

FARMACI *OFF LABEL* E SPERIMENTAZIONE CLINICA:
L'EMERGENZA COVID-19
SVELA LE POTENZIALITÀ DEL DATO NORMATIVO

*Francesca Cerea**

*** 18 marzo 2020 ***

1. L'impiego di farmaci off label: una prima strategia per il contrasto a 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 nell'uomo 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.

* Dottoranda di ricerca nell'Università degli Studi di Bergamo. Mail: francesca.cerea@unibg.it. Il contributo è stato accettato per la pubblicazione nell'ambito della call *Diritto, diritti ed emergenza ai tempi del Coronavirus*, su *BioLaw Journal* – Rivista di BioDritto.

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 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 per valutare rapidamente il possibile impatto del farmaco avuto particolare riguardo ad efficacia e sicurezza, testando il medicinale su 330 pazienti (v. comunicato stampa di AIFA del 17.3.2020 consultabile all’indirizzo www.aifa.gov.it).

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 la legge n. 648/1996 e la legge 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. 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» (sui profili di responsabilità del medico derivanti da somministrazione *off label* v. Viciani, *I margini dell'autonomia prescrittiva del medico nella terapia farmacologica*, in *Responsabilità medica. Diritto e pratica clinica*, 2018, 3, 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 (Massimino, *Recenti interventi normativi e giurisprudenziali in materia di prescrizione dei farmaci off label*, in *Danno e resp.*, 2010, 12, 1104 ss.).

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 (Massimino, cit., 1104 ss.).

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 dell'AIFA dei prodotti già identificati.

L'accennata discrasia temporale è invero resa evidente, ad esempio, dalla scelta di AIFA 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 (v. documento dal titolo “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).

2. Sperimentazione clinica e impiego compassionevole: una disciplina che sa affrontare l'emergenza

La questione si fa 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, diversamente dal caso dell'*off label*, si fa più complessa poiché per l'accesso al medicinale sperimentale è necessario un

parere favorevole da parte del Comitato Etico a cui afferisce 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 (v. comunicato stampa di AIFA del 12.3.2020 consultabile all'indirizzo www.aifa.gov.it). 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, che sono la primaria via di accesso a “Remdesivir”, il medicinale viene offerto ad “uso compassionevole” (v. *Emergency Access to Remdesivir Outside of Clinical Trials*, consultabile all'indirizzo www.gilead.com).

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 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 alla

sperimentazione 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 (v. comunicato stampa di AIFA, cit.).

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 – 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).

Dello stesso tenore 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.

Tale linea di tendenza è altresì dimostrata dal fatto che i medicinali che sembrano presentare risultati positivi per il trattamento del virus SARS-CoV-2 possono beneficiare di percorsi autorizzativi accelerati. L'Agencia italiana del farmaco ha infatti attivato, in collaborazione con l'Agencia 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 minor tempo possibile (v. *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). L'intenzione è quella di garantire massima efficienza, trasparenza e programmazione delle tempistiche necessarie per la valutazione e l'avvio delle sperimentazioni, ovviando alla frequente complessità dei meccanismi propedeutici al corretto avvio delle sperimentazioni cliniche.

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.

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 (Bin, *Farmaci e diritti*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDritto*, n. 1/2015, 1).

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 di 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.