

Rivista N°: 4/2016
DATA PUBBLICAZIONE: 12/12/2016

AUTORE: Marta Tomasi *

IL DIRITTO ALLA SALUTE FRA EMOZIONE E RAZIONALITÀ. LE *RIGHT TO TRY LAWS* NEGLI STATI UNITI D'AMERICA

Sommario: 1. La narrativa delle emozioni nel tessuto costituzionale del biodiritto – 2. La normativa federale: il ruolo della FDA e il procedimento per l'approvazione di un farmaco – 3. Adeguare i procedimenti ai bisogni: modulazione dei tempi e degli spazi per l'accesso ai trattamenti non validati – 4. Le origini giurisprudenziali del dibattito statunitense sul Right to try – 5. La proliferazione di leggi statali sul Right to Try: gli effetti del dibattito sull'accesso ai farmaci non validati – 6. Alcune conclusioni tra percorsi di personalizzazione della medicina e logiche di sistema del diritto.

1. La narrativa delle emozioni nel tessuto costituzionale del biodiritto

Quale debba o possa essere il ruolo del potere pubblico nelle decisioni da assumersi nelle fasi finali e particolarmente critiche della vita di un individuo è questione che, pur avendo interessato di frequente e in diversi ordinamenti i dibattiti legislativi, giurisprudenziali e dottrinali, può ancora dirsi aperta¹.

Al contrario, se il potere pubblico debba esercitare una funzione di protezione e tutela degli interessi e dei diritti degli individui a fronte del progresso della scienza e, in particolare, a fronte delle promesse di sviluppo di nuovi e rivoluzionari trattamenti sanitari, è tema che, negli anni, sembra aver trovato più di un punto di solido approdo.

* Assegnista di ricerca, Università di Bolzano.

¹ Il riferimento va ovviamente al dibattito, mai sopito, fra i sostenitori della dottrina della necessità e dell'esistenza di un superiore interesse pubblico alla conservazione della vita e chi promuove il principio di autodeterminazione come strumento di realizzazione dei progetti esistenziali del singolo. Si vedano, *inter multis* e con diverse prospettive, A. SANTOSUOSSO, *Corpo e libertà: una storia tra diritto e scienza*, Milano, 2001, P. ZATTI, *Liber amicorum per Francesco D. Busnelli: il diritto civile tra principi e regole*, Milano, 2008, e IDEM, *Maschere del diritto volti della vita*, Milano, 2009, S. RODOTÀ, *La vita e le regole*, Milano, 2007, A. D'ALOIA, *Il diritto alla fine della vita*, Napoli, 2012, V. PUGLIESE, *Nuovi diritti: le scelte di fine vita tra diritto costituzionale, etica e deontologia medica*, Padova, 2009, F. D'AGOSTINO (a cura di), *Autodeterminazione. Un diritto di spessore costituzionale? Atti del Congresso nazionale dell'U.C.C.I. (Pavia, 5-7 dicembre 2009)*, Milano, 2012.

All'incrocio fra questi due ordini di considerazioni si è collocata, negli ultimi anni, la vicenda relativa alle cosiddette *Right to Try laws*, adottate ormai in più di metà degli Stati Uniti per consentire a malati in condizioni molto gravi² di accedere a trattamenti non validati che abbiano superato solo le prime fasi di sperimentazione³.

Scriveva Dumas «(...) tutta l'umana saggezza consiste nelle due parole; aspetta e spera!»⁴. Ma che ne è della speranza quando il tempo è un lusso che non ci si può concedere? La necessità di individuare un punto di equilibrio fra la pressante esigenza di tentare il possibile per salvare la propria vita e il dovere dell'ordinamento di garantire standard minimi di sicurezza individuale e collettiva rappresenta il punto nodale che sottosta ai recenti interventi normativi.

Esistono ambiti del diritto nei quali la componente emotiva pare giocare un ruolo determinante nella formulazione di soluzioni normative e giurisprudenziali, andando a incidere in maniera significativa sul delicato assetto di valori e interessi che vengono in discussione quando in gioco siano i beni altissimi della salute, della vita e della dignità delle persone. Ne è conseguito, spesso, che il processo cognitivo razionale che dovrebbe essere alla base di ogni scelta politica è influenzato in maniera profonda, e in alcuni casi fuorviante, dalle emozioni che stimolano, promuovono e sembrano legittimare la formulazione di regole di diritto⁵.

Il dibattito relativo alle *Right to Try laws* si sviluppa intorno alle frontiere intrinsecamente incerte della medicina moderna, a quel momento in cui la conoscenza scientifica procede – secondo i propri metodi – per giungere a un nuovo approdo di certezza. In questa fase, capita sovente che le emozioni e i sentimenti si trasformino in fatti sociali capaci di autonomia forza normativa e costituzionale⁶. Il rischio, come si cercherà di evidenziare, è però

² Sulla gravità delle condizioni richieste per poter accedere alle strade aperte dalle nuove legislazioni si tornerà *infra*.

³ Pur in termini differenti rispetto al dibattito che negli Stati Uniti ha riguardato il c.d. *right to die*, anche la discussione relativa a queste leggi ruota intorno alla questione che J.S. Mill individuava come «il problema fondamentale del futuro», relativa a quali siano «la natura e i limiti del potere che la società può legittimamente esercitare sull'individuo» (J.S. MILL, *Saggio sulla libertà*, 1859, trad. di S. Magistretti, Milano, 1981, p. 19).

⁴ Così Edmondo Dantés nella lettera finale a Massimiliano, A. DUMAS, *Il Conte di Montecristo*, trad. it. di O. Ferrario, 4° ed., Milano, 1856, p. 300.

⁵ In generale, sul ruolo delle emozioni nel pensiero, M. NUSSBAUM, *Upheavals of Thought. The Intelligence of Emotions*, Cambridge, 2001, trad. it., *L'intelligenza delle emozioni*, Bologna, 2004. Nell'ambito più strettamente giuridico, T.A. MARONEY, *Law and Emotion: A Proposed Taxonomy of an Emerging Field*, in *Law and Human Behavior*, Vol. 30, No. 2, 2006, pp. 119-142. Nella dottrina italiana, nega la natura totalmente irrazionale delle emozioni anche G. FIANDACA, *Considerazioni intorno a bioetica e diritto penale, tra laicità e "post-secolarismo"*, in *Rivista italiana di diritto e procedura penale*, 2007, pp. 553 ss. e IDEM, *Sul ruolo delle emozioni e dei sentimenti nella genesi e nell'applicazione delle leggi penali*, in O. DI GIOVINE, *Diritto penale e neuroetica*, Padova 2013, p. 223 ss. *Inter multis*, muovendo dal campo delle neuroscienze, S. FUSELLI, *Le emozioni nell'esperienza giuridica: l'impatto delle neuroscienze*, in L. PALAZZANI, R. ZANNOTTI, *Il diritto nelle neuroscienze. Non "siamo" i nostri cervelli*, Torino, 2013, pp. 53-77. In ambito differente, dibattuti ed esecrabili esempi dei rischi connessi a queste interazioni sono rinvenibili nella vicenda Stamina e in quella relativa al multi-trattamento Di Bella sulle quali, con riferimenti alla controversa giurisprudenza e alla numerosa dottrina che se ne è occupata, si consenta un rinvio a M. TOMASI, *Il potere legislativo e la giurisdizione di fronte al pluralismo delle domande di salute. Dal multitrattamento Di Bella al caso Stamina*, in L. CHIEFFI (a cura di), *La medicina nei tribunali*, Bari, 2016, pp. 133-152. Infine, con riferimento alle possibili conseguenze dell'assurgere del desiderio a fondamento di diritti costituzionalmente protetti, F. ZANUSO (a cura di), *Diritto e desiderio. Riflessioni biogiuridiche*, Milano, 2015.

⁶ Riferendosi al «tono costituzionale molto alto» delle questioni biogiuridiche, A. D'Aloia ricorda che «[i]l biodiritto si costruisce intorno a beni come salute, vita, dignità, e a loro volta questi concetti richiamano emozioni,

quello di giungere a soluzioni che rispondono più a logiche “emergenziali” che a quelle razionali e di sistema cui il diritto è preposto, a risposte retoriche, più che efficaci e concrete, di fronte a legittime domande di speranza⁷.

2. La normativa federale: il ruolo della FDA e il procedimento per l’approvazione di un farmaco

Sin dal 1938, il governo federale degli Stati Uniti d’America ha manifestato il proprio interesse in tema di sviluppo e autorizzazione alla commercializzazione di nuove sostanze, attribuendo un ruolo di controllo e vigilanza alla Food and Drug Administration (FDA)⁸. I cosiddetti Kefauver-Harris Amendments del 1962 hanno ampliato i poteri di tutela della salute pubblica in capo alla FDA, soprattutto con riferimento al compito di assicurare «safety, effectiveness, and reliability of drugs»⁹. A partire da questa data, infatti, all’interno del percorso volto ad ottenere una autorizzazione all’immissione in commercio dei medicinali fra Stati¹⁰, non è stata più la FDA a dover dimostrare la pericolosità della nuova sostanza proposta dai produttori, ma si è spostato su questi ultimi l’obbligo positivo di dar prova della sicurezza e dell’efficacia del farmaco.

Da allora, il principale, quotidiano obiettivo dell’agenzia federale è stato quello di contenere le esigenze di speditezza dei procedimenti di sviluppo di nuovi farmaci con quelle di sicurezza e protezione della salute pubblica¹¹.

aspettative sociali, speranza. Un libro recente di A. Sajo parla proprio dei “constitutional sentiments”, cioè del ruolo che le emozioni e i sentimenti giocano, lui dice, in “building constitution and constitutionalism”; le emozioni diventano un fatto sociale, esprimono quello che si agita all’interno di una società di fronte a nuove sollecitazioni (nel nostro caso scientifiche, tecnologiche), e inevitabilmente diventano un elemento costituzionale perché fanno parte di quella cultura sociale, politica, giuridica, che poi ritroviamo nelle argomentazioni dei giudici comuni e costituzionali. Di fronte a questi elementi, è fatale che le distanze interpretative possano allargarsi in modo incontenibile. Come ha scritto G. Zagrebelsky, quando ci si confronta con queste cose, con questi principi, c’è un dato normativo formale (per quanto possa essere indeterminato), e c’è un “altrove” che diventa non meno capace di esprimere una sua normatività. Sono due contesti che non appaiono nettamente distinguibili» (A. D’ALOIA, *Giudice e legge nelle dinamiche del biodiritto*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, 1, 2016, p. 107).

⁷ C.H. LIEU, A. SORKIN, W.A. MESSERSMITH, *Right to Try?*, in *Journal of Clinical Oncology*, vol. 33, n. 13, 2015, p. 1518.

⁸ Il primo atto federale nel campo della salute pubblica è stato il Federal Food and Drugs Act del 1906 che vietava la produzione e la commercializzazione fra Stati di farmaci alterati o irregolari. Con il Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA) del 1938 sono state riconosciuti in capo alla FDA ampi poteri di sorveglianza e controllo.

⁹ Drug Amendments of 1962, Pub. L. No. 87-781.

¹⁰ La regola generale è contenuta nello FDCA § 505(a), 21 U.S.C. § 355(a): «No person shall introduce or deliver for introduction into interstate commerce any new drug, unless approval of an application filed pursuant to subsection (b) or (j) of this section is effective with respect to such drug».

¹¹ Sul ruolo e le funzioni della FDA nel proteggere la salute pubblica per mezzo della vigilanza sui farmaci si veda il report INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, *COMMITTEE ON THE ASSESSMENT OF THE US DRUG SAFETY SYSTEM, The Future Of Drug Safety Promoting And Protecting The Health Of The Public*, Washington, 2006. Come evidenziato «[t]he task is all the more complex given the vast diversity of patients and how they respond to drugs, the conditions being treated, and the range of pharmaceutical products and supplements patients use».

Come noto, il procedimento stabilito dalle regole federali prevede una fase preclinica di sperimentazione sugli animali, che può durare anche più di due anni, volta a valutare la tossicità della sostanza ed eventuali effetti collaterali. A conclusione di questa prima fase, i produttori possono presentare alla FDA una *Investigational New Drug (IND) application* contenente i risultati della sperimentazione animale, informazioni di produzione e composizione del farmaco e un dettagliato protocollo per l'avvio dei *clinical trials* sugli umani. La richiesta viene vagliata da uno o più *Institutional Review Boards* e gli studi clinici potranno iniziare solo trenta giorni dopo la presentazione della domanda¹².

La fase dei *trials clinici*, volta a verificare la sicurezza e l'efficacia del nuovo farmaco, si articola in tre momenti successivi, al termine dei quali potrà essere formalmente presentata alla FDA una *New Drug Application (NDA)*, volta a ottenere autorizzazione all'immissione in commercio¹³.

La prima fase coinvolge solitamente dai 20 agli 80 soggetti sani, con la finalità di verificare il grado di sicurezza della nuova sostanza e i suoi potenziali effetti collaterali¹⁴. Nel caso in cui gli studi condotti in fase I non dimostrino un grado di eccessiva tossicità, si passa alla fase II, dedicata alla verifica dell'efficacia del medicinale, per lo svolgimento della quale sono arruolati fra i 200 e i 300 partecipanti, affetti da una stessa patologia. La seconda fase mira a porre a confronto i pazienti trattati con la nuova sostanza con quelli cui è somministrato un placebo¹⁵. La terza fase estende il numero di soggetti coinvolti nelle sperimentazioni fino a 3000 soggetti e si concentra sia sulla sicurezza, sia sull'efficacia: nel corso di questa fase il farmaco viene somministrato a diverse popolazioni, eventualmente anche in diversi dosaggi e in combinazione con altri medicinali.

Uno sguardo ai dati consente di apprezzare in maniera chiara e univoca come valutazioni attendibili circa la sicurezza e, ancor più, circa l'efficacia di un nuovo medicinale possano difficilmente essere dedotte – e forse anche ipotizzate – a partire dai soli risultati di fase I.

Secondo quanto riportato in alcune pubblicazioni scientifiche, ad esempio, solo il 5% di tutti i farmaci antitumorali che iniziano un percorso di sperimentazione riceve una autorizzazione all'impiego sui pazienti e dei medicinali valutati in fase II solo il 30% accede alla fase III¹⁶.

¹² Per una panoramica complessiva sul procedimento per l'approvazione di un nuovo farmaco si vedano le schede informative sul sito della FDA (www.fda.gov) relative a "How Drugs are Developed and Approved", "Investigational New Drug (IND) Application" e "New Drug Application (NDA)".

¹³ C. MARTIN, *Questioning the "Right" in State Right to Try Laws: Assessing the Legality and Effectiveness of These Laws*, in *Ohio State Law Journal*, 77, 2016, pp. 167-168.

¹⁴ R. DRESSER, *Symposium: Science Challenges for Law and Policy: The "Right to Try" Investigational Drugs: Science and Stories in the Access Debate*, in *Texas Law Review*, 93, 2015, p. 1634.

¹⁵ Il processo di approvazione di un farmaco è descritto in J. JIN, *FDA Approval of New Drugs*, in *JAMA*, 311(9), 2014, p. 978. Sui costi e le sfide future si veda anche A.A. CIOCIOLA, L.B. COHEN, P. KULKARNI, *How drugs are developed and approved by the FDA: current process and future directions*, in *American Journal of Gastroenterology*, 109(5), 2014, pp. 620-623.

¹⁶ I dati sono riportati da P.D. JACOBSON, W.E. PARMET, *A New Era of Unapproved Drugs. The case of Abigail Alliance v. Von Eschenbach*, in *JAMA*, vol. 297, n. 2, 2007, pp. 205-208.

Più in generale, mentre circa il 70% dei medicinali sottoposti alla fase I si dimostra sufficientemente sicuro per procedere alla fase II, solo un terzo dei medicinali supera le prime due fasi di valutazione¹⁷ e solo l'11% dei medicinali che superano la fase I otterranno poi una approvazione definitiva¹⁸: in altri termini, «the bottleneck is in Phase II»¹⁹.

Quanto alle ragioni che spiegano queste percentuali, uno studio svolto fra il 1981 e 1992 ha individuato i principali motivi che, in quegli anni, hanno portato ad abbandonare le sperimentazioni intraprese: nel 20.5% dei casi sono emersi problemi relativi alla sicurezza, nel 35.3% dei casi questioni relative all'efficacia e nel 31.8% dei casi hanno inciso valutazioni di tipo economico²⁰. A ciò si sommano le preoccupazioni, sempre più diffuse, relative alla mancata pubblicazione di risultati negativi e, quindi, di informazioni specifiche circa le ragioni che hanno determinato il fallimento di alcune sperimentazioni²¹.

Ripercorrere questi passaggi consente di apprezzare a pieno la complessità e la lunghezza del percorso che si conclude con l'approvazione di un nuovo farmaco: in questo senso, vale solo ricordare che l'intero procedimento può richiedere più di un decennio e arrivare a comportare una spesa per le case farmaceutiche di circa 1.2 miliardi di dollari²².

3. Adeguare i procedimenti ai bisogni: modulazione dei tempi e degli spazi per l'accesso ai trattamenti non validati

L'articolato processo descritto è stato elaborato al fine di garantire che la distribuzione di farmaci al pubblico possa poggiare su sufficienti elementi di prova relativi alla sicurezza e all'efficacia di questi. Tuttavia, proprio in ragione dell'esigenza di allineare l'urgenza delle necessità di intervento manifestate da alcuni pazienti in gravissime condizioni di salute con il

¹⁷ R. DRESSER, *Symposium: Science Challenges for Law and Policy: The "Right to Try" Investigational Drugs: Science and Stories in the Access Debate*, in *Texas Law Review*, 93, 2015, p. 1635.

¹⁸ SOCIETY OF CLINICAL TRIALS BOARD OF DIRECTORS, *The Society for Clinical Trials Opposes U.S. legislation to Permit Marketing of Unproven Medical Therapies for Seriously Ill Patients*, in *Clinical Trials*, 3, 2006, p. 155.

¹⁹ G.A. PETSKO, *When Failure Should be the Option*, in *BMC Biology*, 8, 2010, online: <http://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7007-8-61> (ultimo accesso 20 settembre 2016).

²⁰ J.A. DIMASI, *Risks in new drug development: approval success rates for investigational drugs*, in *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2001, 69, pp. 297-307.

²¹ Numerosi articoli evidenziano l'importanza e l'impatto della pubblicazione di risultati negativi o contraddittori. Si vedano, fra i molti, S. KANNAN, S. GOWRI, *Contradicting/negative results in clinical research: Why (do we get these)? Why not (get these published)? Where (to publish)?*, in *Perspective Clinical Research*, 2014, 5(4), pp. 151-153, J.M. UNGER, W.E. BARLOW, S.D. RAMSEY, M. LEBLANC, C.D. BLANKE, D.L. HERSHMAN, *The Scientific Impact of Positive and Negative Phase 3 Cancer Clinical Trials*, in *JAMA Oncology*, 2(7), 2016, pp. 875-881 e N. JONES, *Half of US clinical trials go unpublished. Results are reported more thoroughly in government database than in journals*, in *Nature News*, 3 dicembre 2013. Numerose riviste scientifiche, oggi, pubblicano anche risultati apparentemente negativi, nella convinzione che essi contribuiscano a produrre conoscenza. Su questo aspetto, inoltre, è di recente intervento nel panorama europeo il Regolamento UE 536/2014, prevedendo l'obbligo di pubblicare sulla banca dati europea che dovrà essere istituita tutti i risultati dei *clinical trials*, positivi e negativi.

²² C. MARTIN, *op. cit.*, 77, pp. 168. Dati di poco inferiori sono riportati da J. O'REILLY, A. DALAL, *Off-label or Out of Bounds? Prescriber and Marketer Liability for Unapproved Uses of FDA Approved Drugs*, in *Annals of Health Law*, 12, 2003, p. 304 (l'approvazione comporterebbe una spesa media di 880 milioni di dollari e richiederebbe un tempo fra i sette e i dieci anni).

complesso ed articolato razionale sotteso al processo di approvazione di un farmaco, sono state elaborate alcune alternative che consentono di adattare e modulare il procedimento standard.

La legislazione statunitense, oggi, prevede quattro *expedited programs* che rappresentano un evidente tentativo di far fronte ad esigenze mediche che non trovino altra risposta e di agevolare, velocizzare e rendere maggiormente efficiente lo sviluppo di medicinali innovativi²³.

Il c.d. *accelerated approval* è stato introdotto dalla FDA con un regolamento del 1992 e consiste nel concedere una approvazione sottoposta a condizione, basata sul ricorso a parametri di valutazione intermedi (*surrogate endpoints*), meno “assoluti” di quelli cui si farebbe riferimento per l’approvazione definitiva. Per esempio, invece che valutare l’efficacia di una terapia antitumorale affidandosi al criterio definitivo del tasso di mortalità, un’approvazione condizionata potrà essere concessa sulla base di parametri intermedi come, per esempio, il restringimento della massa tumorale. Graverà, comunque, sul produttore della nuova terapia l’obbligo di proseguire le indagini anche dopo l’approvazione ottenuta, per renderla poi definitiva.

Inoltre, sempre nel 1992, il Prescription Drug User Act (PDUFA) ha affiancato alla procedura *standard* la possibilità di richiedere una *priority review* per una terapia, volta alla cura di una grave patologia, in riferimento alla quale esistano elementi tali da far pensare che, se approvata, possa determinare un significativo miglioramento in termini di sicurezza o effettività del trattamento, della diagnosi o della prevenzione di una grave malattia. In questo caso la FDA delibera sulla richiesta entro sei mesi, termine abbreviato rispetto ai dieci concessi nei casi di *standard review*.

A una terapia innovativa contro una malattia gravissima per la quale non esistano trattamenti alternativi può inoltre essere riconosciuto lo status *fast-track*, dando luogo così a un incremento della frequenza dei rapporti fra produttore e FDA, volti a verificare e discutere i progressivi sviluppi dei *trials*. In questo caso, sarà inoltre possibile presentare progressivamente frazioni della *New Drug Application*, senza dover attendere di avere tutti gli elementi a disposizione per completare la richiesta integrale (*rolling reviews*).

Con l’approvazione, nel 2012, del *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* (FDASIA) è stata introdotta, infine, la nozione di *breakthrough therapy* che, a differenza del *fast-track* che può basarsi su elementi non clinici, richiede «preliminary clinical evidence of a treatment effect that may represent substantial improvement over available therapies»²⁴. Ancor più rilevante, in questo caso, sarà l’impegno organizzativo e sostanziale della FDA fin dalle fasi iniziali, per seguire passo a passo i progressi dei nuovi trattamenti.

²³ I quattro processi sono descritti ampiamente sul sito della FDA (www.fda.gov) alla scheda “Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review”. Si veda, inoltre, anche per i riferimenti normativi, A. TSAKOPOULOS, J. HAN, H. NODLER, V. RUSSO, *The Right to Try: An Overview of Efforts to Obtain Expedited Access to Unapproved Treatment for the Terminally Ill*, in *Food and Drug Law Journal*, 70, 2015, pp. 625 ss.

²⁴ 21 U.S. Code of Federal Regulations §356(a)(1), *Expedited approval of drugs for serious or life-threatening diseases or conditions*.

Oltre a queste alternative che permettono *in primis* ai produttori di abbreviare il lasso di tempo necessario per ottenere una approvazione da parte della FDA, specifici percorsi sono stati sviluppati per consentire ai singoli di accedere a terapie sperimentali in tempi ragionevoli.

La prima formalizzazione di questo tipo di autorizzazioni è derivata dalle forti pressioni politiche e sociali seguite all'ampia diffusione dell'HIV/AIDS negli anni '80 che hanno convinto la FDA a concedere, a determinate condizioni, accesso a terapie nella terza o nella seconda fase di sperimentazione²⁵.

Oggi, uno specifico programma di cure compassionevoli (c.d. *compassionate use program*) consente a individui in particolari condizioni di poter ottenere la somministrazione di farmaci non ancora approvati. Lo scopo dichiarato del programma è quello di «facilitate the availability of [investigational] drugs to patients with serious diseases or conditions when there is no comparable or satisfactory alternative therapy to diagnose, monitor, or treat the patient's disease or condition»²⁶.

Un paziente o il suo medico possono presentare richiesta di accesso al programma sulla base di tre categorie: "individual", per un solo paziente; "intermediate", per gruppi di pazienti di alcune centinaia di individui; "treatment", per popolazioni più numerose²⁷.

In particolare, per poter accedere all'*individual patient expanded program*, uno sponsor – normalmente il medico del paziente –, dopo aver ottenuto una manifestazione di volontà da parte dei produttori di fornire alcune dosi della sostanza non ancora approvata, presenta una *treatment IND application* alla FDA²⁸. Il medico curante, inoltre, deve constatare l'assenza di alternative terapeutiche comparabili e soddisfacenti e valutare che il rischio di

²⁵ Le regole stabilite dalla FDA prevedevano la possibilità di autorizzare al trattamento pazienti in condizioni di salute gravissime, che non potessero essere ammessi a *trials* e senza possibilità di cure alternative. In particolare, sarebbe stato concesso di avere accesso a farmaci in corso di sperimentazione in fase III o, in «appropriate circumstances», anche in fase II (*Investigational New Drug, Antibiotic, and Biological Product Regulations: Treatment Use and Sale*, 52 Fed. Reg., 19.476 (22 maggio 1987)). Sui primi interventi della FDA in questo senso: R. DRESSER, *op. cit.*, p. 1636 e S.B. LEE, *Untested Drugs to Treat Ebola: A case of uncompassionate use?*, in *Ohio Northern University Law Review*, 42, 2016, p. 368 ss.

²⁶ 21 Code of Federal Regulations, §312.300(a), *Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use*.

²⁷ *Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use*, 74 Fed. Reg., 40,900, e 40,942-45, codificate in Code of Federal Regulations, §312.310, §312.315, §312.320.

²⁸ Alcune indagini avevano stimato che per completare la complessa domanda fosse necessario circa un centinaio di ore di lavoro, cfr. C. MARTIN, *op. cit.*, pp. 159-194. Sul punto si tornerà in seguito, ma si noti sin d'ora che queste stime appaiono ad alcuni viziare per eccesso: «It is a misuse of the amount of time estimated to fill out the form for a full Investigational New Drug (IND) application, required when a new compound will first be tested in humans (prior to beginning a Phase 1 clinical trial). Embedded in this form was a short section that needed to be completed by physicians requesting to use a drug pre-approval, and this required only a fraction of the effort needed to complete the entire form. Additionally, in many cases the drug's sponsor will help requesting physicians fill out the paperwork» (A. BATEMAN-HOUSE, *Findings on "Right to Try" Laws and Pre-Approval/Compassionate/Expanded Access to Investigational Medical Products*, 7 luglio 2016, in *Executive Summary Findings on "Right to Try" Laws and Pre-Approval/Compassionate/Expanded Access to Investigational Medical Products*, elaborato dal NYU Langone Medical Center Working Group on Compassionate Use and Pre-Approval Access, online: <http://www.med.nyu.edu/pophealth/sites/default/files/pophealth/FindingsRTTexecutivesummary.pdf> (ultimo accesso 20 settembre 2016), p. 3).

sottoporsi al trattamento sperimentale non sia maggiore di quello derivante dalla condizione clinica del paziente²⁹.

La FDA verifica, infine, che la somministrazione di medicinali sperimentali in via compassionevole, non interferisca in alcun modo con la realizzazione di *clinical trials*³⁰.

Se la FDA approva la richiesta (che deve aver ricevuto anche un *ethical clearance* da parte di un Institutional Review Board), il medico curante sarà tenuto a monitorare i trattamenti e a produrre dei *report* relativi all'efficacia e ad eventuali effetti collaterali degli stessi³¹.

Per il discorso che si sta affrontando, è rilevante notare come, nel 2009, le regole risalenti al 1987 sono state aggiornate e le possibilità di accesso *pre-approval* sono state ulteriormente ampliate: mentre nella maggior parte dei casi pazienti affetti da un «immediatamente life-threatening disease» possono essere ammessi a trattamenti che abbiano superato la fase II di sperimentazione, in altre ipotesi sarà possibile avere accesso anche a farmaci nella fase I. In casi eccezionali la FDA potrà rendere disponibili persino farmaci per i quali non esistano dati relativi agli effetti dell'impiego sugli esseri umani³².

Può ancora essere utile evidenziare come la FDA abbia approvato, nel corso degli anni, la quasi totalità delle richieste d'accesso a terapie per uso compassionevole³³; il numero di richieste proposte, peraltro, è rimasto piuttosto basso, almeno fino al 2014, quando si è rilevato un aumento esponenziale soprattutto delle domande proposte da singoli pazienti in via di emergenza³⁴.

In sintesi, l'accesso da parte di malati con patologie terminali a medicinali in fase di sperimentazione può avvenire secondo tre diverse modalità: a) attendere il completamento del procedimento – tradizionale o accelerato – di approvazione della terapia; b) chiedere di essere inserito nelle sperimentazioni in corso³⁵ e c) fare richiesta di ammissione al programma di uso compassionevole dei medicinali in corso di sperimentazione.

²⁹ 21 Code of Federal Regulations, §312.310(a)(1)-(2): si richiede che il «probable risk to the person from the investigational drug is not greater than the probable risk from the disease or condition» e che la FDA sia convinta che «the patient cannot obtain the drug under another IND or protocol».

³⁰ 21 Code of Federal Regulations, §312.305(a)(3).

³¹ 21 Code of Federal Regulations, §312.310(c).

³² *Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use*, 74 Fed. Reg., 40,912, in cui si afferma che «individual patient treatment use may be sought quite early in a drug's development, and at any point during the development».

³³ Secondo i dati reperiti, fra il 2004 e il 2010, è stato accolto il 99% delle richieste. A. BATEMAN-HOUSE, L. KIMBERLY, B. REDMAN, N. DUBLER, A. CAPLAN, *Right-to-Try Laws: Hope, Hype, and Unintended Consequences*, in *Annals of Internal Medicine*, 2015;163(10), pp. 796-797. Nel 2013 la FDA ha rigettato solo 3 delle quasi 1000 richieste ricevute (K. SERVICK, «Right to Try» laws bypass FDA for last-ditch treatments. But companies may be reluctant to supply unapproved drugs, in *Science*, 20 giugno 2014, vol. 344, iss. 6190, p. 1329).

³⁴ La FDA ha iniziato a pubblicare i dati relativi alle richieste pervenute nel 2010. Nel 2014 si è segnalato un incremento pari al 92%: i dati prodotti dall'agenzia federale sono commentati da A. GAFFNEY, *FDA Sees 92% Increase in Requests for Compassionate Access to Medicines in 2014*, in <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2015/01/23/21151/Compassionate-Use-Requests-Increase-92-Percent/> (ultimo accesso 20 settembre 2016).

³⁵ Come segnalato in più sedi, peraltro, in molti casi i pazienti terminali non rispettano i requisiti solitamente richiesti per poter accedere ai percorsi di sperimentazione. La gravità e complessità delle situazioni nelle quali versano rende di frequente impossibile per i ricercatori una valutazione oggettiva in grado di isolare la condizione di riferimento e di controllare tutte le variabili. Cfr. C. MARTIN, *op. cit.*, p. 171.

Il quadro delineato merita attenzione perché consente di apprezzare i manifesti tentativi di contemperare esigenze contrapposte, di immediatezza, da un lato, e di affidabilità (nel tempo e nello spazio), dall'altro.

Nonostante i descritti sforzi, il sistema è stato oggetto di numerose e perduranti critiche. Paradossalmente, queste sono andate in opposte direzioni: da un lato, infatti, la FDA è stata in passato destinataria di chiare raccomandazioni volte ad incrementare il grado di sicurezza delle procedure adottate³⁶; dall'altra, con più forza e costanza, le politiche di accesso ai farmaci e alle terapie sperimentali sono state e sono oggetto di insistenti contestazioni perché percepite come eccessivamente restrittive³⁷.

4. Le origini giurisprudenziali del dibattito statunitense sul *Right to Try*

Uno dei primi episodi di contrapposizione fra pazienti in gravi condizioni e le articolate procedure di approvazione previste dai regolamenti della FDA risale agli anni '70, quando alcuni studi di fase I avevano portato all'attenzione della comunità scientifica il *Laetrile*, un composto apparentemente miracoloso nella cura contro il cancro. In assenza di approvazione del farmaco negli Stati Uniti, mentre alcuni pazienti viaggiavano verso il Messico per sottoporsi alle terapie, altri intentavano una causa contro il governo federale che impediva, di fatto, l'accesso al trattamento³⁸.

La questione è giunta all'attenzione della Corte Suprema degli Stati Uniti che, nel caso *United States v. Rutherford*³⁹, riformava una decisione della Corte d'appello che aveva dato ragione ai ricorrenti e affermava l'inesistenza nello FDCA di qualunque eccezione in grado di consentire ai pazienti affetti da malattia terminale di avere accesso a trattamenti non validati. In quella sentenza, anzi, i giudici rimarcavano l'esigenza di applicare ai malati in condizioni terminali uno standard di tutela innalzato, soprattutto nei casi in cui la proposta di nuovi trattamenti dalle straordinarie potenzialità allontani dalle terapie tradizionali di validata efficacia.

Secondo i giudici il diritto fondamentale di decidere se sottoporsi a un trattamento sanitario non potrebbe essere esteso sino al punto di intravedere in esso un profilo relativo alla

³⁶ INSTITUTE OF MEDICINE, *The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public*, Washington, 2006, reperibile online: <https://www.nap.edu/read/11750/chapter/1> (ultimo accesso 18 settembre 2016).

³⁷ Anche a livello comparato, il modello istituito dalla FDA risulta al contempo particolarmente efficiente nell'impedire la circolazione di sostanze dannose, ma anche estremamente rigoroso, con la conseguenza che molti farmaci disponibili all'estero non lo sono negli Stati Uniti: A.A. ESBER, *Note. Curing the Drug Lag: A Proposal for International Harmonization of Pharmaceutical Approval*, in *Arizona Journal of International and Comparative Law*, 31(1), 2014, p. 132.

³⁸ B.R. CHIN, *One Last Chance: Abigail Alliance v. von Eschenbach and the Right to Access Experimental Drugs*, in *University of California, Davies*, , 41, 2008, p. 1982.

³⁹ *United States v. Rutherford*, 442 U.S. 544 (1979).

scelta di uno specifico trattamento non ancora approvato dalla FDA, opzione che trova invincibile ostacolo nella Sezione 505 dello FDCA⁴⁰.

A differenza della Court of Appeals che aveva escluso la possibilità di applicare le nozioni di “safety” e “effectiveness” al contesto dei malati affetti da patologie terminali, la Corte Suprema ha ritenuto tali nozioni rilevanti. L’efficacia deve essere intesa non come capacità di curare, ma come capacità di un medicinale di «produce [...] the results claimed for it under prescribed conditions»⁴¹. Saranno dunque pertinenti anche obiettivi di prolungamento della vita, miglioramento delle condizioni fisiche e diminuzione del dolore. La sicurezza, al tempo stesso, rileva come requisito utile a bilanciare i possibili effetti collaterali con la capacità di produrre benefici. In questo senso, anche i pazienti nella fase terminale della loro esistenza – e, preme sottolineare, forse ancor più, considerata la loro posizione di vulnerabilità, sia dal punto di vista fisico, sia dal punto di vista del procedimento di formazione della volontà – devono essere protetti da medicinali inefficaci e non sicuri e le rigorose previsioni dello FDCA rispondono, così, a un ragionevole interesse federale⁴².

Già in questo primo caso emergono, dal ragionamento della Corte Suprema, quegli elementi che consentono di dare risposte alla pretesa equiparazione fra diritto al rifiuto dei trattamenti e diritto a ottenere assistenza al suicidio, da un lato, e il diritto di provare qualsiasi trattamento non validato, dall’altro. Si configura, infatti, l’esigenza di tutelare il soggetto in condizioni di vulnerabilità. Detta esigenza si traduce, almeno, in un duplice obbligo: da una parte, quello del potere pubblico di approntare percorsi di sperimentazione che garantiscano quantomeno standard minimi di efficacia e sicurezza e, dall’altra, quello del medico di fornire tutti gli elementi utili a garantire una scelta informata, impossibile là dove l’incertezza superi di ampia misura la conoscenza. A questi aspetti se ne sommano altri, di più ampia portata, ai quali si farà riferimento nel prosieguo.

Le origini del più specifico dibattito relativo al *Right to Try* negli Stati Uniti possono essere fatte risalire alla drammatica vicenda di Abigail Burroughs, deceduta per una grave forma tumorale nel 2001. I medici avevano informato la paziente circa l’esistenza di due farmaci sperimentali, il Genfitinib e il Cetuximab, che avrebbero potuto contribuire sensibilmente al miglioramento delle sue condizioni e, probabilmente, a salvarle la vita. Nonostante ripetuti tentativi e il rilievo mediatico assunto dal caso, la ragazza non era stata in grado di ottenere accesso ai farmaci sperimentali⁴³.

⁴⁰ La *Section 505*, nel delineare il ruolo della FDA in riferimento alle “new drugs”, proibisce la distribuzione fra gli Stati di qualunque nuovo medicinale, salvo che sia intervenuta un’apposita autorizzazione dell’autorità federale: «Necessity of effective approval of application - No person shall introduce or deliver for introduction into interstate commerce any new drug, unless an approval of an application filed [...] is effective with respect to such drug» (U.S.C. § 355(2012)).

⁴¹ *United States v. Rutherford*, 442 U.S. 544, 555 (1979).

⁴² *United States v. Rutherford*, 442 U.S. 544, 545 (1979).

⁴³ Le vicende relative ai primi due gradi di giudizio sono sintetizzate in S. OKIE, *Access before Approval - A Right to Take Experimental Drugs?*, in *New England Journal of Medicine*, 2006; 355, pp. 437-440. L’esclusione, in questo caso, derivava dal diniego opposto dagli sponsor che non avevano concordato l’accesso al programma di uso compassionevole.

L'associazione Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs, fondata dal padre della ragazza, dopo aver presentato una proposta di modifica della regolamentazione vigente e una petizione popolare alla FDA, aveva citato in giudizio la stessa amministrazione per aver violato un presunto diritto fondamentale dei pazienti terminali ad avere accesso ai farmaci sperimentali potenzialmente salva-vita⁴⁴.

La vicenda verteva attorno alla cruciale e dirimente questione relativa all'esistenza di un diritto fondamentale all'accesso a trattamenti non validati che, se affermato, avrebbe messo in discussione l'intero schema di autorizzazione previsto dalle regole federali. Un simile diritto avrebbe trovato protezione, secondo i ricorrenti, sotto le *Due Process Clauses* del V e XIV Emendamento che, conferendo copertura costituzionale ad alcuni diritti fondamentali, rendono invalida qualunque forma di interferenza statale che non si dimostri essere «narrowly tailored to serve a compelling state interest» (*strict scrutiny analysis*).

Una prima decisione⁴⁵ aveva individuato nel diniego della FDA di garantire l'accesso a farmaci di fase I il perseguimento di un generale interesse alla tutela della salute pubblica. In sede d'appello, nel 2006, la Corte distrettuale del District of Columbia aveva invece riconosciuto l'esistenza del diritto ad accedere ai trattamenti non validati e il suo carattere "fondamentale", concludendo che «where there are no alternative government-approved treatment options, a terminally ill, mentally competent adult patient's informed access to potentially life-saving investigational new drugs determined by the FDA after Phase I trials to be sufficiently safe for expanded human trials warrants protection under the Due Process Clause»⁴⁶.

L'opinione di maggioranza, al fine di verificare la natura del diritto in causa, richiamava la giurisprudenza della Corte Suprema nel caso *Washington v. Glucksberg*⁴⁷ che, in riferimento al diritto all'assistenza al suicidio da parte del medico, aveva individuato i criteri per verificare la sussistenza di un diritto fondamentale. La Corte distrettuale, applicando lo standard di *Glucksberg*, riconosceva il carattere sufficientemente determinato del diritto⁴⁸ e ne trovava il fondamento nella storia e nelle tradizioni della nazione: la regolamentazione federale sui farmaci, infatti, si è sviluppata da non più di cento anni e solo nel 1962 sono stati introdotti controlli relativi alla sicurezza e all'efficacia⁴⁹.

Inoltre, riferendosi in via di analogia al caso *Cruzan v. Director, Missouri Department of Health*⁵⁰ e al diritto costituzionalmente garantito a rifiutare trattamenti di sostegno vitale, i

⁴⁴ La FDA aveva risposto alle richieste concludendo che la proposta «would upset the appropriate balance [...] by giving almost total weight to the goal of early availability and giving little recognition to the importance of marketing drugs with reasonable knowledge for patients and physicians of their likely clinical benefit and their toxicity» (*Abigail Alliance*, 700 (D.C. Cir. 2007)). All'epoca era stato anche presentato in disegno di legge per modificare il procedimento per l'approvazione dei farmaci: ACCESS Act, S. 1956, 109th Congress (2005).

⁴⁵ *Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs v. McClellan*, 2004 WL 3777340 (D.D.C. 2004).

⁴⁶ *Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs v. von Eschenbach*, 445 F.3d 470, 486 (D.C.Cir.2006).

⁴⁷ *Washington v. Glucksberg*, 521 U.S. 702 (1997).

⁴⁸ Che si applicherebbe solo a persone in condizioni particolarmente gravi e ben determinate.

⁴⁹ Si veda *supra*.

⁵⁰ *Cruzan v. Director, Missouri Department of Health*, 497 U.S. 261, 110 S. Ct. 2841, 111 L. Ed. 2d 224, 1990 U.S.

giudici ricordavano che un individuo dovrebbe essere «free to decide for herself whether to assume any known or unknown risks taking a medication that might prolong her life»⁵¹, dimenticando in qualche misura le indicazioni fornite dalla Corte Suprema in *Rutherford*.

Il giudice Griffith, nella sua opinione dissenziente riteneva, al contrario, che un diritto all'accesso ai trattamenti sperimentali non potesse essere rivenuto nelle tradizioni nazionali, attribuendo valenza determinante all'esigenza di creare un bilanciamento «between the uncertain risks and benefits of medical technology»⁵². Secondo questa opinione, e probabilmente con buona ragione, visti i dati sopra riportati, risultava inoltre criticabile la lettura data dai giudici di maggioranza al processo di approvazione di un medicinale, secondo la quale i farmaci che abbiano superato la prima fase di sperimentazione «probably have a medical benefit with sufficiently minimal risks»⁵³.

Consapevole dei pericoli che sarebbero potuti derivare dal consolidarsi di un simile precedente, la FDA aveva chiesto un riesame del caso da parte della Corte che, effettivamente, in seduta plenaria, è giunta ad una decisione di segno opposto⁵⁴.

In sede di ricorso, la Corte ha confermato il carattere sufficientemente determinato del diritto, ma non ne ha rivenuto il fondamento nella tradizione giuridica: il fatto che per lungo tempo fosse mancata una regolamentazione non implicava l'impossibilità per il governo federale di intervenire legittimamente⁵⁵. La dichiarata inesistenza di un diritto fondamentale ha consentito alla Corte di evitare uno *strict scrutiny* e di limitare il controllo della normativa a un criterio di ragionevolezza, soddisfatto dall'esistenza di un interesse alla tutela della sicurezza dei pazienti⁵⁶.

Correttamente viene richiamata la giurisprudenza della Corte federale nel caso *Glucksberg*. La legittimità del divieto di accesso a medicinali non approvati copre certamente anche i farmaci che abbiano superato la fase I del processo di sperimentazione: il suo completamento costituisce, infatti, solo l'avvio di un processo di verifica della sicurezza di un trattamento che si consolida mediante il superamento di tutta una serie di passaggi successivi⁵⁷.

Come è stato notato, peraltro, l'approccio *all-or-nothing* di *Glucksberg*, che consente solo di riconoscere o escludere l'esistenza di un ampio diritto costituzionalmente garantito, non sarebbe l'unico possibile. La giurisprudenza del caso *Casey*, che esclude solo le interferenze statali che rappresentino un *undue burden*, avrebbe potuto fornire spunti per un più

⁵¹ *Abigail Alliance*, 484 (D.C.Cir.2006).

⁵² *Abigail Alliance*, 499 (D.C.Cir.2006). Il giudice, in tal senso, richiama le decisioni della Corte Suprema relative al divieto della FDA di commercializzare il Laetrile e il divieto posto dal Congresso federale all'impiego della marijuana per finalità mediche.

⁵³ *Abigail Alliance*, 487 (D.C.Cir.2006).

⁵⁴ *Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs v. von Eschenbach*, 495 F.3d 695 (D.C. Cir. 2007), cert. denied, 128 S. Ct. 1069 (2008).

⁵⁵ Secondo la Corte «creating constitutional rights to be free from regulation based solely upon a prior lack of regulation would undermine much of the modern administrative state, which, like drug regulation, has increased in scope as changing conditions have warranted» (*Abigail Alliance*, 707 (D.C. Cir. 2007)).

⁵⁶ «(...) the Government has a rational basis for ensuring that there is a scientifically and medically acceptable level of knowledge about the risks and benefits of such a drug» (*Abigail Alliance*, 713 (D.C. Cir. 2007)).

⁵⁷ B.R. CHIN, *op. cit.*, pp. 1989-1990.

dettagliato bilanciamento tra l'interesse pubblico alla sicurezza e l'autonomia e la dignità individuali⁵⁸.

Nel risolvere il caso, la Corte evidenziava comunque il carattere generale di politica sanitaria della questione relativa all'accesso ai medicinali non approvati e suggeriva che essa dovesse essere affrontata all'interno del circuito democratico, piuttosto che risolta da un giudice⁵⁹. Come in *Rutherford*, i giudici hanno riaffermato un atteggiamento restio ad interferire con «unknown questions of science and medicine»⁶⁰. Come si vedrà nei prossimi paragrafi, queste indicazioni non sono rimaste inattese.

Quello che pare potersi leggere nelle parole dei giudici è un timore – come si dirà in seguito non del tutto infondato – che il riconoscimento di un diritto costituzionale individuale ad accedere ai farmaci post fase I possa arrecare inevitabile nocimento ai circuiti che garantiscono lo sviluppo di medicinali sicuri ed efficaci. Una decisione di senso opposto, insomma, favorevole ad una forma di deregolamentazione del settore e a una riaffermazione di una logica del libero mercato, sarebbe intervenuta a discapito di uno standard minimo di sicurezza *individuale* e *collettiva* (reso evidente dai dati) e a rischio di una delegittimazione della FDA e del suo operato.

5. La proliferazione di leggi statali sul *Right to Try*: gli effetti del dibattito sull'accesso ai farmaci non validati

Negli ultimi anni, il dibattito relativo alla possibilità di avere accesso a trattamenti in fase di sperimentazione si è intensificato e le pressioni esercitate da alcune organizzazioni e da parte dell'opinione pubblica – come suggerito in qualche misura anche dai giudici di *Rutherford* e *Abigail Alliance* – si sono allontanate dalle aule dei tribunali per rivolgersi, con maggior successo, ai legislatori.

A partire dai primi mesi del 2014, infatti, sono state approvate, a livello statale, numerose legislazioni volte proprio a consentire l'accesso a medicinali, trattamenti e dispositivi sperimentali da parte di pazienti affetti da malattie in fase terminale.

Le legislazioni introdotte sono modellate sulla base della legge federale relativa all'impiego compassionevole di farmaci in fase di approvazione, ma introducono, rispetto ad essa, sensibili novità⁶¹.

Il movimento di pensiero è stato avviato dal Goldwater Institute, un istituto di analisi delle politiche pubbliche che, nel 2014, ha diffuso un report intitolato “Everyone deserves the Right to Try: Empowering the Terminally Ill to Take Control of their Treatment”⁶². Il testo ri-

⁵⁸ IDEM, p. 1995.

⁵⁹ *Abigail Alliance*, 713 (D.C. Cir. 2007).

⁶⁰ *Abigail Alliance*, 708 (D.C. Cir. 2007).

⁶¹ A. TSAKOPOULOS, J. HAN, H. NODLER, V. RUSSO, *op. cit.*, p. 631.

⁶² C. CORIERI, *Everyone Deserves the Right to Try: Empowering the Terminally Ill to Take Control of their Treatment*, in *Policy Report*, 266, 2014, reperibile al link https://goldwater-media.s3.amazonaws.com/cms_page_media/2015/1/29/Right%20To%20Try.pdf (ultimo accesso 20 settembre 2016).

propone l'idea di un diritto fondamentale all'accesso a farmaci che abbiano superato la prima fase di controllo relativa alla sicurezza e propone un modello di *Right to Try Act* che, in effetti, è stato utilizzato come base da numerosi ordinamenti statali. L'idea di fondo che governa l'intera proposta è che debbano essere il medico curante e il paziente – piuttosto che le autorità governative – a dover aver voce in riferimento ai trattamenti da adottarsi. Secondo questo modello, l'ordinamento statale «recognizes that patients who have a terminal disease have a fundamental right to attempt to pursue the preservation of their own life by accessing available investigational drugs, biological products, and devices»⁶³.

I requisiti per poter accedere ai trattamenti non ancora validati, oltre al rispetto di uno standard minimo di sicurezza (in molti casi non meglio identificato), sono relativi alla documentazione che il medico dovrà predisporre e accompagnare alla prescrizione del trattamento non validato e alla prova del consenso informato reso dal paziente. In particolare, sarà necessario dar prova della condizione terminale del paziente⁶⁴ e dell'inesistenza o inefficacia di trattamenti alternativi già approvati.

Secondo i dati raccolti nel corso del 2016, 31 sono gli Stati che hanno approvato simili legislazioni e 19 quelli che stanno discutendo di analoghi disegni di legge⁶⁵.

Più di recente, a livello federale, due distinti disegni di legge sono stati presentati nei due rami del Congresso con lo scopo di impedire al governo federale di ostacolare la produzione e la distribuzione di sostanze o dispositivi sperimentali autorizzate dalle leggi statali⁶⁶.

⁶³ *Ibidem*.

⁶⁴ Normalmente questa è definita come «an advanced stage of a disease with an unfavourable prognosis and no known cure». È stato rilevato peraltro che le definizioni di “terminal disease” variano da legislazione a legislazione, che un terzo di queste si applica anche a persone in “permanent state of unconsciousness” e una a pazienti in stato vegetativo persistente. Cfr. A. BATEMAN-HOUSE, *Findings on Right to Try Laws*, cit., p. 4.

⁶⁵ Alla prima Right to Try Law approvata in Colorado nel maggio 2014, si sono aggiunte analoghe legislazioni in Alabama, Arizona, Arkansas, Colorado, Connecticut, Florida, Georgia, Idaho, Illinois, Indiana, Louisiana, Maine, Michigan, Minnesota, Mississippi, Missouri, Montana, Nevada, New Hampshire, North Carolina, North Dakota, Oklahoma, Oregon, South Carolina, South Dakota, Tennessee, Texas, Utah, Virginia, West Virginia and Wyoming. La lista degli Stati è riportata sul sito web <http://righttotry.org/> e, con aggiornamenti fino a metà del 2016, in C. MARTIN, *op. cit.*, nota 115. Particolare il caso della California dove il governatore ha bloccato la legge già approvata dal parlamento. Sulle vicende della legislazione californiana R.W. TONG, *Review Of Selected 2015 California Legislation Health And Safety: Ab 159: Can It Really Hurt “To Try”?*, in *McGeorge Law Review*, 47, 2016.

⁶⁶ Si tratta dei disegni di legge H.R.3012. (Right to Try Act 2015), proposto alla House of Representatives il 7 settembre 2015 e S.2912 (noto come Trickett Wendler Right to Try Act) proposto in Senato il 5 ottobre 2016. Il primo «[b]ars the federal government from prohibiting or restricting the production, manufacture, distribution, prescribing, dispensing, possession, or use of an experimental drug, biological product, or device that is: (1) intended to treat a patient who has been diagnosed with a terminal illness; and (2) authorized by, and in accordance with, state law» e «[d]efines an “experimental drug, biological product, or device” as one that: (1) has successfully completed a phase 1 clinical investigation; (2) remains under investigation in a clinical trial approved by the Food and Drug Administration; and (3) is not approved, licensed, or cleared for commercial distribution under the Federal Food, Drug, or Cosmetic Act or the Public Health Service Act». Il secondo «[b]ars the federal government from prohibiting or restricting the production, manufacture, distribution, prescribing, dispensing, possession, or use of an experimental drug, biological product, or device that is: (1) intended to treat a patient who has been diagnosed with a terminal illness; and (2) authorized by, and in accordance with, state law» e «[d]efines an “experimental drug, biological product, or device” as one that: (1) has successfully completed a phase 1 clinical investigation; (2) remains under investigation in a clinical trial approved by the Food and Drug Administration; and (3) is not approved, licensed, or cleared for commercial distribution under the Federal Food, Drug, or Cosmetic Act or the Public Health Service Act».

Nonostante le sfumature che differenziano sotto alcuni profili le diverse legislazioni adottate e discusse, numerosissime sono le criticità comuni che queste sollevano.

Gli argomenti sostenuti dai proponenti di queste legislazioni, tutti volti a contrastare l'eccessivo rigore, la lentezza e la gravosità dei procedimenti sopra descritti per accedere a trattamenti non validati, hanno trovato solide repliche e confutazioni. Queste muovono dai più tecnici dubbi relativi alla costituzionalità di norme statali che creano inevitabili frizioni con le procedure stabilite dalla FDA, mettendo in discussione la costruzione e l'assetto federale dell'ordinamento, per giungere a più sostanziali e basilari interrogativi circa l'effettività e la concretezza dei diritti che questi interventi normativi pretendono di tutelare. Le criticità, inoltre, investono entrambi i piani sui quali le riflessioni in questo ambito si dovrebbero sviluppare: tanto quello individuale, relativo al singolo paziente impegnato nella drammatica e pressante ricerca di una risposta efficace alla propria disperata condizione, quanto quello collettivo, di una comunità in persistente attesa dei miglioramenti che la scienza può mettere a disposizione di ciascuno.

5.1. Le illusioni nate dalle nuove legislazioni fra diritti e doveri

Pur riconoscendo l'obiettivo positivo che queste legislazioni (peraltro sostenute da maggioranze estremamente ampie nelle assemblee legislative statali), da più fronti si sono sollevate obiezioni che riguardano una molteplicità di delicati profili.

Un primo punto critico riguarda la *sicurezza* e l'*efficacia* dei trattamenti cui le leggi statali danno accesso. Come accennato in precedenza, infatti, il completamento della fase I fornisce, per la strutturazione stessa dei *trials* clinici, informazioni molto limitate circa la sicurezza del trattamento in corso di sperimentazione. Il primo passo del lungo processo di raccolta di informazioni che conduce all'approvazione del nuovo trattamento – che peraltro comprende anche una fase di vigilanza post commercializzazione – prevede il coinvolgimento di una popolazione ristretta, spesso composta da individui sani: la valutazione di sicurezza che ne emerge, dunque, è assolutamente parziale e in divenire⁶⁷.

A questo si aggiunge il fatto che le informazioni relative all'efficacia del trattamento, che dalla fase I possono essere tratte, sono minime: ciò è dovuto, in particolare, ai bassi dosaggi impiegati, volti *in primis* a misurare il grado di tossicità della sostanza. Inoltre, nelle prime due fasi di sperimentazione, non vengono verificate forme di interazione con altri farmaci, né vengono valutati gli effetti che si possono determinare a causa dell'utilizzo delle nuove sostanze su individui in condizioni di salute particolarmente compromesse⁶⁸.

Sempre nell'ottica di verificare quale sia la reale portata di questi testi legislativi, soprattutto in termini di protezione di pazienti in condizioni di particolare vulnerabilità, un secondo ordine di considerazioni riguarda i *costi* dei trattamenti non validati. Le leggi prevedono che siano i pazienti a pagare per questi; specularmente, esse non impongono alcun ob-

⁶⁷ A. TSAKOPOULOS, J. HAN, H. NODLER, V. RUSSO, *op. cit.*, pp. 636 ss.

⁶⁸ E. HOGAN, *op. cit.*, p. 187.

bligo di copertura per le compagnie assicurative e non richiedono ai produttori di fornire gratuitamente i nuovi promettenti trattamenti⁶⁹. Questo sistema è in palese contraddizione con l'ideale di ampliamento delle possibilità di accesso alle cure che dovrebbe rappresentare il fondamento di questi interventi normativi che, invece, finiscono per creare evidenti iniquità che riportano a una concezione di un diritto alla salute accessibile solo per chi, economicamente, possa permetterselo⁷⁰. Nemmeno le disponibilità economiche, peraltro, sembrano sufficienti a garantirsi l'accesso se si considera che i produttori dispongono normalmente di limitate quantità delle nuove sostanze che, se destinate all'uso individuale in via compassionevole, sarebbero sottratte al circuito tradizionale della sperimentazione che, come si vedrà a breve, pare invece mantenere ragioni di attrattività per i produttori.

Tutti questi elementi sembrano svuotare di contenuto, in maniera piuttosto marcata, il tentativo dichiarato di estendere l'accesso ai nuovi trattamenti.

Ammesso e non concesso, dunque, che questi interventi possano effettivamente e concretamente innovare il sistema di accesso ai farmaci, considerazioni più generali si possono formulare avendo a riguardo l'intero sistema dei *clinical trials*. Questo, infatti, potrebbe subire progressivi fenomeni di erosione, in primo luogo, a causa del "dirottamento" di pazienti che, invece che prendere parte ai percorsi tradizionali della sperimentazione, potrebbero ritenere più rapida la richiesta diretta del farmaco ai produttori⁷¹. Tale meccanismo rischia evidentemente di portare a una dispersione di informazioni fondamentali per il progredire del sapere scientifico, soprattutto se – fuor di retorica – si tiene conto del fatto che il fine principale dei *clinical trials* è quello di produrre conoscenza, piuttosto che quello di offrire il miglior trattamento disponibile⁷². Le leggi approvate non prevedono, infatti, meccanismi di monitoraggio, rilevazione e comunicazione alle autorità competenti, né dei benefici, né dei possibili effetti collaterali prodotti dai nuovi trattamenti⁷³.

Ancora, in un'ottica di sistema, sono inevitabili riflessioni relative alla sostenibilità del nuovo modello proposto che, riconoscendo un diritto sostanzialmente illimitato all'accesso a terapie non approvate, inciderebbe in maniera rilevante anche sull'allocazione delle risorse che, inevitabilmente, verrebbero sottratte a trattamenti dotati di maggiore solidità scientifica⁷⁴.

⁶⁹ Fanno eccezione, in questo senso, la legislazione texana che prevede che i medicinali non approvati debbano essere forniti gratuitamente e lo stato dello Utah che ha istituito una fondazione per far fronte alle esigenze dei pazienti terminali in cerca di accesso a terapie sperimentali. Cfr. A. BATEMAN-HOUSE, *Findings on "Right to Try" Laws*, cit., p. 4.

⁷⁰ C. MARTIN, op. cit., p. 186.

⁷¹ Come è stato rilevato, il maggior incentivo alla partecipazione a *clinical trials* risiede evidentemente nella possibilità di avere accesso allo stato dell'arte delle terapie (B.R. CHIN, op. cit., p. 1991).

⁷² R. DRESSER, op. cit., pp. 1653-1654.

⁷³ Diversamente, come si è visto, le norme federali in tema di *compassionate use*, fanno gravare sul medico curante uno specifico obbligo di monitoraggio e vigilanza sugli effetti dei trattamenti concessi (21 C.F.R. § 312.310(c)).

⁷⁴ Un esempio di questi rischi è riportato in B.R. CHIN, op. cit., p. 1993: la chemioterapia accompagnata da trapianti di cellule staminali è un trattamento molto costoso in riferimento al quale, alla fine degli anni '80, erano stati pubblicati risultati preliminari positivi a conclusione di studi clinici non randomizzati. I pazienti avevano richiesto e ottenuto accesso immediato alla nuova terapia, rifiutandosi di partecipare a studi randomizzati per non rischiare di assumere un placebo. La sperimentazione ha perciò subito forti ritardi e solo nel 1999 i risultati del

Più in generale, l'intero sistema di diritti e doveri che emerge da queste novità normative pare sbilanciato e scarsamente efficiente. Come si è visto, al dichiarato diritto di accedere a trattamenti sperimentali non corrisponde alcun dovere, facente capo ai produttori, di mettere questi a disposizione dei richiedenti, né un obbligo per le compagnie assicurative di fornire copertura (che, considerata la scarsità delle informazioni prodotte in fase I, difficilmente verrà concessa⁷⁵).

Questa sensazione di squilibrio nelle tutele dei soggetti coinvolti in questi meccanismi si accentua ancora se si considerano le disposizioni che, da un lato, vietano agli ordini la possibilità di adottare sanzioni disciplinari nei confronti dei medici che prescrivano trattamenti non validati⁷⁶ e, dall'altro, limitano la responsabilità civile di medici e produttori per danni derivanti dall'impiego dei nuovi trattamenti⁷⁷.

Certo, resta il richiamo all'autodeterminazione del paziente, che – consapevole del disallineamento delle garanzie prestate – potrebbe comunque decidere di voler *tentare*. La realizzazione del principio di autodeterminazione, però, trova almeno due ordini di ostacoli in questo ambito: i primi eterodeterminati, i secondi legati ai presupposti stessi dell'autonomia individuale.

Quanto ai primi, come si è visto, in assenza di coperture assicurative, i costi possono risultare impeditivi e la totale assenza di incentivi potrebbe portare i produttori a non essere disposti a mettere a disposizione trattamenti non validati. La limitata quantità di farmaci innovativi nella disponibilità dei produttori stessi potrebbe metterli, infatti, nelle condizioni di dover individuare criteri per la selezione dei pazienti da ammettere alle cure, esponendosi a facili critiche. Ulteriori cautele, poi, potrebbero derivare dal timore di ingenerare atteggiamenti ostili da parte della FDA nei confronti di produttori che "aggirino" le procedure standard, soprattutto là dove si intenda poi avviare una sperimentazione ufficiale⁷⁸.

Infine, l'esercizio di scelte autonome presuppone necessariamente che queste affondino in un sostrato informativo sufficientemente solido che, come si è visto, non può invece derivare dalle parziali conoscenze acquisite con il completamento degli studi di fase I⁷⁹. Co-

primo studio randomizzato hanno mostrato che, nonostante i costi elevatissimi, i risultati della terapia innovativa non erano migliori dei trattamenti chemioterapici tradizionali.

⁷⁵ È stato evidenziato, anzi, il rischio che coperture già concesse possano essere revocate in ragione della scelta di sottoporsi a trattamenti non validati (Cfr. A. BATEMAN-HOUSE, *Findings on "Right to Try" Laws*, cit., p. 4).

⁷⁶ Così è previsto, per esempio, nella Section 5 del Right to Try Model Legislation proposto dal Goldwater Institute e, come detto, recepito in alcuni Stati in identica forma, ai sensi della quale «[a] licensing board or disciplinary subcommittee shall not revoke, fail to renew, suspend, or take any action against a health care provider's license [...] based solely on the health care provider's recommendations to an eligible patient regarding access to or treatment with an investigational drug, biological product, or device».

⁷⁷ R. DRESSER, *op. cit.*, p. 1641 e C. MARTIN, *op. cit.*, p. 176.

⁷⁸ A questi si sommano le preoccupazioni relative a possibili "bad outcomes" (S. ADRIANCE, *Fighting for the "Right to Try" Unapproved Drugs: Law as Persuasion*, in *The Yale Law Journal Forum*, 4 dicembre 2014, p. 155)

⁷⁹ Sulle problematiche relazioni fra consenso e responsabilità in ambito clinico derivanti dai proseptati scenari P.D. JACOBSON, W.E. PARMET, *op. cit.*, p. 207. Numerosi studi mettono in luce le difficoltà nel valutare il consenso per la partecipazione a studi sperimentali su medicinali, spesso condizionato dalle sproporzionate aspettative, non solo dei pazienti, ma anche di familiari e medici, risposte nei trattamenti innovativi. I risultati di alcuni studi sono riportati in R. DRESSER, *op. cit.*, in particolare pp. 1654 e 1655. Nello stesso articolo si rileva an-

me anticipato, questo profilo contribuisce a individuare una cesura profonda fra il *right to try* e il *right refuse*, essendo rinvenibile solo nel secondo diritto una forma di esercizio di autodeterminazione informata e consapevole.

Quello costruito con le nuove legislazioni pare, quindi, un sistema piuttosto debole, efficace più sulla carta che nella realtà. Il meritevole proposito naufraga in un mare di speranze e promesse non supportate da meccanismi in grado di garantire l'effettività del diritto affermato. La scarsa forza innovatrice di questi atti vale ancor più se si osserva che molte delle critiche ad essi indirizzate (problematiche relative alla carenza di informazioni su sicurezza ed efficacia dei trattamenti, alla disponibilità delle nuove sostanze, alle ritrosie dei produttori, alle possibili conseguenze negative sugli studi clinici, ai costi e allo scarso valore attribuito al consenso) sono già state rivolte in termini sostanzialmente identici al sistema federale di Expanded Access.

5.2.1 dubbi di legittimità costituzionale e la difficile compatibilità con l'ordinamento federale

Oltre ai citati argomenti in punto di effettività del diritto creato, da una differente prospettiva, parte del dibattito si concentra sulla possibile incostituzionalità delle leggi oggetto di commento. Molti autori⁸⁰, infatti, rilevando l'esistenza di un contrasto fra le *Right to Try laws* statali e il FDCA federale ritengono che le prime debbano cedere il passo ed essere dichiarate «without effect»⁸¹ per violazione della Supremacy Clause⁸².

Se è pur vero che l'ambito relativo alla tutela della salute è tradizionalmente affidato alla legislazione statale, in questo caso è in gioco un interesse che coinvolge «[t]he relationship between a federal agency and the entity it regulates», interesse che la giurisprudenza della Corte Suprema ha dichiarato «inherently federal in character because the relationship originates from, is governed by, and terminates according to federal law»⁸³.

Le *Right to Try laws* non presentano profili di incompatibilità diretta con la normativa federale, non essendo prevista nello FDCA alcuna "preemption clause" espressa⁸⁴; è dunque

che una evidente scarsità di studi e informazioni relativi alle esperienze di pazienti che si sono sottoposti a trattamenti non validati (cfr. p. 1656).

⁸⁰ Quasi tutti gli articoli citati in questo contributo pongono la questione prospettando l'incostituzionalità delle leggi. *Inter multis*, J.J. DARROW, A. SARPATWARI, J. AVORN, A.S. KESSELHEIM, *Practical, Legal, and Ethical Issues in Expanded Access to Investigational Drugs*, in *The New England Journal of Medicine*, 372:3, 2015, pp. 282 ss.

⁸¹ *Mutual Pharmaceutical v. Bartlett*, 133 S.Ct. 2466 (2013).

⁸² Art. VI, Clause 2, U.S. Constitution, 1789: « This Constitution, and the Laws of the United States which shall be made in Pursuance thereof; and all Treaties made, or which shall be made, under the Authority of the United States, shall be the supreme Law of the Land».

⁸³ *Buckman Co. v. Plaintiffs' Legal Comm.*, 531 U.S. 341, 347 (2001). C MARTIN, *op. cit.*, p. 179.

⁸⁴ A differenza del Medical Device Act che, in riferimento ai dispositivi, prevede una clausola di incompatibilità espressa: «no State [...] may establish [...] any requirement [...] which is different from, or in addition to, any requirement applicable under this chapter to the device, and [...] which relates to the safety or effectiveness of the device» (Medical Device Act § 2, 21 U.S.C. § 360k(a) (2012)).

necessario verificare se esse determinino un «direct and positive conflict»⁸⁵. Il complesso di norme derivabile dalla lettura congiunta dello FDCA e di altri regolamenti rende evidente che lo scopo del Congresso non era quello di lasciare agli Stati uno spazio così ampio da consentire loro di individuare strade alternative per l'accesso ai farmaci sperimentali.

Nonostante la giurisprudenza della Corte Suprema abbia riconosciuto la non esclusività del ruolo della FDA nella regolamentazione dei farmaci e la possibilità di una funzione complementare esercitata dai legislatori statali⁸⁶, infatti, la costruzione di un sistema che consenta di aggirare in toto i meccanismi procedurali stabiliti dalla FDA per garantire sicurezza ed efficacia dei farmaci pare indebolire o addirittura vanificare la funzione di sorveglianza che dovrebbe essere svolta dall'autorità federale e sembra dunque difficilmente compatibile con l'assetto costituzionale. Le *Right to Try laws* non sarebbero dotate della forza necessaria a modificare il regime cui i produttori di farmaci sono sottoposti e non sono dunque in grado di proteggerli dalle responsabilità che derivano loro dalle regole federali⁸⁷.

Per il momento, la FDA si è rifiutata di prendere esplicitamente posizione sui nuovi atti legislativi, anche se, in una recente dichiarazione, ha manifestato preoccupazione, pur senza riferimenti diretti, nei confronti di quei tentativi volti a minare il ruolo, ad essa conferito dal Congresso, di tutela della società da farmaci insicuri e scarsamente efficaci⁸⁸. Come è stato osservato, da un lato, le pressioni politiche potrebbero suggerire alla FDA di non esporsi e di adottare il medesimo atteggiamento mostrato nei confronti delle legislazioni statali che hanno legalizzato l'utilizzo della cannabis⁸⁹, dall'altro, una semplice esternazione della FDA sarebbe di per sé sufficiente a far desistere i produttori dall'intento di fornire terapie in via compassionevole ai sensi delle legislazioni statali⁹⁰.

6. Alcune conclusioni tra percorsi di personalizzazione della medicina e logiche di sistema del diritto

I dati riportati suffragano l'ipotesi di trovarsi di fronte a interventi normativi sostanzialmente inadeguati ad innovare efficacemente la realtà giuridica e incapaci di fornire ai pazienti riposte terapeutiche di apprezzabile portata⁹¹.

⁸⁵ Drug Amendments of 1962, Pub. L. No. 87-781, § 202, 76 Stat. 780, 793 (1962).

⁸⁶ Si veda, in particolare, il caso *Wyeth v. Levine* nel quale la Corte rileva che anche a cause delle «limited resources to monitor the 11.000 drugs on the market», la FDA si è tradizionalmente mostrata favorevole ad accettare il ruolo delle legislazioni statali «as a complementary form of drug regulation» (*Wyeth v. Levine*, 555 U.S. 555 (2009)).

⁸⁷ S. ADRIANCE, *op. cit.*, p. 153.

⁸⁸ B. DENNIS, A.E. CHA, *'Right to Try' Laws Spur Debate over Dying Patients' Access to Experimental Drugs*, in *Washington Post*, 16 maggio 2014.

⁸⁹ Di questo avviso S. ADRIANCE, *op. cit.*, p. 154. In sintesi, le posizioni adottate dalla FDA in relazione a tali legislazioni e alle *Right to Try laws* alla pagina web *FDA and Marijuana: Questions and Answers*, online: <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm421168.htm#states> (punti 9 e 10 – ultimo accesso 20 settembre 2016).

⁹⁰ C. MARTIN, *op. cit.*, p. 189.

⁹¹ Si veda il report A. BATEMAN-HOUSE, *Findings on "Right to Try" Laws*, cit., secondo cui: «[t]o date, there is no evidence that anyone in a state with a right to try law has obtained anything under that law that would have

Le questioni che fanno da sottotraccia all'intero dibattito delle *Right to Try laws* restano però di fondamentale importanza. Le esigenze di una medicina in continuo e sempre più rapido divenire pongono quotidianamente nuove e difficili sfide al diritto che deve mettere alla prova le proprie logiche tradizionali per non soccombere dinanzi allo spettro del cuore freddo della burocrazia.

In questo caso, il profilo che emerge con forza è quello di riuscire ad individuare un corretto bilanciamento fra esigenze individuali di cura cui, come si è visto, fanno da contrappeso, da un lato, il dovere del potere pubblico di tutelare soggetti in condizioni di vulnerabilità e, dall'altro, esigenze di più ampio respiro, legate ai modi di procedere della conoscenza scientifica.

I tracciati di personalizzazione seguiti dalla medicina contemporanea richiedono un adattamento e una sempre più accorta considerazione della dimensione esistenziale e individuale del singolo.

Il riconoscimento della necessità di attribuire rilevanza alla variabilità individuale è alla base del sempre più diffuso interesse per la medicina di precisione: nel dibattito, oltre alle esigenze di tarare le terapie sulla base delle specifiche capacità ricettive del singolo, voci più recenti hanno affacciato anche l'ipotesi di *trials* individuali (noti come *N-of-1 trials*)⁹². Secondo questo nuovo approccio, le informazioni ottenute da una verifica del funzionamento di una certa terapia, aggregate con altre analoghe, possono fornire dati significativi per la pratica clinica. Pur riguardando l'utilizzo di medicinali o trattamenti già approvati, questa logica propone interessanti spunti di riflessione anche per la tematica oggetto del presente contributo.

È interessante notare, infatti, che il richiamo immediato da parte di chi suggerisce possibili aperture in questo senso è a un attento e razionale *design* di questa tipologia di sperimentazioni, che evidentemente poco hanno a che condividere con la casuale logica del "tentare".

La raccolta di informazioni è, anche nell'ottica delle nuove frontiere della personalizzazione, un elemento fondamentale di una medicina che, se va per tentativi, necessariamente poi ne razionalizza le conseguenze, in funzione della costruzione di un sapere strutturato.

Questi ragionamenti rendono evidente come sia difficile, nell'ambito della tutela della salute, sciogliere quel binomio fra salute individuale e salute collettiva, ammesso che si intenda procedere avendo rispetto per quei generalissimi, ma fondamentali principi di eguaglianza e sostenibilità.

Le *Right to Try laws* negli Stati Uniti, nel pur meritevole intento di offrire nuove ed estreme possibilità di cura, rischiano, per le ragioni che si sono esposte, di far saltare quei meccanismi basilari di protezione e tutela individuale e di promozione di un progresso collettivo che le continue domande di salute dimostrano non essere rinunciabili.

been unattainable under pre-existing federal regulations. The Goldwater Institute disputes this, but it has not provided any evidence in support of its claims» (p. 4).

⁹² N.J. SCHORK, *Personalized medicine: Time for one-person trials*, in *Nature. Comment*, 29 aprile 2015.

L'aspetto positivo di esperienze come quelle descritte si può cogliere nel ruolo che le legislazioni statali – secondo la teoria degli Stati come “laboratori di democrazia”⁹³ nell’ordinamento federale – esercitano nel promuovere la discussione su punti sensibili e nel proporre soluzioni esportabili, poi, ad altri livelli⁹⁴. Non è una coincidenza che nel 2015 la FDA abbia deciso di modificare le procedure per presentare richiesta di accesso al *compassionate use program*: il nuovo *form* predisposto dall’agenzia federale (Form FDA 3926⁹⁵) dovrebbe poter essere compilato in 45 minuti e la risposta potrebbe essere data nel giro di una trentina di giorni al massimo. La FDA ha inoltre sviluppato una nuova procedura per rispondere alle “emergency application” in base alla quale richiesta e autorizzazione potrebbero passare, in una prima fase, semplicemente per via telefonica⁹⁶.

Il quadro federale pare, almeno sulla carta, sufficientemente equipaggiato per far fronte a pressanti esigenze non solo in una logica emergenziale⁹⁷, ma anche in una prospettiva sistemica di lungo periodo.

Le riflessioni proposte, tuttavia, hanno messo in luce come la forza dell’emozione esercitata dal singolo caso abbia finito per portare all’affermazione di un diritto vuoto, di una speranza cui manca la forza di diventare realtà concreta, a discapito della sicurezza individuale e della costruzione di elementi di conoscenza collettiva cui il diritto, nella formulazione delle proprie regole, difficilmente può rinunciare.

⁹³ Si tratta di una delle più celebri teorie del federalism che trova la propria sintesi nell’opinione dissidente del giudice Brandeis, espresso nel caso *New State Ice Co. v. Liebmann*, 285 U.S. 262, 311 (1932): «It is one of the happy incidents of the federal system that a single courageous State may, if its citizens choose, serve as a laboratory; and try novel social and economic experiments without risk to the rest of the country.» Per esempio, nel ripercorrere le vicende del Patient Protection and Affordable Care Act come frutto del “laboratorio” del Massachusetts, K. Madison, *Building a Better Laboratory: The Federal Role in Promoting Health System Experimentation*, in *Pepperdine Law Review*, 41, 4, 2014, pp. 765-816.

⁹⁴ S. ADRIANCE, *op. cit.*

⁹⁵ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, *Individual Patient Expanded Access Applications: Form FDA 3926; Draft Guidance for Industry*, 2015, online: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM432717.pdf> (ultimo accesso 20 settembre 2016).

⁹⁶ Y.T. YANG, B. CHEN, C. BENNET, “Right-to-Try” Legislation: Progress or Peril?, in *Journal of Clinical Oncology*, 33(24), 2015, p. 2597.

⁹⁷ In una dichiarazione resa nel corso dell’epidemia di Ebola nell’Africa occidentale, la World Health Organization (WHO) ha esplicitato che «provided certain conditions are met...it is ethical to offer unproven interventions with as yet unknown efficacy and adverse effects, as potential treatment or prevention» (WHO, *Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola virus disease (EVD)*, 12 agosto 2014, online: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-ethical-review-summary/en/> (ultimo accesso 20 settembre 2016)).