

## Farmaci *off label* e sperimentazione clinica: l'emergenza CoViD-19 svela le potenzialità del dato normativo

Francesca Cerea\*

OFF-LABEL DRUGS AND CLINICAL TRIAL: CoViD-19 EMERGENCY REVEALS THE POTENTIALITY OF REGULATORY DATA

ABSTRACT: CoViD-19 emergency brings to the forefront a subject that has always been little investigated such as clinical trial and administration of off-label drugs. This paper aims to assess, through the analysis of the main measures taken by the Italian and European medicines agencies (AIFA and EMA), the ability of the regulation on the subject to cope with a constantly evolving emergency framework and to respond to several application problems that the exceptional epidemiological situation forces us to face.

KEYWORDS: CoViD-19; pandemic emergency; off label; clinical trial; medicines agencies

SOMMARIO: 1. L'impiego di farmaci *off label*: una prima strategia per il contrasto al CoViD-19 – 2. Sperimentazione clinica e impiego compassionevole: una disciplina idonea ad affrontare l'emergenza.

### 1. L'impiego di farmaci *off label*: una prima strategia per il contrasto al CoViD-19

L'attuale emergenza epidemiologica dovuta alla rapida diffusione di un nuovo ceppo di coronavirus mai identificato prima nell'uomo – il cui nome scientifico è SARS-CoV-2 – porta alla ribalta un tema da sempre poco indagato in dottrina e in giurisprudenza, quale quello della sperimentazione clinica e della somministrazione di farmaci *off label* (impiego “fuori etichetta”).

Il virus in questione è in grado di causare la malattia denominata CoViD-19 per la quale, al momento, non esistono trattamenti specifici e non sono disponibili vaccini. Per tale ragione la patologia è affrontata curandone i sintomi (c.d. terapia di supporto), in modo da favorire la guarigione; di particolare interesse, per quanto si va dicendo, sono le procedure attraverso le quali si testano sui pazienti ricoverati combinazioni di antivirali, come suggerito dall'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS), o si studiano farmaci sperimentali.

È infatti di pochi giorni fa la notizia dell'impiego sui pazienti del “Tocilizumab”, farmaco approvato nel 2010 negli Stati Uniti per l'artrite reumatoide ed ora inserito dalla *National Health Commission* cinese nelle linee guida per il trattamento dei casi gravi da Coronavirus, stante la sua capacità di limitare i danni conseguenza di CoViD-19. I miglioramenti registrati nei pazienti cinesi sui quali la terapia si è dimostrata per ora efficace – anche se in numeri ancora non abbastanza significativi – hanno indotto

\* Dottoranda di ricerca in Business & Law nell'Università degli Studi di Bergamo. Mail: [francesca.cerea@unibg.it](mailto:francesca.cerea@unibg.it). Il presente lavoro è aggiornato al 26 aprile 2020.

un ospedale partenopeo a sperimentare il medicinale, con risultati incoraggianti. Ciò ha portato l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ad avviare un ampio studio di Fase II (TOCIVID-19) per valutare rapidamente il possibile impatto del farmaco avuto particolare riguardo ad efficacia e sicurezza, testando il medicinale su 330 pazienti<sup>1</sup>. A tale scelta ha fatto seguito l'autorizzazione di un ulteriore studio di Fase II (RCT-TCZ-COVID-19) con lo scopo di valutare l'efficacia del "Tocilizumab" somministrato precocemente in pazienti affetti da polmonite da CoViD-19, rispetto alla terapia standard a due settimane dall'ingresso in studio e un successivo studio di Fase III (Tocilizumab 2020-001154-22), promosso dalla casa farmaceutica Hoffmann-La Roche, per determinare la sicurezza e l'efficacia di "Tocilizumab" rispetto a un placebo corrispondente<sup>2</sup>.

È ben comprensibile che, stante l'assenza di rimedi specifici a disposizione, di fronte a un virus dall'origine ignota il sistema reagisca con tutti gli strumenti possibili e, in particolare, mediante il ricorso alla somministrazione di medicinali utilizzati per la cura di altre malattie (c.d. *off label* o impiego "fuori etichetta") o all'utilizzo di prodotti farmaceutici, autorizzati o non autorizzati, sottoposti a sperimentazione (c.d. "uso compassionevole").

Quanto alla prima ipotesi, l'ordinamento consente e disciplina, principalmente mediante le leggi n. 648/1996 e n. 94/1998, l'utilizzo di farmaci già registrati, ma usati in maniera difforme rispetto all'indicazione contenuta nell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), oppure con modalità alternative, o in dosi diverse dalla normale posologia indicata. Si tratta di molecole ampiamente conosciute e utilizzate secondo linee guida ufficiali, ma per le quali nuove evidenze scientifiche o la mancanza di terapie alternative suggeriscono un loro impiego anche in situazioni cliniche non previste nella scheda tecnica. Qui l'interesse principale che viene in rilievo non è quello di abilitare ufficialmente il farmaco anche per prescrizioni ulteriori a quelle indicate nel foglietto illustrativo – interesse per il quale è necessario avviare l'ordinario iter di sperimentazione clinica – bensì cercare di curare in modo efficace il singolo paziente.

In questi casi l'operato del medico è consentito solo se rispettoso delle condizioni che la legge impone all'art. 3, comma 2 del d.l. n. 23/1998, convertito nella legge n. 94/1998 (nota come "legge Di Bella"), che dispone la liceità dell'impiego anomalo di un medicinale, previo consenso del paziente, «qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale»<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Si veda AIFA e Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Napoli avviano uno studio per l'utilizzo di Tocilizumab nella malattia COVID 19 consultabile all'indirizzo [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it) (ultima consultazione 17/03/2020). Per una sintesi aggiornata di tutte le sperimentazioni cliniche già autorizzate in corso al momento v. la sezione *Sperimentazioni cliniche – COVID-19* sul sito di AIFA e i report allegati (ultima consultazione 26/04/2020).

<sup>2</sup> V. *COVID-19 - AIFA autorizza nuovo studio clinico con tocilizumab* consultabile all'indirizzo [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it) (ultima consultazione 03/04/2020). Sull'impiego del placebo come trattamento di controllo nella sperimentazione clinica farmacologica cfr. S. BONOMELLI, *L'uso del placebo nella sperimentazione clinica farmacologica: dibattito giuridico, scientifico e bioetico*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, 2, 2018, 153 ss.

<sup>3</sup> Sui profili di responsabilità del medico derivanti da somministrazione *off label* v. S. VICIANI, *I margini dell'autonomia prescrittiva del medico nella terapia farmacologica*, in *Responsabilità medica. Diritto e pratica clinica*, 3, 2018, 311 ss.

Il dato normativo appena richiamato necessita di una lettura integrata con il disposto dell'art. 1, comma 796 lett. z) della l. n. 296/2006 (legge Finanziaria 2007) che, a fronte di una realtà ospedaliera dove spesso l'impiego *off label* rappresenta una prassi invalsa, vieta applicazioni farmacologiche fuori indicazione aventi carattere diffuso e sistematico, a carico del SSN.

La legge n. 244/2007 (legge Finanziaria 2008) all'art. 2, comma 348 cerca invece di specificare il contenuto del requisito dell'avallo della letteratura scientifica internazionale in materia, previsto dalla l. n. 94/1998, stabilendo che la prescrizione di un farmaco *off label* possa avvenire solo una volta che il medicinale si trovi nella seconda fase di sperimentazione, così restringendo la disciplina previgente da considerarsi tacitamente abrogata<sup>4</sup>.

Quanto alla possibilità di rimborso del presidio impiegato *off label*, la legge n. 648/1996 prevede che il costo sia integralmente posto a carico del S.S.N. in assenza di valida alternativa terapeutica o – a seguito dell'integrazione da parte della legge n. 79/2014 – anche in presenza di alternative terapeutiche valide, a patto che il diverso impiego sia stato opportunamente documentato a livello clinico e che l'uso rispetti i principi di economicità e appropriatezza.

La normativa in materia di presidi farmacologici *off label* rappresenta l'effetto del divario temporale che caratterizza immancabilmente i processi di sviluppo e di registrazione del medicinale. Nella realtà delle cose sussiste invero uno sfasamento tra l'attività di ricerca scientifica sull'uso difforme del farmaco e i relativi processi di approvazione, di durata notoriamente maggiore. Il procedimento per l'estensione delle indicazioni di un farmaco è infatti di competenza dell'impresa farmaceutica e delle autorità amministrative, mentre l'acquisizione di conoscenze medico-scientifiche sul tema viene perseguita empiricamente ed autonomamente dalla comunità scientifica, senza che l'esito di tali ricerche debba necessariamente condurre ad una registrazione<sup>5</sup>.

Tale iato temporale risulta accentuato quando ci si trova ad avere a che fare con un virus dall'origine sconosciuta quale è appunto SARS-CoV-2 e per il quale non esiste alcun vaccino o farmaco specifico, essendo di fatto possibile la sola c.d. terapia di supporto. In condizioni di simile criticità le strutture sanitarie non possono che fare ricorso a protocolli che prevedono l'uso *off label* di medicinali in commercio in Italia, confidando in una celere approvazione di AIFA<sup>6</sup>.

L'accennata discrasia temporale è invero resa evidente, ad esempio, dalla scelta dell'Agenzia Italiana del Farmaco di provvedere all'inserimento a carico del S.S.N., in deroga alla citata legge n. 648/1996, dell'uso *off label* di alcuni medicinali utilizzati per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 pur in presenza di soli dati preliminari di potenziale efficacia, non essendo possibile – in una situazione di necessità e urgenza quale quella attuale – attendere risultati più solidi<sup>7</sup>.

Unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza, AIFA ha inoltre adottato con procedura urgente provvedimenti atti a consentire l'impiego di alcuni farmaci, già presenti in proto-

<sup>4</sup> F. MASSIMINO, *Recenti interventi normativi e giurisprudenziali in materia di prescrizione dei farmaci off label*, in *Danno e responsabilità*, 12, 2010, 1104 ss.

<sup>5</sup> *Ibid.*

<sup>6</sup> Per far fronte all'attuale fase emergenziale AIFA ha istituito un'apposita unità di crisi. V. AIFA, *emergenza COVID-19: costituita "Unità di crisi Coronavirus"*, consultabile all'indirizzo [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it) (ultima consultazione 13/03/2020).

<sup>7</sup> Si veda *Azioni intraprese per favorire la ricerca e l'accesso ai nuovi farmaci per il trattamento del COVID-19*, consultabile all'indirizzo [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it) (ultima consultazione 20/04/2020).

colli nazionali e internazionali, al di fuori delle indicazioni ufficialmente registrate. Trattandosi di un uso difforme del presidio farmacologico si rende indispensabile la costante e aggiornata disponibilità di tutte le informazioni che si stanno via via raccogliendo riguardo alla sicurezza ed efficacia di tali trattamenti. Ne è conseguita la predisposizione di schede tecniche volte a fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi per il singolo paziente<sup>8</sup>.

## 2. Sperimentazione clinica e impiego compassionevole: una disciplina idonea ad affrontare l'emergenza

La questione diventa ancor più delicata laddove per fronteggiare l'emergenza si renda necessario fare un "uso compassionevole" del presidio farmacologico ricorrendo a prodotti in fase di sperimentazione. In questo caso la procedura di accesso al farmaco sperimentale, diversamente dall'impiego *off label*, si fa più complessa poiché è necessario il parere favorevole da parte del Comitato Etico a cui affereisce il centro clinico che presenta la richiesta, previa conferma della disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale da parte dell'azienda farmaceutica produttrice del presidio farmacologico.

È, ad esempio, il caso di "Remdesivir", molecola sperimentale pensata e testata dall'americana Gilead per combattere il virus Ebola e ora allo studio per il trattamento di CoViD-19<sup>9</sup>. Il farmaco in questione non risulta attualmente autorizzato né dalla *Food and Drug Administration* (FDA) né da alcun organismo di controllo. Pertanto ai pazienti non coinvolti nell'ambito degli studi clinici di Fase III in corso sul farmaco (GS-US-540-577 e GS-US-540-5774), che sono la primaria via di accesso a "Remdesivir", il medicinale viene offerto ad "uso compassionevole"<sup>10</sup>.

Si tratta di un impiego del presidio farmacologico consentito dal D.M. 7.9.2017, abrogativo del D.M. 8.5.2003, che stabilisce i criteri e le modalità per l'impiego compassionevole di 1) medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica; 2) medicinali provvisti dell'autorizzazione

<sup>8</sup> Le schede riportano in modo chiaro per ogni medicinale le prove di efficacia e sicurezza oggi disponibili, le interazioni e le modalità d'uso raccomandabili nei pazienti CoViD 19. Nello stesso formato, vengono individuati i farmaci per cui è bene che l'utilizzo rimanga all'interno di sperimentazioni cliniche controllate. V. la sezione del sito di AIFA *Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19* e la comunicazione *Schede informative sui farmaci utilizzati per emergenza COVID-19 e relative modalità di prescrizione*, consultabili all'indirizzo [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it) (ultima consultazione 20/04/2020).

<sup>9</sup> V. comunicato stampa del 12/03/2020 *AIFA e Gilead annunciano che l'Italia è tra i Paesi che testeranno l'antivirale remdesivir per il trattamento del COVID-19*, consultabile all'indirizzo [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it) (ultima consultazione 15/03/2020).

<sup>10</sup> *Emergency Access to Remdesivir Outside of Clinical Trials*, consultabile all'indirizzo [www.gilead.com](http://www.gilead.com) (ultima consultazione 15/03/2020). Anche l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), attraverso il Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP), ha fornito raccomandazioni sulle modalità di utilizzo del medicinale antivirale sperimentale Remdesivir per il trattamento della malattia da CoViD-19 nei programmi di uso compassionevole nell'Unione Europea (UE). V. *EMA provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID-19*, consultabile all'indirizzo [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (ultima consultazione 20/04/2020). Va segnalato che per quanto concerne l'uso compassionevole di "Remdesivir" è stata la stessa azienda produttrice ad aver selezionato i centri partecipanti. La scelta, definita da AIFA «inusuale ed eticamente discutibile», comporta un'impossibilità di accesso al medicinale per alcune Regioni italiane. V. *Coronavirus. Problemi per accesso a farmaco Remdesivir per uso compassionevole. Aifa: "Scelta spetta ad azienda produttrice"*, consultabile all'indirizzo [www.quotidianosanita.it](http://www.quotidianosanita.it) (ultima consultazione 24/04/2020).

all'immissione in commercio (AIC), per indicazioni diverse da quelle autorizzate; 3) medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale.

Con il ricorso all'uso compassionevole di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica si consente a pazienti senza altre risorse terapeutiche, in pericolo di vita o affetti da malattie rare, di ricorrere a farmaci non ancora autorizzati dalle autorità regolatorie, purché le probabilità rischi/benefici appaiano empiricamente favorevoli. Si tratta di situazioni nelle quali vi è una delicata condizione clinica del soggetto in cura, rispetto alla quale il ricorso alla sperimentazione costituisce una *chance* concreta – se non addirittura l'unica – di salvezza. Soltanto in presenza di tali circostanze appare ammissibile il ricorso a prescrizioni farmacologiche potenzialmente pericolose, in quanto prive dell'autorizzazione alla loro commercializzazione da parte dell'autorità regolatoria competente. Si tratta di contesti nei quali il possibile beneficio curativo che può derivare dall'accesso al farmaco sperimentale è certamente superiore a quello ottenibile attraverso i normali sistemi di trattamento, essendo casi nei quali concretamente non esiste una cura efficace.

È questa la condizione dei pazienti affetti da CoViD-19, relativamente ai quali sono attualmente in corso studi clinici per valutare l'efficacia di alcuni farmaci nel ridurre la durata della malattia; tra essi spicca appunto quello su "Remdesivir", che è il primo protocollo di ricerca controllato, realizzato per la determinazione dell'efficacia di un farmaco in questa specifica condizione clinica, con l'obiettivo di avere una terapia standard, decisa sulla base di dati scientificamente solidi.

Quanto al processo autorizzativo del farmaco ad uso compassionevole l'art. 4 del D.M. 7.9.2017 prevede che un medico o un gruppo di medici (art. 3) facciano richiesta sottoponendo la domanda di somministrazione compassionevole al competente Comitato etico, presentando i documenti necessari. Il Comitato etico trasmette quindi all'AIFA il proprio parere, corredato dalla relativa documentazione, entro tre giorni dall'adozione del parere stesso, per consentire alla stessa di compiere attività di monitoraggio. Spetta all'AIFA anche l'eventuale decisione di intervenire in modo restrittivo e sospendere o vietare l'impiego del medicinale (art. 4, comma 4).

Ecco che nelle attuali contingenze, di fronte ad una diffusione del virus che l'OMS definisce una pandemia<sup>11</sup>, anche le procedure di approvazione come descritte dal D.M. 7.9.2017 cedono il passo ad una maggiore flessibilità e si dimostrano più che mai celeri.

Si pensi, ad esempio, all'istituzione ad opera dell'art. 17 del d.l. n. 18/2020 (c.d. decreto "Cura Italia") di un Comitato Etico unico nazionale – individuato nel Comitato Etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma – con il compito di provvedere alla valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano e dei dispositivi medici per pazienti con CoViD-19 e di esprimere il parere nazionale, anche sulla base della preventiva valutazione della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA, nel rispetto della normativa europea in materia di "uso compassionevole" (reg. (CE) n. 726/2004) e sperimentazione clinica (reg. (UE) n. 536/2014).

Con particolare riguardo al c.d. "uso compassionevole" la disposizione di cui all'art. 17 si applica unicamente alle richieste che ricadono in un "programma di uso terapeutico", vale a dire in un protocollo clinico predefinito e identico per tutti i pazienti, presentato dalle aziende farmaceutiche, con ap-

<sup>11</sup> World Health Organization (WHO), *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*, consultabile all'indirizzo [www.who.int](http://www.who.int) (ultima consultazione 12/03/2020) nella quale si legge «We have [...] made the assessment that COVID-19 can be characterized as a pandemic».

plicazione di criteri univoci di inclusione, esclusione e schema di trattamento per specifici farmaci somministrati a più pazienti (secondo il D.M. 7.9.2017). Per i programmi di uso terapeutico il parere del Comitato Etico unico nazionale è formulato in maniera unica con procedura d'urgenza ed è immediatamente applicabile per tutti i centri e tutti i pazienti trattati. Gli altri impieghi di medicinali nel quadro dell'uso compassionevole su base nominale per singoli pazienti all'interno di una singola struttura ospedaliera, in base alle evidenze scientifiche e non nell'ambito di un protocollo clinico predefinito dall'azienda titolare del farmaco (si parla di "uso terapeutico nominale"), restano invece assoggettati alla normativa vigente e quindi rimangono di competenza dei Comitati Etici locali<sup>12</sup>.

Sempre nell'ottica di una agevolazione dei processi autorizzativi si colloca la scelta, contenuta nel richiamato art. 17, di affidare ad AIFA la possibilità di accedere a tutti i dati degli studi sperimentali e degli usi compassionevoli dei medicinali per pazienti con CoViD-19, allo scopo di migliorare la capacità di coordinamento e di analisi delle evidenze scientifiche disponibili. Su tale fronte l'Agenzia Italiana del Farmaco, in considerazione di quanto disposto dal comma 5 del richiamato art. 17, ha adottato procedure straordinarie e semplificate per la presentazione e l'approvazione delle sperimentazioni cliniche, la definizione delle modalità di adesione agli studi e di acquisizione dei dati e l'avvio di programmi di uso compassionevole<sup>13</sup>. Si pensi, solo per fare qualche esempio, alla possibilità di sottomissione di sperimentazioni cliniche per studi sul trattamento di CoViD-19 anche attraverso la modalità transitoria cartacea o per il tramite di posta certificata, modalità normalmente non consentite dalla normativa vigente che prevede il necessario ricorso all'Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica (OsSC). Oppure si pensi alle deroghe alle tradizionali procedure di ottenimento in forma scritta del consenso informato, a favore di un consenso verbalmente espresso alla presenza di un testimone imparziale o mediante contatti telefonici, seguiti da e-mail di conferma o per il tramite di sistemi elettronici validati, procedure alternative che non esentano dall'ottenimento del consenso scritto del paziente non appena la situazione lo renda possibile<sup>14</sup>.

Tale linea di tendenza, volta ad una maggiore semplificazione e speditezza, aveva già incontrato il favore di AIFA prima dell'intervento del d.l. n. 18/2020 come attesta il fatto che, sin dal mese di marzo, i medicinali che sembrano presentare risultati positivi per il trattamento del virus SARS-CoV-2 possono beneficiare di percorsi autorizzativi accelerati. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha infatti attivato, in collaborazione con l'Agenzia Europea per i Medicinali, una "fast track", vale a dire un iter più rapido in grado di consentire l'approvazione e l'impiego di nuovi farmaci per combattere CoViD-19 nel mi-

<sup>12</sup> V. *COVID-19: precisazioni su definizioni di uso compassionevole e relative applicazioni del decreto legge 18/2020* (ultima consultazione 14/04/2020) e la sezione *Programmi di uso compassionevole – COVID-19* (ultima consultazione 25/04/2020) ove sono reperibili le informazioni aggiornate relative ai programmi di uso compassionevole già autorizzati per il trattamento della malattia, entrambi consultabili all'indirizzo [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it).

<sup>13</sup> Si veda la *Circolare sulle procedure semplificate per gli studi e gli usi compassionevoli per l'emergenza da COVID-19* e la comunicazione *Accesso ai farmaci sperimentali per il COVID-19 - Aggiornamenti sugli studi clinici* consultabili all'indirizzo [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it) (ultima consultazione 25/04/2020). A dimostrazione della celerità dei processi di approvazione basti tenere conto che dal 17 marzo (data di entrata in vigore del d.l. 18/2020) al 23 aprile, la CTS di AIFA ha valutato un totale di 114 sottomissioni, tra richieste di autorizzazione di avvio di protocolli di sperimentazione e proposte di studi clinici.

<sup>14</sup> Per altre deroghe alla disciplina in materia, si vedano le indicazioni contenute nel comunicato *Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (07/04/2020)*, consultabile all'indirizzo [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it) (ultima consultazione 21/04/2020).

nor tempo possibile<sup>15</sup>. L'urgenza di un approccio regolatorio rapido e coordinato sui trattamenti per il Coronavirus ha inoltre spinto l'EMA ad istituire una *task force* (COVID-ETF) al fine di assistere gli Stati membri e la Commissione Europea nella gestione dei piani di sviluppo e delle procedure di autorizzazione e monitoraggio della sicurezza delle terapie e dei vaccini destinati al trattamento o alla prevenzione del CoViD-19<sup>16</sup>. Lo scopo principale della COVID-ETF è attingere alle competenze della rete europea delle agenzie regolatorie dei medicinali e garantire una risposta rapida e coordinata alla pandemia in corso. Ovviamente per affrontare l'emergenza sanitaria attuale risulta cruciale dare sostegno anche ad un approccio di tipo globale, mediante la predisposizione di una strategia armonizzata da parte delle agenzie regolatorie dei medicinali internazionali, in particolare per ciò che attiene la condivisione di studi clinici, protocolli e risultati, al fine di raccogliere quanto prima prove solide per determinare quali farmaci siano sicuri ed efficaci per il trattamento di CoViD-19<sup>17</sup>.

Quanto ai requisiti cui i farmaci oggetto di "uso compassionevole" debbono rispondere, essi sono indicati all'art. 2, comma 2 del D.M. 7.9.2017 ai sensi del quale i medicinali devono: a) essere già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi di Fase III o II (o Fase I per malattie rare e tumori rari), b) avere dati disponibili sulle sperimentazioni sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità e c) essere provvisti di certificazione di produzione secondo le norme di buona fabbricazione (GMP).

Anche su questo fronte l'attuale emergenza epidemiologica spinge ad allargare le maglie del dato normativo, come dimostra la previsione da parte dell'AIFA della possibilità di godere della menzionata "fast track" per i farmaci che appaiano empiricamente efficaci per combattere CoViD-19 e sui quali siano al momento disponibili soltanto dati sulla sicurezza dell'impiego nell'uomo. In questo modo l'azienda produttrice del farmaco può sottoporre all'autorità regolatoria competente un dossier registrativo incompleto a patto che la stessa – dopo l'approvazione – presenti i dati clinici mancanti sulla base dell'impiego del farmaco.

---

<sup>15</sup> EMA to support development of vaccines and treatments for novel coronavirus disease (COVID-19) e EMA plan for managing emerging health threats, consultabili all'indirizzo [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (ultima consultazione 20/03/2020). Sostenere lo sviluppo e l'approvazione in tempi rapidi di trattamenti e vaccini efficaci e sicuri contro CoViD-19 è la priorità assoluta dell'Agenzia europea per i medicinali, per questo l'EMA ha avviato un dialogo con numerosi sviluppatori di potenziali terapie o vaccini contro il CoViD-19. L'obiettivo è fornire assistenza sui requisiti normativi affinché ogni medicinale potenzialmente efficace possa essere messo a disposizione dei pazienti il più rapidamente possibile, prima nel contesto della sperimentazione clinica e poi, una volta autorizzato, anche sul mercato. V. *Update on treatments and vaccines against COVID-19 under development*, consultabile all'indirizzo [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (ultima consultazione 19/04/2020).

<sup>16</sup> V. *Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)*, consultabile all'indirizzo [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (ultima consultazione 19/04/2020). La Commissione europea ha ritenuto necessario fornire ai titolari di AIC chiarimenti di tipo regolatorio sulla flessibilità ammessa nella fase di emergenza dovuta alla pandemia, con particolare riferimento a medicinali cruciali per pazienti affetti da CoViD-19. V. *Questions and Answers on Regulatory Expectations for Medicinal Products for Human Use During the COVID-19 Pandemic*, consultabile all'indirizzo [ec.europa.eu](http://ec.europa.eu) (ultima consultazione 19/04/2020).

<sup>17</sup> Tale impostazione è stata oggetto di discussione e condivisione nell'ambito dei workshops organizzati dall'EMA sotto l'egida della Coalizione Internazionale delle Agenzie Regolatorie dei Medicinali (*International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA*). Per un riassunto degli esiti si vedano *Global regulatory workshop on COVID-19 therapeutic development* e *ICMRA meeting: COVID-19 Real-World Evidence and Observational studies* consultabili all'indirizzo [www.icmra.info](http://www.icmra.info) (ultima consultazione 22/04/2020).

Vi sono – ed è questo il caso – urgenze terapeutiche più che comprensibili che non possono tollerare i tempi inevitabilmente lunghi richiesti dalla validazione della ricerca, della sperimentazione pre-clinica e delle varie fasi della sperimentazione clinica. La prudenza che domina la produzione di un farmaco in nome dell'interesse pubblico non sempre infatti si concilia con la tempestività imposta dalla condizione individuale di chi chiede accesso alle cure<sup>18</sup>.

Ne consegue un'alterazione del tradizionale bilanciamento sotteso all'attività di sperimentazione clinica che vede da un lato l'interesse pubblico all'avanzamento della ricerca, tutelato dagli artt. 9 e 33 Cost., e dall'altro la salvaguardia del diritto alla salute, che trova fondamento nell'art. 32 Cost., e dei suoi corollari, quali il diritto all'autodeterminazione, all'integrità psico-fisica e alla dignità del paziente. Invero, quando l'accesso alla terapia sperimentale costituisce l'unico possibile rimedio per patologie non altrimenti curabili, l'equilibrio è evidentemente di per sé sbilanciato in favore della terapia sperimentale, dal momento che essa costituisce la sola alternativa di cura. In questi casi la sperimentazione, pur se incompleta, assume natura di vero e proprio trattamento terapeutico che trova giustificazione nel peculiare stato di salute del paziente che impone una precisa necessità ed urgenza di cura.

La pandemia di CoViD-19 svela, pertanto, la capacità del dato normativo in materia di cure sperimentali e compassionevoli di offrire strumenti utili in grado di affrontare un quadro di emergenza in costante evoluzione, consentendo una risposta più adeguata da parte delle autorità amministrative, competenti per l'attività regolatoria dei farmaci, alla molteplicità dei problemi applicativi con cui l'eccezionale situazione epidemiologica costringe a confrontarsi; si pensi alla scelta di AIFA di adottare le richiamate azioni per favorire l'accesso precoce alle terapie e facilitare la conduzione di studi clinici sull'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie utilizzate per il trattamento della malattia da CoViD-19, garantendo tempi brevi e procedure snelle per contrastare efficacemente l'emergenza. Una capacità – quella dell'adattarsi delle regole alla realtà – che, pur venendo in gioco in un momento di significativa difficoltà per il sistema farmaceutico, mostra come sia possibile un tempestivo e uniforme accesso alle terapie farmacologiche, anche innovative, ambito nel quale più di frequente si riscontrano disparità sia tra Regioni, sia rispetto agli standard di altri Stati membri dell'Unione Europea.

È dunque auspicabile che la celere capacità di risposta dimostrata dalle autorità di farmacovigilanza nazionale nell'attuale condizione di emergenza induca le stesse a ricercare soluzioni regolatorie future – compatibilmente con la legislazione vigente – che garantiscano un rapido e uniforme accesso dei pazienti a farmaci innovativi, assicurandone allo stesso tempo il controllo degli essenziali profili di sicurezza.

---

<sup>18</sup> R. BIN, *Farmaci e diritti*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, 1, 2015, 1.