

Presidenza del Consiglio dei Ministri



**CURA DEL CASO SINGOLO E TRATTAMENTI NON
VALIDATI (C.D. “USO COMPASSIONEVOLÉ”)**

ALLEGATA UNA NOTA GIURIDICA SUL TEMA

27 febbraio 2015

INDICE

Presentazione.....	3
1. Premessa.....	5
2. Il profilo bioetico.....	9
3. Dalla parte del paziente	11
4. Dalla parte delle istituzioni	18
5. Dalla parte del medico	21
6. Conclusioni	23
Postilla	24
ALLEGATO: Nota giuridica	27

Presentazione

Il Comitato affronta con questo documento il tema dei trattamenti terapeutici non validati dalle autorità regolatorie, inserendo un ulteriore tassello nell'analisi dei diversi profili del diritto alla salute, dalla libertà di cura al consenso informato, e al rapporto medico-paziente.

In particolare, l'uso di prodotti teoricamente validabili, ma non ancora verificati nella loro efficacia e sicurezza per un uso specifico, è già stato affrontato marginalmente dal Comitato, nel 1998, in una breve "risposta" al Comitato Etico dell'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro in occasione del cosiddetto "caso Di Bella". Si trattava di una terapia alternativa per la cura dei tumori che avveniva attraverso la prescrizione di una pluralità di farmaci "off-label", cioè impiegati per indicazioni, modalità o dosaggi diversi da quelli autorizzati. L'insieme della terapia non aveva un fondamento scientifico ed era stata definita come "ricorso alla prescrizione estemporanea" dalla stessa Legge 1998/94 che il legislatore aveva emanato, sotto la pressione dell'opinione pubblica e di numerosi interventi giudiziari, per realizzare una verifica sperimentale delle sue pretese capacità terapeutiche.

A distanza di diversi anni il cosiddetto "caso Stamina" ha riproposto i medesimi problemi: inadeguatezza delle basi scientifiche, pressione dell'opinione pubblica, intervento dei giudici, misure normative estemporanee per consentire una sperimentazione controllata. A differenza del "caso Di Bella" in quest'ultima vicenda non era in discussione l'applicazione combinata di farmaci già studiati, ma addirittura l'impiego in singoli pazienti di un trattamento non ancora autorizzato e in gran parte sconosciuto.

Il presente documento trae soltanto spunto da questa vicenda, il cui percorso giudiziario non è ancora concluso al momento della stesura del presente parere. È comunque evidente che il problema della somministrazione di trattamenti non validati ad uso compassionevole ha una specifica e autonoma rilevanza bioetica per ragioni ben più complesse dei "casi" italiani, come attestano l'art. 37 della Dichiarazione di Helsinki, l'art. 83 del Regolamento CE n. 726/2004, l'art. 13 del Codice di Deontologia medica e la legislazione di diversi paesi su "trattamenti su basi individuali", "programmi ad accesso speciale", "interventi non provati nella pratica clinica", "programmi su casi difficili", "eccezioni per uso umanitario".

La prima parte del documento descrive, quindi, questo quadro generale di riferimento, per poi esaminare i singoli profili sotto tre punti di vista differenti: dalla parte del paziente, del medico e delle istituzioni. Una scelta ben precisa da parte del Comitato, che ha voluto mettere in luce la varietà delle esigenze, esperienze e – molto di frequente – tensioni che emergono in queste circostanze.

I diversi punti di osservazione, spesso non coincidenti nelle aspettative, richieste ed esigenze di tutti i soggetti coinvolti, hanno comunque consentito di delineare con precisione i confini entro i quali i cosiddetti "trattamenti compassionevoli" possono essere somministrati, senza mettere in discussione i metodi consolidati di sperimentazione clinica ma piuttosto, al contrario, avendo sempre come riferimento ed orizzonte ultimo proprio quei criteri di regolamentazione che la comunità medico-scientifica e le istituzioni pubbliche condividono a livello internazionale.

Il Comitato auspica innanzitutto che sia usata un'espressione diversa da "cure compassionevoli", per non confonderle con legittimi sentimenti di empatia nei confronti di malati gravi e incurabili. L'alternativa proposta è "trattamenti non validati a uso personale e non ripetitivo", con l'auspicio che un "*consensus conference*" internazionale possa promuoverne l'uso. L'accesso a tali trattamenti deve avere il carattere dell'eccezionalità, in assenza di terapie validate, in casi gravi di urgenza e emergenza per un paziente in pericolo di vita, e non possono mai essere un'alternativa, esplicita o surrettizia, alla sperimentazione clinica. Devono comunque avere una ragionevole e solida base scientifica: dati pubblicati su riviste internazionali di tipo peer-review, con evidenze scientifiche robuste almeno su modelli animali e possibilmente risultati di sperimentazioni cliniche di fase I. La prescrizione deve essere a carico di un *panel* di esperti, designati da istituzioni sanitarie pubbliche, in condizioni di totale trasparenza: assenza di conflitti di interesse, pubblicazione sia della composizione dei prodotti che dei risultati del trattamento, spiegazione esauriente ai pazienti sulla potenziale pericolosità di trattamenti non validati, onere dei farmaci a carico dei produttori e monitoraggio effettuato da istituzioni sanitarie pubbliche. Solo in queste condizioni i trattamenti "compassionevoli" si possono ritenere eticamente leciti e rientrano nel diritto generale alla salute.

Il parere è completato da una dettagliata nota giuridica, particolarmente utile vista la complessità e frammentarietà del quadro regolatorio di riferimento.

Il Gruppo di lavoro è stato coordinato dal prof. Salvatore Amato e dalla prof.ssa Assuntina Morresi.

Il prof. Lorenzo d'Avack ha svolto un ruolo centrale nel ripensamento di alcuni paragrafi, i più complessi e delicati, e nella rielaborazione della nota giuridica. A quest'ultima hanno contribuito anche il prof. Stefano Canestrari, il prof. Carlo Casonato e il dott. Carlo Petrini.

Il prof. Silvio Garattini ha revisionato e integrato più volte il testo, con il suo stile essenziale ed efficace e con la sua competenza scientifica.

Notazioni o interventi scritti sono pervenuti anche da: prof. Antonio Da Re, prof.ssa Paola Frati, prof.ssa Marianna Gensabella, prof. Demetrio Neri, prof. Andrea Nicolussi, prof.ssa Grazia Zuffa.

Il parere è stato approvato con 17 voti favorevoli (Amato, Battaglia, Caltagirone, Canestrari, Casonato, D'Agostino, d'Avack, Da Re, Di Segni, Garattini, Gensabella, Morresi, Nicolussi, Palazzani, Proietti, Sargiacomo, Toraldo), 2 contrari (Flamigni e Neri), nessun astenuto.

Hanno inoltre espresso il proprio parere favorevole i 3 membri consultivi (Bernasconi, Conte, Petrini).

Assenti, hanno inviato successivamente la loro adesione: prof. Bruno Dallapiccola, prof.ssa Lucetta Scaraffia, prof. Giancarlo Umani Ronchi, prof.ssa Grazia Zuffa.

I proff. Salvatore Amato e Assuntina Morresi, al fine di rafforzare la loro adesione al documento approvato, hanno inviato una postilla con ulteriori considerazioni.

1. Premessa

Sono spesso casi concreti a scrivere l'agenda bioetica di un Paese. In Italia la discussione sulla libertà di cura e sulle cosiddette cure compassionevoli ha assunto particolare rilievo a partire da fatti noti al pubblico come i casi "Di Bella" e "Stamina". In via preliminare, il Comitato Nazionale per la Bioetica (d'ora in poi CNB o Comitato) chiarisce che il presente documento, pur non potendo non tener conto di quanto è avvenuto, non intende entrare nel merito di queste specifiche vicende. Si propone, piuttosto, di prendere in esame gli aspetti bioetici relativi ai casi in oggetto, cioè libertà di cura, consenso informato e cure cosiddette compassionevoli, con l'obiettivo di individuare i problemi ed enucleare, in questo ambito particolarmente delicato, criteri e percorsi da porre all'attenzione delle istituzioni, delle professioni sanitarie e, più in generale, del dibattito pubblico.

All'interno di questo dibattito va sottolineato che la medicina, come ogni altra attività scientifica, ha un carattere essenzialmente paradigmatico (*evidence-based*) incentrato sulla verificabilità empirica (scetticismo organizzato), sulla comunicazione condivisa e comunitaria e sul disinteresse¹.

Si fonda, quindi, sul vincolo etico al rispetto di regole metodologicamente consolidate² di modo che la tutela della salute sia affidata a continue verifiche e a oggettivi riscontri clinici dei trattamenti messi a disposizione dei pazienti.

L'industrializzazione, cioè la produzione ripetitiva, e la messa in commercio generalizzata e indifferenziata, che riguarda la maggior parte dei farmaci attualmente disponibili³, sono rigidamente vincolate al rispetto di queste procedure. Collegata al profilo scientifico e a quello economico della produzione industriale e della commercializzazione è la disciplina giuridica dei brevetti che da una parte garantisce l'innovatività e la plausibilità dei prodotti utilizzati e dall'altra incide sui costi e sulle modalità di utilizzazione.

¹ *Communalism, universalism, disinterestedness, organized skepticism* sono i principi indicati da Robert K. Merton già nella seconda metà del novecento (*Teoria e struttura sociale*, Bologna, Il Mulino, 1959).

² Il CNB ha ribadito più volte questi concetti. Ad esempio nel documento su *Le medicine alternative e il problema del consenso informato* del 18 marzo 2005 si afferma significativamente che "la medicina scientifica è quella che, a partire dall'adozione del metodo sperimentale, si basa sull'insieme di quelle conoscenze relative alla struttura e alle funzioni del corpo umano che possono essere elaborate grazie all'interazione e all'integrazione di diverse discipline metodologicamente fondate, quali ad esempio la fisica, la chimica, la biologia, la psicologia e in particolare la biologia molecolare, la genetica, la fisiologia, l'anatomia, la patologia generale, la psicologia. Questa medicina, in continuo sviluppo, ha una forte base che giorno per giorno aumenta le proprie conoscenze grazie alle ricerche di innumerevoli studiosi, merita altresì di essere definita scientifica, perché capace, grazie a un dibattito pubblico che esclude di principio ogni settarismo ed ogni esoterismo, di autocorreggersi e di modificare i propri concetti e le proprie prassi con grande flessibilità, in base all'esperienza degli errori compiuti e all'elaborazione di sempre nuovi paradigmi".

³ L'art.68 del D.Lgs. 10 febbraio 2005 n. 30 consente la c.d. eccezione galenica che consente al farmacista, in maniera occasionale e per comprovate ragioni terapeutiche, di preparare e vendere per singole unità un medicinale con diverso dosaggio o con diverso eccipiente rispetto a quello messo in commercio, previa prescrizione medica (prodotto galenico magistrale) o di confezionarlo direttamente con o senza ricetta medica (prodotto galenico officinale) per un determinato paziente. Si deve, in ogni caso, trattare di principi attivi descritti nelle farmacopee dei Paesi dell'Unione Europea o contenute in medicinali di cui è autorizzato il commercio.

La maggior parte dei Paesi ha avvertito, negli ultimi anni, l'esigenza di prevedere la somministrazione di farmaci o di altri trattamenti terapeutici anche in assenza di approvazione delle autorità regolatorie attraverso varie modalità:

- trattamento *off-label*, che definisce l'impiego per indicazioni, modalità o dosaggi diversi da quelli autorizzati, ma per cui esistono solide basi scientifiche di efficacia e tollerabilità;

- trattamento compassionevole, che definisce l'impiego di un farmaco, non ancora autorizzato, per un singolo (o un gruppo di) paziente.

Non si intende, con ciò, mettere in discussione i tradizionali criteri di sperimentazione e utilizzazione dei farmaci o delle terapie, ma si consente, eccezionalmente e sulla base di una prescrizione medica, di ricorrere a metodi di cura non ancora approvati dall'autorità regolatoria quando il paziente ha una diagnosi di grave patologia, per la quale non esistono terapie validate, o quando quelle disponibili non siano risultate efficaci. Vanno ritenuti efficaci i trattamenti non soltanto quando potrebbero portare alla guarigione, ma anche quando determinano un miglioramento della qualità della vita, alleviando le sofferenze e migliorando la condizione complessiva del malato. In questi casi ci muoviamo, insomma, entro la zona grigia di un percorso scientifico di validazione iniziato, ma non ancora concluso, plausibile, ma non completamente verificato, con un rationale espresso nella letteratura di settore, ma non accertato attraverso il completamento dell'iter che conduce alla autorizzazione al commercio. Situazioni che trovano la propria giustificazione nell'apparire l'unica, anche se incerta, risorsa rimasta per tentare di salvare una vita, prolungarla o migliorarne la qualità.

Per capire la diffusione di questo fenomeno dobbiamo tenere presente l'emergere di diversi fattori. Innanzitutto, la rapida evoluzione degli sviluppi scientifici crea, alle volte, un'ineliminabile sfasatura tra il normale decorso di una corretta verifica sperimentale e l'impellenza delle attese individuali. Questa sfasatura potrebbe condizionare le scelte del medico - diviso tra la rigorosa applicazione dei protocolli consolidati e il desiderio di non sottrarre nessuna possibilità a chi soffre - e incidere sul modo con cui il paziente e i suoi familiari affrontano il rapporto con la malattia, inducendoli spesso a inseguire qualsiasi supposta promessa terapeutica, ritenuta tanto più indispensabile quanto più la medicina *evidence-based* non riesce a dare risposte⁴. Paradossalmente è proprio la fiducia in una scienza capace di porre rimedio a qualsiasi patologia ad alimentare la ricerca di una cura ad ogni costo, anche al di là dei dettami

⁴ L'*International Society for Stem Cell Research* nelle *Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells* del 3 dicembre 2008, si sofferma in particolare "about the potential physical, psychological, and financial harm to patients who pursue unproven stem cell-based «therapies» and the general lack of scientific transparency and professional accountability of those engaged in these activities". Sono, infatti, sorte in questi ultimi anni numerose società che, supportate da siti internet in cui appaiono le testimonianze entusiastiche dei pazienti, promettono cure per patologie incurabili secondo la medicina *evidence-based*. "...alcuni laboratori promettono mari e monti ai pazienti disperati e ai loro parenti, che intraprendono a volte costosi e inutili 'viaggi della speranza'. Questa è un'operazione disonesta, anche se a volte portata avanti a fin di bene, con uno scopo essenzialmente consolatorio" (E. Boncinelli, *Genetica e guarigione*, Torino, Einaudi, 2014, p. 81 versione e-book).

Su quanto sia radicato e preoccupante questo fenomeno: Christopher Th. Scott, Mindy C. DeRouen, LaVera M. Crawley, *The Language of Hope: Therapeutic Intent in Stem-Cell Clinical Trials*, in "The American Journal of Bioethics" 2010-1 (3), pp. 4 e ss.; Charles E. Murdoch, Christopher Th. Scott, *Stem Cell Tourism and the Power of Hope* in *ivi*, 2010-10 (5), pp. 16 e ss.

della scienza stessa. Negli Stati Uniti si usa un'espressione apposita, *quackery products*, che corrisponde al nostro "ciarlatano", per indicare tutte le "*unproven medications*" di largo uso, ma la cui sicurezza ed efficacia non è riconosciuta dalla FDA⁵.

Questa sfasatura grava anche le istituzioni del difficile equilibrio tra il dovere di evitare una sperimentazione occulta, impropria o illusoria e la sensibilità verso la disperazione non solo dei pazienti ma anche dei familiari, che non vogliono lasciare nulla di intentato per salvare i propri cari, o almeno alleviarne le sofferenze. Questa sfasatura rende sempre più pressante anche il problema di una seria riflessione sulla natura e i limiti deontologici dell'informazione scientifica⁶.

Non possiamo neppure trascurare di trovarci davanti a una delle tante espressioni dell'esigenza di una "medicina personalizzata" con cui attenuare, a certe condizioni e in determinate circostanze, la rigidità dei percorsi protocollari, indispensabili nella valutazione complessiva dell'efficacia di farmaci e terapie.

Non tutte le situazioni possono essere standardizzate e il rapporto tra il paziente e il medico non può essere ricondotto alla ripetitività dei casi simili.

Nessun medico può facilmente rassegnarsi all'inevitabilità di quanto è già successo, in particolare dinanzi alla differenza (o alla pretesa differenza) tra la valutazione attestata dall'opinione scientifica prevalente e i benefici rivendicati in concreto dal paziente. A nessun paziente è facile chiedere di rinunciare a inseguire anche la minima possibilità di vita o di benessere che gli venga prospettata, malgrado non sia stata al momento dimostrata l'efficacia di questa cura e non trovi neppure conferma in conoscenze scientifiche consolidate.

Inoltre, i tempi e i costi, che i percorsi regolamentati di sperimentazione richiedono per ottenere il permesso alla commercializzazione di un nuovo farmaco, fanno sì che alcune patologie, in particolare quelle rare, non siano oggetto di ricerca da parte delle case farmaceutiche. Spesso le politiche di incentivazione nei confronti dei "farmaci orfani" (v. parere CNB del 25 novembre 2011 su *Farmaci orfani per le persone affette da malattie rare*) non sono risolutive per l'insufficienza delle risorse economiche da impiegare a riguardo. Per gran parte di queste patologie, quindi, i sistemi sanitari non sono in grado di offrire percorsi di cura o anche solo di trattamenti di miglioramento della qualità della vita; a ciò si aggiunga la scarsità di esperti in grado di seguire questi malati, e il fatto che patologie di questo tipo molto spesso chiedono la compresenza di più specialisti (dal neurologo al cardiologo, al fisioterapista, al nutrizionista).

Emerge un quadro complessivo in cui spesso sono le famiglie a tirare le fila dei percorsi di cura e dei trattamenti dei propri cari, diventando esperte e competenti in moltissimi aspetti della patologia che li ha colpiti, a maggior ragione se il malato è un bambino, come purtroppo accade nella gran parte dei casi. Famiglie ovviamente motivatissime, che lottano contro il tempo in attesa di una novità da parte degli studiosi. Famiglie che molto spesso si fanno parte

⁵ W. S. Pray Ethical, *Nonprescription Medications and Self-Care. Ethical, Scientific, and Educational Concerns With Unproven Medications*, in "American Journal of Pharmaceutical Education", 70 (6) 2006, pp. 1 ss.

⁶ Ad esempio in Italia, nel caso Stamina, e prima ancora in quello Di Bella, i mezzi di comunicazione hanno avuto una grave responsabilità nell'alimentare attese e illusioni, spesso mirando più alla ricerca della sensazione che a una corretta informazione sulla qualità dei dati scientifici disponibili.

attiva nella ricerca di nuovi percorsi da sperimentare, anche grazie al *web* che consente di contattare direttamente e con più facilità sia altri pazienti che si trovano nelle stesse condizioni, sia specialisti e scienziati del settore. Famiglie che quindi chiedono con forza e con cognizione di causa di sperimentare percorsi anche solo appena intravisti o ipotizzati.

Dietro l'esigenza di allargare alcuni dei limiti normalmente previsti per la sperimentazione farmacologica e terapeutica vediamo quindi delinearci aspettative, speranze, illusioni che, nei casi estremi in cui è in gioco la vita del malato, alimentano forti tensioni.

Fino a che punto è possibile derogare ai parametri scientifici, restando dentro gli orizzonti della scienza? Fino a che punto è possibile soddisfare i desideri del paziente, senza alimentare illusioni? Con l'ottica delle istituzioni sanitarie, fino a che punto l'approccio "compassionevole" può giustificare il fatto che siano sottratti mezzi e risorse alle terapie riconosciute? Fino a che punto può essere lasciato all'insindacabile giudizio del singolo medico, eventualmente con l'avallo di un giudice, il ricorso a terapie non validate? Come comporre la divergenza tra la mancata dimostrazione di efficacia secondo le normali procedure di validazione e l'efficacia che invece il paziente afferma di riscontrare su se stesso? Quale rapporto esiste tra il diritto alla salute e la libertà di cura? L'autodeterminazione del paziente implica anche il rischio di sperimentare su di sé trattamenti di cui si ignora la nocività?⁷

La cultura bioetica tende generalmente a inquadrare l'insieme di questi problemi attraverso un'espressione ricca di echi emotivi, "uso compassionevole"⁸ dei farmaci, derivata dall'inglese *compassionate use*: una formulazione vaga e imprecisa, riservata a situazioni anche molto differenti fra

⁷ Questi interrogativi hanno trovato riscontro anche nelle dichiarazioni internazionali. L'art. 37 della Dichiarazione di Helsinki (aggiornata a ottobre 2013) prevede l'ipotesi di "Interventi non provati nella pratica clinica". Consente l'uso, sotto la responsabilità del medico e con il consenso del paziente o di un suo rappresentante legale, di "un intervento non provato", quando non esistono comprovate cure o altri interventi conosciuti non si sono dimostrati efficaci, e dopo aver ricercato l'opinione degli esperti in materia. Il medico deve essere convinto che tale farmaco possa "costituire una speranza per salvare la vita, ristabilire l'integrità fisica o alleviare le sofferenze del paziente". La norma aggiunge che "Questo intervento dovrebbe successivamente essere reso come oggetto di studio, disegnato per valutare la sua sicurezza e l'efficacia. In tutti i casi una nuova informazione deve essere registrata e quando appropriato resa pubblicamente disponibile". In una delle varie stesure della Dichiarazione universale dell'Unesco "on Bioethics and Human Rights", l'art. 16 su *Scientific and Rational Method*, dopo aver sottolineato che ogni decisione e pratica deve basarsi sulla migliore informazione scientifica disponibile, sottolineava che "(v) be considered individually, allowing for the possibility of exceptions to general rules and practices". L'articolo è stato poi soppresso dalla stesura definitiva, ma è il segno di un dibattito all'interno della comunità internazionale.

⁸ Nella letteratura internazionale troviamo anche "trattamenti su basi individuali" (*Treatment on a named-patient basis*) e "programmi ad accesso speciale" (*Special access programs*), "interventi non provati nella pratica clinica", "autorizzazioni temporanee di utilizzazione", "programmi su casi difficili", "eccezioni per uso umanitario", "uso non ripetitivo di terapie avanzate". Ciascuna di queste definizioni rispecchia una diversa possibile lettura di un fenomeno che è difficile tanto arginare quanto definire entro schemi univoci. Anche la nostra normativa utilizza una vasta gamma di varianti terminologiche che ora rispecchiano le tensioni del momento - "ricorso alla prescrizione estemporanea" (terapia Di Bella) - ora toccano i vari aspetti del fenomeno: "impiego di medicinali per indicazioni diverse da quelle autorizzate", "utilizzazione di medicinali al di fuori di sperimentazioni cliniche", "prescrizioni per indicazioni non previste dalla scheda tecnica o non ancora autorizzati al commercio". Nella nota allegata

loro⁹.

Il CNB conviene circa l'opportunità di modificare l'espressione "cure compassionevoli" e sostituirla con una più efficace e più adeguata ad esprimere il concetto di "terapia non validata", che al tempo stesso eviti di confondere questo particolare tipo di percorso terapeutico con una legittima empatia nei confronti di malati con gravi patologie ad esito infausto, spesso bambini.

Il Comitato suggerisce di utilizzare per questi casi l'espressione alternativa "trattamenti non validati ad uso personale e non ripetitivo". In questa formulazione la sottolineatura va posta sul fatto che i trattamenti non sono ancora validati, anche se si può attingere a un insieme significativo di dati desunti dalla letteratura scientifica internazionale e a ragionevoli evidenze scientifiche, tali da giustificare l'ipotesi che tali trattamenti siano validabili (ma naturalmente non vi è la certezza che ciò poi avverrà effettivamente). Poiché il CNB è consapevole della difficoltà di sostituire un'espressione sintetica e corrispondente a una traduzione letterale della definizione originale in lingua inglese "*compassionate use*", suggerisce la realizzazione di una "*consensus conference*" internazionale per riflettere su questa particolare problematica.

Proprio per la difficoltà sopra detta, e al fine di evitare equivoci, l'aggettivo "compassionevole" sarà comunque utilizzato nel resto del documento.

2. Il profilo bioetico

Anche le difficoltà terminologiche sono la conseguenza inevitabile dell'estrema varietà di situazioni di fronte alle quali ci troviamo: il diritto alla salute viene inteso in un'accezione sempre più vasta che, oltre a includere la qualità della vita, si estende alle attese e alle speranze di vita fino ad avanzare, nei casi estremi di malattie incurabili, un'esigenza di "compassione" che ricomprende tutto quanto sia possibile fare per "alleviare il pregiudizio non solo fisico ma, se si vuole, esistenziale dell'assistito"¹⁰, per riuscire almeno ad alleviare le sue condizioni, pur non potendo sperare in alcuna guarigione. Il

viene illustrato in dettaglio l'utilizzo delle cure e dei medicinali per "uso compassionevole", all'interno dell'attuale quadro giuridico di riferimento.

⁹ Alle volte si suggerisce di riservare il termine "*compassionate use*" solo all'ipotesi in cui la somministrazione di farmaci non ancora in commercio avvenga per gruppi di pazienti e sotto il controllo degli organi istituzionalmente preposti alla sperimentazione scientifica, utilizzando invece "*Treatment on a named-patient basis*" oppure "*Special access programs*" (SAPs), per descrivere la prescrizione di un farmaco *off label* oppure non ancora autorizzato al singolo paziente e sotto la responsabilità individuale delle istituzioni mediche.

¹⁰ "Da tali considerazioni deve ricavarsi il principio che il diritto alla salute ha nel nostro ordinamento una dimensione sicuramente più ampia di quanto non possa derivare dal mero diritto alla cura o alla assistenza, intesa nel senso tradizionale di accorgimenti terapeutici idonei a debellare la malattia od ad arrestarne l'evoluzione. Al contrario, il necessario riferimento alla tutela della dignità umana, consente di ritenere che le condizioni di salute oggetto della previsione costituzionale coincidano non solo con l'approntamento di mezzi destinati alla guarigione del soggetto colpito ma anche con quant'altro possa farsi per alleviare il pregiudizio non solo fisico ma, se si vuole, esistenziale dell'assistito, quantomeno in ragione di tutto ciò che manifesti concreta utilità ad alleviare la limitazione funzionale ancorché senza apprezzabili risultati in ordine al possibile regresso della malattia" (Cassazione, sez. civ. lavoro, 18 giugno 2012, n. 9969).

punto cruciale di questa collocazione della salute entro la tutela delle sfere di libertà è costituito dal problema della libertà di cura.

La libertà di cura è un aspetto del diritto alla salute, ma non è il contenuto principale di questo diritto, perché l'assistenza sanitaria esige una regolamentazione e un coordinamento delle funzioni e delle prestazioni, che non è possibile affidare integralmente alle scelte individuali. La prescrizione di un farmaco all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) implica sempre un controllo sulle sue modalità di somministrazione e una valutazione sulla giustizia nella distribuzione delle risorse. Un procedimento complesso che muove dalla vicenda individuale, ma che va ben oltre, coinvolgendo l'intera organizzazione sanitaria.

Altro è quando si prescinde dal SSN, ma la prescrizione avviene ugualmente sotto il controllo medico, come in alcune forme di "medicina alternativa", per le quali il CNB si è espresso nel parere precedentemente citato su *Le medicine alternative e il problema del consenso informato*, con riferimento alle "pratiche la cui efficacia non è stata accertata con i criteri adottati dalla medicina scientifica" (espressione vicina a quella delle cure compassionevoli, se si considera che in queste l'efficacia non è "accertata", pur essendo "accertabile"). Il CNB ha ribadito, in questo documento, il principio di carattere generale che, ferma restando la responsabilità del medico nella somministrazione di qualunque trattamento terapeutico, su richiesta espressa e consapevole del paziente e in casi particolari, sia giustificata la somministrazione di prodotti non validati scientificamente, purché non a carico del SSN, e comunque sempre come ultima risorsa o in mancanza di alternative validate e di rischi accertati per il paziente¹¹.

In generale, qualora vengano richiesti interventi non approvati nella pratica clinica, viene spesso avanzata la tesi che si tratti di un aspetto della libertà di cura, quello "rivendicativo" o "pretensivo", che esprime la rivendicazione, da parte del paziente, a ricevere un trattamento non ancora validato dalla comunità scientifica, ma del quale i dati disponibili fanno presagire la possibilità che possa trarne giovamento. In altre parole, dinanzi alla dichiarata impotenza della medicina *evidence-based*, il paziente si pone il problema se sia "libero" di cercare altrove una cura ad ogni costo, dando quindi priorità alla sua autonomia.

Altro versante della libertà di cura è quello del rifiuto dei trattamenti sanitari, che il Comitato ha affrontato in un documento precedente (*Rifiuto e rinuncia consapevole al trattamento sanitario nella relazione paziente-medico* del 24 ottobre 2008), esaminando in particolare il problema del diritto a rifiutare le cure, nella sua accezione più ampia di scegliere le modalità di cura o di non curarsi affatto, ed il ruolo del medico qualora nell'ambito della rinuncia o del rifiuto delle cure gli fosse richiesto un comportamento attivo. In quel parere il CNB sottolineava che "nell'etica medica attuale, il consenso informato ha assunto un ruolo chiave, consentendo la piena valorizzazione delle scelte

¹¹ La Cassazione (sez. lavoro, 20 maggio 4 settembre 2014, n. 18676) ha ribadito che il diritto alla salute non è suscettibile di affievolimento. Il paziente ha, quindi, un diritto ad ottenere cure tempestive e gratuite, anche se non riconosciute dal Servizio Sanitario Nazionale. Tuttavia queste prestazioni devono rispettare i principi di "appropriatezza" e di efficacia del farmaco o delle terapie, entro i parametri fissati dalle norme di legge. È necessario un attento confronto "tra i risultati positivi delle cure sanitarie e gli eventuali riflessi negativi della terapia stessa sulle condizioni di vita del paziente".

compiute dal paziente competente, sulla base del principio di autonomia”, e ribadiva che: “quando, nel caso di paziente competente in condizione di dipendenza, la rinuncia alle cure richiede, per essere soddisfatta, un comportamento attivo da parte del medico, va riconosciuto a quest’ultimo il diritto di astensione da comportamenti ritenuti contrari alle proprie concezioni etiche e professionali. A larga maggioranza il CNB ha ritenuto che il paziente abbia in ogni caso il diritto ad ottenere altrimenti la realizzazione della propria richiesta di interruzione della cura, anche in considerazione dell’eventuale e possibile astensione del medico o dell’*équipe* medica”.

Nella comprensione del problema delle cure compassionevoli qualche equivoco può sorgere proprio se si procede nella prospettiva di un’affermazione generica di libertà delle cure (o di una generica autodeterminazione terapeutica). Occorre invece tenere conto di alcune distinzioni. Ad esempio, il rifiuto di trattamenti sanitari non è fondato su un principio di libertà in senso generico, ma sulla tutela della libertà psicofisica della persona la cui dimensione corporale dev’essere rispettata. La richiesta di particolari trattamenti, invece, è la richiesta di un intervento del medico, il quale, come tale, opera secondo criteri di appropriatezza professionale e secondo coscienza. Il confine, pur controverso e problematico, fra trattamenti appropriati e non appropriati definisce l’attività medica e assume una particolarissima importanza proprio quando le cure richieste non risultano conformi agli ordinari standard medico-scientifici. Ne deriva che definire il discrimine tra cure compassionevoli ammesse e cure che non lo sono è necessario non soltanto per la sostenibilità del SSN, questione già decisiva almeno in termini di disponibilità di risorse, ma anche per l’autonomia e la responsabilità professionale di chi opera in ambito sanitario.

Diventa, quindi, cruciale il problema se, in presenza di diagnosi infausta e in assenza di terapie validate, sia per la cura che per il miglioramento di qualità della vita, il “miglior interesse” del paziente possa configurarsi in un percorso di trattamenti non validati secondo criteri condivisi dalla comunità scientifica, che quindi potrebbero anche non essere stati verificati in quanto a nocività verso il paziente stesso. Il CNB ha intenzione di analizzare questo problema attraverso tre punti di vista - dalla parte del paziente, dalla parte del medico, dalla parte delle istituzioni - per cercare di mettere in luce la varietà delle tensioni che emergono, all’interno di angolature di osservazione che non sono sempre integralmente coincidenti.

3. Dalla parte del paziente

1. Il diritto del paziente alla cura, e quindi la tutela della sua salute, è innanzitutto il diritto a trattamenti accertati attraverso rigorosi percorsi di sperimentazione secondo criteri etici e metodologici condivisi dalla comunità scientifica e disciplinati dall’ordinamento giuridico. In questo contesto il SSN svolge nell’erogazione dei farmaci e dei trattamenti sanitari un duplice ruolo di riconoscimento della conformità ai parametri di legge e di controllo sulla congruità della spesa, in relazione alle esigenze individuali e agli interessi della collettività. In questo paragrafo sarà presa in esame la liceità del comportamento del paziente, consapevole e adeguatamente informato, di sottoporsi - sotto la propria responsabilità - a un trattamento non convalidato. I

paragrafi successivi esamineranno il problema del diritto di ottenere questo trattamento dal SSN e il ruolo del medico.

La regola di base è che la somministrazione di trattamenti non validati deve costituire un'eccezione ben motivata e rigorosamente monitorata, la cui ragion d'essere sussiste solamente dinanzi a un concreto pericolo di vita imminente o a una particolare gravità della malattia, qualora non esista alcuna alternativa riconosciuta efficace, sia per la cura che per il miglioramento della qualità della vita del paziente, o per evitarne un peggioramento.

Nell'ambito delle cure compassionevoli la richiesta del paziente di utilizzare un farmaco non registrato e di sottrarsi al percorso autorizzativo stabilito dalle autorità regolatorie, è caratterizzata dal fatto che detto percorso non è completato o iniziato negli esseri umani. Si traduce quindi in una questione di tempo di attesa per i pazienti¹². Indubbiamente, in generale è sbagliato pensare di "risparmiare tempo" sostituendo il rigore dei *trials* delle procedure autorizzative con tentativi aneddotici di uso compassionevole. Peraltro, nell'ambito di queste vicende non s'intende sostituire rigorose sperimentazioni scientifiche con usi compassionevoli, ma affiancare nuovi tentativi di cura alle dovute sperimentazioni. Questi tentativi non vanno pensati "al di fuori" delle sperimentazioni scientifiche, ma "accanto" ad esse, come casi aneddotici che comunque non interferiscono con i *trials*, ma si accompagnano ad essi non usualmente ma solo in casi eccezionali e con modalità accuratamente definite.

Possiamo configurare almeno due situazioni particolari. La prima, quella in cui il paziente potrebbe avere accesso a un percorso di cura per il quale una sperimentazione sull'uomo è già iniziata, e per la quale è conclusa almeno la fase I. La seconda, quella in cui nessuna sperimentazione sugli esseri umani è iniziata.

Nel primo caso, cioè nell'evidenza di una non nocività, il paziente potrebbe avere accesso ad una "cura compassionevole". È cioè possibile che nel corso di una sperimentazione clinica il farmaco, a fronte di ben precise condizioni, venga utilizzato prima dell'approvazione come un trattamento compassionevole. Si tratterebbe di una forma di accesso anticipato, esteso ai malati in condizioni di eccezionalità da definire con precisione, che dovrebbe comunque avvenire in forma strettamente controllata, sia dalle autorità

¹² v. il caso noto come "Olio di Lorenzo", in cui sono stati i genitori a procurarsi le sostanze da somministrare al figlio e dove si evidenzia come il tempo sia vita per il paziente: *"Improvvisamente fu chiaro come il sole: correvamo su binari paralleli ma completamente diversi, come se la ricerca per la scienza fosse una cosa, mentre la nostra lotta per la vita fosse un'altra. Come se noi fossimo nel mondo reale e loro in quello delle soluzioni astratte, e i due mondi, separati da una spessa lastra di cristallo, non potessero comunicare. Proprio nei giorni del convegno Lorenzo aveva smesso definitivamente di camminare, non parlava più e aveva cominciato ad avere grossi problemi a mandare giù la saliva, che doveva essere aspirata per mezzo di un tubetto di plastica simile a quello usato dai dentisti. Continuava a ronzarmi nella testa quella frase usata da Rizzo: "Forse il trigliceride andrebbe bene, ma non saprei dove trovarlo..."". Un moto di rabbia si impadronì di me e prese la forma di una domanda dal gusto amaro: loro stavano cercando di vincere il premio Nobel mentre io stavo assistendo alla morte di mio figlio? (pp. 62, 63) Una posizione, questa, talvolta fraintesa e vista come polemica. Qualcuno mi ha accusato di voler mettere fretta al cammino della scienza; la scienza, mi dicevano, deve seguire il suo ritmo. Per me si trattava di sciocchezze. Ma ho scoperto che non è facile modificare la forma mentis che esiste da sempre nell'ambiente scientifico, spesso chiuso al mondo esterno. Noi non potevamo accettare l'idea di una ricerca che adottasse il ritmo lento a cui erano abituati gli scienziati". (A. Odone, *L'olio di Lorenzo. Una storia d'amore*, Milano, 2011, p. 91).*

competenti per il tramite dei medici curanti, che, possibilmente, mediante le associazioni dei malati. In questo modo si potrebbe avviare più facilmente un circuito virtuoso d'informazione nei confronti dell'intera comunità dei pazienti affetti dalla medesima patologia. Un accesso anticipato, ma con criteri stabiliti¹³: la finalità sarebbe quella di velocizzare a malati che non hanno alternativa l'accesso a un percorso, quando la sperimentazione ha già concluso la fase I e quindi è stata riconosciuta una tollerabilità del farmaco che ne giustifica la prosecuzione.

La situazione più problematica è senza dubbio la seconda, quella che si presenta solitamente per le malattie rare, per cui non c'è una regolare sperimentazione in corso o non è ragionevole attendersene in un futuro prossimo, perché troppo onerosa per le case farmaceutiche, considerata la scarsa numerosità dei malati. Il problema si pone quando il paziente in tale situazione richiede consapevolmente una terapia di cui non si conosce neppure l'assenza di nocività, e non è in grado di accedervi autonomamente, ma necessita dell'intervento medico.

Il caso più comune può essere, ad esempio, quello relativo alle malattie rare in cui esiste una letteratura scientifica accreditata, ma limitata ad alcuni esperimenti su animali (v. il caso già citato come "Olio di Lorenzo"); oppure, come sta avvenendo sempre più spesso con i "viaggi della speranza" per terapie cellulari, nel caso di malattie ad esito infausto: il paziente non è in grado di accedere autonomamente a questo percorso persino quando, nel trapianto autologo, fornisce egli stesso il proprio materiale biologico, perché ha bisogno dell'intervento dei tecnici di laboratorio e dei medici¹⁴.

A tale riguardo, è di grande interesse quanto accaduto nell'ambito del cosiddetto "caso Ebola", una malattia di per sé rara a cui però si aggiunge il pericolo di contagio e diffusione rapida, che la può trasformare in una epidemia a elevata mortalità, il che rende più urgente tentare di trovare una soluzione e ciò non solo nell'interesse del singolo, ma della collettività¹⁵.

In qualsiasi modo si configuri la vicenda delle "cure compassionevoli" all'interno o al di fuori di una sperimentazione, nascono interrogativi a cui non è facile dare delle risposte certe.

È lecito vietare un trattamento in nome della "sicurezza" di un paziente, quando l'unica "certezza" del paziente è quella della morte, a breve termine? E quando il rischio non è solo personale, del singolo malato, ma è in gioco la salute di intere comunità, come nel caso di patologie contagiose ad elevata mortalità? Tale divieto è lecito quando il paziente ha dato il proprio consenso, consapevole che il trattamento sia ad altissimo rischio? Fino a che punto il

¹³ Come previsto dal D.M. del 2003 con spese a carica dell'impresa produttrice del farmaco. Il Decreto limita attualmente il ricorso all'esistenza di un "pericolo di vita" e con farmaci in fase III.

¹⁴ Non entriamo nel merito della problematica specifica delle terapie avanzate, cioè dei trattamenti che implicano l'uso di materiale a base di cellule e tessuti, per cui l'EMA applica gli stessi criteri di sicurezza seguiti per prodotti farmaceutici. Si tratta di una tematica complessa che ha un ruolo importante nel caso delle "cure compassionevoli", ma che necessita di un approfondimento specifico che potrebbe essere in futuro oggetto di un parere apposito del CNB.

¹⁵ Tuttavia la diffusione del contagio non può essere sufficiente per consentire cure compassionevoli solo in queste circostanze e quindi tradursi, per questi pazienti, in un vantaggio. Se si considera il punto di vista della persona colpita da malattia rara, a elevata mortalità ma non contagiosa, il mancato pericolo di una sua diffusione priverebbe paradossalmente questi malati di opportunità che altri invece hanno nel tentare una cura.

paziente è libero di disporre del proprio corpo, quando l'alternativa è morte certa, e considerando che da tale atto non trae alcun profitto commerciale? Avrebbe senso chiamare in causa il "principio di precauzione", in relazione alle condizioni di incertezza e di rischio, quando gli eventuali eventi avversi si potrebbero manifestare quando il paziente, presumibilmente, non sarà più in vita?

Un'ipotesi da prendere in esame è quella in cui il paziente richiede consapevolmente una terapia di cui non sia stata effettuata ancora la fase I della sperimentazione clinica, ma non è in grado di accedervi autonomamente, e necessita dell'intervento medico. In questa specifica situazione, sulla base del principio di autonomia, per poter invocare il diritto alle "cure compassionevoli" si dovrebbero individuare evidenze scientifiche plurime circa la ragionevole probabilità che il prodotto possa dare un beneficio, e sul fatto che il rischio sia proporzionale all'eventuale beneficio. Tale "ragionevolezza" dovrebbe concernere il livello minimo necessario di evidenze scientifiche disponibili a riguardo, senza il quale il trattamento medesimo risulterebbe irragionevole e quindi inaccettabile. Tale livello dovrebbe definire sia il tipo di informazioni presenti in letteratura, che la qualità della letteratura scientifica stessa.

Dovrebbero essere disponibili almeno evidenze robuste e abbondanti di funzionamento da sperimentazioni condotte su animali¹⁶ e le riviste scientifiche in questione dovrebbero essere a diffusione internazionale e del tipo *peer review*, cioè i cui articoli siano sottoposti a valutazione mediante revisione di esperti di pari competenze.

Andrebbero, inoltre, esclusi con certezza conflitti di interesse da parte di chi si assume la responsabilità della prescrizione, che non dovrebbe essere un singolo medico, ma piuttosto un panel di esperti indicato dalle autorità del SSN, che in tempi brevi e comunque compatibili con la situazione del paziente che ne fa esplicita richiesta, sia in grado di esprimere il proprio parere a proposito, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili (come nel caso dell'OMS sull'epidemia di Ebola). Proprio in casi come questi, dove si tratta di patologie rare, studiate da pochi specialisti, per le quali le valutazioni di eventuali trattamenti non ancora sottoposti a trials si basano su letteratura scientifica altamente specializzata, difficilmente un singolo medico (e a maggior ragione se un generico medico curante), può essere in grado di giudicare adeguatamente la situazione.

Un esempio esplicativo potrebbe essere l'uso di farmaci non validati recentemente autorizzato in occasione della già ricordata diffusione del virus Ebola. L'eccezionalità delle circostanze ha portato l'OMS, lo scorso agosto, a valutare positivamente l'uso di trattamenti per contrastare Ebola, non validati su esseri umani ma sperimentati con successo su animali; a tale riguardo l'OMS ha parlato esplicitamente di "*compassionate use (access to an unapproved drug outside of a clinical trial)*". Un *panel* di esperti ha concluso unanimemente che "sarebbe accettabile su base etica e probatoria usare, come trattamenti potenziali o per prevenzione, terapie non registrate che hanno mostrato risultati promettenti in laboratorio e in modelli animali, ma che non sono state ancora valutate per efficacia e sicurezza negli esseri umani, purché siano soddisfatte certe condizioni. Nel formulare queste conclusioni, i componenti del *panel* sono

¹⁶ In modelli animali pertinenti, e in particolare in primati non umani, specifica per esempio lo statement dell'OMS riguardante l'Ebola.

consapevoli di allontanarsi dal sistema di regolamentazione e *governance* di terapie e interventi ben stabilito e storicamente sviluppato”¹⁷. Il documento descrive con precisione l’eccezionalità della situazione, ed elenca le considerazioni essenziali per l’uso di terapie non validate, precisando che “nella situazione eccezionale della corrente epidemia di Ebola, c’è un imperativo etico di offrire gli interventi sperimentali disponibili che hanno mostrato risultati promettenti in laboratorio e nei pertinenti modelli animali, ai pazienti e alle persone ad alto rischio di sviluppare la malattia”, purché siano rispettate le specifiche condizioni individuate dal *panel* stesso.

Il CNB non intende entrare nel merito specifico della sperimentazione suddetta, ma delle modalità di “*governance*” di questa emergenza: istituzioni pubbliche autorevoli, riconosciute dalla comunità scientifica e politica internazionale, come l’OMS, di fronte a una situazione con caratteri di eccezionalità, hanno individuato un percorso altrettanto eccezionale, al di fuori di quelli al momento regolamentati, seguendo criteri di trasparenza e appropriatezza dal punto di vista scientifico. In questo senso, il CNB si riferisce al “caso Ebola” come esempio di *governance* sanitaria, indipendentemente dagli esiti della specifica sperimentazione in atto.

Quando ricorrono questi presupposti e anticipando le future osservazioni¹⁸, il Comitato intende far propria l’ipotesi che sia possibile autorizzare trattamenti non validati (ma validabili) seguiti da personale medico specificatamente autorizzato, anche oltre i limiti attualmente previsti dal D.M. 8 maggio 2003, con tutte le cautele che saranno indicate successivamente. Nell’ambito di questi casi particolari potremmo quindi parlare del “caso Ebola”, come di una modalità di accesso all’uso compassionevole in analogia a criteri e procedure disegnati dall’OMS in questa circostanza¹⁹.

Più critico il requisito indispensabile in ogni trattamento medico del consenso informato.

Quanto può essere “informato” un consenso a un trattamento, se non se ne conoscono i presupposti scientifici, le modalità di somministrazione, i possibili effetti collaterali? Il consenso informato non è soltanto l’assenso a una determinata terapia, né un atto di volontà, in quanto tale, vincolante per il medico; esso è piuttosto, l’esito di un processo di coinvolgimento e apprendimento fondato su un’informazione che deve essere la più completa possibile. La particolare connotazione etica, deontologica e giuridica dell’informazione/comunicazione deve ricevere un’attenzione ancora maggiore, laddove interessi situazioni delicate come quelle dell’uso compassionevole. Il profilo dell’informazione configura in capo al paziente un vero e proprio diritto mentre per il medico assume le vesti di un dovere. Ne consegue l’obbligo per il medico di fornire un’informazione esaustiva, chiara e recepita e tale momento empatico deve ricevere massima attenzione laddove il profilo dell’efficacia della cura e della non dannosità risulti meno evidente. Finalità condivisa è quella di consentire al paziente di assumere una decisione informata e adeguata alla situazione e alle sue aspettative di salute, con una connotazione ampia di quest’ultima, aperta sia al momento del “*cure*” che del “*care*”. Massima trasparenza e chiarezza è richiesta al medico soprattutto se non si conoscono

¹⁷ <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ethical-considerations/en/>

¹⁸ Cfr. *ultra*, p. 24.

¹⁹ Chiaramente nel caso precedentemente illustrato di accesso anticipato la valutazione è meno problematica per via dell’accertata assenza di nocività.

possibili effetti collaterali e potenziali effetti dannosi della terapia, così da permettere al paziente di esercitare la propria autonomia, in un'ottica di bilanciamento realmente ponderato fra effetti sperati e qualità di vita residua.

Dinanzi a trattamenti non ancora adeguatamente sperimentati, il consenso informato, pur con tutti i limiti dovuti alla particolarità della situazione, può in parte essere solamente una dichiarazione di assunzione personale di rischio, considerato valido solo se espresso a seguito del confronto con medici che condividano la ragionevolezza della richiesta.

L'assenza di terapie validate non può però rendere legittimo un consenso verso una presunta cura priva di qualsiasi giustificazione razionale e fondata solo sulla volontà del paziente. Altrimenti si corre il rischio di trasformare i pazienti da vittime da soccorrere in cavie da sfruttare. E' facile passare dalla compassione all'illusione, finendo per avallare pratiche che non hanno nessuna giustificazione nel nostro ordinamento giuridico e nessun fondamento scientifico e bioetico.

2. Quando gravi patologie ad esito infausto riguardano minori, come avviene nel caso di molte malattie rare, diagnosticate su neonati o comunque su piccoli di pochi mesi o qualche anno, la problematica delle "cure compassionevoli" assume una valenza di assoluta drammaticità. I sentimenti di impotenza e la volontà di speranza contro ogni evidenza spesso vanno di pari passo, alimentandosi reciprocamente. Si è pronti a tutto davanti al dolore innocente di un proprio figlio, e non è un caso che la "vicenda Stamina" abbia assunto i toni più accesi a proposito di patologie rare di bambini in tenera età.

Ma rispondere al dolore infinito di queste circostanze con terapie illusorie e ingannevoli è la più grande crudeltà che si può infliggere a famiglie già tanto provate, ed è l'esatto contrario della "compassione".

Quanto già detto finora a proposito della problematica in oggetto si può estendere ai pazienti minori, con alcune precisazioni di merito riguardanti la prescrizione e il consenso informato. Del panel di specialisti, eventualmente chiamato a pronunciarsi sulla prescrizione o meno di "cure compassionevoli" a minori, dovrebbero obbligatoriamente far parte anche neonatologi o comunque pediatri con esperienza comprovata per la fascia di età a cui appartengono i minori coinvolti in tali trattamenti. Fra i criteri per la prescrizione è fondamentale, infatti, tenere conto dell'enorme differenza nei gradi di sviluppo fra le persone all'interno della categoria dei "minori".

Per quanto riguarda il consenso informato, a carico dei genitori o comunque dei tutori legali, come in generale avviene nell'ambito dei trattamenti sanitari, esso dovrà coinvolgere i minori proporzionalmente alla loro età, maturità e consapevolezza della situazione in cui si trovano.

È delicato, tuttavia, il problema di come dare voce al minore, senza aggiungere al trauma della malattia quello di un'informazione che più è chiara e completa, più diviene tragica. Opportunamente nel documento su *Informazione e consenso all'atto medico* del 20 giugno 1992, il Comitato dedica un'apposita sezione al "Consenso informato in pediatria", muovendo proprio dall'idea che "... è diverso il modo di pensare il consenso informato in pediatria, per le indubbie impronte che riceve dalla conoscenza e dalla percezione della realtà dei bambini e degli adolescenti, del loro sviluppo nell'ambiente, del loro modo di appartenere al mondo, del modo in cui sono i genitori ad appartenervi, e dal cogliere le loro comunicazioni verbali ed analogiche, attese, richieste e

proposte”. Chiedere, in un momento così delicato dello sviluppo, di decidere sulla propria vita può incidere profondamente sulla fiducia nella capacità dei “più grandi” di offrire aiuto e assistenza²⁰. Non avremo mai la certezza che la ricerca dell’opinione del minore non finisca, involontariamente e indirettamente, per determinare la perdita di ogni illusione, ma non avremo mai neppure la certezza opposta che, relegandolo nella dimensione dell’ignoranza e dell’incapacità, operiamo nel modo migliore per garantire il suo bene. Il successivo documento del CNB su *Bioetica con l’infanzia* del 22 gennaio 1994 ricorda, ad esempio, che “bambini con malattia cronica, validamente informati sulle caratteristiche e sui trattamenti di lunga durata, dimostrano di saper attuare e accuratamente le prescrizioni. Con bambini asmatici è stato dimostrato che un’adeguata informazione fa diminuire il numero delle visite mediche, la frequenza dell’ospedalizzazione”.

Non possiamo ignorare, quindi, la volontà del minore, ma neppure il sacrificio esistenziale che implica la perdita delle illusioni e delle speranze. Il principio di autonomia esige il riconoscimento della dignità di adulto, ma quello di beneficenza potrebbe spingere a ritardare l’ingresso nel mondo degli adulti, forzato dalla malattia e dalla sofferenza. Come individuare una corretta qualificazione biogiuridica della volontà del minore? Si potrebbe parlare di un parere obbligatorio, ma non vincolante; oppure di un’autonomia debole solo “potenzialmente decisiva”; oppure di un parere non obbligatorio *prima facie*, ma vincolante una volta assunto.

Fondamentale è, al riguardo, che il minore e i suoi familiari non siano lasciati soli. Assume particolare rilievo il ruolo dell’associazionismo, che tende ad avvicinare sia le famiglie che si fanno carico dei propri cari che i piccoli pazienti stessi. Un associazionismo che nasce dal desiderio, quando non dalla necessità, di condividere un’esperienza di dolore, ma anche competenze faticosamente e dolorosamente acquisite “sul campo”. Molto spesso è questa condivisione di esperienze comuni il miglior antidoto alla diffusione di promesse illusorie di terapie risolutive o comunque “miracolose” da un lato, e dall’altro l’occasione unica per la diffusione di buone pratiche anche “compassionevoli”.

3. In queste situazioni è stato spesso invocato il “diritto alla speranza”²¹. Ma esiste un simile diritto?

Nella sua esperienza di dolore e di sofferenza, il malato può trovare forza e sostegno nella speranza quotidiana di poter guarire o almeno di non veder peggiorata la propria condizione. Egli può riporre fiducia anche nell’avanzamento della ricerca scientifica e in sperimentazioni di nuove cure che possano risultare di beneficio alla sua salute e a quella di altri malati nelle sue stesse condizioni. In casi estremi la speranza può arrivare sino al punto di richiedere anche l’assunzione di un rischio, in forza di un atteggiamento personale positivo, di voler perseguire una possibilità che si è intravista, sulla

²⁰ “Un bambino è un essere assai più fragile di un adulto, meno in grado di rassegnarsi all’avanzare del male, più spaventato da frangenti biologici e corporei, di cui spesso non intende pienamente l’origine e il significato” (P. Cendon, *Cellule staminali somministrate ai bambini sofferenti di gravi malattie neurologiche*, in “Minorigiustizia”, 2013-2, p. 241).

²¹ Diritto richiamato in diverse sentenze nel nostro Paese in specie in occasione del caso Stamina. Negli Stati Uniti si è invocato “il diritto a tentare” (*Right to Try*). Significativamente in diversi Stati (Colorado, Louisiana, Missouri, Michigan, Arizona) sono state emanate apposite leggi su questo “diritto a tentare”, per consentire un rapido accesso ai farmaci in corso di sperimentazione, senza sottostare alle limitazioni della *Food and Drug Administration*.

base del convincimento che una soluzione può esistere, per esempio seguendo percorsi non validati né sperimentati.

Il Comitato osserva, a fronte di un tale sentimento umano e rispettabile (che tuttavia non può tradursi in un “diritto”), che l’unico modo che le istituzioni hanno di garantire la “speranza” del paziente di trovare una soluzione terapeutica è il controllo su “come” questi venga curato e su “coloro a cui si affida”.

L’uso compassionevole di un farmaco deve essere la situazione eccezionale che lascia aperta la porta alla speranza, ma che chiude ogni spazio alle facili speculazioni che si alimentano sulle illusioni²². È la stessa Corte costituzionale (n. 185/1998) a ricordare, in ordine all’autorizzazione speciale e temporanea all’uso terapeutico di farmaci fuori dalla sperimentazione, che nei casi di esigenze terapeutiche estreme, impellenti e senza risposte alternative, scaturiscono indubbiamente aspettative comprese nel contenuto minimo del diritto alla salute. Al tempo stesso essa ha invitato a distinguere tra la speranza in “qualsivoglia terapia ritenuta efficace” e la speranza terapeutica fondata su rigidi parametri oggettivi (farmaci oggetto di sperimentazione clinica e di un’autorizzazione speciale temporanea all’uso terapeutico), soggettivi (il medico ritenga sotto la sua personale responsabilità, e sulla base di elementi obbiettivi, che non esistano valide alternative terapeutiche tramite medicinali o trattamenti già validati per tali patologie) e temporali (fino al momento in cui non sia possibile disporre di dati scientificamente attendibili).

È fondamentale che i medici, come il legislatore e i giudici, nel tentativo di dar voce alle richieste di chi soffre, non perdano mai di vista che la speranza terapeutica si deve fondare su basi scientifiche attendibili.

4. Dalla parte delle istituzioni

Con l’espressione “istituzioni” va inteso tutto l’insieme di soggetti che intervengono, a vario titolo, nel processo di “governo” della somministrazione dei farmaci e che hanno la responsabilità di assicurare qualità e sicurezza dei trattamenti clinici: Servizio Sanitario Nazionale, Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, AIFA, strutture ospedaliere, comitati etici, medici e giudici.

Il regime amministrativo e giuridico di accertamento dell’efficacia di un farmaco o di un trattamento risponde a esigenze di sicurezza sociale. Esigenze poste a garanzia tanto della salute del cittadino quanto del corretto funzionamento della pubblica amministrazione. Va, inoltre, tenuto presente che la somministrazione di farmaci e terapie impone un delicato equilibrio nella destinazione delle risorse. Ne deriva la conseguenza che, dal punto di vista delle istituzioni, finché l’*iter* amministrativo che disciplina la messa in commercio non è completato, il farmaco non costituisce una valida risposta terapeutica alla malattia e quindi non rientra nel diritto alla salute.

Derogando a questo principio, l’“uso compassionevole” dei farmaci implica un diverso coinvolgimento dei vari livelli di “*governance*”. Abbiamo una sorta di

²² Come sottolinea l’*International Society for Stem Cell Research*, nelle *Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells* del 2008, bisogna tener presente la differenza tra la commercializzazione illegale di interventi con cellule staminali non adeguatamente sperimentate e i legittimi tentativi di innovazione medica al di fuori del contesto dei formali trial clinici. Invita, quindi, le autorità regolatorie dei vari paesi a prevenire lo sfruttamento della credulità dei pazienti, chiudendo le cliniche in cui si pratica questa attività fraudolenta e prendendo provvedimenti disciplinari nei confronti dei medici coinvolti.

inversione del processo decisionale che non è più diretto dall'alto, dalle decisioni assunte dalle autorità politiche e amministrative, ma muove dal basso, dall'interesse immediato e indifferibile del paziente, attestato dalla prescrizione del medico, per poi risalire agli ulteriori gradini delle istituzioni pubbliche e private: dalle case farmaceutiche che devono fornire il farmaco alle aziende ospedaliere che lo devono somministrare.

Il giudice interviene, a sua volta, quando si determina un conflitto tra i diversi livelli. Il punto delicato è costituito dall'esistenza di efficienti organi di raccordo, sia scientifici che etici, che possano garantire, in tempi rapidi e con informazioni adeguate, un corretto livello di compenetrazione tra scelte individuali e interessi generali, evitando (come nel caso del "metodo Stamina" e già prima con il caso della "terapia Di Bella") quel sistematico e costante ricorso ai giudici che ha determinato la chiusura di ogni vicenda in se stessa, senza nessuna garanzia del rispetto del principio di uguaglianza e della valutazione degli interessi generali. Il principio costituzionale della divisione dei poteri e della soggezione del giudice alla legge impone, anche dinanzi alle situazioni più drammatiche, di operare nel rispetto di parametri scientifici consolidati, senza confondere l'attesa di sollievo e la disperata ricerca di un rimedio con il diritto alla salute.

Questo duplice modo di sviluppare il processo decisionale, "dall'alto" o "dal basso", riflette la diversità delle esigenze, entrambe fondamentali nella configurazione del diritto alla salute, che sono coinvolte. La prima esigenza riguarda il controllo della serietà scientifica e della rigurosità procedurale della sperimentazione per garantire una fruizione generalizzata e standardizzata dei farmaci. Abbiamo una valutazione preventiva del rapporto benefici-costi affidata integralmente alle autorità regolatorie. La seconda esigenza riguarda il dovere di non precludere una prospettiva di sopravvivenza o di miglioramento della qualità della vita alla singola persona che soffre. In questo caso la valutazione del rapporto tra benefici e costi spetta essenzialmente al paziente e al medico curante, con effetti individuali che possono essere apprezzati solo *ex post*.

Queste due esigenze sono diverse. Non se ne può valutare una esclusivamente con i canoni dell'altra, ma non se ne può neppure attuare una, alterando la struttura dell'altra. Il compito delle istituzioni è proprio quello di cercare di renderle quanto più possibile compatibili.

Particolarmente delicato è, quindi, il ruolo dei comitati etici, richiamato dal D.M. 5 dicembre 2006 in rapporto con l'art. 6 del D.L. 211/2003 sulla sperimentazione di medicinali per uso clinico. Le sentenze emesse sul "caso Stamina", ad esempio, configurano sul ruolo dei comitati etici quattro ipotesi diverse a misura di un quadro normativo tutt'altro che chiaro:

- a) Il parere del comitato è irrilevante perché non può incidere sul rapporto medico paziente e sulla libertà di cura del paziente.
- b) E' necessario che il parere sia richiesto, ma non vincola il medico.
- c) E' necessario e vincolante, ma è sufficiente che sia stato fornito su un caso analogo.
- d) E' necessario, vincolante e deve essere espresso caso per caso.

Il CNB aveva osservato, nella Nota del 16 gennaio 1998 sulla terapia antitumorale proposta dal prof. Di Bella, che "se un comitato etico di struttura viene richiesto di un parere, che non implica una sperimentazione organica secondo le norme vigenti, bensì soltanto il giudizio di eticità o meno di una terapia inusuale od alternativa, praticata su di un singolo paziente, tale parere

del comitato del resto non vincolante perché grava su ogni singolo medico, e non è delegabile, la responsabilità professionale di decisioni di terapie innovative ed alternative, potrà essere in linea di massima favorevole a condizione che sussistano, in quel caso particolare, le condizioni di gravità da un lato, e di inutilizzabilità delle terapie consolidate dall'altro, tali da configurare un reale stato di necessità che può giustificare qualunque ragionevole tentativo terapeutico alternativo”.

Come si vede, il vuoto normativo, in questo caso, è particolarmente evidente. È necessaria una normativa organica che definisca con chiarezza il ruolo dei comitati etici e il loro rapporto, quando si tratta di trattamenti non validati ad uso personale e non ripetitivo, con l'autonomia delle scelte mediche.

Particolarmente delicato è, in questi casi, il ricorso a procedure di convocazione e decisione d'urgenza in cui è sempre più frequente la previsione regolamentare di deliberazioni *on line*, che non consentono un'adeguata discussione e un'efficace ponderazione della plausibilità del trattamento, dell'eshaustività delle informazioni scientifiche, del rapporto tra rischi e benefici.

Si pone anche il problema del diritto o meno del paziente a trattamenti non validati coperti dal SSN e al rimborso dei costi. Come è noto, in Italia il rimborso del costo dei farmaci e dei trattamenti sanitari è assicurato ai pazienti in forza di un sistema di ripartizione in diverse classi A (a carico del SSN), C (a carico del paziente) e H (di pertinenza ospedaliera), dove in genere la totale rimborsabilità è riconosciuta ai farmaci essenziali, di provata efficacia e destinati a patologie croniche. Anche la Corte costituzionale (n. 274/2014) in una decisione sul caso Stamina ha precisato che “la promozione di una sperimentazione clinica per testare l'efficacia ed escludere collaterali effetti nocivi di un nuovo farmaco non consente, di regola, di porre anticipatamente a carico di strutture pubbliche la somministrazione del farmaco medesimo: e ciò per evidenti motivi di tutela della salute, oltre che per esigenza di corretta utilizzazione e destinazione dei fondi e delle risorse a disposizioni del Servizio sanitario nazionale”. Tuttavia, il legislatore ha mitigato più volte l'oggettiva rigidità del sistema e non ha escluso a carico del SSN la somministrazione dei farmaci, esclusi dalla classe A, qualora questi risultino indispensabili per la cura di gravi patologie che implicano terapie prolungate. Ancora non si escludono a carico del SSN quei medicinali già autorizzati in altri Stati, ma non nel nostro Paese, o non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione, ovvero trattamenti *off label*, a condizione che in tutti questi casi non esista una valida alternativa terapeutica.

Si tratta di un'eccezione più volte ripresa anche dalla giurisprudenza in occasione dei diversi casi sopra ricordati²³. Tuttavia, queste prestazioni devono rispettare i principi di “appropriatezza” del farmaco o delle terapie, entro i parametri fissati dalle norme di legge, e di efficacia che richiede “necessariamente un confronto tra i risultati positivi delle cure sanitarie e gli eventuali riflessi negativi della terapia stessa sulle condizioni di vita del paziente”²⁴.

Per quanto riguarda, allora, trattamenti e farmaci “compassionevoli” non si riscontra un chiaro assetto normativo che assicuri, da un lato, al medico nell'ambito della sua discrezionalità la legittimità di prescrivere una cura non

²³ Cfr. fra le diverse: Cass. n. 1665/2000; Cass. n. 2034/2000; Cass. n. 18676/2014.

²⁴ Cass. n. 18676/20014.

validata (ma ritenuta appropriata in scienza e coscienza) e, dall'altro, l'adesione da parte dello Stato con la conseguente accettazione dei relativi costi finanziari.

Un'ipotesi che il Comitato fa propria è quella indicata precedentemente come "caso Ebola". Il SSN potrebbe consentire al paziente, anche oltre i limiti attualmente previsti dal D.M. 8 maggio 2003, di ricevere trattamenti non validati, seguiti da personale medico specificatamente autorizzato, in casi eccezionali e a condizioni ben precise: mancanza di valida alternativa terapeutica; urgenza ed emergenza che pongano il paziente in pericolo di vita o di grave patologia a rapida progressione; autorizzazioni e monitoraggio affidati a panel di esperti o comitati comunque istituzionali; pubblicazione in tempo reale di tutti i risultati.

Nel caso di un paziente ricoverato in una struttura pubblica o privata accreditata l'impiego dei medicinali dovrebbe essere a carico del SSN dal momento che la tariffa del ricovero è comprensiva del costo del trattamento farmacologico praticato (v. ex p. 32 dell'Appendice giuridica: es. L. 94/1998); tuttavia in questi casi, data anche l'onerosità dei costi, sarebbe opportuno che questi siano sopportati dal produttore del farmaco, che riceve, in ogni caso, un vantaggio per effetto delle informazioni che acquisisce.

Un aspetto delicato riguarda la situazione in cui l'eventuale reclutamento di singoli pazienti per trattamenti di tipo compassionevole, possa interferire con i protocolli dei *trials*: in questo caso, ad avviso del CNB, i risultati aneddotici debbono essere presentati distintamente rispetto ai risultati finali delle sperimentazioni cliniche autorizzate secondo procedura standard.

Al fine di evitare di ingenerare facili illusioni, di impedire di incorrere in fenomeni speculativi e di rafforzare la rete di sostegno e supporto a pazienti e familiari, il CNB ritiene che sia dovere bioetico delle pubbliche istituzioni sanitarie favorire la diffusione di una limpida informazione scientifica su siti accreditati da autorevoli organismi o istituzioni di ricerca²⁵.

5. Dalla parte del medico

Parliamo in questo paragrafo di "medico" al singolare, dando a questa parola anche il significato di "panel di esperti" nei termini precedentemente illustrati. Come si evince da quanto osservato in precedenza, il medico si trova a svolgere il ruolo più delicato, perché è tanto il rappresentante delle istituzioni e il garante della corretta applicazione dei protocolli terapeutici quanto il partecipante destinatario della sofferenza e della disperazione del paziente e dei suoi familiari avvertendo, spesso quasi con un senso di colpa, tutto il peso derivante dall'impotenza di non poter fornire un soccorso adeguato. La drammaticità della situazione potrebbe determinare una condizione, tra paziente e medico, di reciproca pressione: l'uno si attende un rimedio ad ogni costo e l'altro tende a fornirglielo in ogni modo. Diviso tra una rassegnazione difficile da accettare e una compassione difficile da realizzare, il medico ha il dovere di consigliare la miglior terapia "disponibile", ma in assenza di rimedi noti il concetto di "disponibilità" diventa vago, si estende al probabile e al possibile. Anche al supposto? Qual è la soglia oltre la quale non è ammissibile spingersi?

La risposta si dovrebbe trovare nel difficile rapporto tra il massimo beneficio sperato e il minor danno prevedibile. In questa ponderazione una parte della

²⁵ Raccomandazione già presente nel parere: *Etica, salute e nuove tecnologie dell'informazione*, 2006.

giurisprudenza ritiene che anche un miglioramento “lieve” o addirittura soltanto la speranza di un miglioramento potrebbe avere il suo peso. Dal punto di vista logico è altrettanto plausibile il ragionamento opposto: se non si è sicuri che un farmaco “faccia bene”, non si può neppure affermare che non “faccia male”; se non è prevedibile il beneficio, non è prevedibile neppure il danno.

Non è possibile pretendere di circoscrivere in maniera netta il margine di apprezzamento lasciato al medico nella valutazione di queste situazioni critiche.

Se il medico non può divenire un venditore di illusioni o una coscienza a nolo che avalla qualsiasi richiesta, non può neppure ignorare, nel preminente interesse della salute del paziente, quelle prospettive terapeutiche innovative che appaiono plausibili alla sua coscienza professionale.

Possono emergere, quindi, divergenze sia nella valutazione dell’operato del singolo medico e sia nel rapporto tra il medico che prescrive la terapia e il medico che è chiamato ad attuarla. Il CNB ricorda che, in questo caso, il medico chiamato a somministrare una terapia, prescritta da altri per motivi “compassionevoli”, ha non solo il diritto, ma anche il dovere di non praticarla, se non crede nella sua efficacia o se ritiene che possa essere addirittura pericolosa. Il diritto all’autonomia professionale e il dovere di rispettare, in scienza e coscienza, i dettami della *lex artis* prevalgono sull’eventuale esigenza di garantire la continuità terapeutica. Non si tratta di un caso di obiezione di coscienza, perché non ci troviamo di fronte a un conflitto di valori o a diverse visioni della vita, ma al rispetto di quei principi fondamentali che stanno alla base dell’attività del medico.

Anche se non può essere eliminato un margine insondabile rimesso alla valutazione personale, sono indispensabili chiare indicazioni normative che forniscano al medico, nel quadro di una ponderata valutazione del rapporto tra i profili sociali del diritto alla salute e i margini soggettivi della libertà di cura, un valido supporto nell’assunzione delle proprie responsabilità. Le recenti vicende italiane mettono in luce quanto sia difficile, all’interno di una pluralità di norme eterogenee emanate in tempi diversi e con finalità diverse, un corretto inquadramento delle tante possibili situazioni riconducibili entro il ricorso a pratiche innovative per fini “compassionevoli”. Tutto questo rende ancora più difficile e drammatica la condizione in cui il medico si trova ad operare e favorisce l’emergere di fenomeni speculativi che sfruttano la disperazione e alimentano facili illusioni. Dinanzi a situazioni così delicate, il CNB ritiene necessario prevedere modalità di giudizio che rispecchino la complessità dei casi trattati, imponendo che il trattamento terapeutico non provenga solo dal medico curante, ma riceva il supporto di qualificati specialisti nella forma di espresse autorizzazioni da appositi panel dedicati, nominati da istituzioni del SSN, e sia sottoposta all’approvazione del comitato etico, nel cui ambito di competenza origina la richiesta²⁶.

Inoltre, l’attività del medico non si concluderà con la somministrazione della cura. Egli dovrà sorvegliare lo svolgimento dell’attività terapeutica, effettuando di volta in volta le opportune valutazioni circa gli effetti che la terapia ha sul paziente. Ne consegue anche che il medico debba assicurare i requisiti della tracciabilità del prodotto e del paziente trattato e segnalato agli organismi a ciò

²⁶ Per il nostro Paese cfr art. 4, comma 2 lett. a) del Decreto Ministeriale 8 maggio 2003 recante “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione”.

deputati dallo Stato i dati clinici sull'esito e sugli eventi avversi dei trattamenti effettuati.

6. Conclusioni

La drammaticità di gravi patologie per cui non sono disponibili cure validate efficaci pone a volte i soggetti coinvolti – pazienti, istituzioni, medici – in situazioni di tensione quando non, talvolta, di reciproca contrapposizione dei diritti, doveri, speranze e aspettative di ciascuno. Alla luce delle riflessioni e delle considerazioni sopra esposte, il CNB ritiene che queste situazioni possano essere affrontate in modo più adeguato nel rispetto delle seguenti indicazioni:

1. Sarebbe auspicabile usare un'espressione diversa da "cure compassionevoli", per non confonderle con legittimi sentimenti di empatia nei confronti di malati con gravi patologie ad esito infausto, molto spesso bambini. Il CNB a tale proposito suggerisce: "trattamenti non validati ad uso personale e non ripetitivo" e auspica una "*consensus conference*" per adottare una terminologia adeguata e condivisa a livello internazionale.

2. Tali trattamenti vanno ammessi eccezionalmente, quando manca una validata alternativa terapeutica nei casi di urgenza ed emergenza che pongono il paziente in pericolo di vita o di grave patologia a rapida progressione; non possono essere un'alternativa, esplicita o surrettizia, alla sperimentazione clinica, né possono in alcun modo sostituirsi ad essa.

3. La somministrazione di tali trattamenti deve essere rivolta a una specifica indicazione e basarsi di regola su plurime ragionevoli evidenze scientifiche, e cioè: dati pubblicati su riviste di settore a diffusione internazionale, con valutazione "*peer review*", che includano almeno risultati robusti e evidenti di sperimentazione animale per quanto riguarda efficacia e tossicità e possibilmente risultati di fase I nell'uomo.

4. La prescrizione terapeutica non può provenire dal solo medico curante, ma deve ricevere l'approvazione del comitato etico nel cui ambito di competenza origina la richiesta. È necessario inoltre il supporto di qualificati specialisti delle patologie per le quali si chiede il trattamento compassionevole, preferibilmente nella forma di espresse autorizzazioni da appositi panel dedicati, designati da istituzioni sanitarie pubbliche, chiamate ad esprimersi in tempi brevi. Nel caso in cui i pazienti interessati siano minori, tali panel devono prevedere la presenza di neonatologi o pediatri con esperienza comprovata nella fascia di età interessata.

5. E' necessario evitare sia conflitti di interesse da parte di chi prescrive o somministra o autorizza il trattamento, che elementi riconducibili a possibili speculazioni di carattere economico ed industriale.

6. Non deve essere segreta la composizione dei prodotti utilizzati per i trattamenti, siano essi di sintesi o di origine biologica. Tutti i risultati, sia positivi che negativi, devono essere resi pubblici.

7. In quanto richiesta di trattamenti non validati, quella del paziente non può ovviamente essere vincolante per il medico.

8. Ai pazienti che vogliono avere accesso ad una terapia “compassionevole” vanno garantite spiegazioni esaurienti sulla potenziale pericolosità di questo tipo di trattamenti. Il paziente inoltre deve essere informato del fatto che il trattamento verrà somministrato secondo le indicazioni e le modalità approvate dal comitato etico e dal panel di esperti.

9. L'onere dei farmaci non validati deve essere di norma a carico dei produttori, mentre il relativo controllo deve fare capo alle preposte strutture e istituzioni sanitarie pubbliche.

10. Quando siano rispettati i punti sopra riportati i trattamenti “compassionevoli” sono eticamente leciti e rientrano nel diritto generale alla salute.

Postilla

Postilla a firma del Prof. Salvatore Amato e della Prof.ssa Assuntina Morresi

La speranza è un rischio da correre (G. Bernanos)

I coordinatori di un Gruppo di lavoro hanno il compito approfondire le questioni inerenti all'argomento oggetto della riflessione del CNB, di raccogliere tutte le posizioni, di preparare un testo scritto che costituirà la base del futuro documento e... di mettersi da parte. Di mettersi da parte qualora la maggioranza decida di sviluppare argomentazioni, o addirittura conclusioni, diverse da quelle che loro avevano inizialmente ipotizzato. In questo senso il parere non appartiene ai coordinatori più di quanto non appartenga a ogni componente del Comitato che, votandolo, ne ha approvato i contenuti. Il motivo di questa breve nota non sta in un dissenso rispetto a un testo che abbiamo condiviso con la grande maggioranza dei colleghi, quanto piuttosto nel fatto che due aspetti del problema delle “cure compassionevoli” non hanno avuto quell'accentuazione o quella declinazione che a noi sembrava essenziale. La nostra è, quindi, una sorta di “*concurring opinion*”, di ulteriore adesione al documento, rafforzata da qualche altra considerazione.

Il primo aspetto, il più importante, riguarda il tema della libertà di cura. Il diritto alla salute ha tante sfaccettature, ma è innegabile che la libertà di cura ne costituisca il nucleo centrale. Le lunghe citazioni non sono adatte a un documento del CNB, ma pensiamo possano trovare spazio in una “nota”, proprio per offrire un panorama il più completo possibile del dibattito in corso.

Ecco cosa scrive, ad esempio, Amedeo Santosuosso: “La libertà di cura è un diritto fondamentale di ogni individuo, se lo si intende come assenza di un obbligo di curarsi, con qualsiasi metodo, efficace o inefficace, ufficiale o alternativo. La massima espressione di questa libertà è il rifiuto totale di cure, il lasciare che la malattia segua il suo corso: questa è la base di ogni libertà e di

ogni diritto. Su questa fondamentale libertà si innesta anche la libertà di scegliere il modo in cui curarsi”²⁷.

A noi sembrava, quindi, necessario inquadrare il problema dell’uso compassionevole dei farmaci attorno al parere del CNB su *Rifiuto e rinuncia consapevole al trattamento sanitario nella relazione paziente-medico*. Non volevamo sostenere che il “caso Stamina” fosse una conseguenza del diritto a rifiutare le cure, ma riflettere sul diritto che il soggetto ha sul proprio corpo e se in questo diritto non rientri anche una tragica e sofferta facoltà di “auto-sperimentazione”. Alcuni Stati americani hanno riconosciuto, nelle situazioni estreme, l’esistenza di un “*right to try*” da far valere addirittura contro le case farmaceutiche che negavano l’utilizzazione di un farmaco non ancora validato dalla FDA.

Cogliamo allora l’occasione per ribadire alcuni concetti che, a differenza della maggioranza dei colleghi, riteniamo necessari per descrivere in modo più completo la problematica in oggetto.

Anche se il già citato parere *Rifiuto e rinuncia consapevole al trattamento sanitario nella relazione paziente-medico* non tocca esplicitamente il problema delle cure cd compassionevoli, pone tuttavia una serie di importanti premesse che incidono sulla valutazione del diritto del paziente a sottoporsi a un trattamento non validato, in assenza di alternativa. Questo documento sottolineava alcuni punti chiave: la preminenza del consenso informato “consentendo la piena valorizzazione delle scelte compiute dal paziente competente, sulla base del principio di autonomia”; il diritto “di mantenere il controllo su quel che accade al suo corpo e alla sua vita”; “il diritto di ottenere altrimenti la realizzazione della propria richiesta di interruzione della cura, anche in considerazione dell’eventuale e possibile astensione del medico o dell’équipe medica”.

Ecco allora, lo ribadiamo, la domanda che a nostro avviso è stata in parte elusa: questo diritto nel decidere cosa sia bene per sé, nel fissare i parametri della “propria” salute, implica anche una sorta di diritto all’auto-sperimentazione, ottenendo, anche senza gravare sul servizio SSN e con l’avallo di una prescrizione medica, la somministrazione di terapie innovative o addirittura prive di adeguati riscontri scientifici?

Siamo consapevoli della differenza sostanziale che esiste fra diritto a rifiutare trattamenti sanitari, che si basa sul “niente sul mio corpo senza il mio consenso”, cioè sulla “tutela della libertà psicofisica della persona la cui dimensione corporale dev’essere rispettata”, e il diritto invece a ottenerne, specie se non validati: una differenza sottolineata anche nel testo del parere sulle “cure compassionevoli”.

Accantonando questa problematica – quella di dover tracciare i confini di libertà di cura e di autonomia del paziente consapevole – ci si potrebbe trovare di fronte al seguente paradosso, ribadito anche da alcuni malati che hanno chiesto con forza l’accesso alle cure compassionevoli: una persona affetta da grave patologia ad esito infausto che decide consapevolmente di morire, sospendendo i trattamenti salvavita, oppure alimentazione e idratazione artificiale, ne avrebbe diritto, in nome della propria competenza, autonomia e consapevolezza, tanto da esigerne l’attuazione anche se il medico curante vi si opponesse, cercando altri medici. Se la stessa persona volesse tentare anche

²⁷ A. Santosuosso, *Un altro caso Di Bella?*, in “Minorigiustizia”, 2-2013, p. 250.

solo di migliorare la qualità della vita, nella certezza di una morte imminente, assumendosi consapevolmente la responsabilità del rischio di un trattamento non validato, il suo consenso, la sua competenza, autonomia e consapevolezza, insieme al convincimento di un medico, non avrebbero più validità in nome della sua “sicurezza” sanitaria, stabilita da un ente regolatorio.

Riteniamo che le cure cosiddette compassionevoli siano lecite eticamente solo all'interno del quadro rigoroso individuato dal parere che abbiamo approvato.

Al tempo stesso però non possiamo non riflettere sulle conseguenze che ne vengono per quanto riguarda libertà di cura e autonomia del paziente, che inevitabilmente ne risultano ripensate all'interno di un perimetro determinato dall'appropriatezza dei trattamenti (definita secondo criteri oggettivi e condivisi) e dall'autonomia degli esperti che si riservano l'ultima decisione in proposito.

Il secondo aspetto che riteniamo di dover integrare è quello del “diritto alla speranza”, che abbiamo affrontato nel parere perché chiamato in causa direttamente da alcune sentenze nel “caso Stamina”, oltre che presente nella letteratura di lingua inglese. Non riteniamo che alla pletora dei diritti che affollano ossessivamente testi di legge e discutibilissime sentenze si debba aggiungere anche quello alla speranza. Ma pensiamo che in un paragrafo intitolato “dalla parte del paziente”, le motivazioni di chi sostiene di avere questo diritto dovessero essere maggiormente argomentate, per evitare di cadere in un “paternalismo bioetico” a discapito della completezza della rappresentazione di tutti i fattori in gioco.

Per questo riteniamo importante sottolineare che tale richiesta nasce anche dal fatto che è indubbio che i malati attendono cure, e sperano in cure. La speranza è un atteggiamento esistenziale che comprende in sé l'attesa, nel senso letterale del “tendere a”, si configura per lo più come un “aspettare” fiducioso l'aiuto della scienza e della medicina rispettando i tempi e le regole della ricerca scientifica. Ma la speranza può tradursi anche nella motivazione all'assunzione personale di un rischio, in forza di un atteggiamento personale positivo, di un voler perseguire una possibilità che si è intravista, del convincimento del fatto che una soluzione può esistere, per esempio seguendo percorsi non validati né sperimentati.

Il “diritto alla speranza”, in quest'ottica, viene quindi a significare il diritto all'assunzione personale di un rischio in vista di una possibile soluzione positiva (dove la categoria del “possibile”, è diversa da quella di “probabile” in senso statistico: “possibile” significa che può accadere anche una sola volta, anche se non è mai successo prima, e non è ragionevole escludere che avvenga, mentre “probabile” indica una certezza misurabile e quantificabile in base a eventi accaduti o comunque prevedibili secondo modelli).

Anche in questo caso ricorriamo a una lunga citazione per sottolineare come questa visione sia ampiamente diffusa in letteratura e in dottrina, per cui il Comitato avrebbe dovuto prenderla in considerazione in ben altra maniera.

Sulle ragioni che giustificano i trattamenti compassionevoli Cendon scrive: “...appaiono dettati (per ricordare il lessico impiegato dal legislatore europeo e italiano, dai giudici, dalla dottrina, in queste materie) da considerazione di pietas, solidarietà, umiltà, spirito caritatevole, mancanza di alternative,

disponibilità congetturale, misericordia, realismo terapeutico, pragmatismo comparativo, umana comprensione, in relazione al caso singolo”²⁸.

Riteniamo che l’espressione “diritto alla speranza” nasca da questa posizione, e non da un sentimento rispettabile ma – sottinteso – del tutto irrazionale e immotivato; ed è a questa posizione per intero che si deve far fronte, e rispondere, senza censure. Per questo condividiamo la felice definizione di speranza data da G. Bernanos “la speranza è un rischio da correre”, nel quadro di ragionevolezza individuato dal parere approvato, al di fuori del quale non di speranza si tratterebbe, ma di crudele illusione.

ALLEGATO:

NOTA GIURIDICA

1. In Italia, il quadro giuridico si fonda sull’art. 32 della Costituzione che garantisce la salute come «fondamentale diritto dell’individuo e interesse della collettività». Tale diritto, peraltro, si articola in una pluralità di posizioni, caratterizzate da contenuti e intensità di tutela differenti.

La somministrazione dei nuovi farmaci e la loro messa in commercio costituiscono un aspetto fondamentale di questo diritto. Sono, quindi, sottoposti ad una regolamentazione che stabilisce l’obbligo di una preliminare autorizzazione ministeriale. I trattamenti e le cure rientranti in questa categoria e che vengono regolarmente erogati hanno superato tutte le fasi di sperimentazione e ottenuto l’approvazione da parte della comunità scientifica circa la loro non nocività e efficacia. Nell’ambito dei farmaci validati quelli che rientrano all’interno della categoria dei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) vanno garantiti su tutto il territorio nazionale in condizioni di uguaglianza per tutte le persone (cittadini e non cittadini) e in maniera gratuita o compartecipata, dietro cioè pagamento di un ticket (L. 537/1993).

Pertanto, la fattispecie delle c.d. cure compassionevoli non rientra nella prassi terapeutica in via generale regolamentata. Sussistono, tuttavia, delle eccezioni alle ordinarie forme istituzionali di somministrazione di farmaci o altri trattamenti terapeutici sperimentati.

Innanzitutto va menzionato, anche se datato, il D.L. 178/1991 che, inteso a stabilire gli ambiti della normativa *de qua*, prevedeva alcune situazioni di esonero: al comma 7, lett. b) attribuisce al medico la facoltà di richiedere

²⁸ P. Cendon, *Cellule staminali somministrate ai bambini sofferenti di gravi malattie neurologiche*, in “Minorigiustizia”, 2-2013, p. 236.

all'impresa nazionale o estera la produzione di medicinali da somministrare sotto la propria responsabilità al paziente prima dell'approvazione regolatoria e per una durata non superiore ai trenta giorni. La norma risulta comunque vaga in quanto non si esplicitano le condizioni per le quali il medico sia autorizzato a richiedere un trattamento fuori dalle regole, con ciò marcando un forte potere discrezionale del medico nel valutare la cura più appropriata per il paziente, compresa anche quella compassionevole.

Una normativa più dettagliata in merito alle cure compassionevoli e alla rimborsabilità da parte del SSN è deducibile dalla Legge 23 dicembre 1996 n. 648 (frutto di conversione del D.L. n. 536/1996). Ai sensi dell'art. 1, comma 4 della legge, qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale: a) i medicinali innovativi in commercio in altri Stati, ma non sul territorio nazionale; b) i medicinali non ancora autorizzati, ma sottoposti a sperimentazione clinica; c) i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata; tutti inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione Unica del Farmaco conformemente alle procedure e criteri adottati dalla stessa.

Al riguardo, tuttavia, è stata precisata la limitata applicazione della disciplina. La Commissione Unica del Farmaco ha osservato che «esula dal campo di applicazione della normativa citata il trattamento limitato a singoli pazienti, a seguito della valutazione delle loro specifiche condizioni cliniche, con specialità medicinali registrate per altre indicazioni terapeutiche. In simili ipotesi, inquadrabili nella fattispecie disciplinata dall'art. 3, comma 2, del Decreto-Legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, nella Legge 8 aprile 1998, n. 94, gli oneri sono posti a carico del paziente ai sensi del comma 4 del medesimo articolo. Resta fermo che, l'impiego del medicinale a favore di un paziente ricoverato in una struttura pubblica o privata accreditata è a carico del Servizio Sanitario Nazionale, dal momento che la tariffa di ricovero è comprensiva del costo del trattamento farmacologico praticato»²⁹.

Ha rilievo anche la normativa concernente l'utilizzo di medicinali *off-label*, le cui disposizioni, oltre che nella Legge 1996 n. 648, sono principalmente contenute nella Legge 8 aprile 1998, n. 94 (Legge di conversione del D.L. 17 febbraio 1998 n. 23).

Per utilizzo di medicinali *off-label* deve intendersi, ai fini della sopracitata normativa, l'impiego di farmaci: a) per indicazioni terapeutiche diverse rispetto a quelle contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio; b) a dosaggi differenti rispetto a quelli contenuti nella scheda del medicinale; c) nei confronti di soggetti ricompresi in fasce d'età differenti rispetto a quelle cui vengono comunemente prescritti.

Se in linea generale, il medico, nel prescrivere una specialità medicinale, deve attenersi alle indicazioni terapeutiche ed alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della sanità, la Legge n. 94 del 1998 apporta una serie di eccezioni a tale principio, conferendo al medico margini di autonomia accompagnati da una corrispondente responsabilità individuale. Nell'esercitare tale autonomia, il professionista dovrà infatti sempre riferirsi ad una serie di criteri riconducibili alla

²⁹ Si tratta del comunicato 4-7-2002 sull'ambito di applicazione dell'art. 1, comma 4, del D.L. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla L. 23 dicembre 1996, n. 648.

correttezza e adeguatezza del suo agire professionale. In particolare, il medico potrà legittimamente prescrivere un farmaco *off-label* solo in presenza di tre requisiti concorrenti: 1) impossibilità di trattare efficacemente il paziente “*in-label*”; 2) ottenimento del consenso informato del paziente; 3) conformità dell’impiego *off-label* rispetto a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate, anche a livello internazionale³⁰.

In proposito, deve ricordarsi che il Codice di Deontologia medica, nella sua più recente versione (2014), indica condizioni parzialmente equivalenti: il medico può prescrivere farmaci per indicazioni o a dosaggi non previsti dalla scheda tecnica, se la loro tollerabilità ed efficacia è scientificamente fondata e i rischi sono proporzionati ai benefici attesi; in tali casi motiva l’attività, acquisisce il consenso informato scritto del paziente e valuta nel tempo gli effetti³¹.

L’“uso compassionevole” trova riscontro nel D.M. 8 maggio 2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”. Esso prevede infatti la possibilità di utilizzo di un medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico autorizzato o regolarmente importato, che sia sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all’estero, per un uso al fuori della sperimentazione, nel caso in cui non esista una valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita. Ai sensi dell’art. 2 della normativa occorre comunque che siano rispettate due condizioni: a) che il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase terza o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase seconda; b) che i dati disponibili delle sperimentazioni di cui alla lettera precedente siano sufficienti a formulare un giudizio favorevole sull’efficacia e tollerabilità del farmaco. Nel momento in cui tali requisiti siano rispettati, è inoltre previsto che la casa farmaceutica produttrice provveda gratuitamente alla fornitura del medicinale, (comma 3 dell’art. 4 del D.M.). Il medicinale può quindi essere richiesto: a) dal medico per uso nominale su singolo paziente non trattato nell’ambito di studi clinici (uso compassionevole individuale); b) da più medici; c) da medici o gruppi collaborativi, per pazienti che abbiano partecipato ad una sperimentazione clinica che ha mostrato un profilo di efficacia e tollerabilità tale da configurare la necessità, per gli stessi pazienti, di fruire con la massima tempestività dei suoi risultati (uso compassionevole di gruppo).

L’impresa produttrice può fornire il medicinale sulla base di un protocollo su cui siano documentati, tra l’altro, la motivazione clinica della richiesta, i dati

³⁰ L’art. 3 co. 2° della L. 94/1998 stabilisce che «il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un’indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell’applicazione dell’art. 1, co. 4° del D.L. 21 ottobre 1996 n. 536, convertito nella L. 23 dicembre 1996 n. 648, qualora il medico ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quell’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».

³¹ Il settimo comma dell’art. 1 del CDM del 2014 detta: «Il medico può prescrivere farmaci non ancora registrati o non autorizzati al commercio oppure per indicazioni o a dosaggi non previsti dalla scheda tecnica, se la loro tollerabilità ed efficacia è scientificamente fondata e i rischi sono proporzionati ai benefici attesi; in tali casi motiva l’attività, acquisisce il consenso informato scritto del paziente e valuta nel tempo gli effetti».

relativi all'efficacia e tollerabilità, le modalità di informazione e il consenso del paziente. Tale protocollo dovrà inoltre essere sottoposto da parte del medico (che se ne assume comunque la responsabilità) all'approvazione del comitato etico competente, il quale può operare anche mediante procedura d'urgenza, nonché trasmesso all'Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica dell'Agenzia Italiana del Farmaco che, se del caso, può formulare un giudizio sospensivo sulla procedura o sull'uso. La fornitura del materiale da parte dell'impresa produttrice è subordinata al parere favorevole del comitato etico.

Una forma di responsabilità dovuta alla violazione del protocollo viene prevista dall'art. 22 del D.L. 211/2003, in attuazione della direttiva 2001/20/CE, il quale però si limita a prevedere una responsabilità amministrativa di carattere pecuniario.

Prendendo in considerazione specificamente i medicinali per terapia avanzata, occorre poi fare riferimento al decreto "Turco-Fazio" (D.M. 5 dicembre 2006): *Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali*, a cui fanno seguito i decreti di proroga del 18 dicembre 2007 e 24 dicembre 2008.

Ai sensi di tale normativa, i medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica sono utilizzabili su singoli pazienti ad alcune condizioni, date dalla mancanza di valide alternative terapeutiche, in presenza di requisiti di urgenza ed emergenza a fronte dei quali il paziente si trovi in pericolo di vita o danno alla salute, nonché nel caso di gravi patologie a rapida progressione (art. 1 co. 4). Anche in questo caso, il medico prescrive tale terapia sotto la propria diretta responsabilità, mentre, per quanto attiene la qualità del medicinale, la responsabilità è posta a carico del direttore del laboratorio di produzione dello stesso. La prescrizione di tali medicinali e terapie può avvenire solo nel caso in cui: 1) siano disponibili dati scientifici atti a giustificarne l'uso (pubblicati su riviste internazionali accreditate); 2) sia stato acquisito il consenso informato del paziente; 3) sia stato acquisito il parere favorevole del comitato etico in riferimento al rapporto tra benefici ipotizzabili e rischi prevedibili, rapportati alle condizioni del paziente; 4) nel caso in cui il medicinale sia stato prodotto da laboratori in possesso dei requisiti di cui all'art. 2 e comunque nel rispetto dei requisiti di qualità farmaceutica approvati dalle autorità competenti, mentre, qualora il medicinale non sia stato sperimentato in Italia, dovrà essere assicurato il rispetto dei requisiti di qualità farmaceutica approvati dall'Istituto Superiore della Sanità; 5) il trattamento deve essere eseguito in istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, o in struttura pubblica equiparata.

Dal 2009 è entrato in vigore il D.L. 219/2006 (che attua le direttive 2001/83/CE e 2003/04/CE) che regola medicinali per terapie avanzate impiegati in singoli pazienti. All'art. 3 paragrafo 1, f-bis³² stabilisce che tale terapia debba essere preparata in scala non industriale e che debba essere somministrata in un ospedale, solo per un determinato paziente e sotto la responsabilità di un medico. Questo regime "*custom made*", definito "*hospital exemption*" all'articolo 28 del Regolamento CE 1394/2007, rappresenta anche in Italia una deroga all'obbligo di immissione in commercio del prodotto. Inoltre,

³² Lett. f-bis introdotta nel D.L. 219/2006 tramite il comma 1 dell'art. 34 della L. 88/2009 (*Legge comunitaria*). Ulteriormente modificata con il D.L. 4 marzo 2014, n. 42 (Attuazione dell'art. 1, paragrafi 1, 5 e 12 della Direttiva 2012/26/U.E. che modifica la Direttiva 2001/83/CE, per quanto riguarda la farmacovigilanza).

il trattamento non rientra nell'ambito di una sperimentazione clinica ai sensi del D.L. 211/2003.

L'Italia ha implementato quanto indicato dal suddetto Regolamento CE 1394/2007 senza ulteriori precisazioni, se non specificando che la preparazione dei prodotti in regime di "hospital exemption" deve essere autorizzata da AIFA.

Inizialmente i criteri per l'autorizzazione di legge al loro impiego sono stati stabiliti successivamente con il decreto firmato il 16 gennaio 2015 (del quale si dirà in seguito).

Il D.L. 25 marzo 2013, n. 24 (*Disposizioni in materia sanitaria*), convertito nella Legge 23 maggio 2013, n. 57³³, ha consentito, anche in seguito ad alcune sentenze favorevoli in questo senso, il trattamento Stamina, inteso come cura compassionevole, solo nei casi in cui il trattamento fosse già iniziato (art. 2).

Una disposizione che ha sollevato la questione d'illegittimità costituzionale, in riferimento agli artt. 2, 3 e 32 della Costituzione sui diritti inviolabili, il diritto alla salute e la pari dignità di tutti i cittadini, dal Tribunale ordinario di Taranto, nell'ambito della causa intentata da un paziente che chiedeva di poter essere sottoposto alla cura per la prima volta. La Corte costituzionale, con la sentenza 274/2014 del 5 dicembre 2014, ha dichiarato non fondata la questione di legittimità costituzionale dell'art. 2. Secondo la Corte, le "decisioni sul merito delle scelte terapeutiche, in relazione alla loro appropriatezza, non potrebbero nascere da valutazioni di pura discrezionalità politica del legislatore, bensì dovrebbero prevedere l'elaborazione di indirizzi fondati sulla verifica dello stato delle conoscenze scientifiche e delle evidenze sperimentali acquisite, tramite istituzioni e organismi – di norma nazionali e sovra-nazionali – a ciò deputati, dato l'essenziale rilievo che a questi fini rivestono gli organi tecnico-scientifici".

Inoltre, secondo la Corte, la promozione di una sperimentazione clinica di un nuovo farmaco non consente, di regola, di porre anticipatamente a carico di strutture pubbliche la somministrazione del farmaco medesimo: e ciò per evidenti motivi di tutela della salute, oltre che per esigenze di corretta utilizzazione e destinazione dei fondi e delle risorse a disposizione del Servizio sanitario nazionale. La Corte ha tuttavia osservato che nel caso in esame il legislatore del 2013, nel dare corso ad una sperimentazione concernente l'impiego di medicinali per terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali, sebbene abbia parzialmente derogato ai principi di cui sopra, lo ha fatto intervenendo nella particolare situazione fattuale che vedeva, in concreto, già avviati trattamenti con cellule staminali per iniziativa di vari giudici che, in via cautelare, avevano ordinato a strutture pubbliche di effettuarli.

Per effetto del più recente D.L. n. 36 del 2014 (convertito nella Legge n. 79 del 2014) è stata apportata una modifica alla Legge n. 648 del 1996 con l'aggiunta nel Cap. II (Impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio Sanitario Nazionale) all'art. 3 del comma 1-4-bis che consente l'erogazione di medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata a carico del SSN, anche qualora sussista un'altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati. Anche in tal caso, previa autorizzazione dell'AIFA, tali medicinali vanno inseriti in apposito elenco, e possono essere utilizzati purché il loro impiego sia noto e conforme a ricerche

³³ Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24, recante disposizioni urgenti in materia sanitaria.

condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale ed internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

Il 16 gennaio 2015 è stato firmato il D.M. "Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva" limitatamente ai medicinali per terapie avanzate preparate su base non ripetitiva. Il decreto prevede in particolare che: la produzione e l'utilizzazione sia autorizzata dall'AIFA; il produttore rispetti la normativa in materia di qualità e sicurezza, nonché di tracciabilità del prodotto e del paziente trattato e di farmacovigilanza; l'utilizzo possa avvenire soltanto in un ospedale pubblico, clinica universitaria o istituto di ricovero e cura a carattere scientifico, su singoli pazienti, in mancanza di una valida alternativa terapeutica, nei casi di urgenza e di emergenza che pongono gli stessi in pericolo di vita o di grave danno alla salute; l'utilizzo avvenga sotto la responsabilità professionale del medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale, per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente, dopo il rilascio del consenso informato e l'approvazione del comitato etico; gli esiti siano valutati dall'AIFA e dall'Istituto Superiore di Sanità. Il decreto prevede che l'AIFA valuti la domanda di autorizzazione alla produzione entro 60 giorni e la domanda di autorizzazione all'utilizzo entro 30 giorni.

2. Anche per quanto riguarda l'uso compassionevole dei medicinali, va ricordato il rilevante ruolo assunto dal Codice di deontologia medica (2014). In termini generali, tale testo individua per il medico i doveri relativi alla tutela della vita e della salute psico-fisica, al trattamento del dolore e al sollievo della sofferenza, nel rispetto della libertà e della dignità della persona e senza alcuna discriminazione (art. 3). Principio cardine della relazione terapeutica, avente un ruolo chiave, è il consenso informato, che permette di costituire una vera e propria alleanza tra medico e paziente; esso è la condizione per la più completa valorizzazione dell'autodeterminazione e libertà della persona in relazione alle scelte che concernono la salute. La prescrizione di un trattamento terapeutico o medicinale è di esclusiva competenza del medico, che interviene sotto la sua diretta responsabilità a seguito di una diagnosi circostanziata. Essa, pur rapportata al caso concreto, deve tenere conto delle risultanze scientifiche disponibili, tenuto conto delle linee guida accreditate da fonti autorevoli e indipendenti. Il medico deve quindi fondare al sua attività sul rispetto dei principi di efficacia clinica, di sicurezza e di appropriatezza, monitorando l'efficacia del trattamento sul singolo paziente.

Su queste basi, l'ultima versione del Codice di deontologia medica presenta alcune disposizioni che possono avere una specifica applicazione in tema di cure compassionevoli. Gli ultimi commi dell'art. 13, così, dispongono anzitutto che il medico «può prescrivere farmaci non ancora registrati o non autorizzati al commercio se la loro tollerabilità ed efficacia è scientificamente fondata e i rischi sono proporzionati ai benefici attesi; in tali casi motiva l'attività, acquisisce il consenso informato scritto del paziente e valuta nel tempo gli effetti». Sotto la sua diretta responsabilità, inoltre, il medico può prescrivere «farmaci che abbiano superato esclusivamente le fasi di sperimentazione relative alla sicurezza e alla tollerabilità, nel rigoroso rispetto dell'ordinamento». Ancora, si precisa che il professionista «non acconsente alla richiesta di una prescrizione da parte dell'assistito al solo scopo di compiacerlo» e non adotta né diffonde «pratiche diagnostiche o terapeutiche delle quali non è resa disponibile idonea

documentazione scientifica e clinica valutabile dalla comunità professionale e dall'Autorità competente». Sulla stessa linea, il medico «non deve adottare né diffondere terapie segrete». In riferimento alle cure non convenzionali, in quanto applicabili nel contesto delle cure compassionevoli, l'art. 15 dello stesso Codice aggiunge che il medico «non deve sottrarre la persona assistita a trattamenti scientificamente fondati e di comprovata efficacia».

L'agire che si mantenga entro il quadro appena delineato sarà quindi lecito, e rientrante nella sfera di autonomia e responsabilità riconosciuta al medico nell'ambito della propria competenza professionale.

3. Per quanto attiene al c.d. uso compassionevole di medicinali nel contesto internazionale va considerata la dichiarazione di Helsinki che, seppur di natura non strettamente giuridica né vincolante (essendo stata adottata dalla Associazione Medica Mondiale), è negli anni giunta a costituire un modello di riferimento imprescindibile per tutta la professione medica. L'art. 37 della dichiarazione consente un intervento non provato, sotto la responsabilità del medico e con il consenso informato del paziente, quando non esistano altre cure o gli interventi conosciuti si siano dimostrati inefficaci e dopo aver ricercato l'opinione di esperti in materia³⁴.

Nel contesto europeo per quanto riguarda l'uso compassionevole per singoli pazienti che non abbiano partecipato al *trial* clinico relativo al medicinale in questione (uso compassionevole individuale), la Direttiva 2001/83/CE (del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, e attuata, in Italia, con il D.Lgs. 219/2006) prevede all'art. 5 che uno Stato membro UE, conformemente alla sua legislazione e per rispondere ad esigenze speciali, possa fornire medicinali non ancora in commercio per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata ("*a bona fide unsolicited order*", nella versione originale). Tali medicinali devono essere elaborati conformemente alle prescrizioni di un medico autorizzato e destinati ai suoi malati sotto la sua personale e diretta responsabilità. Anche in questo, oltre all'assunzione personale di responsabilità del singolo professionista, il rinvio alle legislazioni statali implica la necessaria presenza di letteratura scientifica relativa all'efficacia e all'esclusione della tossicità del prodotto.

L'espressione "uso compassionevole" si rintraccia nell'art. 83 del Regolamento CE n. 726/2004, che autorizza i singoli Stati a derogare alle norme comunitarie per la messa in commercio di farmaci nell'ipotesi in cui un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica, gravemente invalidante o potenzialmente letale, non possa essere curato in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato.

Gli obiettivi dell'art. 83 sono:

³⁴ Art. 37. Interventi non provati nella pratica clinica: «Nel trattamento di un singolo paziente, quando non esistono comprovate cure o altri interventi conosciuti non si sono dimostrati efficaci, dopo aver ricercato l'opinione degli esperti in materia, il medico con il consenso del paziente o di un suo legale rappresentante, può usare un intervento non provato se secondo il suo giudizio tale farmaco può costituire una speranza per salvare la vita, ristabilire l'integrità fisica o alleviare le sofferenze del paziente. Questo intervento dovrebbe successivamente essere reso come oggetto di studio, disegnato per valutare la sua sicurezza e l'efficacia. In tutti i casi una nuova informazione deve essere registrata e quando appropriato resa pubblicamente disponibile».

- facilitare e favorire l'accesso all'uso compassionevole per pazienti nell'Unione Europea;
- favorire un approccio comune per quanto riguarda le condizioni di uso, le condizioni di distribuzione e i pazienti destinatari dell'uso compassionevole;
- aumentare la trasparenza tra gli Stati Membri in merito alla disponibilità di trattamenti.

Fra le condizioni previste³⁵, oltre all'esclusivo riferimento al «gruppo di pazienti che hanno già partecipato al trial clinico relativo al medicinale» (uso compassionevole di gruppo), quella secondo cui il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o comunque essere sottoposto a sperimentazione clinica³⁶.

Detto Regolamento CE n. 726/2004 è stato modificato dal Regolamento CE n. 1394/2007. Quest'ultimo introduce per la prima volta la definizione di «terapie avanzate», includendo oltre la terapia genica e la terapia cellulare somatica, anche i prodotti di ingegneria tissutale. Le principali innovazioni introdotte dal Regolamento riguardano: l'istituzione di un comitato di esperti (Committee for Advanced Therapies) nell'ambito dell'European Medicines Agency (EMA); l'adozione di nuovi requisiti di qualità, di sicurezza e per la tracciabilità della donazione, dell'approvvigionamento e del controllo; l'adozione di nuovi iter regolatori per la classificazione e la certificazione; il sostegno alle piccole e medie imprese con incentivi per favorire l'imprenditorialità.

Inoltre, il Regolamento stabilisce che ogni Stato membro debba normare la produzione e l'impiego delle terapie avanzate destinate a singoli pazienti, trattati in strutture pubbliche nazionali, e quindi non finalizzate all'immissione sul mercato e alla commercializzazione.

³⁵ Le condizioni sono ulteriormente dettagliate nel documento «Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) no 726/2004. Doc. Ref. EMEA/27170/2006» dell'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), ora denominata European Medicines Agency (EMA).

³⁶ L'art. 83 del Regolamento detta: «=1. In deroga all'articolo 6 della direttiva 2001/83/CE, gli Stati membri possono mettere a disposizione, per uso compassionevole, un medicinale per uso umano appartenente alle categorie di cui all'articolo 3, paragrafi 1 e 2 del presente Regolamento. =2. Ai fini del presente articolo, per uso compassionevole si intende la messa a disposizione, per motivi umanitari, di un medicinale appartenente alle categorie di cui all'articolo 3, paragrafi 1 e 2, ad un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato. Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 6 del presente Regolamento o essere sottoposto a sperimentazione clinica. =3. Qualora uno Stato membro si avvalga della possibilità prevista al paragrafo 1 lo notifica all'agenzia [agenzia europea di valutazione dei medicinali]».