costituito nel 1990 da rappresentanti di case farmaceutiche, agenzie e autorità regolatorie competenti in materia di farmaci provenienti da Europa, Usa e Giappone, con l'obiettivo di ravvicinare e armonizzare i requisiti tecnici e procedurali per la registrazione di prodotti farmaceutici per uso umano nelle tre suddette aree geografiche⁴². Le GCP si occupano soprattutto di profili e aspetti regolamentativi, procedurali, registrativi e autorizzativi. La questione del placebo è disciplinata nella *Guideline E10*, che stabilisce che esso può essere utilmente impiegato anche qualora esista, per la patologia in studio, un trattamento attivo di comprovata efficacia, quando i soggetti sperimentali non risultino per ciò esposti a un inaccettabile rischio di morte o di danno permanente, oppure quando molti pazienti abbiano rifiutato l'assunzione del farmaco attivo, a motivo della sua elevata tossicità. Si ammette, inoltre, che i criteri di accettabilità dell'uso del placebo come controllo varino in funzione di una pluralità di circostanze, tra le quali l'area geografica in cui si svolge la sperimentazione.

In ambito comunitario, le GCP hanno assunto forza cogente⁴³ con l'emanazione della direttiva CEE 507/1991, recepita in Italia con il D. M. 27/4/92, il cui allegato 1 – contenente le prescrizioni obbligatorie per la Buona Pratica Clinica – è stato sostituito dal D. M. 15/7/1997, che ha introdotto nel nostro ordinamento le indicazioni approvate e adottate dall'ICH nel maggio del 1996. Le disposizioni sulla Buona Pratica Clinica nella conduzione di sperimentazioni cliniche farmacologiche sono state successivamente ampliate e integrate dalla direttiva 20/2001⁴⁴, integralmente recepita in Italia con il d. lgs. 211/2003. Un'ulteriore integrazione della normativa in esame ha avuto luogo in occasione dell'emanazione della direttiva 28/2005, inerente ai principi e alle linee guida per la Buona Pratica Clinica per i medicinali in fase di sperimentazione e uso umano; tale direttiva – i cui aspetti innovativi concernono soprattutto i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione e all'importazione di medi-

⁴¹ *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*.

⁴² Così I. DEL GIGLIO, *op. cit.*, p.24.

⁴³ L'ICH non può adottare linee guida armonizzate dotate di valore cogente, costituendo un «sistema regolatorio transnazionale ibrido (pubblico-privato)»: così M. CREMONA, H.W. MICKLITZ, *Private Law in the External Relations of the EU*, Oxford, 2016, p.281. Ne consegue che le linee guida adottate nel suo seno possono acquisire forza vincolante nelle normative interne dei singoli Stati solo per effetto di un apposito recepimento da parte di questi ultimi. In questo senso, cfr. G. BOTTA, V. MASCILONGO, *op. cit.*, p.29.

⁴⁴ Va sottolineato che la normativa europea e italiana in materia di sperimentazione clinica sta attualmente attraversando una fase di transizione: la direttiva comunitaria 20/2001 – uno dei principali termini di riferimento per la regolamentazione europea e nazionale della sperimentazione clinica – è destinata ad essere sostituita dal regolamento UE 536/2014, già entrato in vigore ma non ancora applicato (si prevede che ciò non avverrà prima dell'ottobre del 2018) e relativo alle sperimentazioni cliniche multicentriche, ossia coinvolgenti più Stati Membri dell'UE. Gli atti adottati in attuazione della direttiva abrogata dal regolamento conserveranno il loro valore limitatamente agli aspetti non disciplinati dallo stesso. Non pare opportuno, in questa sede, condurre ulteriori approfondimenti inerenti al regolamento in questione, dato che esso non dovrebbe introdurre alcuna previsione né modifica in merito alla disciplina dell'uso del placebo. Per approfondimenti, cfr. M. FERRARI, *La nuova normativa per un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche nei Paesi dell'UE*, in *Responsabilità Civile e Previdenza: rivista mensile di dottrina, giurisprudenza e legislazione*, (2) 2016, pp.702-722; A. DE VICO, *Alcune osservazioni sul Regolamento Europeo n. 536/2014 sui Clinical Trials*, in *Filodiritto*, (9) 2015, pp.1-10.

ciali – ha trovato integrale recepimento in seno al nostro ordinamento con il d. lgs. 200/2007⁴⁵. Dal quadro (parziale) sin qui delineato emerge, quindi, che le GCP sono dotate di forza vincolante⁴⁶, sia in ambito comunitario che a livello nazionale: esse, pertanto, devono essere seguite scrupolosamente da tutti i soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche.

È importante sottolineare che le GCP non si occupano, se non marginalmente e incidentalmente, dei profili etici della sperimentazione: a farsi carico di tali aspetti nel panorama internazionale è la Dichiarazione di Helsinki. Essa - adottata dalla *World Medical Association* nel 1964 e sottoposta, da allora, a sette processi di revisione - si risolve in un complesso di principi etico-deontologici in materia di sperimentazione clinica universalmente condivisi. La questione dell'uso del placebo come controllo nella sperimentazione clinica farmacologica ha fatto il suo ingresso nel documento in esame a partire dalla sua quarta revisione, svoltasi a Somerset West nel 1996. In questa occasione, la Dichiarazione di Helsinki ha adottato una posizione sostanzialmente allineata a quella patrocinata dai fautori dell'ortodossia del controllo attivo, precludendo l'impiego del placebo in funzione di controllo in caso di disponibilità, per la patologia in studio, di un trattamento attivo di comprovata efficacia⁴⁷. Questa posizione, particolarmente rigorosa, è stata mantenuta fino al 2001, quando essa ha conosciuto una notevole attenuazione con l'inserimento, nel testo della Dichiarazione, di una nota di chiarificazione⁴⁸, con la quale si è stabilito che, nell'ipotesi in cui esista già per la patologia in studio un trattamento attivo di comprovata efficacia, due sono le situazioni in cui l'impiego del placebo è considerato accettabile sul piano etico, ossia quando vi è una ragione stringente sul piano scientifico, oppure quando la condizione in studio è minore e il soggetto che riceve il placebo non risulta perciò esposto ad un aumentato rischio di danno serio o irreversibile. Siffatta disciplina è rimasta sostanzialmente immutata sino a oggi: la versione più recente della Dichiarazione, adottata a Fortaleza nel 2013, chiarisce che la regola resta quella tradizionale del divieto dell'uso del placebo qualora esista già, per la patologia oggetto di interesse, un trattamento attivo di validata efficacia. Si specifica, però, che il placebo può essere legittimamente impiegato come trattamento di confronto – oltre che nell'ipotesi in cui manchi il suddetto trattamento attivo – quando depongano in favore di tale impiego ragioni metodologiche convincenti e scientificamente solide, a condizione che i pazienti non risultino esposti a maggiori rischi di danno grave o irreversibile per il fatto di non ricevere il miglior trattamento attivo di comprovata efficacia⁴⁹. Non pare, quindi, potersi negare che, a partire dal 2001, la WMA abbia adottato un parziale cambiamento di rotta in merito alla questione dell'impiego del placebo, attuando un deciso spostamento dalla posizione più rigida e intransigente verso quella più elastica e flessibile –

⁴⁵ La tendenza del legislatore italiano è nel senso del recepimento degli atti di provenienza comunitaria in forma integrale, senza, cioè, modifiche o incrementi di carattere autonomo; tuttavia, va precisato che i decreti legislativi adottati in recepimento delle direttive comunitarie in discorso danno vita a una mera normativa di cornice: così I. DEL GIGLIO, *op. cit.*, p.25. Le indicazioni generali fornite dai decreti in esame vanno infatti integrate con i successivi provvedimenti inerenti a regolamentazione e responsabilità dei Comitati Etici, requisiti minimi per la copertura assicurativa delle sperimentazioni cliniche e altre indicazioni aventi come destinatari gli organi deputati al controllo nel settore considerato.

⁴⁶ Cfr I. DEL GIGLIO, *op. cit.*, p.25.

⁴⁷ Paragrafo 2.3 della Dichiarazione di Helsinki, così come risultante dalla quarta revisione (1996).

⁴⁸ Nota di chiarificazione adottata dalla WMA nel 2001 e inserita formalmente nel testo della Dichiarazione in occasione della 53° Assemblea Generale della WMA (Washington, ottobre 2002).

⁴⁹ Paragrafo 33 della versione corrente della Dichiarazione di Helsinki.

senza tuttavia abbracciare in senso proprio e pieno la posizione dell'ortodossia del placebo: semplicemente, la posizione precedentemente avallata, corrispondente in buona sostanza a quella patrocinata dai fautori dell'ortodossia del controllo attivo, a partire dal 2001 è stata attenuata, per effetto del recepimento di alcune suggestioni e istanze promananti dall'opposto schieramento dell'ortodossia del placebo⁵⁰.

È evidente, pertanto, che la disciplina dell'impiego del placebo contenuta nella Dichiarazione di Helsinki è più rigida e restrittiva rispetto a quella contemplata nelle GCP⁵¹. Tuttavia, non si può non rilevare che la Dichiarazione, in quanto documento emanato da un'associazione di categoria, è priva di valore vincolante sul piano giuridico⁵²: la sua forza, analoga a quella degli atti di *soft law*, è limitata al piano morale e simbolico, e si traduce in un mero valore raccomandatorio, esortativo e orientativo⁵³. Nel panorama degli atti regolamentativi della materia della sperimentazione clinica farmacologica merita menzione anche la Convenzione di Oviedo sui diritti umani e la biomedicina, adottata nel 1997 dal Consiglio d'Europa. Si tratta di una Convenzione quadro, volta a delineare i principi bioetici fondamentali in materia biomedica⁵⁴. La questione dell'impiego del placebo nella sperimentazione clinica è contemplata nel Protocollo Aggiuntivo alla Convenzione del 2004, che all'art. 23 specifica che l'uso del placebo è accettabile quando non esiste un trattamento di comprovata efficacia, oppure quando la sospensione o omissione del trattamento attivo disponibile non comporti rischi o danni inaccettabili⁵⁵. Per quanto concerne il valore della Convenzione – e degli annessi Protocolli –, va sottolineato che l'Italia ha ratificato la Convenzione nel 2001, ma non ha sinora provveduto al deposito dello strumento di ratifica, senza il quale la Convenzione non può considerarsi vincolante, ma dotata soltanto di un valore orientativo e interpretativo.

Tra le numerose linee guida in materia di sperimentazione clinica, un ruolo importante è rivestito da quelle del CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*)⁵⁶. Tali linee guida, la

⁵⁰ Per una lettura critica di alcuni nodi problematici e interpretativi della Dichiarazione di Helsinki si rimanda a A. RID, H. SCHMIDT, *The 2008 Declaration of Helsinki – First among Equals in Research Ethics?*, in *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 38, 1, 2010, pp.143-148.

⁵¹ Questa, peraltro, costituisce la principale ragione della decisione degli USA – compiuta nel 2008 – di non fare più riferimento, per i *trials* clinici farmacologici condotti fuori dal proprio territorio, alla Dichiarazione di Helsinki, sostituendo tale riferimento con quello alle GCP. Si veda M. D. GOODYEAR, T. LEMMENS, D. SPRUMONT, D. TANGWA, *Does the FDA have the authority to trump the Declaration of Helsinki?*, in *The British Medical Journal*, 338, 2009, p.1559.

⁵² Si veda P. CHEUNG, S. H. LEE, *Public Trust in Medical Research?: Ethics, Law and Accountability*, Boca Raton, 2007, p.109.

⁵³ Cfr. R.K. LIE, P.T. SCHOTSMANS, B. HANSEN, T. MEULENBERGS, *Healthy Thoughts: European Perspectives on Health Care Ethics*, Leuven, 2002, p.7.

⁵⁴ Le indicazioni della Convenzione di Oviedo su numerosi profili della sperimentazione clinica sono in larga misura coincidenti con quelle della Dichiarazione di Helsinki; pertanto, alcuni autori ravvisano nella prima il «corrispondente giuridico-normativo» della seconda. Così G. MARSICO, *La sperimentazione umana. Diritti violati/diritti condivisi*, Milano, 2010, p.82.

⁵⁵ Come sottolineato nel 2004 da P. Zilgalvis, vice capo del Servizio di Bioetica del Consiglio d'Europa, la posizione adottata da questo organo in merito al placebo nel Protocollo Aggiuntivo si propone, in una certa misura, come soluzione intermedia ed equilibrata tra i due opposti schieramenti dei fautori e dei detrattori dell'impiego del placebo nella sperimentazione clinica. Si veda, al riguardo, A. GORSKI, *Placebo: its Action and Place in Health Research*, in *Ethical Eye: the Biomedical Research*, Strasbourg, 2004, p.58.

⁵⁶ Organizzazione internazionale formata dall'OMS e dall'UNESCO.

cui ultima versione risale al 2016, mirano a delineare i fondamenti di una legislazione internazionale per la ricerca biomedica sull'essere umano, cercando di fronteggiare criticità e lacune della Dichiarazione di Helsinki, soprattutto sul piano etico. In particolare, la disciplina dell'uso del placebo è contenuta nella *Guideline 5*, che enuncia la regola tradizionale secondo la quale, se esiste un trattamento attivo di comprovata efficacia per la patologia in studio, è questo il trattamento da usare come controllo; il placebo è utilizzabile quando manca un trattamento attivo, oppure in aggiunta al trattamento attivo disponibile, o ancora quando il suo impiego è imposto da ragioni scientifiche stringenti, purché la mancata somministrazione del trattamento attivo comporti un incremento solo marginale del rischio rispetto a quello minimo, e siano adottate procedure idonee a minimizzare il rischio stesso. La posizione adottata in materia dal CIOMS pare fortemente garantista: tuttavia, nel commento dello stesso CIOMS alle suddette linee guida, emerge che l'uso del placebo come controllo in luogo del trattamento attivo disponibile è altresì ammesso quando questo trattamento non sia implementabile o disponibile per ragioni logistiche o economiche, legate al contesto in cui si svolge la sperimentazione. Le linee guida CIOMS sono prive di efficacia vincolante⁵⁷, fatto salvo il loro recepimento nelle normative interne dei singoli Stati.

L'assenza di vincolatività connota anche le linee guida dell'EMA (*European Medicines Agency*), agenzia comunitaria indipendente, decentrata e specializzata, i cui compiti fondamentali si risolvono nella vigilanza in ambito farmacologico-farmaceutico, nella consulenza nel medesimo ambito nei confronti delle istituzioni dell'Unione Europea e nella valutazione delle richieste di autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci nelle procedure centralizzate. La sua posizione in merito alla questione del placebo è illustrata in un apposito atto del 2001⁵⁸, ove si specifica che adottare un atteggiamento di rigido rifiuto dell'uso del placebo ogniqualvolta esista, per la patologia in studio, un trattamento attivo di comprovata efficacia sarebbe irragionevole e controproducente: a volte, infatti, l'impiego del placebo risulta essenziale sul piano scientifico-metodologico, per dimostrare l'efficacia di un nuovo farmaco, è deve perciò essere consentito, purché siffatto impiego sia prudente e rispettoso di una serie di requisiti che ne assicurino l'eticità e il carattere non abusivo – requisiti che dovrebbero applicarsi a prescindere dal luogo di svolgimento della sperimentazione.

Linee guida in materia di sperimentazione clinica sono emanate anche dall'EGE (*European Group on Ethics in Science and New Technologies*), un gruppo indipendente, pluralista e multidisciplinare di matrice comunitaria, che opera presso la Commissione dell'Unione Europea ed è preposto alla redazione di pareri e atti di indirizzo non vincolanti di carattere etico su tutte le questioni relative alle scienze e alle nuove tecnologie. In merito all'uso del placebo, la posizione dell'EGE è molto garantista e tesa a evitare abusi: segnatamente, il placebo può essere usato solo ove i diritti e la sicurezza dei

⁵⁷ Sia per quanto riguarda le linee guida CIOMS che per quanto concerne la Dichiarazione di Helsinki, negli ultimi anni si sono levate in dottrina alcune voci (ad oggi minoritarie) favorevoli a un riconoscimento alle disposizioni contenute in siffatti documenti del valore di norme di diritto internazionale consuetudinario: se così fosse, esse potrebbero essere considerate come dotate di un valore in sé vincolante. Il dibattito sul punto è aperto. Cfr. D. SCHROEDER, J. COOK LUCAS, *Benefit Sharing: From Biodiversity to Human Genetics*, Dordrecht, 2013, p.35; S. E. MARTIN, L. B. SECHREST, R. REDNER, *New Directions in the Rehabilitation of Criminal Offenders*, Washington, 1981, p.333; G. MARSICO, *La sperimentazione clinica: profili bioetici*, in *Trattato di biodiritto: i diritti in medicina, volume III*, Milano, 2011, p.628.

⁵⁸ EMEA/17424/01, *EMA/CPMP position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised Declaration of Helsinki*, London, 28 June 2001.

soggetti arruolati abbiano la precedenza sugli interessi della scienza e della società, e subordinatamente a un'attenta valutazione del Comitato Etico competente⁵⁹.

Il quadro giuridico-regolamentativo in esame è completato dalle linee guida del NCOB (*Nuffield Council On Bioethics*), un organismo inglese indipendente che si occupa di questioni bioetiche emanando atti di carattere consultivo e interpretativo, e quindi privi di valore vincolante, diretti a promuovere una ricerca biomedica eticamente accettabile. In alcuni pareri, il NCOB ha affrontato la questione dell'uso del placebo, affermando che l'ammissibilità o meno del suo impiego va valutata caso per caso, soprattutto alla luce della natura della patologia e del sistema sanitario che viene di volta in volta in considerazione: per esempio, l'uso del placebo si configura come eticamente accettabile qualora il farmaco attivo disponibile sia caratterizzato da un'elevata tossicità⁶⁰.

Da quanto sin qui esposto emerge con chiarezza il carattere estremamente articolato, frastagliato e a tratti lacunoso e incerto della normativa internazionale – e, di riflesso, nazionale – sulla sperimentazione clinica in generale, e sull'uso del placebo in particolare. Un quadro normativo di questo genere non fa che alimentare il già intenso dibattito in materia, che, come già anticipato, tende a svilupparsi su due principali fronti: quello etico e quello scientifico.

4.2. Argomenti etici

Dal punto di vista etico, gli argomenti dotati di rilievo nel contesto del dibattito in esame sono vari. Uno di quelli più frequentemente avanzati dai fautori dell'ortodossia del placebo si rifà all'utilitarismo, corrente della filosofia morale che considera sempre prioritario l'interesse dei più sull'interesse del singolo: in questa prospettiva, l'impiego del placebo come controllo sarebbe eticamente accettabile ove funzionale all'acquisizione per i futuri pazienti di informazioni, conoscenze e dati scientifici che non potrebbero essere acquisiti nella stessa qualità e/o consistenza ove si impiegasse, in funzione di trattamento di controllo, il farmaco attivo già disponibile per la patologia in studio⁶¹. Dal canto loro, i fautori dell'ortodossia del controllo attivo replicano con l'argomento anti-utilitaristico o deontologico: postulano, cioè, la necessità di difendersi dall'invasione degli atteggiamenti utilitaristici nel campo della ricerca biomedica⁶² e sottolineano l'esigenza di ricollocare al primo posto nella scala dei valori da perseguire e tutelare i diritti dei soggetti arruolati⁶³. Questi dovrebbero

⁵⁹ Alcuni pareri non sono, peraltro, immuni da ambivalenze e ambiguità; a volte, pare quasi che l'EGE giustifichi la creazione di un *double standard* per la valutazione dell'eticità di una sperimentazione clinica farmacologica, a seconda che questa si svolga o no in un paese sviluppato.

⁶⁰ L'esempio portato al riguardo dal NCOB riguarda i *trials* clinici effettuati negli anni Ottanta per testare un nuovo farmaco contro l'oncocercosi, l'ivermectina: nel contesto di tali *trials*, era senz'altro preferibile impiegare come controllo un placebo in luogo dei due farmaci standard disponibili (dietilcarbamazina e suramina), data la loro pacifica ed elevata tossicità. Cfr. NCOB, *The ethics of research related to healthcare in developing countries*, 2005.

⁶¹ J. D. ARRAS E. FENTON, R. KUKLA, *The Routledge Companion to Bioethics*, New York, 2015, p.205.

⁶² F. ROSMINI, *op. cit.*, p.171.

⁶³ T. A. BRENNAN, *Proposed revisions to the Declaration of Helsinki. Will they weaken the ethical principles underlying human research?*, in *The New England Journal of Medicine*, 341, 1999, pp.527-530; K. J. ROTHMAN, K. B. MICHELS, *Declaration of Helsinki should be strengthened*, in *British Medical Journal*, 321, 2000, pp.442-445; K. J. ROTHMAN, K. B. MICHELS, *Update on Unethical Use of Placebos in Randomised Trials*, in *Bioethics*, 17, 2, 2003, p.193.

sempre avere un rilievo prioritario rispetto agli interessi della scienza e della società, rischiando diversamente di incentivare – soprattutto nelle sperimentazioni condotte in Paesi in via di sviluppo - fenomeni di sfruttamento e di ridurre il placebo a mero strumento per semplificare i protocolli di ricerca e ridurre i costi, accelerando, nel contempo, il progresso scientifico. La contro-obiezione sollevata dai fautori dell'ortodossia del placebo è di stampo pragmatico: negare l'uso come controllo del placebo o di un farmaco comunque inferiore al miglior trattamento attivo di comprovata efficacia esistente quando quest'ultimo non sia disponibile per ragioni economiche, tecniche o logistiche significherebbe porre un irragionevole freno all'efficienza della ricerca biomedica⁶⁴.

Altra questione di carattere etico inerisce alla privazione della cura nei confronti dei pazienti arruolati, come conseguenza della scelta del controllo placebo in luogo di quello attivo disponibile⁶⁵. Assume qui rilievo la distinzione, sopra illustrata, tra sperimentazione terapeutica e non terapeutica: è evidente, infatti, che un problema di privazione/sottrazione della cura si può configurare solo rispetto a un soggetto malato, inteso come affetto dalla patologia alla cui cura è rivolto il farmaco sperimentale. Nella sperimentazione non terapeutica, invece, questo problema non emerge, lasciando spazio (soltanto) a istanze di tutela dei diritti e degli interessi dei soggetti arruolati – istanze peraltro connaturate alla realtà della sperimentazione clinica in generale. Nello specifico, i fautori dell'ortodossia del placebo sostengono che la privazione della cura nei confronti del paziente arruolato, trattato con placebo in luogo del trattamento attivo disponibile, sarebbe giustificata quando l'omissione o il ritardo nella somministrazione del farmaco attivo non esponga il paziente medesimo al rischio di morte o di danno serio o irreversibile. Segnatamente, i più ferventi sostenitori dell'ortodossia del placebo asseriscono che il parametro per valutare l'eticità dell'uso del placebo come controllo nelle ipotesi in cui esista un farmaco attivo di comprovata efficacia per la patologia in studio non dovrebbe essere rappresentato dal fatto puro e semplice dell'omissione del trattamento attivo, ma dalle conseguenze dell'omessa somministrazione dello stesso per un periodo di tempo determinato – pari, cioè, alla durata del *trial* clinico⁶⁶. Gli stessi studiosi puntualizzano poi che, nell'ipotesi in esame, il paziente arruolato sarebbe in ogni caso tutelato adeguatamente da tre elementi: la necessità di prestare il proprio consenso informato all'inclusione nello studio, la possibilità di fuoriuscirne in qualsiasi momento e la circostanza che il Comitato Etico competente debba autorizzare l'avvio della sperimentazione dopo un esame attento dei suoi principali aspetti, tra i quali la scelta del trattamento di controllo. I fautori dell'ortodossia del controllo attivo non condividono queste argomentazioni, sostenendo che la privazione della terapia nei confronti dei pazienti assegnati al gruppo di controllo trattato con placebo in luogo del trattamento attivo disponibile non sia mai giustificabile, neppure ove la condizione patologica in esame non sia grave e gli asseriti disagi derivanti dalla sospensione della terapia siano lievi, e avvalorano questa posizione con una triplice considerazione: 1) i disagi e i danni conseguenti alla privazione della terapia sono spesso tutt'altro che lievi e trascurabili; 2) i fautori dell'ortodossia del placebo considerano soltanto il dolore e il disagio fisici, trascurando *in toto* la componente psicologica e

⁶⁴ R. J. LEVINE, *The need to revise the Declaration of Helsinki*, in *The New England Journal of Medicine*, 341, 1999, pp.531-534.

⁶⁵ S. S. ELLENBERG, R. TEMPLE, *op. cit.*, p.465.

⁶⁶ S. S. ELLENBERG, *Scientific and Ethical Issues in the Use of Placebo and Active Controls in Clinical Trials*, in *Journal of Bone and Mineral Research*, 18 (6), 2003, p.1122.

sociale; 3) i tre fattori citati dai fautori dell'ortodossia del placebo come protettivi – ossia consenso, possibilità di abbandonare lo studio, valutazione preventiva del Comitato Etico - non sono, in realtà, tali⁶⁷. Per quanto concerne, in particolare, il profilo del consenso informato, i fautori dell'ortodossia del placebo ravvisano nel carattere imprescindibile della sua prestazione - preceduta dall'illustrazione dettagliata di tutti gli aspetti significativi dello studio – una forte tutela per il soggetto sperimentale; rilevano, inoltre, che non permettere a un soggetto di partecipare a uno studio cui egli abbia consentito a seguito dell'espletamento delle procedure di informativa previste dalla legge significherebbe violare uno dei principi fondamentali dell'etica della ricerca biomedica: il principio di autonomia. I fautori dell'ortodossia del controllo attivo contestano siffatti rilievi, osservando che il consenso informato rappresenta una condizione necessaria, ma non sufficiente per giustificare dal punto di vista etico l'uso del placebo come controllo in luogo del trattamento attivo standard disponibile⁶⁸, per diverse ragioni. In particolare, non solo il consenso informato non deve tradursi in uno strumento per traslare i rischi della ricerca dallo sperimentatore ai soggetti arruolati, mettendo questi ultimi nelle condizioni di compromettere la propria salute, ma va anche considerato che, in realtà, tale consenso è di rado effettivamente consapevole: l'esistenza di plurime criticità al riguardo è messa infatti in luce da una grande quantità di studi⁶⁹, alcuni dei quali, peraltro, specificamente dedicati all'eventualità dell'impiego del placebo come controllo. Inoltre, non va trascurato che l'oggetto della scelta prospettata al paziente nell'ambito di questi *trials* è la partecipazione o meno allo studio, senza che egli abbia alcuna voce in capitolo circa i trattamenti da inserirvi: è evidente, quindi, che la prospettiva della partecipazione, pur col rischio di ricevere un placebo, può risultare preferibile a quella della non partecipazione. Tuttavia, per il paziente potrebbe essere più vantaggioso partecipare a uno studio diverso, che non preveda l'impiego del placebo come controllo⁷⁰. Infine, gli stessi studiosi evidenziano che l'assolutizzazione del principio di autonomia finisce per comprimere e/o violare un principio altrettanto fondamentale: quello di beneficenza⁷¹, che, imponendo al medico - anche quando indossa le vesti di sperimentatore - di agire nel miglior interesse del paziente, osta a una valorizzazione del principio di autonomia che si spinga fino al punto di consentire al paziente stesso di com-

⁶⁷ K. J. ROTHMAN, K. B. MICHELS, *The Continuing Unethical Use of Placebo Controls*, in *The New England Journal of Medicine*, 331 (6), 1994, pp.394-398. L'articolo in questione può essere considerato alla stregua di "manifesto" della posizione dell'ortodossia del controllo attivo. Le posizioni ivi delineate sono peraltro ribadite, senza variazioni sostanziali, in un articolo più recente degli stessi autori: cfr. K. J. ROTHMAN, K. B. MICHELS, *Update on Unethical Use of Placebos in Randomised Trials*, *cit.*

⁶⁸ K. J. ROTHMAN, K. B. MICHELS, *Declaration of Helsinki should be strengthened*, *cit.*, p.443.

⁶⁹ Cfr. tra gli altri A. HERNANDEZ, J. E. BANOS, C. LLOP, M. FARRÈ, *The Definition of Placebo in the Informed Consent Forms of Clinical Trials*, in *PLoS One*, 9, 2014, pp.1-11; F. L. BISHOP, A. E. M. ADAMS, T. J. KAPTCHUCK, G. T. LEWIS, *Informed Consent and Placebo Effects: A Content Analysis of Information Leaflets to Identify What Clinical Trial Participants Are Told about Placebos*, in *PLoS One*, 6 (7) 2012, pp.1-7; P. H. KELLER, O. GRONDIN, F. TISON, F. GONON, *How Health Professionals Conceptualize and Represent Placebo Treatment in Clinical Trials and How Their Patients Understand It: Impact on Validity of Informed Consent*, in *PLoS One*, 5 (11), 2016, pp.1-17.

⁷⁰ K. J. ROTHMAN, K. B. MICHELS, *The Continuing Unethical Use of Placebo Controls*, *cit.*; K. J. ROTHMAN, K. B. MICHELS, *Update on Unethical Use of Placebos in Randomised Trials*, *cit.*

⁷¹ Cfr. S. C. COUGHLIN, *The nature of principles*, Bloomington, 2008, p.27.

piere scelte contrarie al proprio interesse⁷²: lo sperimentatore, al contrario, è chiamato a bilanciare e contemperare i principi di autonomia e di beneficenza.

4.3. Argomenti scientifici

Gli argomenti più noti a favore dell'impiego del placebo come controllo si collocano sul versante scientifico, sviluppandosi quindi sul piano tecnico, statistico, logico e metodologico⁷³; tali argomenti sono quelli che inducono gli esponenti dell'ortodossia del placebo a considerare l'RCT con controllo placebo come *gold standard* nel panorama degli studi clinici farmacologici.

Tra le considerazioni che conducono questi studiosi a sostenere la superiorità scientifico-metodologica degli RCT con controllo placebo spicca quella per cui un RCT di questo tipo consentirebbe di coinvolgere un numero di soggetti sperimentali inferiore rispetto a quello implicato dalla conduzione di un RCT con controllo attivo ai fini della significatività statistica dei risultati dello studio, permettendo così di minimizzare il numero di pazienti esposti al rischio di ricevere un trattamento inefficace e, nello stesso tempo, limitare l'impegno implicato dall'allestimento e dalla conduzione del *trial*, sia dal punto di vista dei costi che dei tempi⁷⁴.

Rispetto a siffatto quadro argomentativo, i fautori dell'ortodossia del controllo attivo muovono una triplice obiezione, la prima delle quali ha carattere etico ed è imperniata sul principio di giustizia⁷⁵: il fatto che un RCT con controllo placebo coinvolga un numero di soggetti inferiore rispetto a un RCT con controllo attivo non è un elemento sufficiente per giustificare sul piano etico la discriminazione subita dai pazienti assegnati al gruppo di controllo, posto che essi, in teoria, potrebbero ricevere un farmaco attivo in luogo del placebo.

La seconda obiezione ha carattere statistico: gli studi condotti su un numero ridotto di soggetti solo in teoria sono idonei a fornire dati statisticamente significativi: in realtà, sono esposti ad un maggior rischio di *biases*, rendendo così incerta la valutazione dell'efficacia del nuovo farmaco⁷⁶.

La terza obiezione è di stampo economico: il risparmio conseguibile impiegando il placebo in luogo del trattamento attivo è solo apparente, in quanto i benefici economici vanno a esclusivo vantaggio delle industrie farmaceutiche e il relativo contrappeso dev'essere sopportato sia dai pazienti arruolati, che ricevono il placebo in luogo del trattamento attivo, sia dalla società in generale, che si trova a disporre di un farmaco di efficacia indeterminata.

La superiorità metodologica dell'RCT con controllo placebo rispetto all'RCT con controllo attivo viene altresì fondata sull'idoneità del controllo placebo a porre rimedio alla scarsa *assay sensitivity* che ca-

⁷² Cfr. K. J. ROTHMAN, K. B. MICHELS, *The Continuing Unethical Use of Placebo Controls*, cit.; K. J. ROTHMAN, K. B. MICHELS, *Update on Unethical Use of Placebos in Randomised Trials*, cit.

⁷³ Si veda W. T. CARPENTER, P. S. APPELBAUM, R. J. LEVINE, *The Declaration of Helsinki and Clinical Trials: A Focus on Placebo-Controlled Trials in Schizophrenia*, in *American Journal of Psychiatry*, 160, 2003, p.358; J. SAUNDERS, P. WAINWRIGHT, *Risk, Helsinki 2000 and the use of placebo in medical research*, in *Clinical Medicine – Journal of the Royal College of Physicians*, 3 (5), 2003, pp.435-439.

⁷⁴ R. MORDACCI, *op. cit.*, p.151; R. F. ONDER, *The ethics of placebo-controlled trials: The case of asthma*, in *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115 (6), 2005, p.1230.

⁷⁵ Cfr. R. M. VEATCH, *The Patient as Partner: a Theory of Human Experimentation Ethics*, Bloomington, 1987, p.17.

⁷⁶ K. J. ROTHMAN, K. B. MICHELS, *The Continuing Unethical Use of Placebo Controls*, cit.; K. J. ROTHMAN, K. B. MICHELS, *Update on Unethical Use of Placebos in Randomised Trials*, cit.

ratterizza, tipicamente, gli studi di non inferiorità e di equivalenza: studi, cioè, nei quali non ci si prefigge come obiettivo - come accade negli studi di superiorità - la verifica della maggior efficacia del farmaco sperimentale rispetto al farmaco attivo già disponibile, ma la dimostrazione che il farmaco sperimentale ha, approssimativamente, lo stesso grado di efficacia rispetto a un trattamento attivo standard già esistente, posto che ciò che conta è appurare la superiorità del farmaco sperimentale rispetto a quello standard sotto un profilo diverso dall'efficacia, come quello della sicurezza. È opinione condivisa che tali studi pongano problemi in termini di *assay sensitivity*, intesa come capacità di uno studio clinico di distinguere un trattamento efficace da un altro trattamento, non efficace o comunque meno efficace di quello che si vuole verificare: la scarsa *assay sensitivity* pare, anzi, una nota insita in questi studi, posto che essi sono per definizione diretti a minimizzare le differenze, piuttosto che a evidenziarle⁷⁷. Alla luce di ciò, i fautori dell'ortodossia del placebo sostengono che solo l'inserimento di un gruppo di controllo placebo nel contesto degli studi di non inferiorità o equivalenza consenta di porre rimedio al problema della scarsa *assay sensitivity*. Tale convinzione si fonda sull'osservazione che non tutti i trattamenti reputati attivi sono sempre realmente dotati di efficacia - cioè dotati di un'efficacia superiore al placebo, inteso qui come placebo puro o inerte. La conclusione che un RCT con controllo attivo sia dotato di *assay sensitivity* può derivare solo dalla verifica dell'efficacia di siffatto controllo tramite un *trial* con controllo placebo, che in quanto *trial* di superiorità non presenta problemi di (scarsa) *assay sensitivity*⁷⁸: se dalla conduzione di un *trial* di questo tipo scaturisce un risultato positivo circa la superiorità del farmaco sperimentale rispetto al placebo, allora la prova dell'efficacia del trattamento in studio può dirsi integrata, senza bisogno di ulteriori dimostrazioni⁷⁹.

I fautori del controllo attivo, però, reputano questo argomento problematico in una duplice direzione⁸⁰, ritenendo, in primo luogo, che anche gli RCT con controllo placebo siano suscettibili di presentare problemi di *assay sensitivity*, potendo i placebo odiernamente impiegati come controllo nei *trials* clinici risultare più o meno efficaci dei placebo in senso proprio - intesi, cioè, come sostanze inerti -, e riconoscendo, in secondo luogo, all'argomento suddetto una portata molto limitata, essendo i trattamenti attivi impiegati come controllo negli studi clinici, in gran parte, realmente efficaci.

Un altro elemento valorizzato per sostenere la superiorità metodologica del controllo placebo rispetto al controllo attivo risiede nell'opportunità, garantita dal placebo, di ovviare all'*impasse* rappresentata dalla scelta di quale, tra i trattamenti attivi disponibili, debba essere scelto come trattamento di confronto. In effetti, non è raro che in relazione alla medesima condizione patologica esistano più farmaci di uso corrente, risultando, tuttavia, la comunità scientifica divisa in merito a quale sia quello

⁷⁷ S. GARATTINI, V. BERTELE, L. LIBASSI, *Personal Perspectives: Placebo or Active Control? Either, as Long as It is in the Patient's Interest*, in *WHO Drug Information*, 17 (4), 2003, p.254.

⁷⁸ J. T. F. LAU, J. MAO, J. WOO, *Ethical issues related to the use of placebo in clinical trials*, in *The Hong Kong Medical Journal*, 9, 2003, pp.192-198; R. F. ONDER, *op. cit.*, p.1229.

⁷⁹ S. S. ELLENBERG, R. TEMPLE, *Placebo-Controlled Trials and Active-Control Trials in the Evaluation of New Treatments, part 1: Ethical and Scientific Issues*, in *Annals of Internal Medicine*, 133 (6), 2000, p.456.

⁸⁰ J. HOWICK, *Questioning the Methodologic Superiority of 'Placebo' over 'Active' Controlled Trials*, in *The American Journal of Bioethics*, 9 (9) 2009, pp.34-48; J. A. ANDERSON, *The ethics and science of placebo-controlled trials: Assay sensitivity and the Duhem-Quine thesis*, in *Journal of Medicine and Philosophy*, 31 (1), 2006, pp.65-81.

da preferire e da eleggere, quindi, a standard per il trattamento della patologia in discorso⁸¹. È chiaro che, in una situazione di questo genere, l'impiego del placebo come controllo può risultare particolarmente invitante in un'ottica di semplificazione, ai fini del superamento dell'*impasse* in discorso⁸². I sostenitori dell'ortodossia del controllo attivo, tuttavia, obiettano che il ragionamento in questione non può essere accettato né sul piano etico, né su quello metodologico: l'indubbia complessità della decisione sopra descritta e le responsabilità che essa comporta non possono in alcun modo giustificare il ricorso al placebo in funzione di mera semplificazione o di *escamotage* per evitare le relative difficoltà e complicazioni.

Sul piano logico, epistemologico e metodologico l'impiego del placebo come trattamento di controllo in presenza di una valida e comprovata alternativa terapeutica si espone a ulteriori critiche. In primo luogo, viene rilevato che ciò che veramente conta per il ricercatore non è verificare che il farmaco sperimentale sia più efficace del placebo, bensì appurare che esso risulti migliore – sotto il profilo desiderato, a seconda dei casi: efficacia, sicurezza, tollerabilità ecc. – degli altri farmaci già disponibili⁸³. In secondo luogo, non pare corretto considerare il controllo placebo come il controllo più “pulito” dal punto di vista scientifico⁸⁴ alla luce di un duplice dato. Innanzitutto, qualora il placebo sia effettivamente una sostanza inerte, e, quindi, inattiva, alla sua somministrazione può comunque seguire la produzione di un effetto placebo: in questo caso, ciò che risulterebbe dimostrato non sarebbe che il nuovo farmaco è più efficace della non-terapia, ma che è più efficace dell'effetto placebo; peraltro, quest'ultimo risulta non di rado tutt'altro che agevole da discernere dall'effetto del trattamento attivo. Inoltre - e soprattutto - va considerato che esistono molteplici tipologie di placebo; segnatamente, un placebo può benissimo essere aspecifico – *id est*, non avere alcun effetto sulla patologia in studio – ma, nel contempo, può essere attivo, ovvero non inerte. La natura del placebo (attivo o inattivo) e la sua composizione - quasi mai descritta in dettaglio nei protocolli sperimentali - sono ovviamente suscettibili di influenzare e condizionare gli esiti del *trial*, risolvendosi, pertanto, in potenziali fattori confondenti⁸⁵. Il concetto fondamentale su cui fanno leva i fautori del controllo attivo si risolve nella sottolineatura che il placebo non si traduce quasi mai in una base di confronto stabile e affidabile, perché risulta comunque quasi sempre produttivo di effetti propri che, tra l'altro, variano in funzione di una molteplicità di fattori⁸⁶.

⁸¹ Si noti che tale valutazione non si fonda solo sull'efficacia del trattamento ma anche su altri fattori, quali modalità di somministrazione, costo, sicurezza e tollerabilità.

⁸² R. MORDACCI, *op. cit.*, p.152.

⁸³ A. B. HILL, *Medical ethics and controlled trials*, in *The British Medical Journal*, 1, 1963, pp.1043-1049; B. FREEDMAN, *Placebo-controlled trials and the logic of clinical purpose*, in *IRB: A Review of Human Subjects Research*, 12 (6),1990, pp. 1-6; K. J. ROTHMAN, *Placebo mania*, in *British Medical Journal*, 313, 1996, pp.3-4; K. J. ROTHMAN, K. B. MICHELS, *Declaration of Helsinki should be strengthened*, *cit.*, p.442.

⁸⁴ R. MORDACCI, *op. cit.*, pp. 155-156.

⁸⁵ Cfr. B. A. GOLOMB, *Paradox of placebo effect*, in *Nature*, 375, 1995, p.530; B. A. GOLOMB, L. C. ERICKSON, S. KOPERSKI, D. SACK, M. ENKIN, J. HOWICK, *What's in Placebos: Who Knows? Analysis of Randomized, Controlled Trials*, in *Annals of Internal Medicine*, 153, 2010, pp.532-535.

⁸⁶ D. E. MOERMAN, *Cultural variation in the placebo effect. Ulcers, anxiety, and blood pressure*, in *Medical Anthropology Quarterly*, 14 (1), pp.51-72; K. J. ROTHMAN, K. B. MICHELS, *Declaration of Helsinki should be strengthened*, *cit.*, p.442; per un'approfondita analisi critica degli argomenti scientifici portati dai fautori della *placebo orthodoxy* a sostegno della tesi della superiorità degli RCT con controllo placebo, cfr. M. J. GOLDENBERG, *op.cit.*

Per neutralizzare alcune delle criticità etiche e scientifiche sollevate dall'uso del placebo come trattamento di controllo, i fautori dell'ortodossia del placebo propongono sovente la valorizzazione dell'*add-on design*. In base a tale disegno sperimentale - variante dell'RCT classico - tutti i soggetti arruolati ricevono, come trattamento-base, il farmaco standard esistente; tramite la procedura di randomizzazione si provvede, poi, ad aggiungere a una metà dei soggetti arruolati il farmaco sperimentale e all'altra metà un placebo⁸⁷. In questo modo nessuno dei soggetti sperimentali viene privato del trattamento attivo già disponibile per la patologia in studio: tutti i soggetti coinvolti nel *trial* ricevono, infatti, il farmaco che avrebbero comunque ricevuto qualora non avessero preso parte allo studio⁸⁸. L'*add-on design* risulta quindi particolarmente utile in relazione a patologie - come cancro⁸⁹ e malat-

⁸⁷ M. BOBBIO, S. CAGLIANO, *Rischiare di guarire: farmaci, sperimentazione, diritti del malato*, Roma, 2009, p.52.

⁸⁸ R. CHIN, B. Y. LEE, *op. cit.*, p.117.

⁸⁹ Non è possibile, in questa sede, procedere a una disamina approfondita ed esaustiva delle numerose e complesse criticità legate ai *trials* clinici oncologici con controllo placebo - criticità che, peraltro, andrebbero analizzate tenendo conto di non poche, importanti variabili legate a questi studi, quali il tipo di patologia oncologica e lo stadio della medesima. Ci si limita qui, pertanto, a pochi cenni essenziali. In particolare va sottolineato che, fino a tempi abbastanza recenti, l'impiego del placebo come controllo nei *trials* oncologici è stato considerato inaccettabile sia sul piano scientifico che su quello morale; negli ultimi anni, tuttavia, questa posizione tradizionale è stata oggetto di rivalutazione. Uno dei fattori che hanno aperto la strada all'utilizzo del placebo come controllo anche in campo oncologico è rappresentato dallo sviluppo di agenti antitumorali con target molecolari specifici. Siffatti agenti non hanno come obiettivo la regressione della patologia tumorale, ma mirano a incidere sulla cosiddetta *progression free survival*, ovvero il periodo di tempo in cui la malattia non progredisce. Per valutare tale profilo è necessario che il disegno dello studio clinico sia idoneo a controllare la storia naturale della crescita del tumore, minimizzando nel contempo i *bias* soggettivi - soprattutto quelli legati alle valutazioni dello sperimentatore: il placebo si rivela a tali fini particolarmente utile. Si veda, al riguardo, M. J. RATAIN, S. G. ECKHARDT, *Phase II studies of modern drugs directed against new target: If you are fazed, too, then resist RECIST*, in *Journal of Clinical Oncology*, 22, 2004, pp.4442-4445. Permangono tuttavia, ancora oggi, considerevoli resistenze e perplessità rispetto alla conduzione di *trials* clinici con controllo placebo in questo particolare contesto clinico. In generale, si può osservare che tra gli studiosi si registra un sostanziale accordo circa la legittimità etica e scientifica della conduzione di uno studio con controllo placebo in campo oncologico quando una fitta serie di criteri - metodologici e etici - risulta soddisfatta. Sul piano metodologico, l'impiego di un placebo come controllo in un *trial* clinico oncologico può considerarsi giustificato quando si tratta di verificare l'efficacia di un nuovo trattamento rispetto a una patologia neoplastica caratterizzata da un elevato tasso di risposta al placebo, e/o connotata da un corso incerto e imprevedibile e/o remissioni spontanee e frequenti, oppure quando non esiste per la patologia in studio un trattamento standard o, ancora, quando quest'ultimo ha un'efficacia soltanto minima e/o effetti collaterali gravi e potenzialmente fatali. La sussistenza di uno o più di questi criteri metodologici non è però sufficiente, dovendosi altresì appurare l'integrazione di una serie di requisiti di carattere etico. Segnatamente, è necessario che i soggetti assegnati al gruppo di controllo trattato con placebo non risultino esposti a un rischio di mortalità sostanzialmente più elevato o al rischio di subire morbilità/disabilità irreversibili o altri danni seri - anche reversibili - o gravi fastidi o sofferenze rispetto ai soggetti assegnati all'altro gruppo; inoltre, i partecipanti con un maggiore rischio di danno causato da una non risposta al placebo devono essere esclusi dallo studio; il periodo di somministrazione del placebo deve essere il più possibile limitato; i soggetti devono essere attentamente e costantemente monitorati, e devono ricevere cure di sollievo - terapie palliative e adeguato supporto psicologico - qualora sviluppino reazioni o eventi avversi. Particolare attenzione va prestata, poi, al processo di acquisizione del consenso informato, posto che il rischio di *therapeutic misconception* è particolarmente rilevante in questo tipo di studi. È evidente che le resistenze rispetto all'eventualità dell'uso di un controllo-placebo si accentuano nelle ipotesi in cui esista - per la patologia tumorale in studio - un trattamento attivo di comprovata efficacia. È infatti diffusa, in questi casi, la convinzione che non sia etico privare un paziente oncologico di una cura - anche se, sovente, questa presenta problemi significativi in termini di efficacia e di sicurezza, soprattutto per quanto concerne il versante della tossicità. Oggi per

tie cardiache - che non consentono la sospensione delle cure standard neppure per un periodo di tempo limitato, essendo tali cure finalizzate a evitare il rischio di morte o di danni seri e irreversibili⁹⁰, e quando un *trial* di non inferiorità che preveda l'impiego del trattamento standard come controllo non potrebbe essere condotto, oppure porrebbe problemi di interpretazione dei risultati. Va da sé che l'*add-on design* è utile – e attuabile - solamente quando la terapia standard, da sola, non è pienamente efficace; le probabilità di successo aumentano se il farmaco sperimentale si basa su un meccanismo farmacologico diverso rispetto a quello del farmaco standard⁹¹. Oltre a consentire di evitare di privare alcuni dei soggetti arruolati di una terapia, il disegno sperimentale in esame permette anche di studiare le possibili conseguenze dell'interazione di diversi farmaci⁹² e di sfruttare sinergicamente l'azione degli stessi ai fini di un'efficacia ottimizzata. I fautori dell'ortodossia del controllo attivo non mancano, però, di mettere in luce i limiti insiti in questo disegno sperimentale, tra i quali due sono quelli di spicco. In primo luogo, dato che il protocollo in discorso valuta l'efficacia terapeutica in termini di combinazione di due trattamenti, è evidente che, in caso di somministrazione di uno solo di essi, la valutazione della combinazione dose-risposta dovrà, necessariamente, essere rivista e modificata. In secondo luogo, l'interazione tra i due farmaci somministrati simultaneamente ai soggetti assegnati al gruppo sperimentale può essere fonte di problemi e/o pericoli: il farmaco sperimentale, talvolta, può neutralizzare determinati effetti benefici del trattamento standard o, al contrario, potenziarne gli effetti collaterali.

5. Osservazioni e considerazioni conclusive

Dall'analisi condotta nell'ambito del presente lavoro emerge chiaramente che l'intricato dibattito etico e scientifico in merito all'uso del placebo come controllo nella sperimentazione clinica farmacologica sembra essere, tutt'oggi, ben lungi da una soddisfacente risoluzione, ed è evidente che siffatto dibattito, almeno in una certa misura, trae linfa dal carattere lacunoso e a tratti incerto della normativa in materia.

Da un lato, non pare potersi negare che gli argomenti sui quali si fonda la posizione dell'ortodossia del controllo attivo sono piuttosto solidi e, quindi, non facili da scalfire, anche perché essi, complessivamente considerati, inducono a concentrare l'attenzione su un dato che non dovrebbe mai essere

minimizzare le perplessità etiche sollevate dall'impiego del placebo nei *trials* oncologici si tende a fare ricorso a disegni sperimentali che costituiscono delle varianti rispetto all'RCT classico e che si rivelano maggiormente idonei a tutelare i soggetti arruolati assegnati al gruppo di controllo, quali ad esempio l'*add-on design*, il *cross-over design* e il *randomized discontinuation trial design*. Per approfondimenti, si rimanda, tra gli altri, a L. J. HOWIE, J. M. PEPPERCORN, *The Ethics of Clinical Trials for Cancer Therapy*, in *NCMJ*, 75, 4, 2014, pp.270-273; C. K. DAUGHERTY, M. J. RATAIN, E. J. EMANUEL, A. T. FARRELL, R. L. SCHILSKY, *Ethical, scientific and regulatory perspectives regarding the use of placebos in cancer clinical trials*, in *Journal of Clinical Oncology*, 26 (8), 2008, pp.1371-1378; V. H. MURTHY, H. M. KRUMHOLZ, C. P. GROSS, *Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities*, in *JAMA*, 291 (22), 2004, pp.2720-2726; S. GAINOTTI, F. GALEOTTI, R. RASCHETTI, C. PETRINI, *La sperimentazione clinica in oncologia. 1: aspetti di etica nella preparazione dei protocolli di ricerca*, in *Rapporti ISTISAN 09/30*, 3, 37, 2009, pp.14-20; R. J. AMDUR, C. J. BIDDLE, *An Algorithm for evaluating the ethics of a placebo-controlled trial*, in *International Journal of Cancer*, 96, 2001, pp.261-269.

⁹⁰ W. W. YEW, *Development of New Antituberculosis Drugs*, New York, 2006, p.150.

⁹¹ N. M. HOOPER, *Alzheimer's Disease: Methods and Protocols*, Totowa, 2000, p.48.

⁹² R. CHIN, B. Y. LEE, *op. cit.*, p.117.

perso di vista: quello dell'identità - peculiare della realtà della sperimentazione clinica - tra soggetto e oggetto della ricerca. Va da sé, infatti, che il soggetto sperimentale non può essere degradato a mero mezzo o strumento in nome del progresso medico-scientifico, a esclusivo beneficio e vantaggio della società o dell'umanità in generale: all'istanza della salvaguardia dei diritti fondamentali del soggetto arruolato deve, quindi, essere garantito sempre un rilievo prioritario.

Dall'altro lato, però, non pare che per il placebo sia giunto il momento della definitiva espunzione dal mondo della sperimentazione clinica farmacologica, posto che le sue potenzialità scientifico-metodologiche non possono essere negate né messe in discussione – neppure dai fautori dell'ortodossia del controllo attivo.

Ciò che pertanto pare delinarsi, alla luce della presente analisi, è la necessità di soluzioni innovative e approcci intermedi, ispirati, in particolare, anziché alla logica tradizionale della rigida e sterile contrapposizione tra i due schieramenti dell'ortodossia del placebo e del controllo attivo, alla diversa e più proficua logica del contemperamento, volta per volta, delle esigenze e degli interessi in gioco⁹³, in modo da poter sfruttare gli indubbi vantaggi legati all'uso dello strumento-placebo e garantire però, nel contempo, il rispetto delle prerogative etiche e metodologiche che, sovente, sono elevate ad ostacolo per il suo impiego, considerando e valorizzando le peculiarità di ogni singolo caso concreto.

Un incentivo a percorrere la strada del contemperamento pare peraltro promanare da quello che rappresenta indiscutibilmente il principale punto di riferimento etico-deontologico in materia di sperimentazione clinica: la Dichiarazione di Helsinki. È infatti evidente che, rispetto alla questione dell'uso del placebo come trattamento di controllo nei *trials* clinici, nel 2001 la WMA ha deciso di abbandonare la posizione rigida e, per certi versi, semplicistica fino a quel momento adottata in seno al documento in esame – posizione sostanzialmente allineata a quella dell'ortodossia del controllo attivo - in favore di un approccio più flessibile, imperniato sulla logica della valutazione e della valorizzazione – caso per caso – delle esigenze metodologiche e etiche che presiedono alla scelta del trattamento da impiegare come controllo nello studio clinico.

È senz'altro auspicabile che la riflessione bioetica relativa a questo frangente così complesso e delicato della sperimentazione clinica farmacologica si intensifichi, per mettere a punto criteri sempre più idonei a conciliare le esigenze di tutela dei soggetti arruolati nei *trials* clinici con le ragioni del progresso scientifico.

⁹³ Cfr. ad esempio E.J. EMANUEL, F.G. MILLER, *op. cit.*; A.J. VICKERS, A. J.M. DE CRAEN, *Why use placebos in clinical trials? A narrative review of the methodological literature*, in *Journal of Clinical Epidemiology*, 53, 2000, pp.157-161; W.T. CARPENTER, P.S. APPELBAUM, R.J. LEVINE, *op. cit.*